**Общая характеристика внутриутробных инфекций**

Очень часто в практике для обозначения одной и той же клинической ситуации, связанной с внутриутробным проникновением к плоду микроорганизмов, врачами акушерами- гинекологами и неонатологами используются различные термины (внутриутробная инфекция, внутриутробное инфицирование, пренатальная инфекция), что вносит определенную путаницу.

В первую очередь следует отметить различия между такими понятиями, как “внутриутробное инфицирование” и “ внутриутробная инфекция ”.

Термин “инфицирование” выражает лишь проникновение возбудителя в макроорганизм и не сопровождается клиническими проявлениями, что, возможно, объясняется мобилизацией иммунитета и защитных механизмов в системе мать-плацента-плод.

Таким образом, термин “инфицирование” отражает лишь временной фактор инфекционного заражения. Этот термин используется тогда, когда у новорожденного нет клинических проявлений инфекционного заболевания, но анамнез свидетельствует о его высокой вероятности и подчеркивает риск реализации инфекционного воспалительного процесса.

Внутриутробное инфицирование свидетельствует только о факте инфекционного заражения плода в период внутриутробного развития или во время родов.

В том случае, когда плод инфицируется от матери в анте- или интранатальном периоде и когда имеется установленный факт внутриутробного проникновения к плоду микроорганизмов, при котором в организме плода и новорожденного произошли характерные для инфекционной болезни патофизиологические изменения, выявляемые вскоре после рождения используется термин «внутриутробная инфекция».

Внутриутробные инфекции - инфекционные заболевания, при которых инфицирование плода произошло в анте- или интранатальный период при наличие убедительных результатов лабораторного обследования

В научной литературе существует термин «врожденная инфекция». Данный термин применяется в тех случаях, когда к моменту рождения ребенка имеются клинические признаки внутриутробной инфекции.

Врожденная инфекция: инфекционное заболевание, при котором инфицирование и клиническая манифестация болезни произошли внутриутробно

**Особенность инфекционного процесса у плода**

С общебиологических позиций, под инфекцией понимают любое проникновение и размножение во внутренней среде макроорганизма микроорганизмов (вирусы, бактерии, простейшие и др.). Это проникновение приводит к комплексу иммунологических, биохимических и иных реакций, из которых складывается инфекционный процесс.

Результатом инфекционного процесса может явиться: ликвидация инфекции, латентная инфекция или инфекционная болезнь. У взрослого человека и ребенка старшего возраста, благодаря высокой эффективности иммунного ответа, значительно чаще наблюдается абортивное или латентное течение инфекции. Чем младше ребенок, тем чаще развивается инфекционная болезнь. Наиболее уязвимыми являются плод и новорожденный. Источником инфекции для плода всегда является мать.

Своеобразием реакций организма плода и новорожденного ребенка на инфекцию является преобладание неспецифических изменений над специфическими, а также генерализованный характер воспаления. Чем меньше гестационный возраст, тем более выражена альтерация тканей. В связи с этим, основным клиническим проявлением инфекций плода, возникших на ранних сроках беременности, являются пороки развития. По мере увеличения срока беременности в клинической картине инфекционного заболевания плода начинают преобладать симптомы классического системного воспаления, обусловленные выраженной пролиферацией и экссудацией.

В зависимости от сроков гестации, когда произошло инфицирование, различают инфекционные бластопатии, эмбриопатии и фетопатии.

Гематогенно проникший к плоду возбудитель оседая, вызывает воспаление.

Повреждение зиготы в первые 2 недели после оплодотворения, вызывают гибель зародыша, внематочную беременность, патологию, сходную с генетическими заболеваниями, а также пороки развития с нарушением формирования оси зародыша.

Особенностью воспалительной реакции у эмбрионов является наличие лишь альтеративного компонента, поэтому при внутриутробных инфекциях, возникших в первые 3 месяца беременности, возникают инфекционные эмбриопатии, для которых характерны истинные пороки развития, первичная плацентарная недостаточность, не развивается беременность, само произвольные выкидыши.

Ведущую роль в возникновении эмбриопатий играют микроорганизмы с внутриклеточным циклом развития (в частоности вирусные), обладающие высоким тропизмом к эмбриональным тканям.

Их краткая характеристика приведена в таблице № 1.

Таблица 1 - Характеристика инфекционных внутриутробных поражений в зависимости от сроков гестации, на которых произошло инфицирование

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Типпоражения | Срокгестации | Характер поражения |
| Бластопатии | 0-14 день | Гибель зародыша или формирование системной патологии, сходной с генетическими заболеваниями. |
| Эмбриопатии | 15-75 день | Пороки развития на органном или клеточном уровне (истинные пороки).Часто прерывание беременности. |
| Ранниефетопатии | 76-180 день | Развитие генерализованной воспалительной реакции с преобладанием альтернативногокомпонента и исходом в фиброзно-склеротические деформации органов (ложные пороки).Возможно прерывание беременности. |
| Поздниефетопатии | Со 181 днядо рождения  | Развитие манифестной воспалительной фетопатии с поражением различных органов исистем (гепатит,энцефалит, пневмония, кардит и др.) |

В раннем фетальном периоде у плода наряду с альтернативным имеется и преобладает пролиферативный компонент, который приводит к развитию избыточного склероза. Это приводит к тому, что в раннем фетальном периоде еще не происходит локализации воспалительного процесса, поэтому ВУИ, как правило, протекают генерализованно, сопровождаются нарушением маточно-плацентарного кровообращения, дистрофическими реакциями, нарушением формообразовательных процессов с избыточным разрастанием соединительной ткани (глиоз мозга, фиброэластоз), т.е. ложные пороки развития. Воспалительные изменения пролиферативного характера ведут к аномальному развитию уже сформировавшегося органа - псевдоуродствам (гидроцефалия, гидронефроз).

В поздний фетальный период у плода отмечается уже все три компонента воспалительной реакции (альтернативный, пролиферативный, сосудистый, хотя последний развит слабо), но нет плазматической реакции. Благодаря становлению в этом периоде клеточного и гуморального иммунитета, плод приобретает способность специфически реагировать на внедрение возбудителей инфекции. Происходит развитие манифестной воспалительной фетопатии с поражением различных органов и систем (пневмония, кардит, гепатит).

При инфицировании плода незадолго до рождения проявление ВУИ зависят от стадии болезни. Если на момент родов заболевание находится в начальной фазе, то инфекция манифестирует в первые 3-е суток раннего неонатального периода; если роды происходят на конечную стадию болезни, чаще наблюдается синдром дезадаптации в раннем неонатальном периоде.

Наиболее характерными клиническими симптомами ВУИ у плода является многоводие, стойкая тахикардия, задержка внутриутробного развития, реже встречается маловодие.

**Классификация ВУИ**

Общепринятой классификации внутриутробных инфекций на сегодняшний день не существует.

В семидесятые годы в неонатологию стал входить принцип синдромной диагностики и лечения. В перечне этих синдромов появился и синдром неонатальной инфекции. Постепенно он распался на два подвида:

А) гнойно-септические заболевания, вызываемые, в основном, бактериальной флорой и крайним выражением которых является сепсис

Б) специфические внутриутробные инфекции

В настоящем пособии речь пойдет о специфических внутриутробных инфекциях, относящихся к оппортунистическим.

Оппортунистическими принято считать те инфекции, клинические проявления которых проявляются только на фоне сниженной иммунной защиты. Типичными представителями оппортунистических инфекций являются цитомегаловирусная инфекция, токсоплазмоз, хламидиоз, герпес и другие.

Учитывая, что совокупность вышеперечисленных симптомов встречается при внутриутробных инфекциях различной этиологии, для обозначения клинических проявлений внутриутробной инфекции в англоязычной литературе используется термин “TORCH-синдром”. В данном сокращении под “T” обозначается токсоплазмоз (toxoplasmosis), под “R”- краснуха (rubella), под ”С”- цитомегалия (cytomegalovirus), под “Н”- герпес (herpes simplex virus), под “О” - другие инфекции (other). К “другим инфекциям”, проявляющимся в периоде новорожденности TORCH-синдромом, в настоящее время относят сифилис, листериоз, хламидиоз, вирусные гепатиты, ветряную оспу и др (таблица № 2).

Таблица 2 - TORCH-синдром: (A Namjas, 1971 г.)

|  |  |
| --- | --- |
| Наиболее частые внутриутробные инфекции | Клинические проявления |
| T (Toxoplasmosis)O (Other)R (Rubella)C (Cytomegalovirus)H (Herpes simplex virus) | Задержка внутриутробногоразвития плодаГепатоспленомегалияЖелтухаЭкзантемыНарушения СССНарушения ЦНС |

В ряде случаев (чаще при интранатальном инфицировании) классический TORCH-синдром в первые дни жизни отсутствует, а симптомы инфекционного заболевания выявляются в процессе динамического наблюдения за новорожденным ребенком. В этих случаях ранней постановке диагноза способствует выделение ребенка в группу высокого риска по внутриутробной инфекции

Наиболее приемлемой для практических врачей, в настоящее время, является деление ВУИ на две группы: в первую группу объединены все вирусные заболевания эмбриона и плода, а во вторую группу заболевания, вызванные бактериальной флорой.

**Этиология**

Согласно обобщенным литературным данным, не менее 10% детей внутриутробно инфицируются различными микроорганизмами. Инфекционный процесс у плода и новорожденного могут вызвать самые разнообразные возбудители: вирусы, бактерии, простейшие, грибы, условно-патогенная флора.

Широкое внедрение антибиотиков в практику здравоохранения не только способствовало снижению летальности от инфекций, но и породило ряд негативных последствий. По мере адаптации микробов к применяемым антибиотикам, меняется антигенная структура циркулируемых штаммов, возникают принципиально новые формы микробов, продуцируются дефектные частицы вирусов с неполным набором белков и ферментов, возникают мутантные штаммы микробов. При этом нарушается естественный микробиоценоз человека, повышается агрессивность таких микробов как кишечная палочка, микоплазмы, стрептококк, грибов кандида и др.

По данным современной литературы, преобладающими возбудителями антенатальных ВУИ считаются микоплазмы и вирусы (цитомегалия, простой вирус, грипп и др.), а интранатальных- хламидии и микробная инфекция (стрептококк, листерии, условно-патогенные микроорганизмы).

Следует подчеркнуть возросшую роль условно-патогенной микрофлоры, а среди них важную роль грамотрицательных бактерий, облигатно анаэробных бактерий, что обусловлено широким применением антибиотиков, подавляющих аэробную флору. Наиболее часто регистрируются такие возбудители, как E. Coli, Klebsiella pneumonade, Proteus mirabilis. При нарушении иммунного статуса на фоне применения антибиотиков эти микроорганизмы интенсивно размножаются и проникают в организм плода. У плода нет иммунитета и защитных свойств против этих микроорганизмов, поэтому создаются предпосылки для развития инфекционного стресса, который в неонатальном периоде может проявиться в виде сепсиса, пневмонии, менингита.

Среди частых возбудителей продолжают оставаться стафилококки, представленные, в основном, тремя видами: S. aureus, S. Epidermidis, S.warnerii. Первые два вида составили около половины всех высевов стафилококков. Существенно изменилась их антибиотикочувстви-тельность. Практически все выделенные штаммы устойчивы к полусинтетическим пенициллинам. Сохраняется довольно высокая чувствительность к левомицетину, цефалоспоринам 3 поколения, макролидам.

Что касается стрептококков, то последние 10 лет отмечается умеренный, но неуклонный рост их удельного веса в этиологии ВУИ. Это, по-видимому, связано с природной устойчивостью этих микробов к аминогликозидам, широко используемым в настоящее время при лечении и профилактике заболеваний. При внутриутробном инфицировании описаны серьезные осложнения у плода: пневмония, менингит, септицемия.

В последние годы особую значимость для беременных и новорожденных приобретают такие «новые» антропозоонозные инфекции, как листериоз, хламидиоз и др., относящиеся к классу сапронозов. Основным источником этого класса является не животные, как при зоонозах, и не человек, как при антропонозах, а субстрат внешней среды (почва, вода естественных и искусственных водоемов).

При анализе этиологической структуры при ВУИ выявлено возрастание частоты кандидоза, микоплазмоза. Характерной чертой этой группы микробов, как и хламидий, является их способность к длительному внутриклеточному паразитированию, преимущественно в клетках гистиоцитарно-макрофагальной системы организма хозяина, что создает реальную угрозу раннего формирования хронического или персистирующего процесса в организме ребенка. Не случайно, что отличительной чертой кандидоза, микоплазмоза и хламидиоза у новорожденных явилась не тяжесть состояния, обусловленная инфекционным токсикозом, а прогрессивность поражения органов и систем, малосимптомность течения, толерантность к рутинным методам терапии. Тяжесть этих инфекций нередко определяется частотой осложнений, а не непосредственной угрозой развития летального исхода.

Резко выросла роль заболеваний, передаваемых половым путем. Установлено, что половым путем передается свыше 20 возбудителей. Некоторые из них, такие как хламидии, герпес, микоплазмы, грибы рода Candida постепенно вытесняют возбудителей классических бактериальных болезней (сифилис, гонорея, трихомониаз и др.) как в плане значимости, так и в плане частоты случаев. Этих возбудителей, считающихся вторым поколением микроорганизмов, передаваемых половым путем, зачастую трудно идентифицировать, а вызываемые ими инфекции труднее лечить. Имеются также ряд заболеваний, которые могут иметь как половой, так и не половой пути передачи (гепатит В, цитомегалия).

Подавляющее число внутриутробных инфекций относятся к оппортунистическим инфекциям, клинические проявления которых становятся возможными только на фоне нарушения иммунного ответа. Поэтому риск развития ВУИ у новорожденных связан не столько с острыми инфекционными заболеваниями у женщин во время беременности, сколько с наличием у нее хронической патологии и различных осложнений беременности. Типичными представителями оппортунистических инфекций являются цитомегалия, герпес-инфекция, токсоплазмоз, листериоз и др.

Важно отметить, что особенностью этиологической структуры заболеваний в акушерстве и перинатологии в настоящее время являются различные ассоциации – вирусно-бактериальные, вирусно-вирусные, бактериально-бактериальные.

**Патогенез**

Пути проникновения инфекции к плоду могут быть различными. Наиболее часто (в 80-90% случаев) возбудитель попадает к плоду восходящим путем – через шейку матки и оболочки плодного яйца. Это возможно при целом плодном пузыре и тем более при его нарушении. Околоплодные воды обладают антибактериальной активностью в связи с наличием в них полипептидов и цинка. После вскрытия плодного пузыря воды перестают оказывать бактерицидное действие. По данным авторов, уже через 3 часа после нарушения целостности плодных оболочек в околоплодных водах обнаруживаются возбудители в большом количестве.

Инфицирование околоплодных вод быстро сопровождается появлением воспалительных изменений в амнионе и хорионе, возникает хориоретинит, приводящий к внутриутробному инфицированию плода. Проникновение микроорганизмов в ткани плода может осуществляться путем аспирации, заглатывания инфицированных вод, а также через кожные покровы и конъюктивы. Наиболее часто восходящее инфицирование развивается у многорожавших женщин, первородящих старшего возраста, при истмико-цервикальной недостаточности. Этот путь инфицирования наиболее характерен для условно-патогенной флоры, а также наблюдается при хламидиозе, микоплазмозе, листериозе.

Второй путь проникновения инфекции к плоду – трансплацентарный (гематогенный или лимфогенный) составляет 10-12% случаев. К передаче от матери к плоду, с развитием инфекции, способны 28 бактерий, 5 представителей грибов, 14 вирусов, 4 вида простейших. При этом пути заражения возбудитель попадает в кровь плода через ворсинки хориона, вызывая у него вирусемию с первичным поражением многих органов, затем выделяется с мочой в околоплодные воды, откуда происходит вторичное инфицирование плода. Этот путь наиболее характерен для большинства вирусных инфекций (ЦМВ, герпеса, гриппа, РС-инфекции), а также наблюдается при листериозе, токсоплазмозе.

Гораздо реже встречается нисходящий путь – через маточные труб (например, при гонорее) и трансмуральный – через миометрий и дицидуальную оболочку (например при токсоплазмозе).

Среди причин, приводящих к инфицированию плода и новорожденного, наибольшее внимание заслуживают урогенитальные инфекции беременной (кольпиты, пиелонефрит, цервициты). При наличии такой инфекции инфицирование плода может произойти любым вышеперечисленным путем.

Путь распространения инфекции отражается и на локализации пораженных органов. При трансплацентарном заражении наиболее часто поражаются головной мозг и печень. При инфицировании через околоплодные воды в первую очередь поражаются легкие, затем пищеварительный тракт.

Попадание инфекции в организм приводит к различным последствиям. Наряду с развитием в отдельных органах воспалительных процессов, циркулирующие в крови вирусы или бактерии поражают ферментативные системы, биологические субстанции (глюкуронил-трансферазная система печени, сурфактант) с развитием после рождения ребенка патологических состояний (гипербилирубинемия, распространенный ателектаз легких).

При внутриутробных инфекциях активизируется синтез иммуноглобулинов М, а иногда резко активизируется и синтез иммуноглобулинов G. При длительной циркуляции возбудителей образуется обилие иммунных комплексов, которые и повреждают ткани. У плода органом, в сосудах которого оседают иммунные комплексы и сам возбудитель является мозг, поэтому энцефалопатии - типичное проявление внутриутробных инфекций.

Внутриутробное инфицирование способствует снижению гуморального иммунитета, что предрасполагает к возникновению в постнатальном периоде новых очагов инфекции.

Не всегда внутриутробное инфицирование приводит к генерализованной ВУИ. К моменту рождения у плода имеются достаточно сильные защитные механизмы против относительно невысокой опасности инфицирования при не осложненном продвижении через родовые пути. Естественно, при условии, что родовые пути не колонизированы большим числом микроорганизмов. Механизмы. обеспечивающие эту защиту – плацентарный барьер, плодные оболочки, материнские антитела класса IgG, проникающие через плаценту и собственные иммунные реакции плода.

Но в ряде ситуаций защитные механизмы не могут выполнить свою функцию. Существует ряд взаимоотношений в системе новорожденной возбудитель: эффективная противоинфекционная защита плода возможна не ранее 20-й недели беременности; запасные пулы нейтрофилов легко истощимы; нейтрофильные лейкоциты новорожденных характеризуются большей жесткостью, что может быть причиной быстрого нарушения фагоцитоза; снижена миграционная активность фагоцитов; отмечается не завершенный фагоцитоз. В таких случаях, при условии нарушения проницаемости барьерных механизмов плаценты возникает внутриутробное инфицирование плода. Для всех антенатальных ВУИ характерно поражение плаценты. Это приводит к фетоплацентарной недостаточности, гипоксии плода, задержке внутриутробного развития, недонашиванию рождению ребенка с низкой массой тела. Следствием плацентита также может быть выкидыш, мертво рождение, рождение ребенка в асфиксии.