



Неонатални вирусни инфекции

**Вон проф д-р Елизабета
Зисовска**

- Новородените деца се раѓаат со способност да се борат против многу различни типови на вируси.
- Често обична настинка или вирусот на грипот кај мајката може да му ја нарушат општата состојба на фетусот или новороденото во моментот на раѓање, без да му причинат поголема штета.
- Но има неколку типови на вируси кои навистина причинуваат поголеми оштетувања кај фетусите и новородените деца.

- Најистражувани вирусни инфекции кај новородените деца се тие кои се дел од т.н. група TORCH, која претставува медицински акроним за неколку причинители на перинатални инфекции, во кои спаѓаат:

Toxoplasmosis

други инфекции (**O**ther infections- Coxsackie virus, Syphilis, Varicella-Zoster Virus, HIV, и Parvovirus B19)

Rubella

Cytomegalovirus

Herpes simplex virus-тип 2.

Зачестеност

- Системските бактериски заболувања се со фреквенција од 1-2% кај новородените
- Кумулативната фреквенција на вирусните инфекции кај фетусот или новороденото дете може да биде висока и до 6-8% од сите живородени деца и тоа најмногу поради способноста на вирусите да ја преминуваат постелката побрзо отколку бактериите.
- Колку често ги откриваме? Колкав е бројот на дијагностицирани вирусни инфекции кај новородено дете?

Периоди на пренос (трансмисија)

- Конгенитални инфекции: стекнати in utero и резултираат со малформации, мртвороденост, спонтани абортуси, прематуритет, застој во интраутериниот раст (ИУЗР), невролошки скевели.
- Интрапартални инфекции по дефиниција се стекнатите во тек на раѓањето, и има широка лепеза на исходи од асимптоматски заболувања до хронични болести, па и смртен исход.
- Постнатални инфекции се оние кои се стекнати за време на неонаталниот период (првите 28 дена).

Концепт на конгенитални вирусни инфекции

- IgG слободно и лесно ја минува плацентата за време на третиот триместар. Доносените новороденчиња вообичаено се родени со копија на мајчиниот IgG, кој перзистира околу 4-6 месеци после раѓање.
- Вирусните инфекции дејствуваат како тератогени ако се јават во првиот триместар.
- За време на вториот триместар, плодот се стекнува истовремено и со инфекции и со имуногена способност. Колку е поблиску терминот за раѓање, плодот е поосетлив за инфекција, но сеуште нема добиено соодветни антитела од мајката.



Најголем број од матерналните вирусни инфекции се самоограничувачки (self-limiting) на респираторниот и гастроинтестиналниот тракт (ГИТ) и не претставуваат ризик за фетусот

Матерналната виремија со помалку вирулентните вируси не е многу опасна за плодот, затоа што плацентата е силна бариера против нив. Но некои посилни вируси причинуваат репликација и инфекција на постелката, ги оштетуваат крвните садови и ја зголемуваат нејзината пропустливост, па тогаш вирусите го оштетуваат плодот.

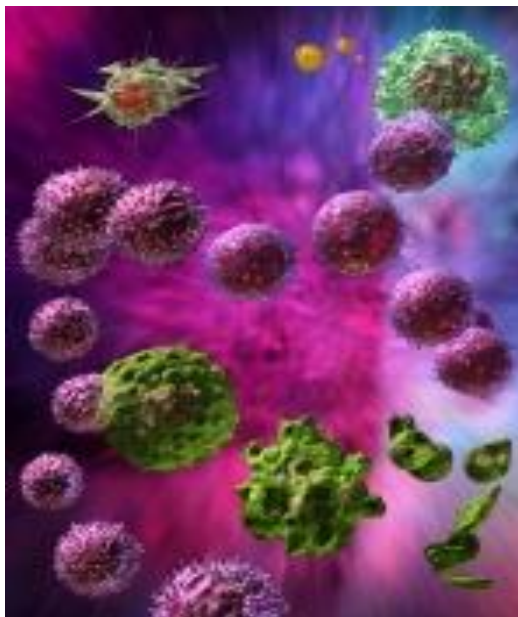
Неонатална имуност

- Неонаталната отпорност е индивидуална и во принцип е силна во одбраната против помалку вирулентните вируси.
- Недоразвиени механизми на одбрана: фагоцитна активност, синтезата на имуноглобулини или функција на Т-лимфоцитите.
- За време на интраутериниот период нема некои имунолошки сигнификантни стимули кои го провоцираат имуниот систем на плодот кон имунолошки реакции → новороденото зависи од пасивно стекнатите матернални антитела кои се трансферирани преку плацентата почнувајќи од 24-26 гестациска недела. Предвреме родените деца покажуваат сигнификантно пониски нивоа на IgG отколку доношените новородени деца.

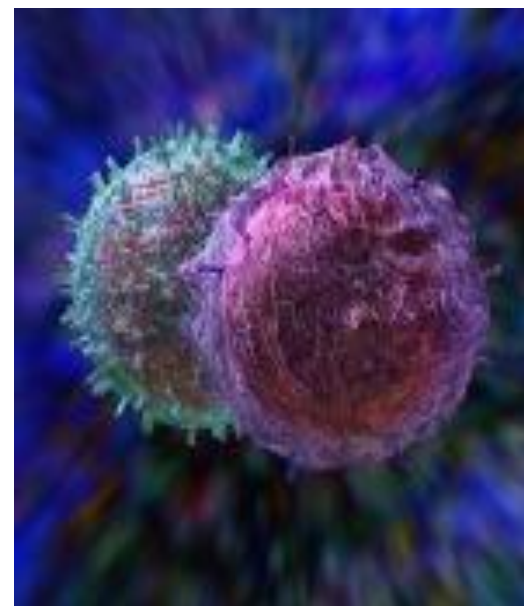
Имун систем и имун одговор



**Имун одговор
со антитела**



**Клеточен имун
одговор**

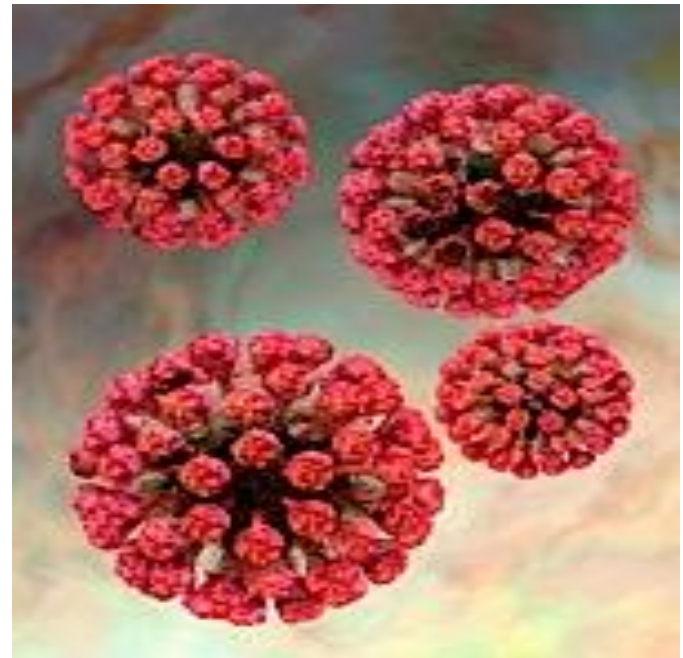
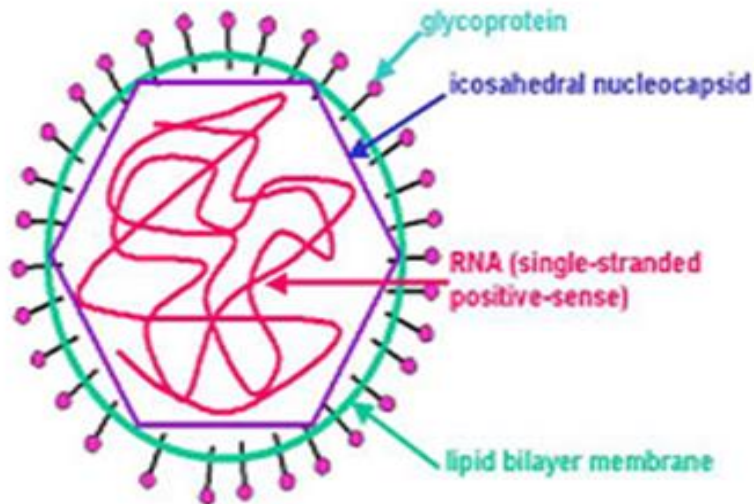


**Комуникација на Т и
Б лимфоцитите**

Вирус на Рубеола

- Тој припаѓа на Тоба-вирусите, се шири по капков пат во воздухот, и во превакциналната ера околу 80% од жените во репродуктивен период веќе биле со имунитет од прележана болест.

RUBELLA VIRUS



Примарна инфекција со Рубеола кај мајката

- Конгенитална рубеола се јавува после примарна матернална инфекција, а 2% случаи се после случајна вакцинација во бременост, но немаат конгенитални дефекти.
- Гестациската возраст во време на матерналната инфекција е најважната детерминанта за феталната инфекција.

**Пред
бременост**

- нема ризик од инфекција на плодот

**До 12-та г. н. од
бременост**

- 100% ризик за конгенитални оштетувања на плодот
- Спонтани абортуси кај 20%

13-16 недела

- Глувост и ретинопатија кај 15% од случаите

После 16-та г.н.

- Нормален развој на плодот
- Минимален ризик за ретинопатија и глувост

Клиничка слика-тријада: катаракта, срцеви аномалии, сензонеурална глувост

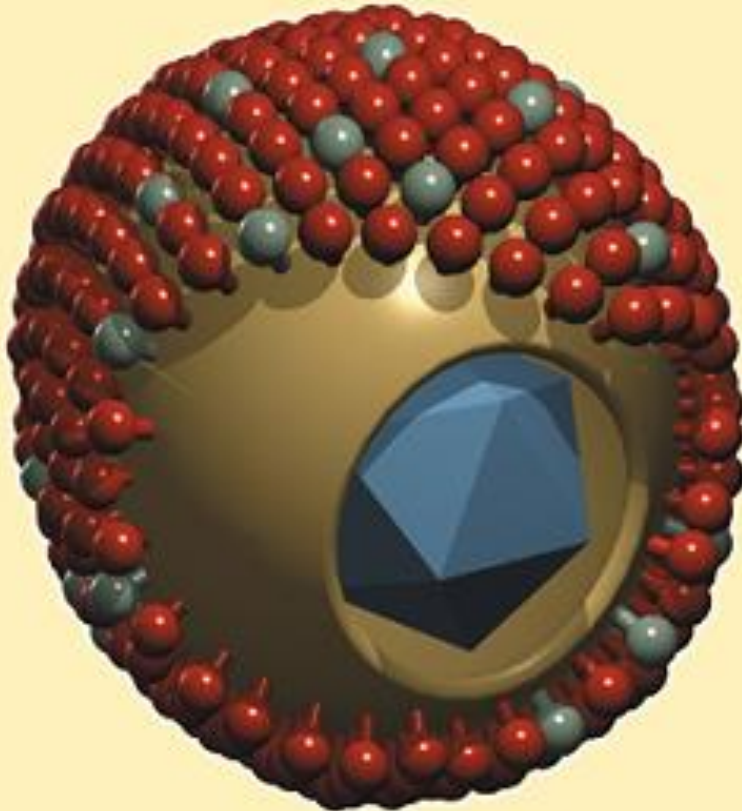
- минливи (транзиторни)-ниска родилна тежина, хепатоспленомегалија, тромбоцитопенична пурпура, лезии на коските, менингоенцефалит, хепатит, хемолитична анемија,, лимфаденопатија;
- трајни-сензориневрална глувост, срцеви аномалии (периферна пулмонална стеноза, пулмонална валвуларна стеноза, отворен ductus arteriosus, вентрикуларен септален дефект-ВСД), дефекти на очите (ретинопатија, катаракта, микрофталмија, глауком, тешка миопија), микроцефалија, дијабет, дерматоглифски абномалности) и
- развојни-глувост, ментална ретардација, дијабет, тироидни нарушувања

- **Пораст на серумскиот титар на IgM антитела се среќава иницијално во акутната фаза.**
- **Бремена жена не смее да биде вакцинирана, а доколку се случило тоа, да се побара совет за ризиците кои се можни во тек на 3 месеци после вакцинацијата.**
- **Нема терапија за конгениталната инфекција од вирусот на рубеолата. Најефективниот метод за да се спречи раѓање на дете со дефекти после примарна инфекција кај мајката во прв триместар е да се прекине бременоста.**

Цитомегаловирус

- Конгениталната инфекција со цитомегаловирус (ЦМВ) е најчестата фетална вирусна инфекција, се појавува со фреквенција од 0,2%-2,2% кај живородените новороденчиња. Ако не се препознае сензонеуралниот губиток на слухот, ќе има негативен ефект врз развојот на јазичните и комуникативните вештини.
- Инфекцијата се пренесува на 26-57% од новородените кои биле изложени на цервикална или постпартална вирусна инфекција.
- Детекцијата на специфичните ЦМВ антитела (IgM во крв од папочна врвца) не е сензитивна во детекцијата на конгениталната инфекција и затоа не може да се внесе како неонатален скрининг програм.

Структура на ЦМВ



Најдобриот тест за дијагноза на конгенитална инфекција е изолација на вирусот од ткивни култури или со демонстрација на ЦМВ ДНК со PCR (polymerase chain reactions) кој се реализира во урина, плунка, периферни леукоцити или крв на филтер хартија.

Пренаталната дијагноза вклучува амниоцентеза со култивирање на амнионска течност, вирусна ДНК, PCR.

Асимптоматска ЦМВ инфекција

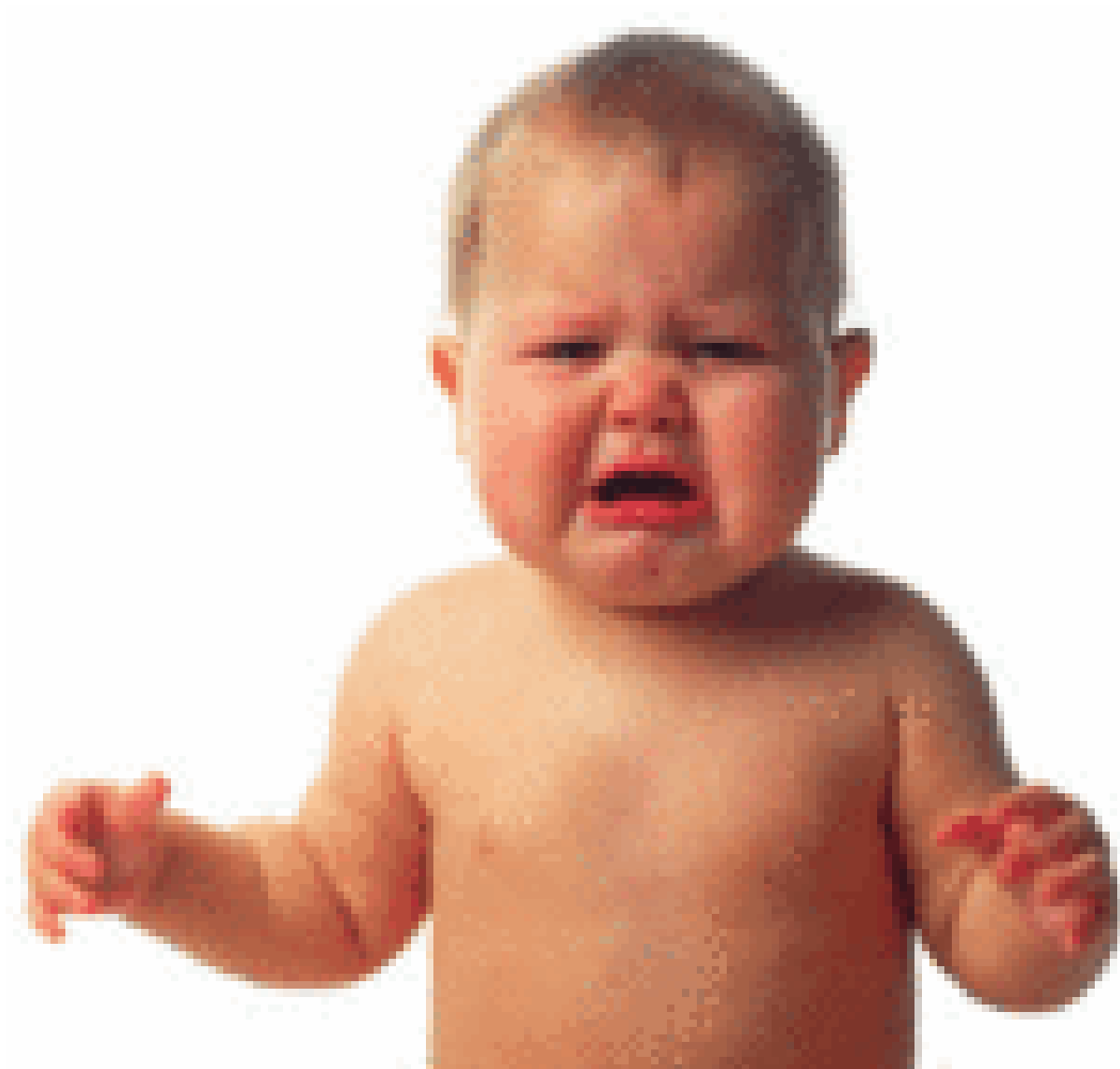
Околу 90% од сите новородени деца со конгенитална ЦМВ инфекција се асимптоматски, а 10-15% се со ризик за подоцнежни секвели.

Сензориневрално губење на слухот најчесто е билатерално, во умерена до длабока форма, можни се перивентрикуларни калцификати верификувани со КТ, а подоцна се развива хориоретинит.

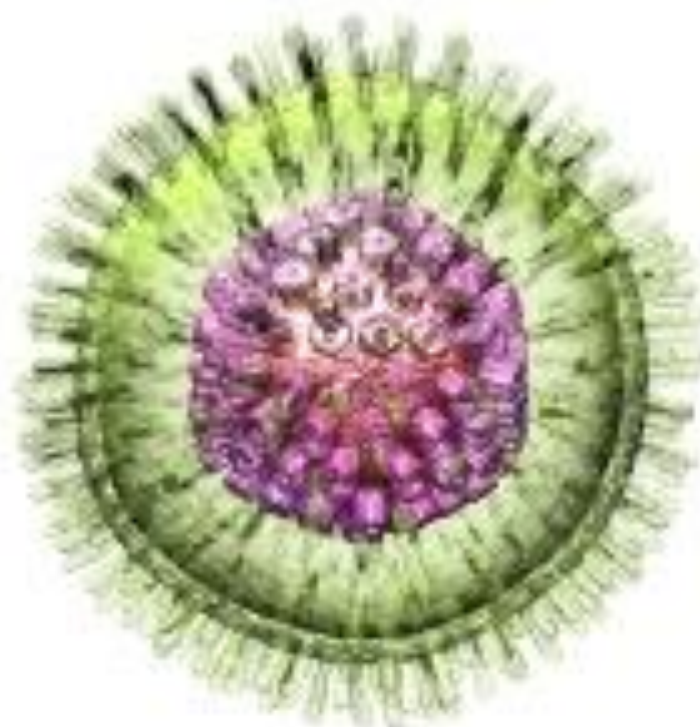
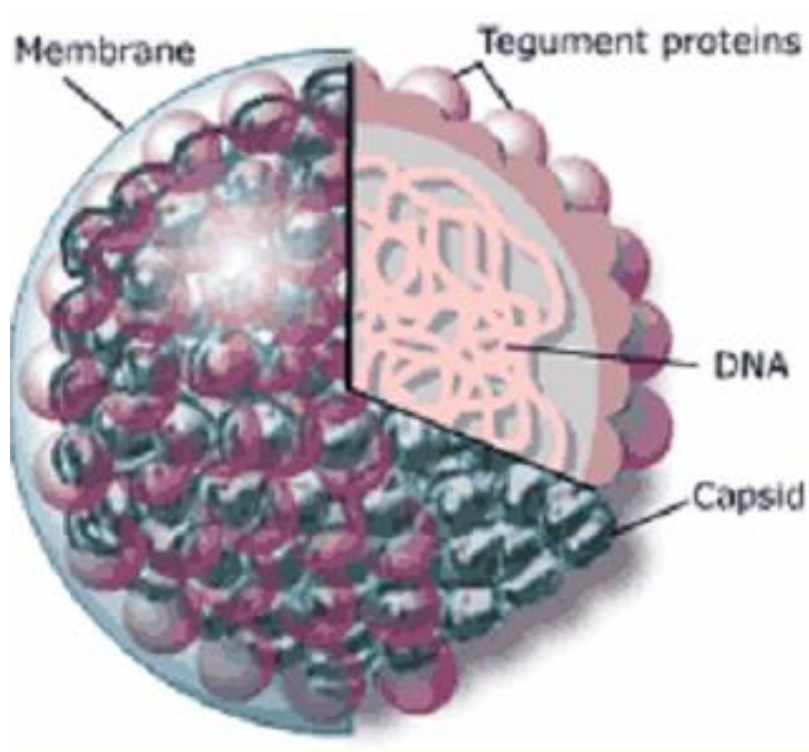
- Околу 5-10% од конгениталните инфекции се симптоматски и тие скоро секогаш се појавуваат после примарна матернална инфекција. Се јавува хепатоспленомегалија и абнормални хепатални функционални тестови, а 1/3 од децата имаат тромбоцитопенија (супресија на коскената срцевина).
- Само мал број од преживеаните имаат нормален развој, повеќето развиваат билатерално длабок губиток на слухот, микроцефалија, хориоретинит или оптичка атрофија, околу една половина имаат перивентрикуларни калцификати и тоа е индикативно за ментална ретардација, церебрална парализа и губиток на слухот.

Скрининг, терапија, превенција

- Терапијата е проблематична. Gancyclovir е терапија од избор, но многу малку се знае за неговата ефикасност и безбедност кај новородените деца. Клиничките студии се во тек. Оваа терапија може да се земе во прв вид за симптоматските случаи, но не се препорачува рутински.
- Вакцините се во фаза на испитување.



Херпес симплекс вирус-ХСВ



Честички на Херпес
симплекс вирус от

Херпекс симплекс вирус

- Вирусите од групата на Herpes simplex имаат заедничка особина што сите имаат ДНК јадро. Развиваат латентна форма после примарната инфекција. Постојат 7 вируси во ова семејство:
 - Херпес симплекс вирус (ХСВ) тип 1 и тип 2
 - Цитомегаловирус
 - Варичела зостер вирус-VЗВ (Varicella Zoster Virus-VZV)
 - Epstein-Bar-ов вирус
 - Human Herpes virus типови 6 и 7

Инфекција и пренос

- Новородените деца се изложени на ХСВ или за време на поминување низ родилниот канал на мајката, или од бакнеж добиен од било кој член на семејството кој има херпетична лезија.
- Имуниот систем на новороденото дете е премногу незрел за да може да одговори на овој вирус и оштетувањето кај плодот е големо, особено ако вирусот стигне до мозокот.
- После вирусната репликација, тој е транспортиран до ганглиите на дорзалните корени каде што дел од вирусната ДНК перзистира доживотно. Периодичното повторување се јавува на кожата или мукозата кои се инервирани од тој нерв.

Клиничка презентација

- Фреквенцијата на јавување на неонаталната ХСВ инфекција изнесува 1/3000-20 000 живородени деца. проблемот на регистрирање е што знаците се појавуваат доцна и не секогаш се типични. Колку случаи се регистрирани кај нас???
- Неонаталниот херпес е резултат на инфекција било со ХСВ-1 или ХСВ-2. Овој вториот е поврзан со многу полоша прогноза.
- Новородените кои ќе ја преживеат акутната болест, имаат лош долгорочен развој. Во отсуство на везикуларни лезии, идентификацијата на новородените со ХСВ инфекција е многу тешка
- Матерналната треска е асоцирана состојба кај сите новородени кај кои е потврдена ХСВ инфекција.

ХСВ тип 1

- Вообичаено, трансмисијата на ХСВ тип 1 се јавува постнатално, а зазема околу 30% од неонаталните вирусни инфекции.
- Предизвикува лабијални или орофарингеални инфекции. Се пренесува со директен контакт и капков начин.
- Најголем број од инфекциите се појавуваат после раѓањето или во раната детска возраст, и најчесто се асимптоматски.

ХСВ тип 2

- Се пренесува меѓу возрасните со директен сексуален контакт, и затоа примарната инфекција се јавува во адолесценцијата и после тоа.
- Често е во асимптоматска форма, а 30% од жените имаат серолошка потврда на овој тип од вирусот, иако најголемиот број од нив немаат анамнеза за инфекција ниту симптоми.
- 70% од жените чии деца имаат ХСВ инфекции не можат да дадат податок за инфекција.

Перинатална трансмисија

- Преносот за време на раѓањето (интрапартално) е одговорен за 85-90% од неонаталните инфекции. Важен е типот на матерналната инфекција.
- Половина од мајките го пренесуваат вирусот после примарната инфекција во третиот триместар.
- Пролонгирано прскање на мембраните го зголемува ризикот од трансмисија.
- Електродите на скалпот на фетусот можат да бидат извор на контаминација

Неонатална ХСВ инфекција

- Околу $\frac{2}{3}$ од децата се родени предвреме, а поголем број од доносените новороденчиња имаат уреден неонатален период и се испишани уште пред појавата на болеста.
- Само кај $\frac{1}{4}$ од засегнатите новородени деца знаците на болест ќе се појават на првиот ден од животот, а во поголемиот број покажуваат знаци при крајот на првата недела.
- Какво влијание има раниот испис на новородени деца?

Класификација на формите на болест

- Дисеминирана форма (20-25%)
- Енцефалит со или без засегање на кожа, око или уста (30-35%)
- Локализирана форма на кожа, око, уста (40-45%)

Дисеминирана форма

- Таа има најлоша прогноза, ги зафаќа црниот дроб, надбубрежните жлезди и белите дробови. Се појавуваат симптомите околу 9-11 ден, а везикули се развиваат само кај 20% од децата. Може да се комплицира со ДИК, петехии, пурпура, тромбоцитопенија, РДС со пнеумонит или плеврални ефузии.
- Многу деца умираат пред да се појават знаците на засегање на ЦНС. Симптомите во почетокот се неспецифични и личат на бактериска сепса, иритабилност, апнеа, напната фонтанела, фокални/генерализирани конвулзии, опистотонус, кома. Смрт настапува брзо, за 1 недела од појавата на болеста, од респираторна слабост, прогресивно ЦНС вклучување и ДИК со шок.

Енцефалит со или без засегање на кожа, око или уста

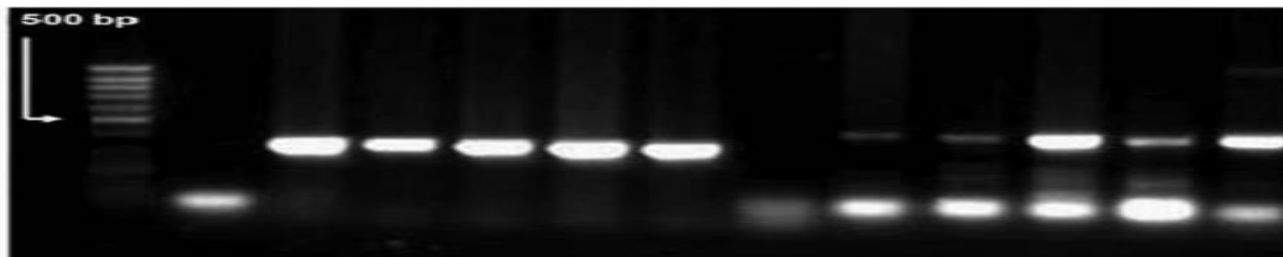
- Може да се појави како компонента на дисеминираната болест или заедно со знаците од кожата, очите и устата. Симптомите се видливи дури после 3 недели од раѓањето. Само околу 60% од новородените имаат кожни лезии, а кај помалку од половината може да се изолира вирусот од цереброспиналната течност. Сите имаат ЕЕГ абнормалности, а сите преживеани имаат тешки последици: микроцефалија, слепило, катаракта.

Локализирана форма на кожа, око, уста

- Морталитетот е околу 50% ако има засегање на ЦНС, и околу 15% со енцефалит, а добра прогноза има ако е зафатена само кожата, очите или устата.
- Вообичаената презентација е околу 10-тиот ден од животот, а околу 90% имаат кожни лезии најчесто кај проминентниот дел при раѓањето. Повторување на инфекцијата е често, особено во првите 6 месеци.
- Причинува кератоконјунктивит, хориоретинит, микрофталмија и ретинална дисплазија. Кај 1/3 од децата подоцна се развиваат невролошки секвели што индицира недијагностициарно невролошко засегање.

Дијагноза

- ХСВ DFA(Direct Fluorescence for Antigen) од лезиите.
- Изолацијата на вирусот од лезиите, цереброспиналната течност, столицата, урината, назофарингеалниот секрет и конјунктивата е можна.
- Примероците се земаат 24-48 часа после раѓањето за да се диференцира вирусната репликација кај новороденото дете од транзиторната колонизација на раѓањето. ХСВ PCR е методот на избор.

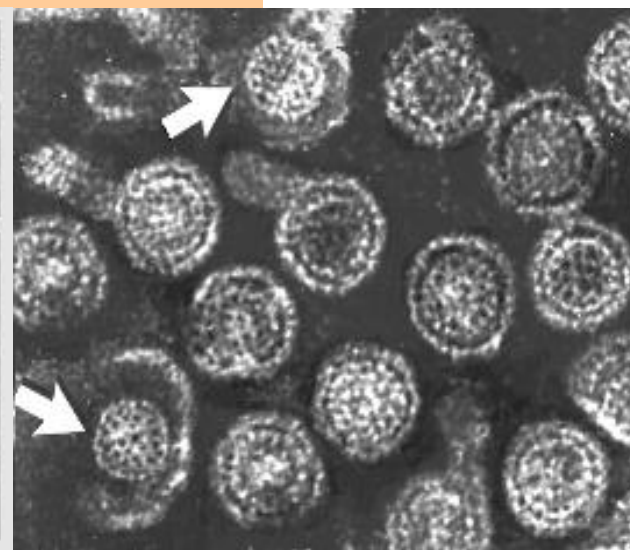
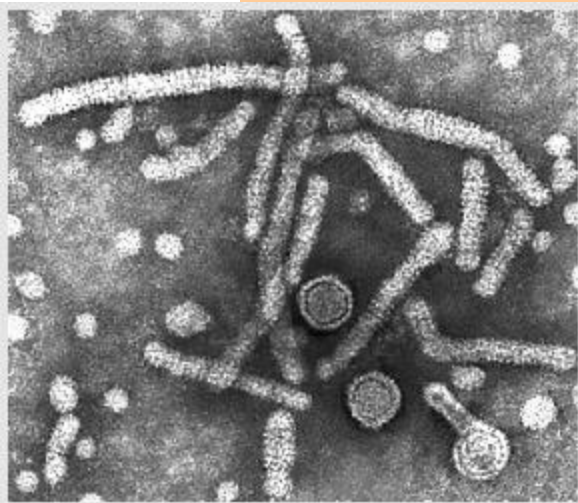
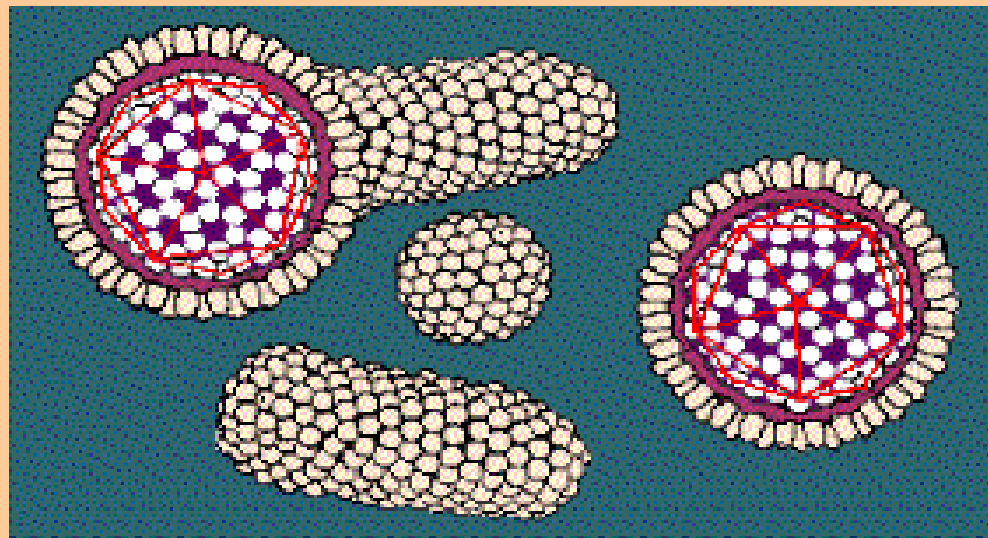


Справување и превенција

- Породување со царски рез во тек на 4-6 часа од прскање на околуплодовите обвивки,
- Изолација на новороденото,
- Ткивни култури, крвна слика, хепатални ензими.
- Да се одложи циркумцизија се додека не се негативизираат културите.
- Не се препорачува доење ако има херпетични лезии на градата.
- Ацикловир е лек од избор. Внесен во Листата на есенциелни лекови на СЗО поради докажаната ефикасност и безбедност, а студиите покажуваат дека повисоката доза од препорачаната е безбедна и поефективна отколку пониската доза во дозволените рамки.

- ХСВ инфекциите се доживотни вирусни инфекции со долги периоди на клиничка латентност и кратки периоди на активна болест. Иако ХСВ инфекциите се поврзани со рекурентни болни везикули, најголем број од засегнатите лица покажуваат само минимални симптоми.
- Прогнозата зависи од формата, времето на дијагноза и достапноста на терапија. Со антивирусната терапија, смртноста на ХСВ инфекцијата кај новородени е намалена од 60% до околу 10%. Но секвелите при ЦНС формата остануваат.
- Природата на оваа инфекција да се повторува, тешко да се дијагностицира и да се јавува во различни форми оневозможува да се мониторира, да се реферира и да се одредува нејзината инциденца и преваленца, како кај жените така и кај новороденчињата.

Вирус на Хепатит Б



Неонатален Хепатит Б

- Вообичаено се стекнува за време на раѓањето од инфицирана мајка.
- Матерналниот акутен хепатит Б појавен на 2-3 месеци пред раѓањето носи околу 70% ризик од трансмисија, но болеста која се јавила во првиот или вториот триместар има само 5% ризик.
- Трансмисијата мајка-новороденче резултира примарно од матернално-феталните микротрансфузии за време на раѓањето или контакт со инфективните секреции во родилниот канал. Трансплацентарната трансмисија е невообичаена. После раѓање трансмисијата се јавува ретко преку експозиција на инфицирана матернална крв, плунка, столица или урина.

Симптоми и знаци

- Обично е асимптоматска, или како хронична субклиничка форма. Симптоматските инфекции причинуваат жолтица, летаргија, слабост, абдоминална дистензија и беличасти столици. Ретко, тешката болест може да причини акутна хепатална слабост која бара трансплантација на црниот дроб. Полесните форми се третираат симптоматски, со супортивна терапија. Активната и пасивната имунизација помага да се превенира вертикалната трансмисија. Хроничниот, субклинички хепатит Б се карактеризира со перзистентна HBsAg антигенемија и варијабилно покачена трансаминазна активност. Ретко, болеста е фулминантна дури и фатална, а почеста е кај новородени чии мајки се хронични носители на вирусот на Хеп Б.
- Дијагнозата е серолошка.
- Превенција: бремените жени треба да бидат тестирани за HBsAg за време на првата контрола во раната бременост. Ако се пропушти тогаш, тестирање да се направи задолжително на приемот пред раѓањето. Особено во земјите каде инфекцијата е високо ендемична или HBsAg скринингот кај мајката е неадекватен, сите новородени деца треба да бидат вакцинирани

Парвовирус

- Причински агенс за петтата болест (erythema infectiosum), клинички тешко се разликува од рубеолата. Предизвикува апластични кризи кај индивидуите со хемолитички анемии бидејќи целно ткиво се прогениторите на еритроцитите.
- Се шири по респираторен пат, и околу 60-70% од популацијата најверојатно е засегната, а 50% од жените во репродуктивниот период се приемчиви за инфекција.
- Се знае дека доведува до губиток на плодот под слика на hydrops foetalis, тешка анемија, конгестивна срцева слабост, генерализирани едеми и фетална смрт. Нема докази за тератогеност. Ризикот од фетална смрт е повисок кога инфекцијата се јавува за време на вториот триместар (12%).
- Минимален е ризикот за фетусот ако инфекцијата се јавува во првиот или третиот триместар. Матерналната инфекција во гравидитет не бара прекин на бременоста. Случаите на дијагностициран hydrops foetalis успешно се третирани in-utero со интраутерини интервенции-трансфузии и давање на дигоксин на фетусот.

Конгенитална варицела

Varicella Zoster Virus

- Матерналната инфекција со вирусот на варицела рано во бременоста ги оштетува плодовите. Новородените деца се абнормално мали, со ниска родилна тежина, ИУЗР, микроцефалија. На КТ на главата се гледа кортикална атрофија и вентрикуломегалија. Кожата може да биде задебелена, хипертрофична, со цикатрикси најчесто на рацете и/или нозете, кои исто така можат да бидат малформирани, недоразвиени (хипопластични), со абнормално куси екстремитети. Засегнатите деца можат да покажат некомплетен развој (хипоплазија) на некои прсти на рацете и/или нозете (рудиментирани прсти).

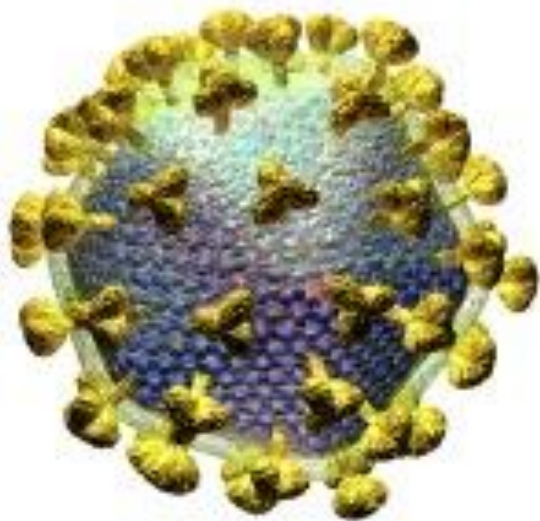
Дијагноза-терапија

- Фетална ултрасонографија, изолација на вирусот од везикуларна течност или ткива, варицела DFA или PCR. Имуноглобулини против VZV треба да се дадат во тек на 3 дена од експозицијата на секое новороденче кое е родено од мајка која покажала исип од варицела во периодот 5 дена пред до 2 дена после раѓањето. Ацикловир може да се даде за конгенитална или тешка постнатална инфекција

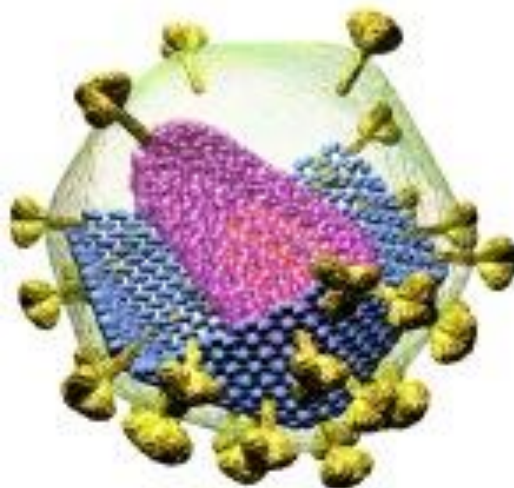
Неонатален Хепатит Ц

- Вирусот на хепатит Ц (ХЦВ) е РНК вирус, одговорен за повеќе инфекции претходно познати како нон-А нон-Б хепатити. Тој има 6 главни генотипа со 2 поттипа. Има висока стапка на мутација која овозможува одбегнување на имуната детекција и деструкција, правејќи ги несигурни серолошките тестови. Постои низок ризик за вертикална трансмисија. При виремија, трансмисијата се случува само кај мајки кои имаат циркулирачки ХЦВ РНК. Како маркери за дијагноза се:
- вирусното оптоварување,
- покачени серумски трансаминази, кои не се сензитивни маркери, се препорачуваат после 9 месеци
- анти-ХЦВ IgM антитела, кои треба да се одредат кај детето на возраст од 18 месеци, за да не се детектираат антителата пасивно внесени од мајката и кои се деградираат најдоцна до 12-ти месец
- PCR е високо специфичен (97%, CI 96-99), се одредува после најмалку 2 месеци возраст,

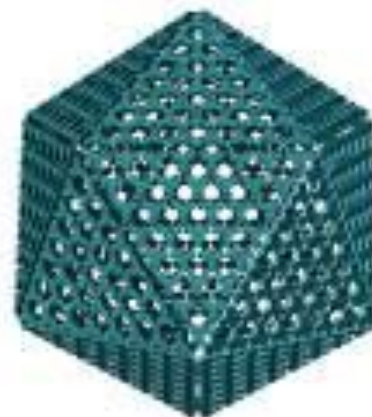
- Постојат контраверзни ставови во однос на начинот на породување, но умерено квалитетни студии покажале пониска стапка на пренос на инфекцијата при елективен царски рез направен пред прскање на околуплодовите обвивки.
- Жените кои се ХЦВ позитивни ако имаат коинфекција со вирусот на стекнатата имунодефициенција (ХИВ) носат поголема веројатност да го пренесат ХЦВ на нивното потомство. Мајките кои се ХЦВ позитивни не носат никаков ризик за трансмисија ако го дојат своето новородено дете, освен во случаите ако има докажана ХИВ кинфекција.
- Во терапија се препорачува Interferon alfa (INF) монотерапија, или комбинирана терапија со ribavirin. Нема доволно докази за нивната безбедност во неонаталниот период, иако прилично брзо водат до клиренс на вирусот.



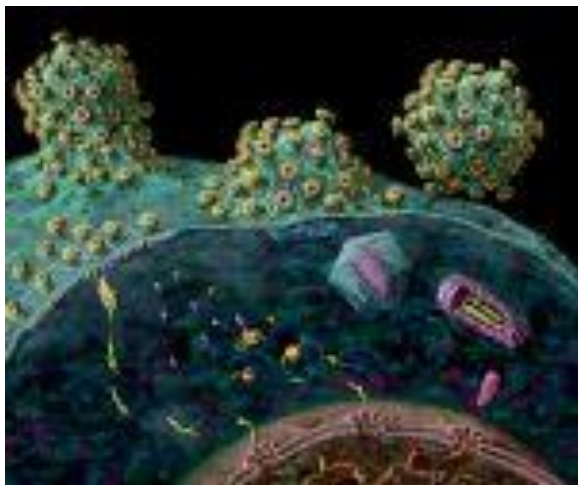
ХИВ вирион



Структура на ХИВ



ХИВ матрикс



Животен циклус на ХИВ

ХИВ



ХИВ и имуните клетки

Инфекција со вирусот на стекнатата имунодефициенција кај човекот (ХИВ)

- Трансмисијата на ХИВ тип 1 од мајката на нејзиното новородено дете најчесто се случува за време на породувањето. Можните механизми вклучуваат трансфузија на мајчина крв во фетусот за време на родилните контракции, инфекција после прскање на околуплодовите обвивки, и директен контакт на фетусот со инфицирани секрети или крв од мајчиниот генитален канал.
- Не сите мајки кои се ХИВ позитивни ќе го пренесат вирусот на своето дете. Без терапија или доење околу 25% од бремените жени со ХИВ ќе го пренесат вирусот на потомството. Но антиретровирусната терапија (АРТ) дадена пред и за време на раѓањето ја редуцира трансмисијата на ХИВ од 25% на помалку од 2%.
- Македонија е една од земјите со ниска преваленца

Интервенции за редукција на трансмисијата

- Елективен царски рез пред прскање на околуплодовите обвивки и пред почеток на раѓањето.
- Избегнување на доењето доколку исхраната со млеко по формула е „прифатливо, достапно, можно и безбедно“. Во сите останати состојби, доењето е побезбедно отколку комбинираниот начин на исхрана, затоа што млекото по формула при пасајата низ ГИТ прави микрорагади, и внесот на мајчино млеко потоа го зголемува продорот на вирусите во организмот на доенчето
- Давање на антиретровирална терапија на родилките пред, за време на раѓањето, доколку не била и претходно на АРТ. Проблем претставува токсичноста на АРТ, иако нема студии кои покажале зголемен ризик за конгенитални аномалии или карциноми во детската возраст поврзани со експозицијата на АРТ. Опишани се хематолошки проблеми поврзани со експозицијата на Zidovudine, како и митохондријална токсичност кај долготраен режим на АРТ.

Ентеровирус

- Ентеровирусот претставува уште еден проблем за новороденчињата, кој што има тенденција да причини епидемии секое лето и рана есен. Поголемите деца или возрасните можат да го внесат вирусот и да ги изложат новородените деца на ризик преку бакнеж или при хранење.
- Овој вирус причинува треска и иритабилност кај најголем број од децата, но понекогаш, од непознати причини, вирусот може да прогредира низ целото тело вклучувајќи ги црниот дроб и мозокот, што води до морталитет од 50%.
- Pleconaril е специфичната антивирусна терапија која е во експериментална фаза за новородени деца.

Резиме

Вирусните болести се чести во бременост

6-8% од новородените деца добиваат вирусна инфекција

Најчесто се без симптоми или со атипични симптоми

Симптоматските инфекции имаат доцен почеток

Раниот испис не дозволува навремено препознавање

Чекори

Детална анамнеза

Соодветна антенатална грижа

Упатство за интрапартални постапки

Рано препознавање на ризик и симптоми

Лекување според Упатства

Крајна цел:
здроаво потомство

