

**Значењето на микробиолошката  
дијагностика во донесување на  
клиничка одлука при:  
Конгенитални малформации кај  
плод и дете со вирусна  
етиологија**

Проф. д-р Гордана Јанкоска  
*Институт за микробиологија и паразитологија,  
Медицински факултет,  
УКИМ Скопје, Р. Македонија*

## ЦЕЛ НА ПРЕДАВАЊЕТО

- Карактеристики на најчестите вируси предизвикувачи на конгенитални инфекции
- Патогенеза на инфекциите
- Дијагноза и превенција

## Знаци, симптоми при разни состојби на синдромот:

1. Зголемен хепар
2. Зголемен лиен
3. Хориоретинит
4. Фетални малформации
5. Жолтица
6. Ниски тромбоцити
7. Абнормалности од ЦНС
8. Инфекција на мозокот
9. Инфекција на мозочните мембрани
10. Микроцефалија
11. Малформации на срцето
12. Катаракта
13. Глувост
14. Ментална ретардација
15. Кожни хеморагии
16. Фетална смрт
17. Хеморагична дијатеза

# МИКРООРГАНИЗМИ - предизвикувачи на КОНГЕНИТАЛНИ инфекции

- **ToRCH Syndrom:** Инфекција на плодот од инфективен агенс кој се пренесува преку плацентата. Ги опфаќа следните:
- **T** – Toxoplasmosis / Toxoplasma gondii
- **O** – Other infections (Hepatitis B, Syphilis, Varicella-Zoster Virus, HIV, и Parvovirus B19)
- **R** – Rubella
- **C** – Cytomegalovirus
- **H** – Herpes simplex virus

# Вирусна етиологија на конгениталните инфекции

## Интраутерини конгенитални вируси / инфекции

*Rubella*

*Cytomegalovirus (CMV)*

*Parvovirus B19*

*Varicella-Zoster (VZV)*

*Enterovirusi*

*HIV*

*HSV*

*Hepatitis C, Hepatitis B*

Lassa

Јапонски енцефалит

## Вируси предизвикувачи на перинатални и неонатални инфекции

*Human Herpes Simplex*

*VZV*

*Enterovirusi*

*HIV*

*Hepatitis B*

*Hepatitis C*

*HTLV-1*

# Манифестација на конгениталната инфекција

- Инфекција дијагностицирана *in utero*
- Конгенитална инфекција манифестна при раѓање
- Асимптоматска при раѓање, а се манифестира подоцна

# Инфекција дијагностицирана *in utero*

*Parvovirus B19*

## Конгенитална инфекција манифестна при раѓање

*Toxoplasma gondii*

*Cytomegalovirus*

*Treponema pallidum*

*Hepatitis C*

*Rubella*

*Varicella/Zoster*

*Hepatitis B*

*HIV*

# КОНГЕНИТАЛНА РУБЕЛА ИНФЕКЦИЈА

## Историјат

1881 Rubella како болест

1941 Асоцираност со конгенитална болест (Gregg)

1961 Прва изолација на *Rubella virus*

1967 Употреба на серолошки тестови

1969 Употреба на Rubella вакцина



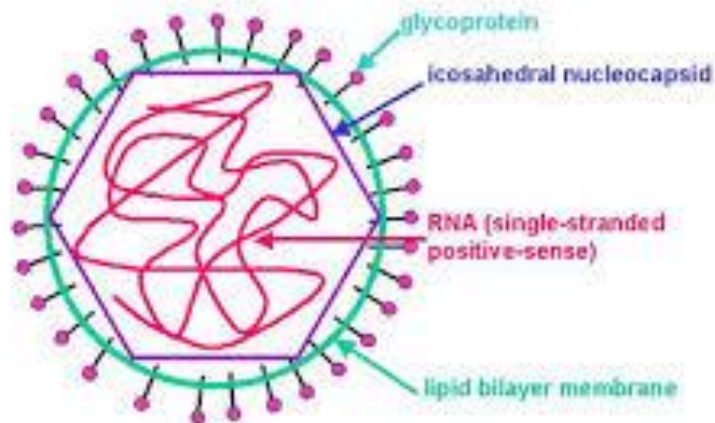
**RNA togavirus**  
(трансмисија - Флигеови капки)



Фамилија: **Togaviridae**

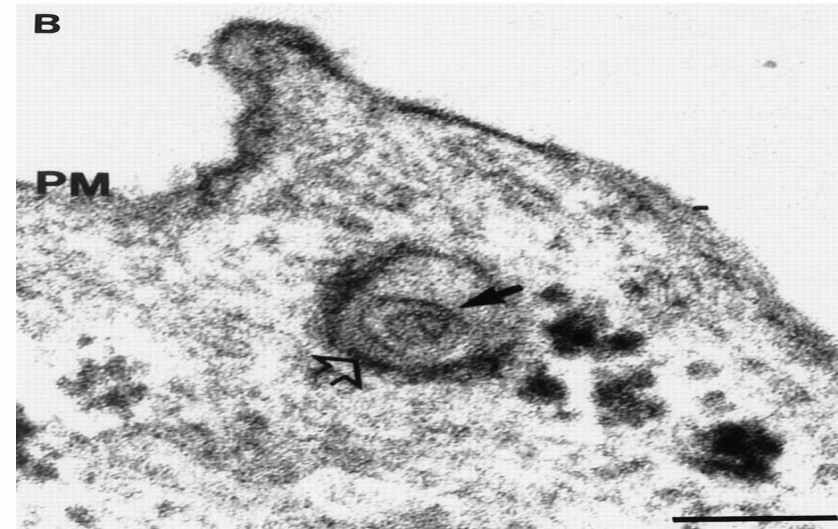
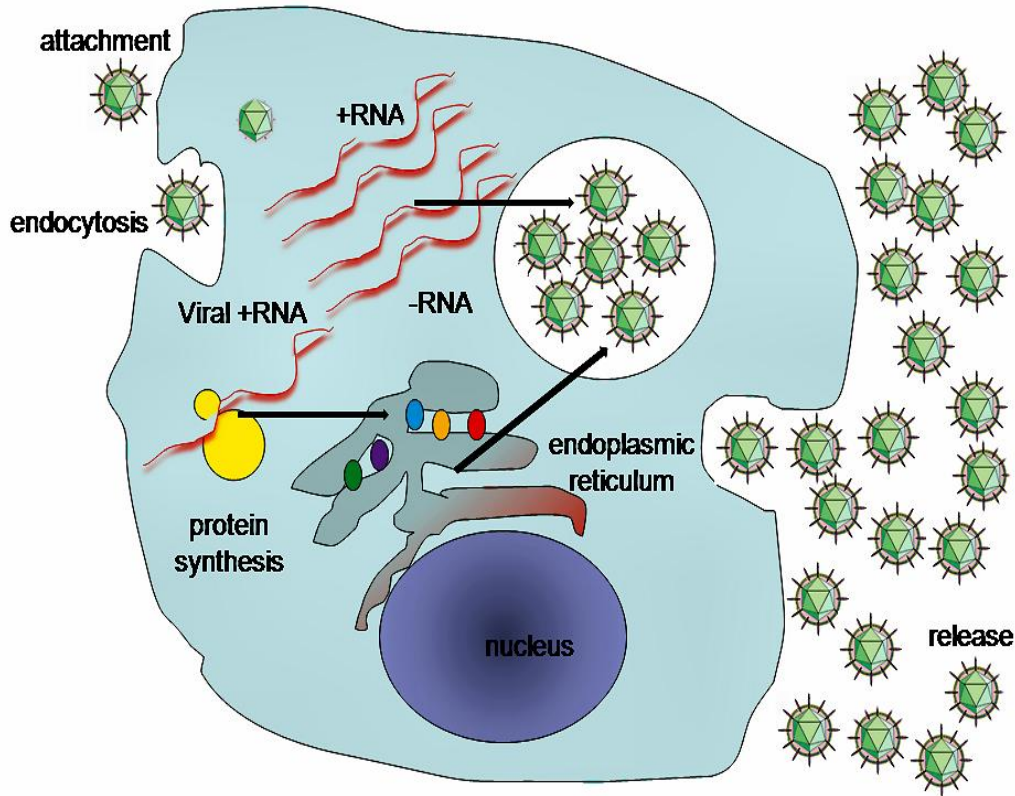
Род: *Rubivirus*

## RUBELLA VIRUS



- Едноверижна + РНК, несегментирана  
Обвиткан вирус, икозаедрален капсид,  
кубична симетрија  
3 протеини: S, E1, E2
- Човек е природен домаќин

# Репликација на вирусот



# RUBELLA ИНФЕКЦИЈА

## КЛИНИЧКИ МАНИФЕСТАЦИИ

S Германска сипаница

S Конгенитален рубела синдром (КРС):  
Вилозен плацентит, воспаление на  
ендотелот на крвните садови, хромозомски  
промени и пореметување на органогенеза

# Ризик од инфекција со рубела во тек на бременоста

**0-12 недели** **81-100%** ризик да биде фетусот инфициран  
- Изразени конгенитални малформации  
Спонтан абортус се јавува во 20% од случаите

**13-16 недели** Глувост и ретинопатија кај 5%

**после 16 недели** нормален развој, сосема мал ризик од глувост и ретинопатија

**Единствен начин да се спречи КРС е прекин на бременоста!**

## Rubella syndrome



Microcephaly



PDA



Cataracts

S Катаракта  
S Срцеви малформации  
S Глувост

## Како го продолжуваат животот?

- 1/3 имаат нормален живот, независни се од друго лице
- 1/3 зависни се од родителите или блиските
- 1/3 мора да бидат сместени во специјални институции

# Лабораториска дијагноза

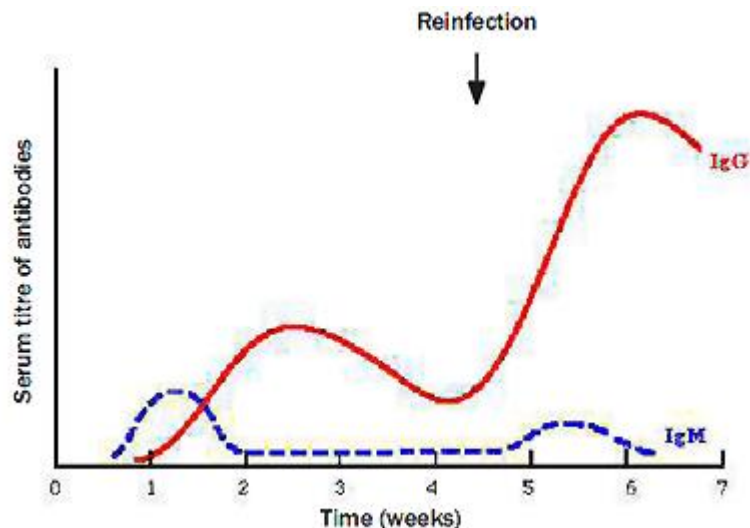
- Клеточна култура од назофарингеален брис, ликвор, урина

- Серолошки тестови:

Инхибиција на хемаглутинација

ЕЛИСА (Immulite) и др.

IgM, IgG (титар  $> 10$  постои имунитет, 5-10 гранично)



Пораст на антителата при инфекција

# Превенција

- Сите бремени да се тестираат за присуство на имун одговор
- Неимунизираниите жени во репродуктивен период да се вакцинираат кога не се бремени
- Вакцина, жива, атенуирана - MRP (морбили, рубеола, паротит)

**Спроведување на задолжителната  
вакцинација!**

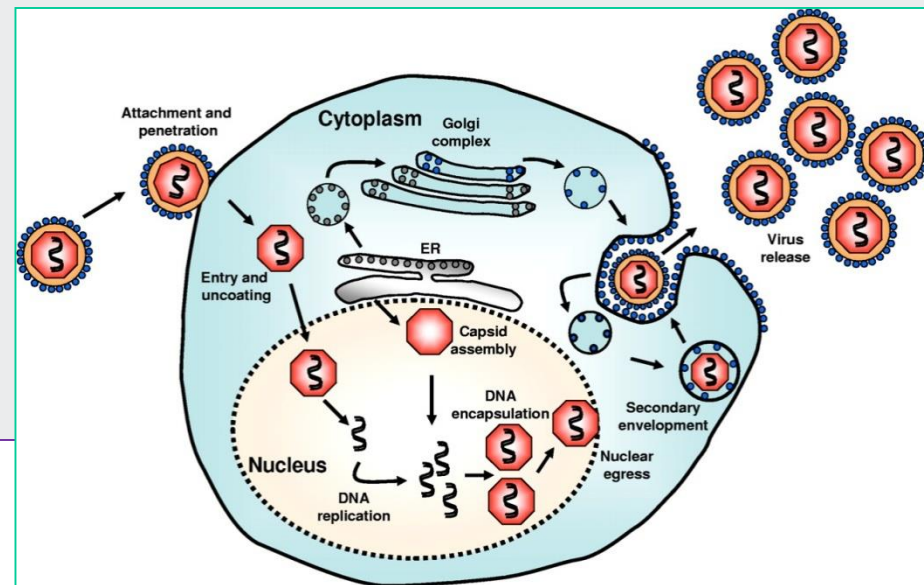
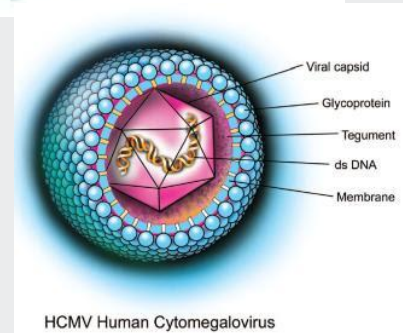
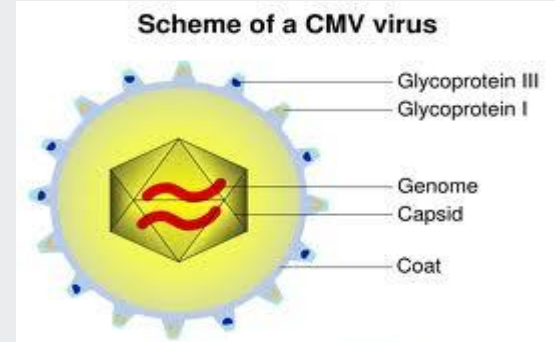


# КОНГЕНИТАЛНА СМВ ИНФЕКЦИЈА

## *Cytomegalovirus*

**DNA virus (herpes familija)  
HHV-5 (бета вируси)**

- најголем од херпес вируси
- двоверижна ДНК
- само во хумани клетки
- се размножува во јадрото
- се ослободува со егзоцитоза и клеточна лиза



# КОНГЕНИТАЛНА СМУ ИНФЕКЦИЈА

Првата инфекција најчесто е  
асимптоматска

60-95% од популацијата се инфицирани

По примарната инфекција  
вирусот останува цел живот,  
реактивацијата е пратена со  
присуство на вирусот во урина  
и плунка

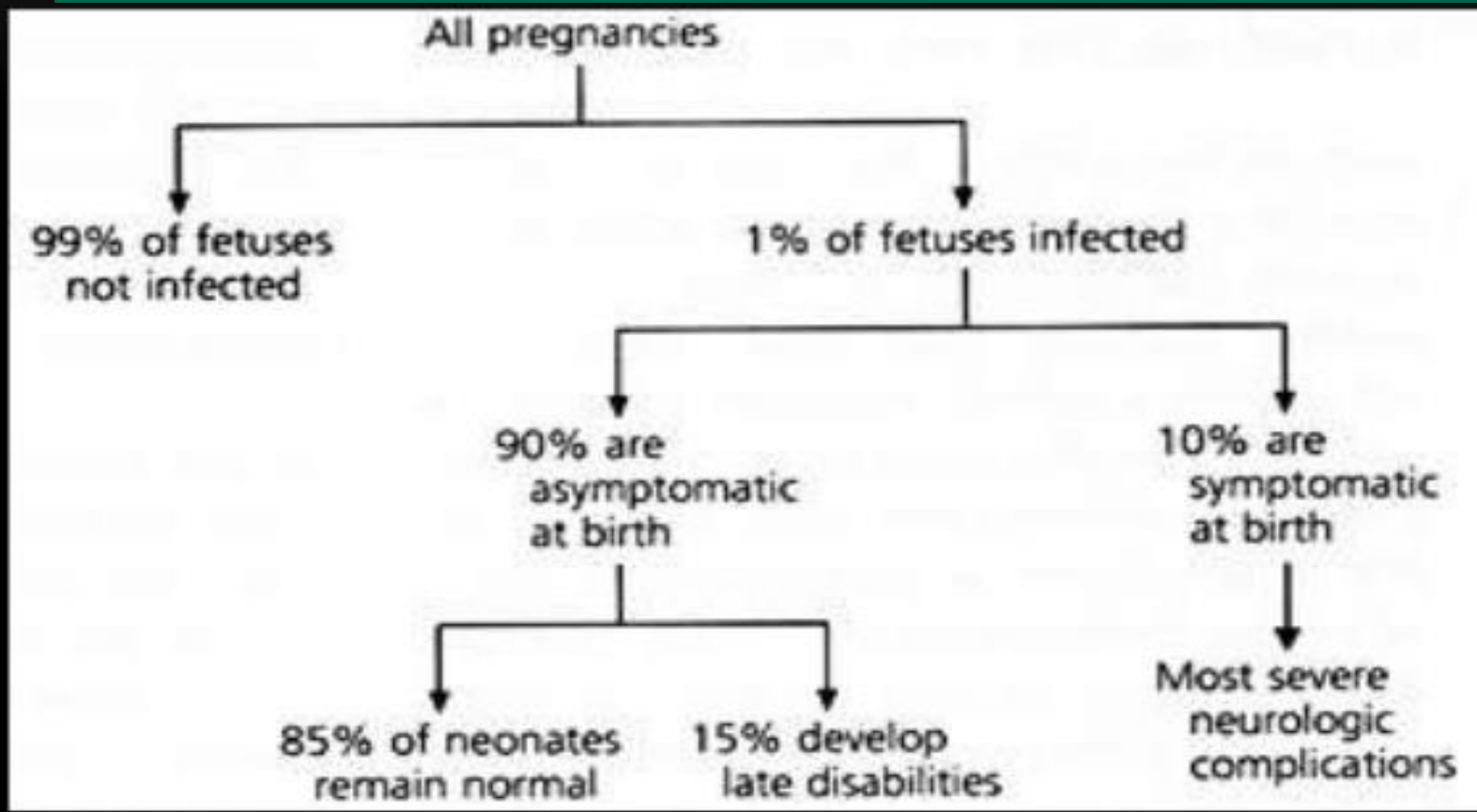
## Трансмисија:

- Крвна трансфузија
- Орган-трансплантација
- Сексуален контакт
- Доење
- Трансплацентарно
- Директен контакт за време на породување

# КОНГЕНИТАЛНА CMV ИНФЕКЦИЈА

- Најчеста конгенитална вирусна инфекција 0.3 - 1% од сите живородени. На второ место за ментален хендикеп по Down синдромот.
- **Трансмисијата на плодот настанува при примарна или рекурентна инфекција.**
- **Трансмисијата е можна во сите стадиуми на бременоста.**

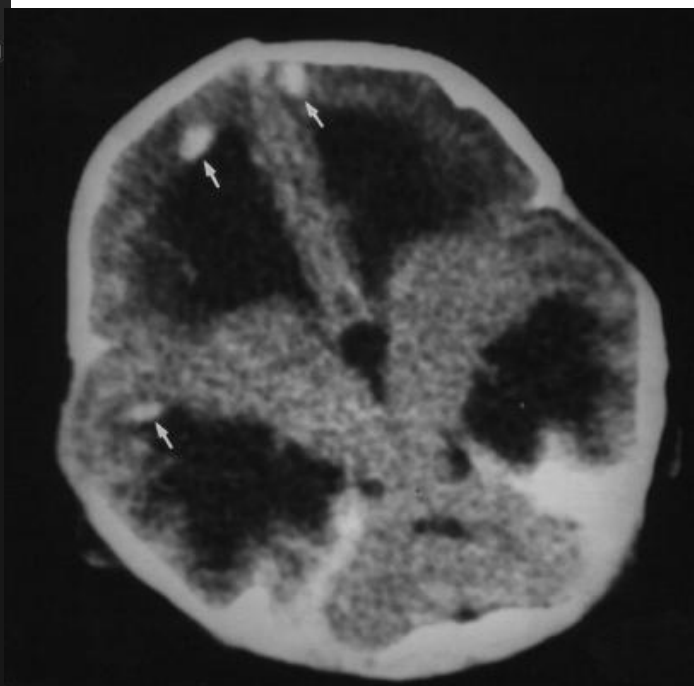
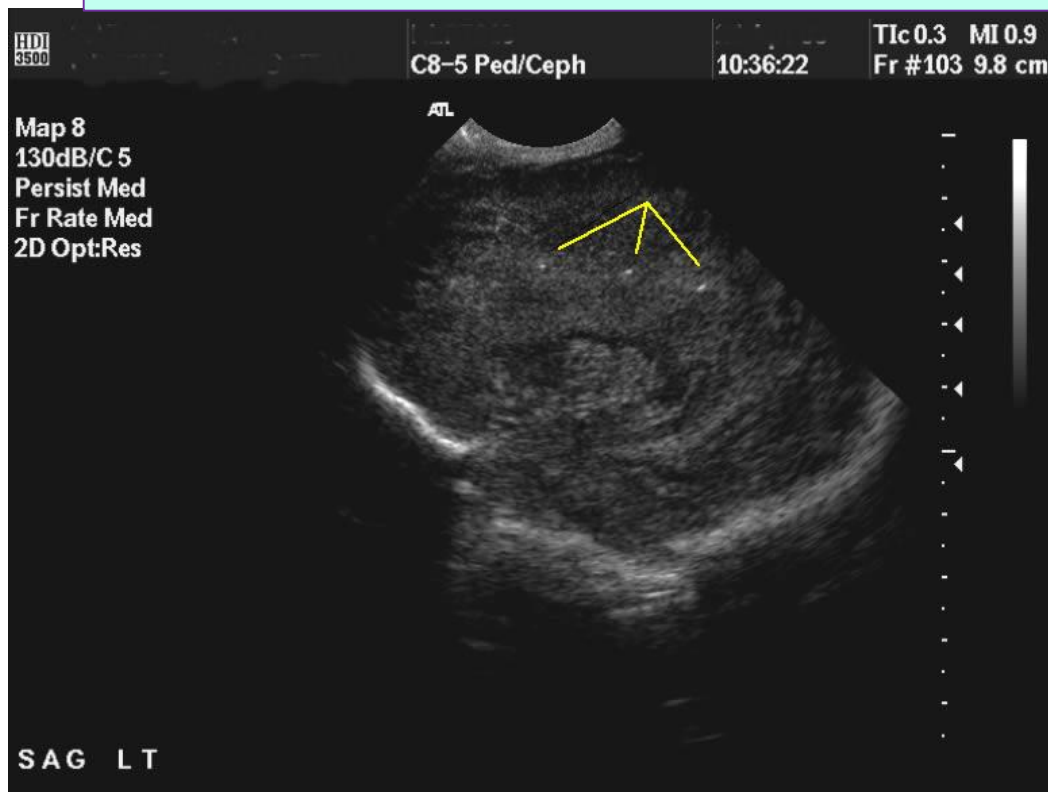
# КОНГЕНИТАЛНА СМВ ИНФЕКЦИЈА



# Ризик и препораки

- Примарна инфекција - прекин на бременоста
- 40% фетусот да биде инфициран
- 10% се со симптоми при раѓање или во текот на животот
- 4% (1 in 25) при примарна инфекција се раѓаат со CMV проблеми
- Рекурентна инфекција - ризикот за пренос е помал (не се препорачува прекин на бременоста)
- Антенаталниот скрининг е непрактичен
- Вакцинација- во иднина?

# КОНГЕНИТАЛНА СМУ ИНФЕКЦИЈА



5-10% од инфицираните развиваат невролошки промени (ретардираност, калцификации, хориоретинит, глувост, хидроцефалус и др.)

# Лабораториска дијагноза

- Изолација на CMV од урина или салива на новороденото - златен стандард
- IgM од крв на новороденото  
(EIA: Immulite - квалитативно IgM и IgG)
- Обоени препарати од зафатени ткива:  
Инклузии во клетките со цитомегалија - ретко се користи
- Молекуларни методи (PCR од амнионска течност, крв, ткива, урина)

# ПРЕВЕНЦИЈА - неспецифична

Risk of catching CMV can be reduced by simple hygiene precautions

## DON'T SHARE



Don't share dummies, cutlery, drinks or food with anyone

Don't share wet kisses with small children

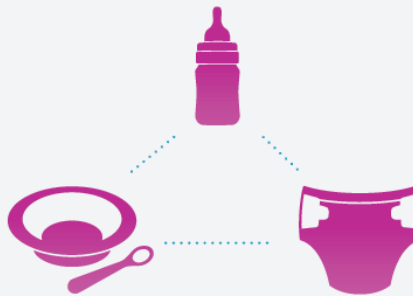


Avoid kissing on the mouth. Kiss on the cheek or give them a hug

## WASH WITH CARE



Wash hands and any items that have come into contact with bodily fluids with soap and water



The CMV virus is destroyed by soap and water

## DO WEAR



Use condoms during sex after conception

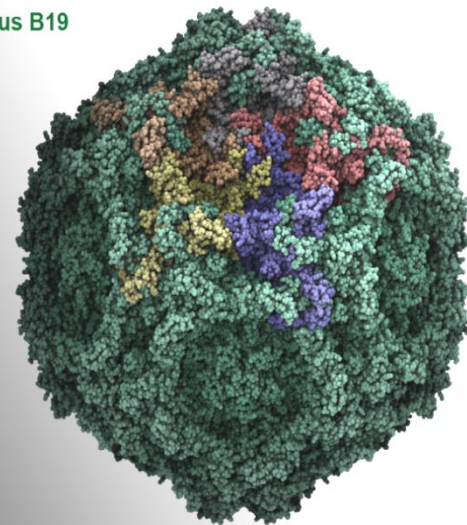


Its very difficult to tell if others are infected so follow hygiene precautions around everyone



# КОНГЕНИТАЛНА ИНФЕКЦИЈА СО *Parvovirus B19*

Human parvovirus B19  
PDB: 1s58



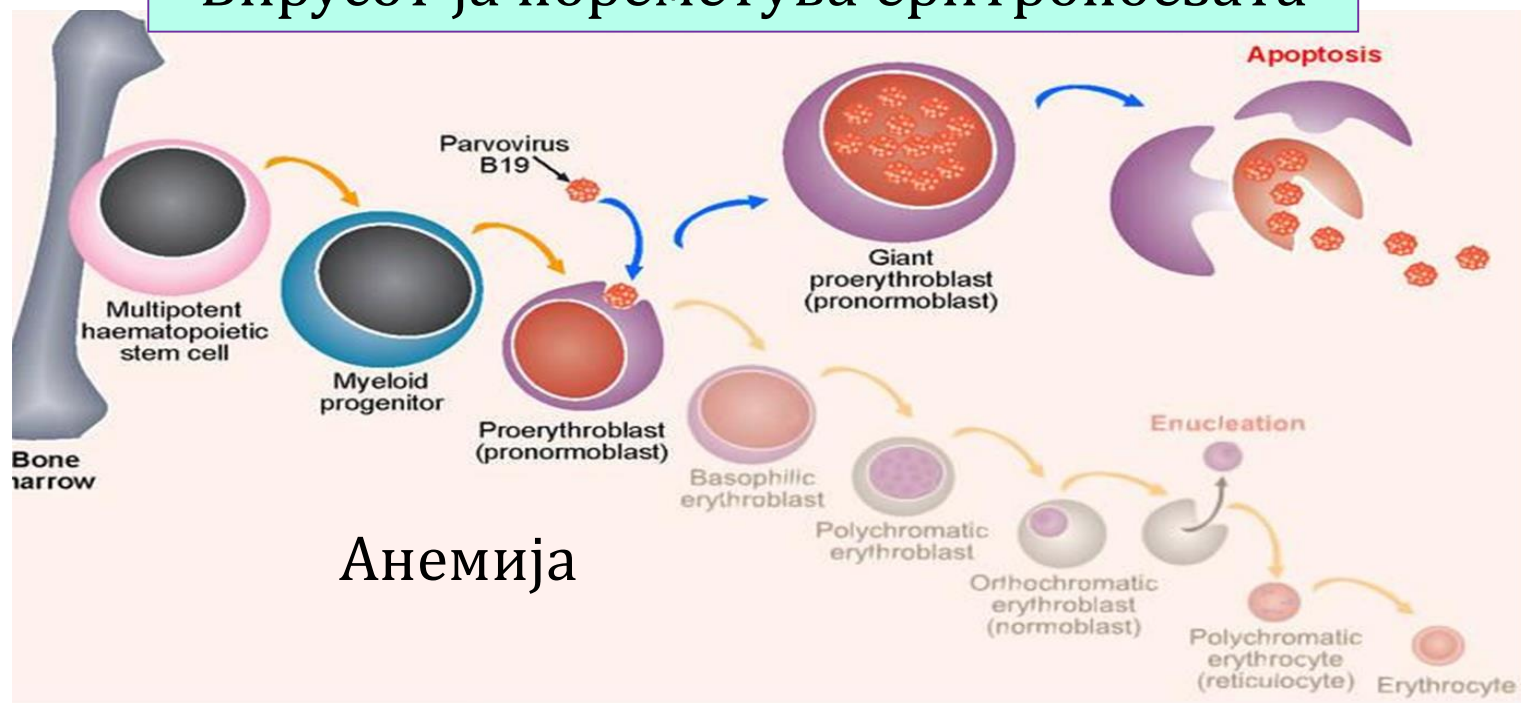
Првата епидемија со петта болест 1886

**Фамилија: Parvoviridae**

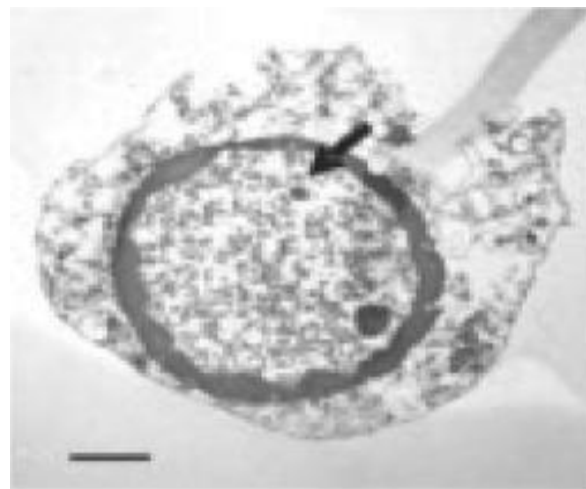
**Род: *Erythrovirus***

- Мала едноверижна DNA
  - Необвиткан
  - Два капсида
- Човек е природен домаќин

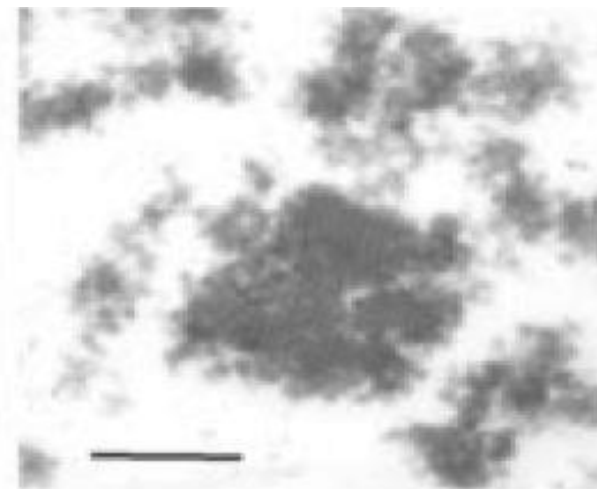
# Вирусот ја пореметува еритропоезата



Инфицираните  
клетки имаат  
зголемено јадро со  
хроматинот  
дислоциран на  
периферија



— 2  $\mu\text{m}$



— 250 nm

## *Parvovirus B19*

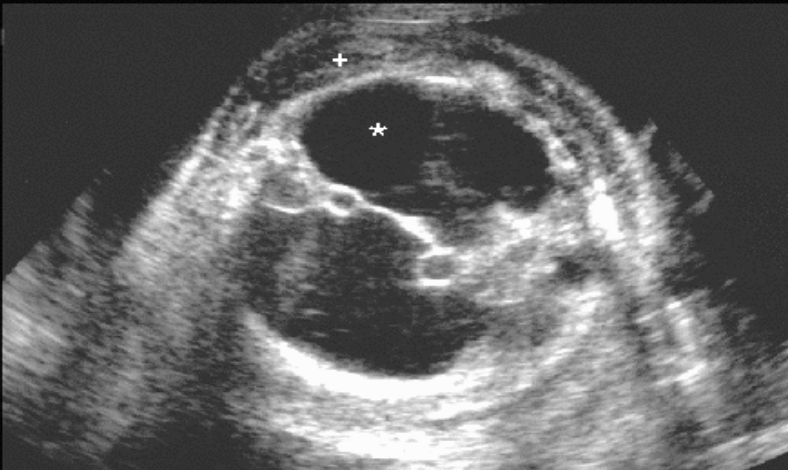
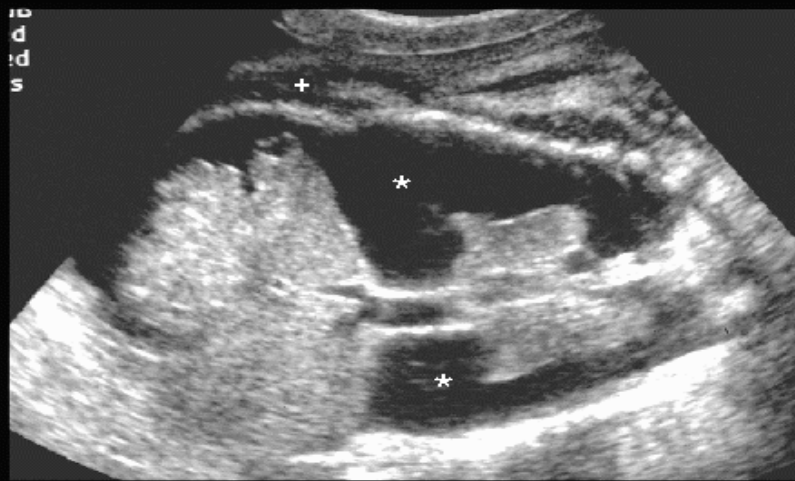
- Асоциран со:
  - Erythema infectiosum (петта болест)
  - Апласитична криза кај болни со апластична анемија
  - Хронична анемија кај инуносупримирани
  - Акутен артрит
  - **Hydrops fetalis и смрт на плодот предизвикана од анемијата**

# КОНГЕНИТАЛНА ИНФЕКЦИЈА СО *Parvovirus* *B19*

Parvovirus B19  
Infection

Non-immune  
Hydrops

Large bilateral pleural  
effusions (\*) and  
subcutaneous edema (+)



# КОНГЕНИТАЛНА ИНФЕКЦИЈА СО *Parvovirus* *B19*

## Ризик за плодот

### Инфекција:

- во првиот триместар → 5-10% губиток на плодот
- во вториот триместар → 12,5% губиток на плодот

Можност за фетален хидропс и во трет триместар  
Инфекцијата на мајката се манифестира 2-12 недели  
пред феталниот хидропс

## Лабораториска дијагноза

- PCR е најосетлив метод
- Real time PCR од периферна крв кај имунокомпромитирани
- Серолошки тестови (ЕЛИСА, Имунофлуоресценција) за:
  - ✓ IgM - детерминираат неодамнешна инфекција
  - ✓ IgG не даваат податоци за времето на инфекцијата

# КОНГЕНИТАЛНА ИНФЕКЦИЈА СО HSV

## *Herpes Simplex Virus*

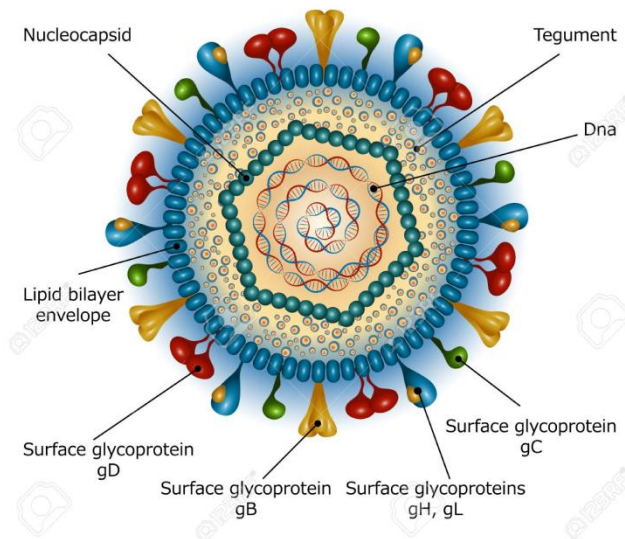
HHV-1, HHV-2

**DNA virus (herpes familija)**

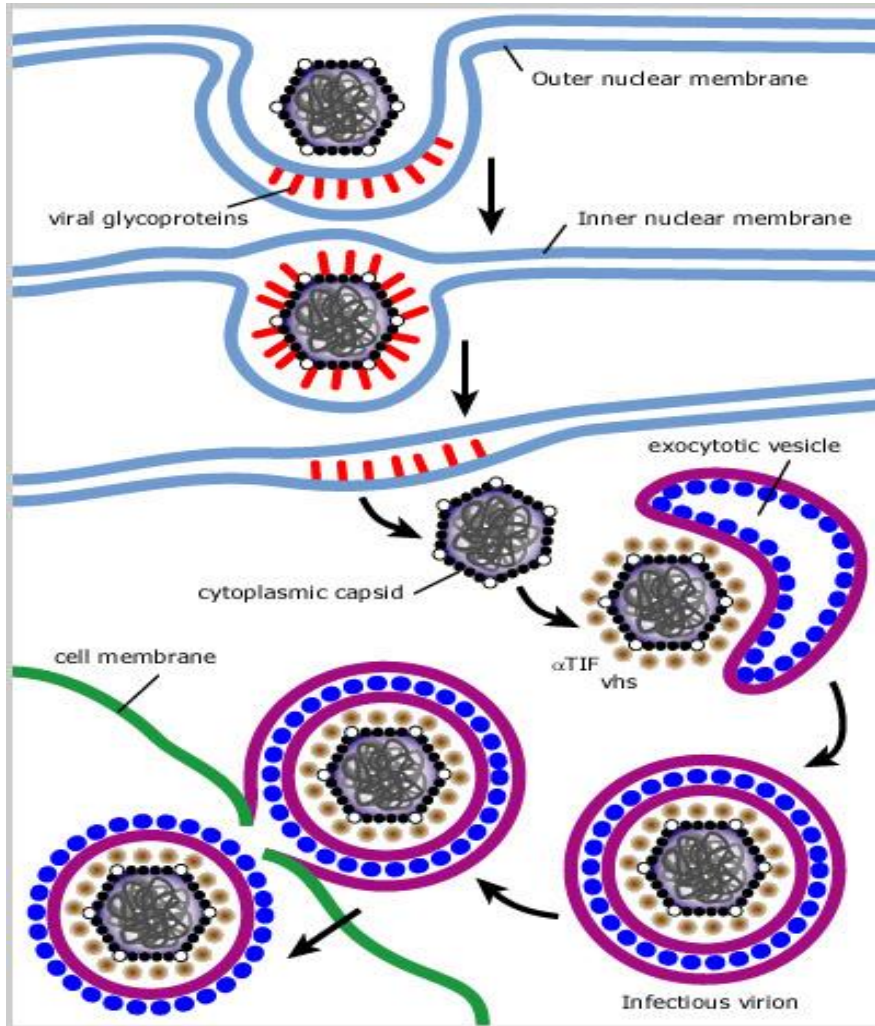
двоверижна ДНК, обвиткан

Трансмисија:

- КОНТАКТНО
- перинатално / конгенитално





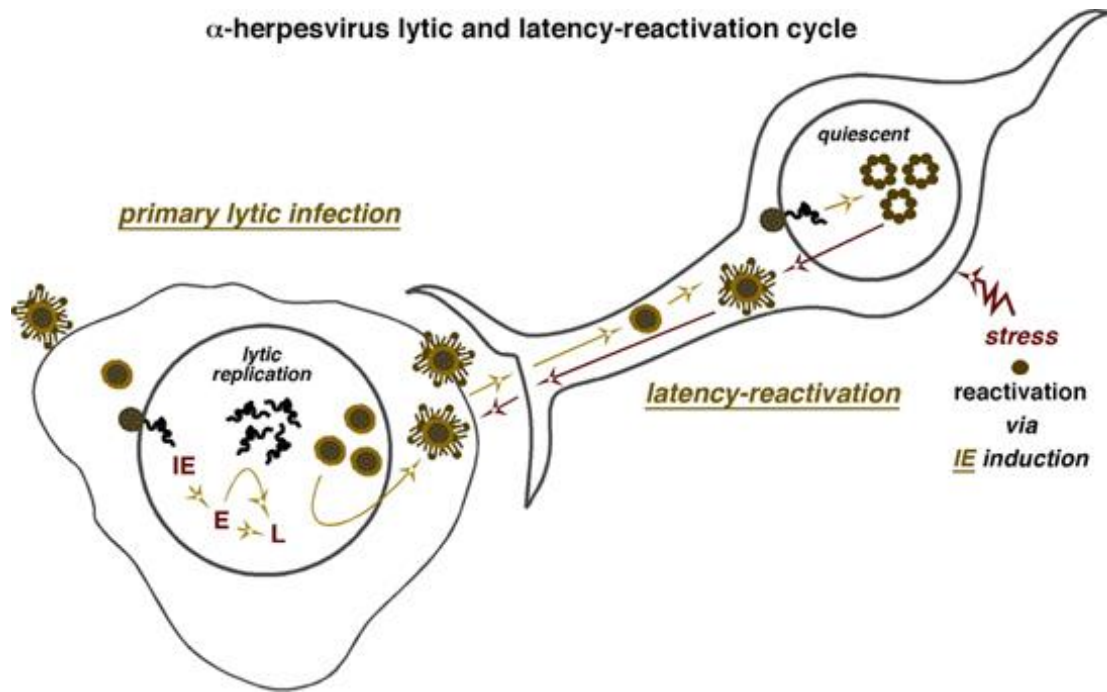


Размножување на  
херпес вирусите во  
јадрото на клетката



# Патогенеза

- При примарна инфекција HSV се шири локално но патува по сензорните нерви и се јавува краткотрајна виремија (вирусот се шири низ телото)
- Останува латентен во сензорните краниоспинални ганглии
- Реактивацијата настанува од разни причини



## Конгенитална и перинатална трансмисија

- Кај примарна инфекција на мајката инфекција кај 33-50% (при породување),
- Кај рекурентни инфекции 1-3%.
- 5% се интраутерини инфекции, почесто со HSV tip 1.

Вкупно 1 на 10000 живородени во УК

Манифестација на HSV кај новородено:  
осип (везикули на кожа, ретардираност,  
катаракта, микроцефалија и др.)



## **Препораки:**

- **За HSV позитивна мајка:**

- Да се направи царски рез

PCR за детекција на вирусот кај новороденото

- Скрининг на сите трудници и препорака за царски рез при новооткриена примарна инфекција

- Ацикловир не се дава во бременост (тератоген)

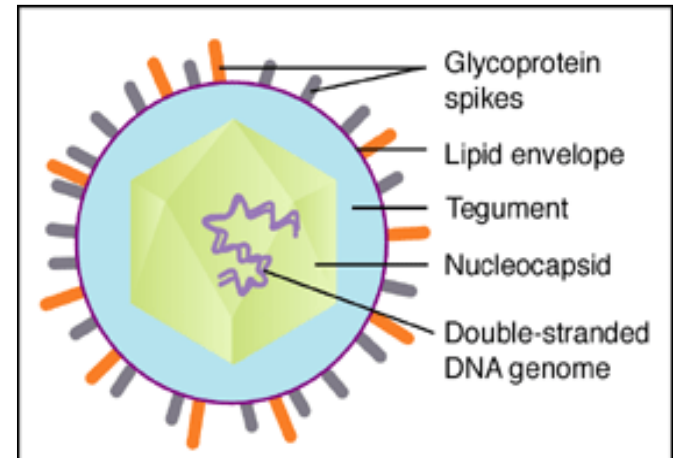
- Отстранување на персонал со херпетички промени од неонатолошките оддели

## **Дијагноза:**

серолошки тестови (EIA)

клиничка слика , ПВР

# КОНГЕНИТАЛНА ИНФЕКЦИЈА СО *Varicella-Zoster (VZV)*



- HHV- 3
  - Вакцина 1974 (кај нас не е во календарот)
- Варичела кај мајката пред 20. недела → 1-2%  
ризик од конгенитална инфекција

# Конгенитална варицела

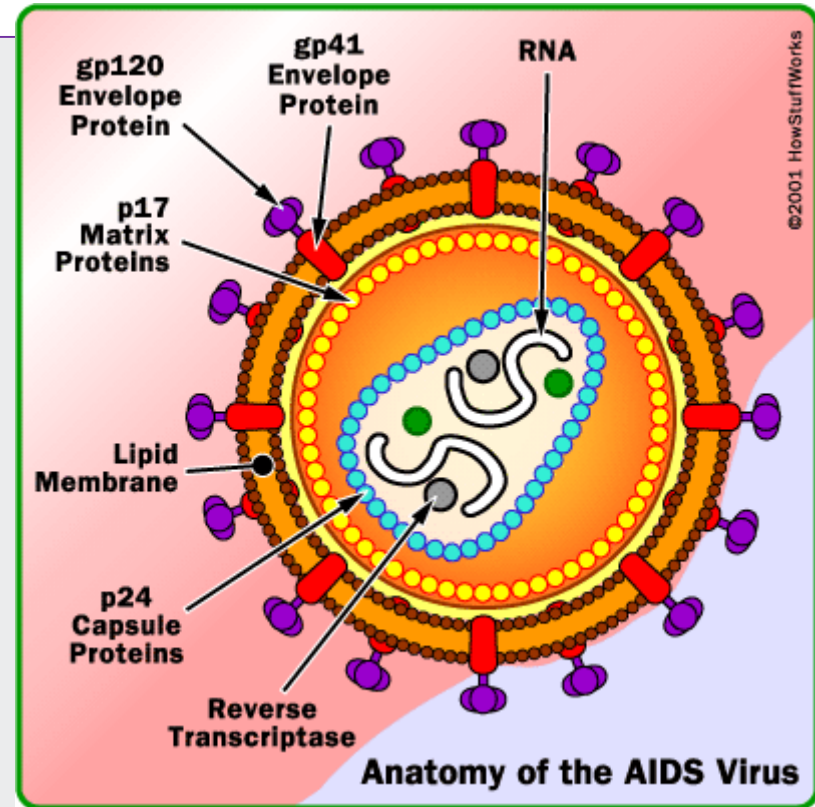


**Дијагноза:** серолошки  
тестови, клиничка слика,  
позитивна анамнеза кај  
мајката

# КОНГЕНИТАЛНА ИНФЕКЦИЈА СО *Human immunodeficiency virus - HIV*

- Откриен 1983
- Фамилија: Retroviridae
- Потфамилија: Lentiviridae
- RNA, двоверижна
- Капсид
- Реверзна транскриптаза

Надворешна липидна обвивка, вградени гликопротеини – одговорни за врзување на таргет клетката



# Трансмисија на HIV

- Ризик по едно изложување
  - >90% крв и крвни продукти
  - 14% вертикално
  - 0.5-1% инјекција со лек
  - 0.2-0.5% низ генитална слузница
  - <0.1% др. мукозни мембрани

# Вертикална трансмисија на HIV

- 5-25% трансмисија кај HIV позитивна мајка, почесто перинатално

Ризикот може да се намали со давање на антиретровирални средства на:

- Мајката во тек на бременоста и породувањето
- На новороденото 4 недели по раѓање
- Царскиот рез ја намалува можноста за перинатален пренос



## Лабораториска дијагноза на HIV инфекцијата

- Може да се користи докажување на:
  - Антитела
  - Антиген
  - Вирусната нуклеинска киселина
  - Вирусот во култура

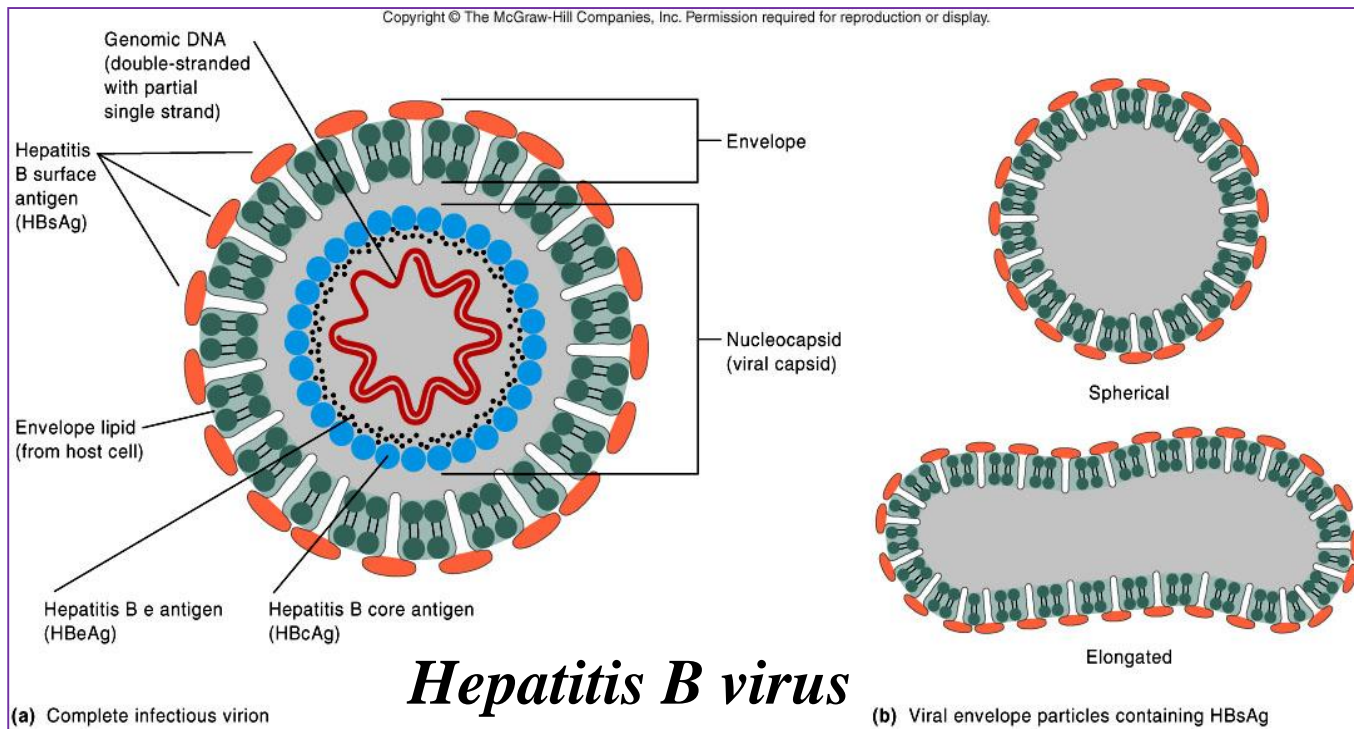
# Тестирање на новородени

- Присуството на IgG антитела на мајката ја отежнува интерпретацијата
- Се користат тестови за детекција на IgM или IgA антитела. Подобри резултати со детекција на IgA
- Мерење на p24 антигенот
- PCR може да помогне но треба време да биде позитивен наодот: 38 дена до 6 месеци.

# КОНГЕНИТАЛНА ИНФЕКЦИЈА СО *Hepatitis B virus*

## Фамилија: *Нераднаviridae*

- Циркуларна, делумно двоверижна ДНК, икозаедричен, обвиткан вирус
- Реверзна транскриптаза, РНА-за X
- Мутагена способност



# КОНГЕНИТАЛНА ИНФЕКЦИЈА СО *Hepatitis B virus*

- Хронична HBV инфекција со перзистенција на HBsAg кај мајката:
  - 70-90% од новородените се инфицираат вертикално
  - 30% од децата од 1-5 години се инфицираат по раѓање
  - 5-10% во покасната возраст

# КОНГЕНИТАЛНА ИНФЕКЦИЈА СО *Hepatitis B virus*

## Превенција

- Децата родени од HBsAg<sup>+</sup> мајка треба да примат вакцина веднаш, за 1 месец и 6 месеци
- Првата доза на вакцина да е заедно со имуноглобулини 0,5
- Рекомбинирана вакцина - задолжителна кај нас

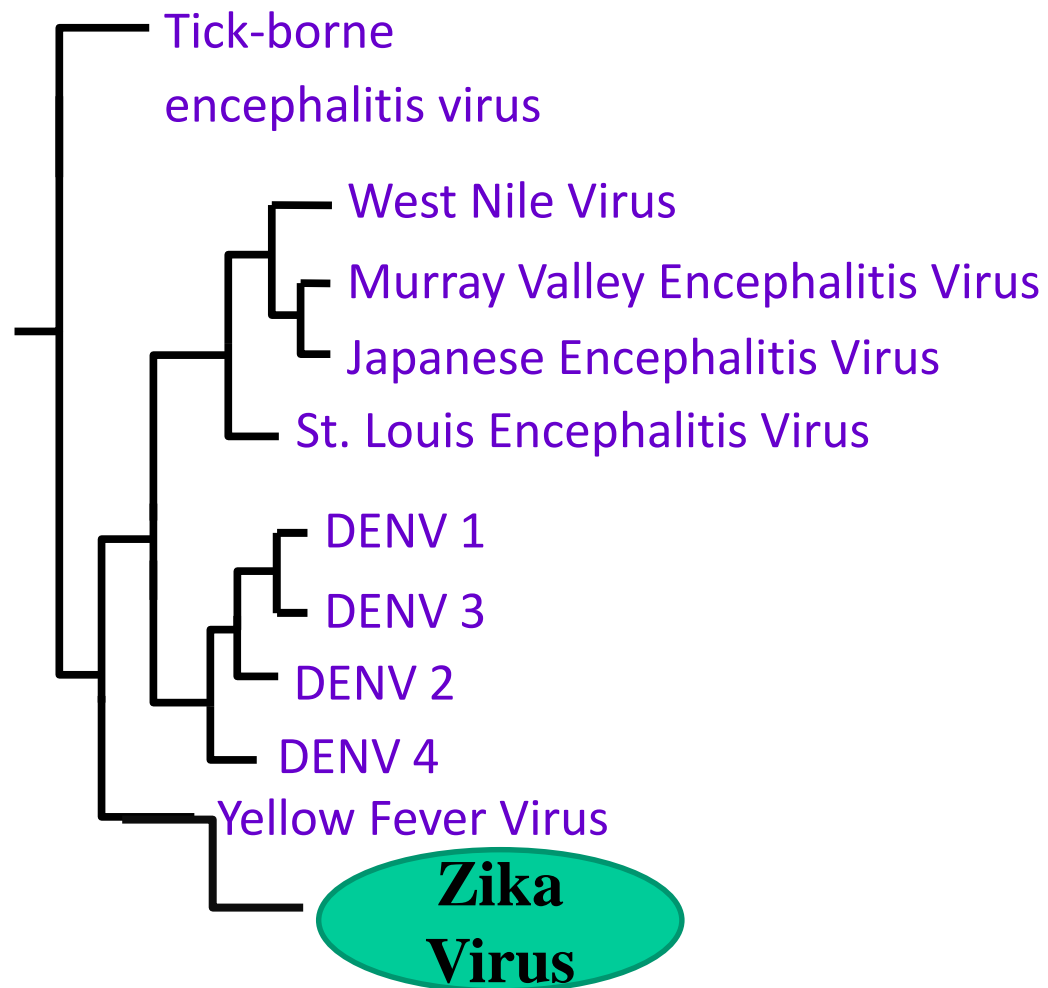
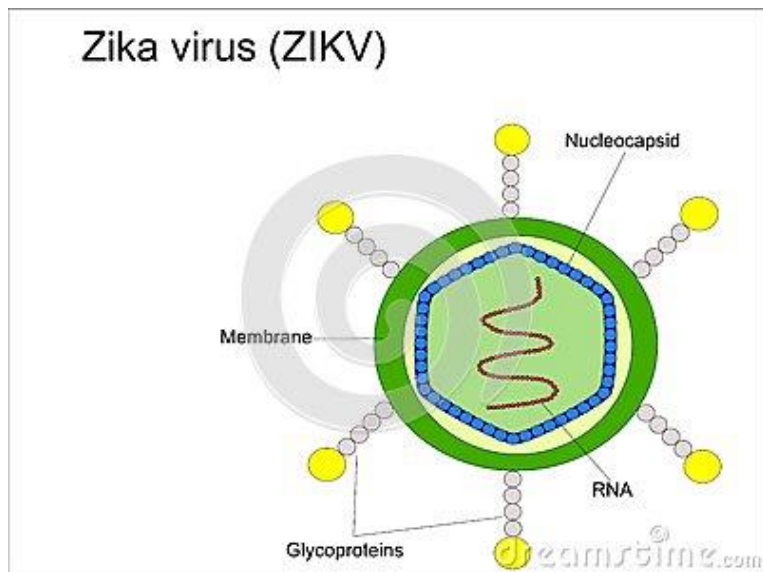
# Zika virus

- 1947: изолација на вирусот во шумата Зика во Уганда
- 2007: голема епидемија била објавена на островот Јар (Micronesia)
- 2013: епидемија во Полинезија
- 2014: се јавува во Чиле, СЗО го потврди случајот на пренос кај домородните населенија на Велигденскиот Остров
- 2015: здравствените власти на Бразил потврдија појава на вирусот Зика во североисточниот дел на земјата
- 2016: во повеќе од 20 земји во Америка



# Zika virus

- Familia *Flaviviridae*  
Genus *Flavivirus*,
- Обвиткан  
икозаедричен  
едноверижна RNA



# Начини на трансмисија

- Каснување од *Aedes spp* комарци

- *Ae aegypti*

- *Ae albopictus*

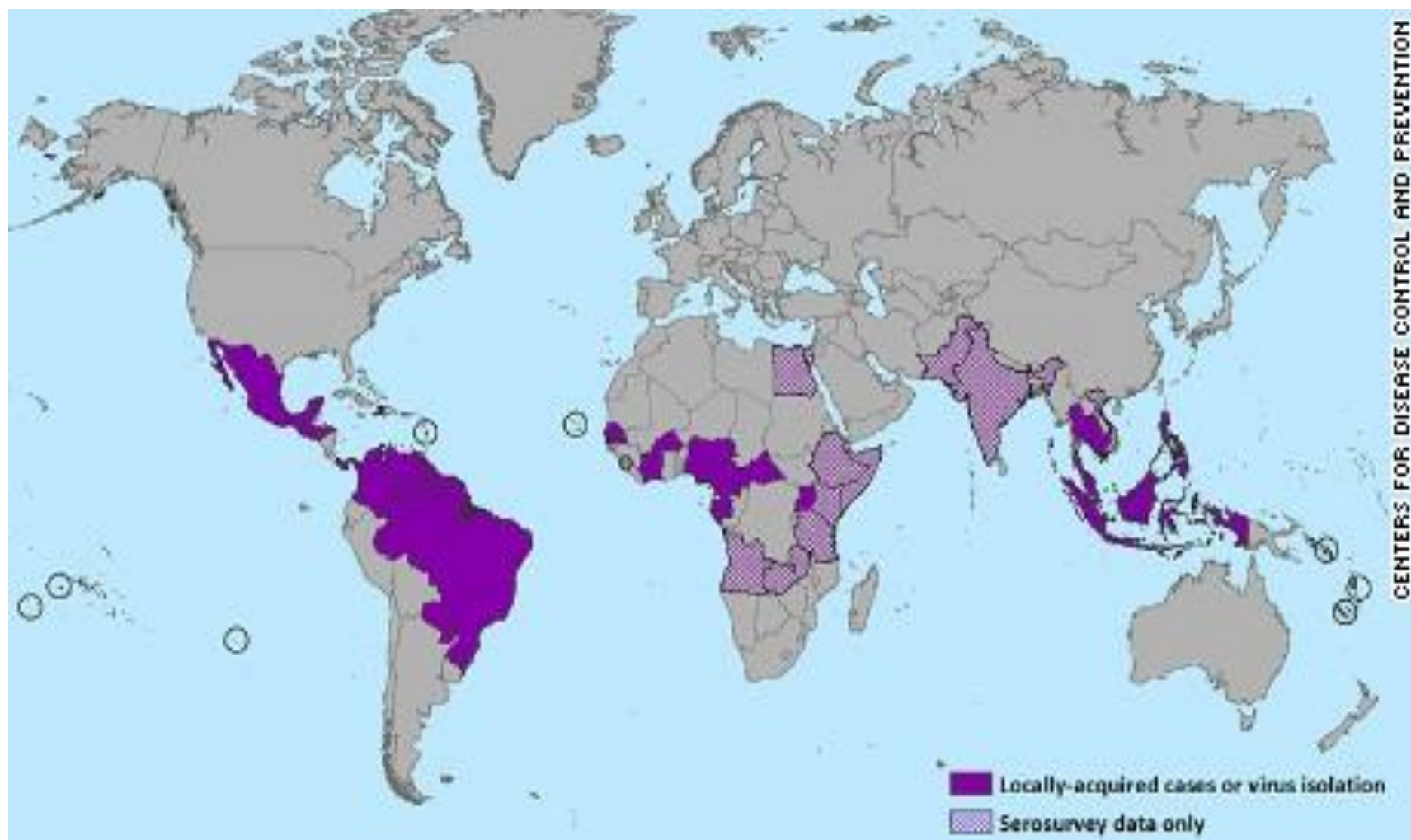
(денга, чикунгунија и жолта треска)

- Вертикален пренос
- Сексуално
- Трансфузија
- ? Трансплантација, доење





# Zika virus - распространение



# Диференцијална дијагноза

	ЗИКА	ДЕНГА	ЧИКУНГУНИЈА
Треска	++	+++	+++
Осип	+++	+	++
Коњуктивит	++	-	-
Артралгија	++	+	+++
Миалгија	+	++	+
Хеморагија	-	++	-
Шок	-	+	-

# Кога се потребни испитувања?

- Секој што патувал во заразените региони, а има симптоми
- Сите бременни жени што патувале во последните 2-12 недели
- Бременни жени што имале сексуален контакт со заболени
- Новородено со микроцефалија и мајка со симптоми за Зика инфекција или патување во ризично место

# Лабораториска дијагноза

- Real-time PCR за детекција на вирусната РНК во серум и урина земени  $\leq 7$  дена од почетокот на симптомите
- Серолошки тестови за детекција на IgM или IgG во серум
- Тест за докажување на специфични неутрализирачки антитела (Plaque reduction neutralization test - PRNT) во парни серуми (4 кратно зголемување)

# Препораки за превенција

- Користење на регистрирани инсектициди - репеленти, редовно и според упатството
- Носење на облека со долги ракави и долги пантолони
- Престој во затворени простории кога комарците се активни
- Aedes комарците се активни преку ден
- Да се користи кревет заштитен со мрежа
- Бремените жени да не патуваат во заразени региони

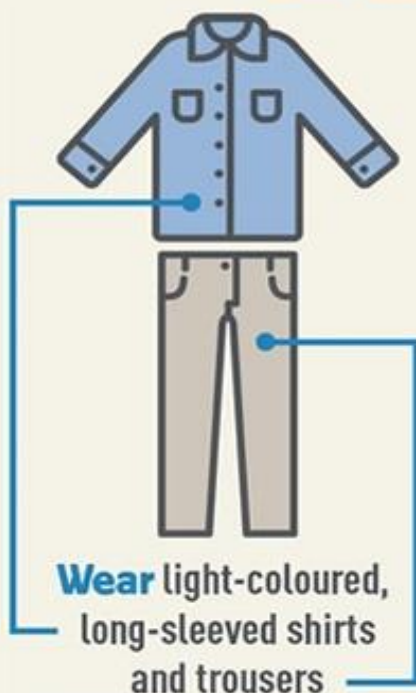
# Zika

prevention



Use **physical barriers**: screens, closed doors and windows

Use **physical barriers**: screens, closed doors and windows



Wear **light-coloured**, long-sleeved shirts and trousers



Use **insect repellent**

Sleep under a **bed net**



Get rid of stagnant water from places **where mosquitoes breed**, such as in old containers, flower pots and used tyres





**ВИ БЛАГОДАРАМ НА  
ВНИМАНИЕТО**

