

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ С КУРСОМ ПОВЫШЕНИЯ
КВАЛИФИКАЦИИ И ПЕРЕПОДГОТОВКИ

ВРОЖДЕННЫЕ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2025

УДК 616.9-053.1(075.8)

ББК 57.33я73

В82

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия 19.02.2025 г., протокол № 6

Авторы: Н. В. Галькевич, О. Н. Романова, Т. А. Артемчик, А. А. Ластовка

Рецензенты: канд. мед. наук, доц. 1-й каф. детских болезней Белорусского государственного медицинского университета А. К. Ткаченко; каф. инфекционных болезней Гродненского государственного медицинского университета

Врожденные инфекции у детей : учебно-методическое пособие /
В82 Н. В. Галькевич, О. Н. Романова, Т. А. Артемчик, А. А. Ластовка. –
Минск : БГМУ, 2025. – 96 с.

ISBN 978-985-21-1924-5.

Систематизирован теоретический и практический материал о современном уровне знаний в области внутриутробных инфекций. Изложены клинические вопросы и современные научные данные об инфекционных заболеваниях плода и новорожденного; указаны этиология, патогенез, особенности клиники и течения наиболее распространенных внутриутробных инфекций, методы лечения, отражены вопросы профилактики инфекционных поражений плода и новорожденного. Подробно описаны современные лабораторные методы диагностики специфических инфекций.

Предназначено для студентов 6-го курса педиатрического факультета.

УДК 616.9-053.1(075.8)

ББК 57.33я73

ISBN 978-985-21-1924-5

© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2025

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБТ — антибактериальная терапия
АТ — антитело
АлАТ — аланиаминотрансфераза
АсАТ — аспаратаминотрансфераза
ВГВ — врожденный гепатит В
ВГС — врожденный гепатит С
ВГЧ-6 — вирус герпеса человека 6 типа
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВО — ветряная оспа
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВПГ — вирус простого герпеса
ВПр — врожденные пороки развития
ВТ — врожденный токсоплазмоз
ВУИ — внутриутробные инфекции
ГВ — гепатит В
ГМ — головной мозг
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗВУР — задержка внутриутробного развития
ИФА — иммуноферментный анализ
МКБ-10 — международная классификация болезней 10-го пересмотра
ПВИ — парвовирусная инфекция В19
ПЦР — полимеразная цепная реакция
РМП — реакция микропреципитации
РПР — экспресс-тест на реактины плазмы
СГВ — стрептококк группы В
СМЖ — спинномозговая жидкость
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СВК — синдром врожденной краснухи
УЗИ — ультразвуковое исследование
ЦМВ — цитомегаловирус
ЦМВИ — цитомегаловирусная инфекция
ЦНС — центральная нервная система
IgG — иммуноглобулины класса G
IgM — иммуноглобулины класса M
VZV — Varicella zoster virus

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Медико-социальная проблема внутриутробных инфекций (ВУИ) — одна из самых актуальных и сложных в современной неонатологии, педиатрии, акушерстве и инфектологии, поскольку они являются одной из ведущих причин мертворождаемости, неонатальной заболеваемости, инвалидности и летальности среди детей.

Значимость проблемы ВУИ обусловлена также огромным спектром патогенов и высокой частотой инфицирования населения, возможностью длительной персистенции возбудителей в организме. ВУИ протекают с поражением жизненно важных органов и нередко являются причиной всего спектра антенатальной патологии: мертворождений, невынашивания беременности, преждевременных родов, хронической гипоксии, задержки внутриутробного развития, врожденных пороков; оказывают влияние на дальнейшее развитие детей после родов, приводя к глубокой инвалидности, обусловленной врожденными пороками развития и хроническими заболеваниями, перинатальной и младенческой смертности. Актуальность проблемы ВУИ обусловлена не только существенными пери- и постнатальными потерями, но и тем, что у детей, перенесших тяжелые формы врожденной инфекции, очень часто развиваются серьезные нарушения здоровья — отдаленные последствия в виде психоневрологических, нейросенсорных и соматических нарушений, нередко приводящих к снижению качества жизни как ребенка, так и всей семьи.

ВУИ занимают одно из ведущих мест в структуре неонатальной смертности и являются основной причиной смерти как осложнения основного заболевания (37,5 % новорожденных). Достоверных сведений об истинной распространенности ВУИ нет вследствие разных подходов к формулированию заключительного диагноза, объему диагностики, однако, согласно данным ряда исследований, инфекционные заболевания выявляют у 50–60 % госпитализированных доношенных и 70 % недоношенных новорожденных. Актуальность изучения ВУИ обусловлена также тем, что первые проявления заболевания могут отмечаться как внутриутробно, так и при рождении, в первую неделю после рождения, а также проявиться и позднее — спустя месяцы и годы после рождения. Внутриутробно инфекция может поражать разные органы и системы (нервную систему, органы зрения, слуха, печень и другие органы и системы), нередко приводя к инвалидизации и снижению качества жизни в целом. Поэтому знания о данной патологии важны для практической работы как неонатолога, педиатра, так и врачей-специалистов (неврологов, окулистов, аудиологов и др.).

Цель занятия: формирование у студентов компетенций, основа которых заключается в применении навыков по выявлению синдромов, общих

для всей группы врожденных инфекций и ВУИ, типичных синдромов, характерных для каждой нозологии, способствующих формированию клинического мышления в соответствии с нормами медицинской этики и деонтологии; применении методов диагностики, лечения и профилактики врожденных инфекций и ВУИ с привлечением междисциплинарного взаимодействия врачей-специалистов.

Задачи занятия: формирование у студентов научных знаний о современных методах диагностики, лечения и профилактики ВУИ с учетом особенностей клинического течения в зависимости от этиологического фактора, реактивности детского организма, с привлечением междисциплинарных связей; причинах и механизмах развития заболевания в зависимости от этиологического фактора; важнейших проявлениях типичных синдромов, характерных для отдельных врожденных инфекций; новейших возможностях диагностики и лечения нозологических форм врожденных инфекций; междисциплинарных связях в соответствии с конкретной нозологией ВУИ; возможностях диспансерного наблюдения и профилактики передачи ВУИ.

Требования к исходному уровню знаний. Для усвоения материала студентам необходимо повторить из курсов:

- микробиологии: особенности строения и свойства стрептококков, листерий, трепонем, вирусов герпес-группы, парвовируса В19, кори, краснухи, энтеровируса, вирусов гепатита В, С, Е, ВИЧ, токсоплазмы, хламидий и микоплазм; основы бактериологической, вирусологической и серологической диагностики;

- иммунологии: механизмы развития антимикробного и противовирусного иммунитета;

- пропедевтики детских болезней: методика обследования новорожденного ребенка, семиотика;

- детских инфекционных болезней (5-й курс): особенности клиники типичных стрептококковых инфекций, заболеваний, вызванных вирусами герпес-группы, парвовирусом В19, кори, краснухи, энтеровирусной инфекции, гепатитов В, С, Е, ВИЧ-инфекции, токсоплазмоза;

- дерматовенерологии: особенности клиники сифилиса;

- эпидемиологии: источники инфекции, механизмы и пути передачи возбудителей стрептококковых инфекций, заболеваний, вызванных вирусами герпес-группы, парвовируса В19, кори, краснухи, энтеровирусной инфекции, гепатитов В, С, Е, ВИЧ-инфекции, сифилиса, токсоплазмоза, организация профилактических мероприятий.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Основные свойства возбудителей ВУИ (морфологические, культуральные и биохимические, антигенная структура, устойчивость к воздействию различных факторов);

2. Факторы, способствующие развитию ВУИ у детей раннего возраста;
3. Изменения в общем анализе крови при бактериальных инфекциях.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Этиология ВУИ (основные возбудители, факторы патогенности).
2. Основные синдромы поражения органов и систем при ВУИ.
3. Клинические формы разных ВУИ и их характеристика.
4. Методы диагностики различных ВУИ.
5. Основные принципы лечения различных ВУИ.
6. Профилактика ВУИ неспецифическая и специфическая.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ВРОЖДЕННЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Говоря о врожденных инфекциях, следует различать понятия внутриутробного инфицирования и внутриутробных инфекций. Внутриутробное инфицирование свидетельствует только о факте инфекционного заражения плода в период внутриутробного развития или во время родов, при этом отсутствуют признаки и клинические проявления инфекционной болезни.

Под *внутриутробной инфекцией* следует понимать установленный факт внутриутробного проникновения к плоду микроорганизмов, при котором в организме плода и/или новорожденного произошли характерные для инфекционной болезни патофизиологические изменения, выявляемые пренатально или вскоре после рождения. В среднем частота развития инфекционного процесса с манифестацией составляет около 12–14 % от всех случаев внутриутробного инфицирования.

Врожденные инфекции характеризуются полиэтиологичностью, полиморфизмом клинических проявлений, отсутствием патогномичных признаков (табл. 1). Прогноз и клинические проявления зависят от того, в какой срок гестации воздействовал патоген (табл. 2).

Таблица 1

Клинические симптомы врожденных инфекций. Неспецифические симптомы

Симптомы	Проявления
Масса при рождении	Задержка внутриутробного развития (ЗВУР)
Нервная система	Гипервозбудимость, судороги, гидроцефалия
Кожные покровы	Бледность, желтуха, геморрагическая сыпь, экзантема
Дыхательная система	Одышка, цианоз
Сердечно-сосудистая система	Тахикардия, глухость тонов сердца

Симптомы	Проявления
Желудочно-кишечный тракт	Снижение аппетита, срыгивания, рвота, увеличение печени и селезенки, диарея
Гематологические симптомы	Анемия, тромбоцитопения
Особенность течения	Персистирующее, склонность к генерализации

Таблица 2

**Прогноз и клинические проявления при воздействии патогена
в зависимости от периода гестации**

Период гестации	Возможные последствия
Предимплантационный (первые 6 дней после оплодотворения)	Смерть зиготы или формирование системной патологии, сходной с генетическими заболеваниями
Эмбрио- и плацентогенез (с 7-й по 8-ю неделю)	Смерть эмбриона, пороки развития на органном или клеточном уровне (истинные пороки), формирование плацентарной дисфункции
Ранний фетальный период (с 9-й по 22-ю неделю)	Угроза прерывания беременности и/или развитие генерализованной воспалительной реакции с преобладанием альтеративного и экссудативного компонентов и исходом в фиброзно-склеротические деформации органов (ложные пороки). Нарушение функций разных органов
Поздний фетальный период (после 22-й недели)	Развитие фетопатий или специфического инфекционного процесса (врожденные заболевания)

В 1971 году А. Nahmias для обозначения врожденных инфекций предложил термин «TORCH-синдром», который включает первые буквы латинских названий наиболее часто верифицируемых врожденных инфекций: Т — токсоплазмоз (*Toxoplasmosis*), R — краснуха (*Rubella*), С — цитомегалия (*Cytomegalia*), Н — герпес (*Herpes*) и О — другие инфекции (*Other*), которые также могут передаваться вертикально и приводят к развитию внутриутробных инфекционно-воспалительных процессов (сифилис, листериоз, вирусные гепатиты, хламидиоз, ВИЧ-инфекция, микоплазмоз и др.).

В настоящее время список других инфекций расширился с появлением «новых» возбудителей и выявлением их неблагоприятного действия на плод; таких как SARS-Cov-2, вирус Зика и др.

Врожденные инфекции (TORCH-синдром):

1. Токсоплазмоз (*Toxoplasmosis*)
2. Краснуха (*Rubella*)
3. Цитомегаловирусная инфекция (*Cytomegalovirus*)
4. Герпетическая инфекция 1 и 2 тип (*Herpes*)
5. Другие (Other):
 - гепатиты В и С;
 - сифилис и др. ИППП;
 - ветряная оспа;
 - ВИЧ;
 - парвовирус В19;
 - энтеровирус и другие.

Все эти инфекции объединяет общее свойство: плод или новорожденный инфицируются от матери. Инфицирование плода может быть вызвано как острой материнской инфекцией, так и активацией хронической. Риск заражения плода при первичном инфицировании матери во время беременности составляет в среднем 50 %, то есть каждый второй ребенок, вынашиваемый первично инфицированной матерью, является потенциально инфицированным.

В соответствии с МКБ-10 (Международной классификацией болезней), врожденные инфекции представлены в классе XVI «Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде»:

1. P23 — Врожденная пневмония (в зависимости от этиологии P23.0-P23.9, A50).

2. P35–P39 — «Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода»:

1) по этиологическому принципу:

- P35 Врожденные вирусные болезни;
- P35.0 Синдром врожденной краснухи;
- P35.1 Врожденная цитомегаловирусная инфекция;
- P35.2 Врожденная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса (Herpes simplex);
- P35.3 Врожденный вирусный гепатит;
- P35.8 Другие врожденные вирусные инфекции;
- P36 Бактериальный сепсис новорожденного, врожденная септицемия;
- P37 Другие врожденные инфекционные и паразитарные болезни;
- P37.0 Врожденный туберкулез;
- P37.1 Врожденный токсоплазмоз;
- P37.2 Неонатальный (диссеминированный) листериоз;
- P37.3 Врожденная малярия, вызванная *Plasmodium falciparum*;
- P37.4 Другая врожденная малярия;

- Р37.8 Другие уточненные врожденные инфекционные и паразитарные болезни;
- Р39 Другие инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода;
- Р39.2 Внутриматочная инфекция плода, не классифицированная в других рубриках;
- Р39.8 Другая уточненная инфекция, специфичная для перинатального периода;
- 2) неуточненного генеза:
 - Р35.9 Врожденная вирусная болезнь неуточненная;
 - Р36.9 Бактериальный сепсис новорожденного неуточненный;
 - Р37.9 Врожденная инфекционная или паразитарная болезнь неуточненная;
 - Р39.9 Инфекция, специфичная для перинатального периода, неуточненная.

ЭТИОЛОГИЯ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Этиология ВУИ постоянно расширяется за счет получения новых знаний, внедрения новых технологий, методов и тест-систем. Количество возбудителей инфекционных заболеваний, способных к вертикальной передаче, практически не ограничено. В настоящее время известно более 100 микроорганизмов, способных вызывать ВУИ. Этиологическая структура ВУИ представлена широким спектром микроорганизмов: вирусы, бактерии, грибы, простейшие и их ассоциации. Последние десятилетия характеризовались сменой патогенов, появлением новых возбудителей, усилением агрессии ранее известных условно-патогенных микроорганизмов, увеличением частоты смешанных вирусно-вирусных и вирусно-бактериальных инфекций.

ВУИ в зависимости от возбудителей:

- ВУИ, вызываемые бактериями: стрептококк группы В, листериоз, сифилис, туберкулез и др.;
- ВУИ, вызываемые вирусами: корь, краснуха, герпес-вирусные инфекции (ЦМВ и др.), вирусные гепатиты, ВИЧ и др.;
- ВУИ, вызываемые паразитами: токсоплазмоз и др.;
- ВУИ, вызываемые грибами (кандида и др.);
- микст-инфекции.

Пути проникновения возбудителей:

- трансплацентарный;
- восходящий — когда инфекция из половых путей попадает в полость матки и затем может инфицировать плод. Чаще это бактериальные инфекции: хламидиоз, грибы, микоплазмы, энтерококки;

- нисходящий путь — из маточных труб в полость матки;
- контактный (интранатальный) путь — заражение во время прохождения через родовые пути.

По данным литературы, этиология ВУИ различается в зависимости от периода, в котором произошло инфицирование. Для антенатального инфицирования наиболее значима роль патогенов вирусной этиологии (CMV, HSV, Enterovirus B19, Hepatitis B virus, HIV, Rubella), микробных агентов (*Treponema pallidum*) и паразитов (*Toxoplasma gondii*). Интранатальную трансмиссию осуществляют, как правило, бактериальные агенты (*Strept. pyogenes*, *Strept. agalactiae*, *Enterococcus*, *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Listeria monocytogenes*, *Chlamydia trachomatis*), возможна также роль патогенов вирусной (CMV, HSV type 2, Hepatitis B virus) и грибковой (*Candida*) этиологии. При генитальных инфекциях значительная роль принадлежит ассоциациям аэробно-анаэробной флоры. В связи с ростом в последние годы частоты заболеваний, передающихся половым путем, отмечен рост хламидийной, микоплазменной, уреаплазменной, цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) и герпес-вирусной, а также инфекций, вызванных стрептококком группы В и гемофильной палочкой. Однако деление возбудителей ВУИ на категории по способам передачи условно, так как некоторые патогены могут передаваться разными путями. Все вышеперечисленные инфекционные агенты могут являться причиной ВУИ, приводя к гибели эмбриона, нарушению развития плода, преждевременным родам или различным формам реализации инфекционного процесса в периоде новорожденности.

Риск и патогенетические механизмы возникновения, развития и воздействия возбудителей ВУИ разнообразны и зависят от многих факторов:

- срока беременности, при котором происходит инфицирование;
- вида возбудителя (моно- или микст-инфекции), его вирулентности и иммуногенных свойств;
- массивности инфицирования, длительности контакта патогена с фетоплацентарным комплексом, тропности возбудителя к органам и системам плода;
- характера инфекционного процесса у беременной (первичная инфекция или реактивация латентной инфекции);
- путей проникновения инфекционного агента к плоду (анте-, интранатальное);
- степени распространенности и интенсивности воспалительного процесса;
- состояния здоровья и иммунной системы матери, ее иммунологической толерантности;
- зрелости плода, состояния его защитных систем.

Риск инфицирования плода увеличивается с ростом срока беременности, в котором произошло заражение: в I триместре — 15 %, во II — 30 %, в III — 60 %. Однако у плодов, инфицированных на ранних сроках, признаки инфицирования выражены в большей степени.

Ряд авторов указывают на отсутствие корреляции между воспалительными заболеваниями и их тяжестью у беременной и поражением плода, развитием ВУИ. Инфекционное заболевание у беременной нередко протекает бессимптомно или в легкой форме, без выраженных клинических проявлений (особенно это относится к вирусным инфекциям). Внутриутробное инфицирование может происходить как при наличии, так и при отсутствии клинических признаков инфекции у беременной с активной инфекцией.

Факторы риска бактериальной инфекции у новорожденных:

- длительность безводного периода более 12 ч;
- температура тела матери в родах более 37°;
- характер амниотических вод (окрашенные меконием или кровью, мутные или с запахом);
- оценка ребенка по шкале Апгар 7 баллов и менее;
- масса тела ребенка при рождении менее 2500 г;
- гипоксия, асфиксия в родах, аспирация околоплодными водами;
- родовая травма;
- обострение хронических очагов инфекции или острое возникновение инфекционного заболевания у матери за один месяц до родов; появление у матери признаков острого бактериального заболевания в течение первых суток после родов.

Критерии внутриутробной инфекции

I группа критериев. ВУИ должна быть заподозрена при наличии у новорожденного следующих клинических, лабораторных или инструментальных признаков:

1. Появление на коже в первые 2 дня элементов пиодермии, герпетических или розеолезных высыпаний.
2. Наличие при рождении плотной, увеличенной печени, селезенки.
3. Желтуха с первых дней жизни при отсутствии гемолитической болезни.
4. ЗВУР.

Первые 3 признака являются абсолютным доказательством внутриутробной инфекции. ЗВУР изолированно может встречаться при самых различных вариантах неблагоприятно протекавшей беременности без инфицирования. Следует также осмотреть плаценту. Наличие полнокровия, микроинфарктов, микротромбов, а также излитие меконияльных мутных околоплодных вод с неприятным запахом говорит в пользу внутриутробного инфицирования.

II группа критериев (дополнительные клинические признаки, лабораторные и инструментальные данные):

- пороки развития или стигмы дисэмбриогенеза;
- неиммунная водянка плода;
- микро- или гидроцефалия;
- лихорадка в первые сутки жизни;
- неврологические расстройства (в том числе судороги), впервые зарегистрированные через несколько дней после рождения;
- интерстициальная пневмония;
- кардит;
- кератоконъюнктивит;
- катаракта или глаукома;
- изменения в периферической крови (тромбоцитопения, анемия, увеличение СОЭ, лейкопения, лимфоцитоз, моноцитоз, эритробластоз), выявляемые в первые дни жизни;
- характерные изменения при нейросонографии (кисты, рассеянные и перивентрикулярные кальцификаты мозга).

Выявление двух или более из указанных признаков позволяет отнести новорожденного в группу высокого риска по внутриутробной инфекции.

III группа критериев — симптомы интоксикации в раннем неонатальном периоде (7 дней):

- частые обильные срыгивания, рвота;
- большая первоначальная потеря массы тела;
- признаки угнетения центральной нервной системы (ЦНС);
- выраженная мышечная гипотония;
- серый колорит кожи.

Симптомы свидетельствуют о ВУИ при наличии критериев I и II групп.

ДИАГНОСТИКА ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ

1. Уточнение акушерского анамнеза:

- отягощенный акушерский анамнез (выкидыши, мертворождения, невынашивание предыдущих беременностей, рождение детей с множественными пороками развития или умерших в раннем возрасте);
- аномалии течения настоящей беременности и родов (угроза прерывания беременности, многоводие, преждевременное отхождение вод, приращение, неполная или преждевременная отслойка плаценты);
- заболевания мочеполовой системы у матери (эрозия шейки матки, эндоцервицит, кольпит, вульвовагинит, киста яичников, сальпингит, сальпингоофорит, пиелонефрит, пиелит, мочевая инфекция, уретрит);

– перенесенные матерью во время беременности инфекции, в том числе ОРВИ;

– данные ультразвукового исследования плода.

К ультразвуковым признакам внутриутробной инфекции относятся: гипоплазия амниона (амниотическая полость менее 10–12мм); гипоплазия хориона (в норме максимальная толщина хориона соответствует сроку гестации или отстает от него на 2–4 мм; отставание толщины хориона более 5 мм рассматривается как гипоплазия); изменение размеров желточного мешка или его отсутствие; деформированное плодное яйцо; низкое расположение плодного яйца; раннее маловодие (несоответствие диаметра плодного яйца гестационному сроку); задержка развития плода, нарушения плодово-плацентарного кровотока, многоводие, маловодие, пиелэктазия у плода, кальцинаты и утолщение плаценты, взвесь в околоплодных водах.

2. Выявление клинических симптомов: заболевания новорожденного и их этиология при TORCH-синдроме (табл. 3).

Таблица 3

Заболевания новорожденного при TORCH-синдроме

Нозологические формы	Этиология
Врожденные болезни сердца	Краснуха, цитомегаловирус (ЦМВ), эпидемический паротит
Катаракта	Краснуха, ЦМВ
Хориоретинит	Краснуха, токсоплазмоз, ЦМВ, вирус простого вируса (ВПГ), ветряная оспа, сифилис
Микрофтальм	Краснуха, токсоплазмоз, ЦМВ, герпес, ветряная оспа
Микроцефалия	ЦМВ, токсоплазмоз, ветряная оспа, ВПГ
Церебральная кальцификация	Токсоплазмоз, ЦМВ, ВПГ, краснуха
Экзантема	ЦМВ, токсоплазмоз, сифилис, краснуха, ВПГ
Желтуха	ЦМВ, токсоплазмоз, сифилис, краснуха, ВПГ, врожденный гепатит В (ВГВ), бактериальные инфекции
Гепатоспленомегалия	ЦМВ, токсоплазмоз, сифилис, краснуха, ВПГ, ВГВ, бактериальные инфекции
Нейросенсорная тугоухость	ЦМВ, краснуха, сифилис, хламидиоз, токсоплазмоз, ветряная оспа

3. Лабораторная и инструментальная диагностика, в том числе исследование последа. В зависимости от патогена используют метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) (кровь, слюна, моча, ликвор) и/или серологические исследования сыворотки крови методом иммуноферментного анализа (ИФА): качественный и количественный анализ иммуноглобулинов класса M, G и A (IgM, IgG, IgA).

Выявление ДНК/РНК патогена в стерильных средах свидетельствует об инфицировании ребенка. Отсутствие ДНК/РНК не может однозначно свидетельствовать об отсутствии инфицирования, т. к. за время беременности патоген мог исчезнуть из крови, а с мочой он не выделяется (например, токсоплазма). Поэтому следующим этапом обследования является серологический метод, который первоначально следует проводить в первые дни после рождения параллельно у ребенка и матери.

Наличие IgG у ребенка в титре равным или меньшим, чем титр соответствующих антител матери, может в большинстве случаев говорить о трансплацентарной передаче материнских антител, кровь исследуют повторно через 3–4 недели, диагностически значимым является увеличение титра IgG в 4 раза и более.

Обнаружение в крови новорожденного IgM говорит о наличии активной инфекции у ребенка. Наличие специфических иммуноглобулинов класса М в любом титре свидетельствует о первичном иммунном ответе плода или новорожденного на соответствующий бактериальный/вирусный антиген и может быть косвенным признаком внутриутробного контакта с агентом; отсутствие специфических иммуноглобулинов класса М в сыворотке крови новорожденных не исключает возможность внутриутробной или интранатальной инфекции.

Из дополнительных исследований — в общем анализе крови можно обнаружить лейкоцитоз со сдвигом влево, лейкоцитоз с нейтропенией, токсическую зернистость нейтрофилов, анемию, тромбоцитопению или тромбоцитоз.

При обследовании новорожденного необходимо учитывать следующее:

- лабораторное обследование новорожденного должно быть проведено до начала использования в лечении ребенка препаратов донорской крови;
- результаты обследования ребенка всегда необходимо сопоставлять с результатами обследования матери.

Кроме того, детям с подозрением на ВУИ необходимо провести УЗИ органов брюшной полости для выявления гепатоспленомегалии, патологии почек, нейросонографию, УЗИ сердца, МРТ/КТ различных органов по показаниям.

ВНУТРИУТРОБНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ БАКТЕРИЯМИ

Инфекция, вызванная стрептококком группы В

Этиология. *Streptococcus agalactiae* (β-гемолитический стрептококк группы В, стрептококк группы В, СГВ) — грамположительный кокк, принадлежит к семейству Streptococcaceae роду *Streptococcus*.

Факторы патогенности. Стрептококк группы В (СГВ) имеет различные факторы патогенности. Одним из наиболее изученных факторов является

полисахаридная капсула, которая представляет собой сложный углевод, состоящий примерно из 150 повторяющихся олигосахаридных остатков, в зависимости от вида которых Lancefield определила 10 основных серотипов (Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX) стрептококка. Полисахаридная капсула ингибирует фагоцитоз и систему комплемента, способствуя выживанию СГВ в кровеносном русле.

Не менее важным фактором, определяющим степень вирулентности штаммов СГВ, является β -гемолизин (цитолизин). Благодаря ему стрептококк проникает в плаценту (за счет повышения проницаемости фетоплацентарного барьера), кровеносную систему и ЦНС (путем стимуляции аутофагии эндотелиальных клеток микрососудов). Также β -гемолизин препятствует фагоцитозу, способствуя персистенции в крови, и оказывает нейротоксическое действие.

Эпидемиология. СГВ является представителем нормальной микрофлоры влагалища 25 % здоровых женщин. Наиболее высокий уровень колонизации стрептококком наблюдается в возрасте до 20 лет. Во время беременности колонизация влагалища стрептококком возрастает. При этом у 1 % беременных возбудитель является причиной воспалительных заболеваний урогенитального тракта; у 3 % женщин, родивших путем кесарева сечения, он связан с развитием послеоперационных инфекционных осложнений.

Вертикальная передача возбудителя от матери к ребенку происходит в 50 % случаев, из которых в 1–2 % случаев развивается инвазивная форма инфекции на первой неделе жизни ребенка.

Пути инфицирования ребенка после рождения до конца не изучены. Предполагаются нозокомиальное и алиментарное (через грудное молоко) инфицирование.

Классификация врожденных форм по МКБ-10. В МКБ-10 инфекции новорожденных, вызванные СГВ, представлены в следующих рубриках:

- P23.3 Врожденная пневмония, вызванная стрептококком группы В;
- P36.0 Сепсис новорожденного, обусловленный стрептококком группы В;
- B95.1 Стрептококки группы В как причина болезней, классифицированных в других рубриках.

В зависимости от сроков манифестации заболевания выделяют следующие формы СГВ-инфекции:

- с ранним началом (первые 6 дней жизни ребенка);
- с поздним началом (7 дней — 3 месяца);
- поздняя форма с поздним началом (старше 3 месяцев).

Клиническая картина. *Форма СГВ-инфекции с ранним началом* в среднем манифестирует в первые 12 часов после рождения и проявляется в виде бактериемии/септицемии (60 % случаев), пневмонии (30 %), менингита (10 %). Путь инфицирования — вертикальный. Проявления инфекции неспецифичные: вялость, снижение аппетита, неонатальная желтуха, гипо-/гипертермия,

нарушение дыхания, бледность, гипотония. Возможно развитие молниеносной формы инфекции, протекающей с развитием септического шока, респираторного дистресс-синдрома и летальным исходом через несколько часов от начала заболевания. Своевременной диагностике препятствует неспецифичность клинической картины. Причинами этого являются превентивная антибактериальная терапия (АБТ) новорожденных, длительное использование глюкокортикостероидов, проведение искусственной вентиляции легких в сочетании с седативными лекарственными средствами, применение миорелаксантов, наличие гипоксически-ишемических, травматических или смешанных перинатальных повреждений ЦНС, незрелость, недоношенность.

Выделяют следующие **факторы риска** развития инвазивной формы заболевания:

- инвазивная форма заболевания, вызванного СГВ, у предыдущего ребенка;
- СГВ-бактериурия в течение настоящей беременности (диагностическим является наличие ≥ 104 КОЕ *Streptococcus agalactiae*);
- обнаружение *Streptococcus agalactiae* во влагалище и/или прямой кишке в прошлую и настоящую беременности;
- недоношенность;
- длительный безводный период (более 18 часов);
- повышение температуры тела у роженицы в родах более 38 °С;
- возраст беременной менее 20 лет.

Форма СГВ-инфекции с поздним началом манифестирует с 7 до 89 дней жизни. Заболевание проявляется в основном в виде bacteriemia без определенного источника инфекции (61,2–66,2 % случаев), в 25–31 % случаев у пациентов развивается менингит, реже встречаются другие формы очаговых инфекций (пневмония, септический артрит, остеомиелит, целлюлит). Также описаны случаи развития кардита, пиелонефрита, среднего отита, конъюнктивита, эндофтальмита и абсцесса головного мозга, вызванные СГВ.

В случае развития менингита отмечается взбужание большого родничка, лихорадка, угнетение сознания вплоть до комы и тонико-клонические судороги. Частота летального исхода при форме инфекции с поздним началом составляет 3,4 % среди доношенных и 7,8 % среди недоношенных детей.

Поздняя форма с поздним началом развивается у ребенка после 3-го месяца жизни. В основном заболевают недоношенные дети с экстремально малой массой тела, которые с рождения до момента развития заболевания находятся в отделениях интенсивной терапии, где лечатся от различных заболеваний, сопровождающих недоношенность. Кроме того, группу риска развития данной формы инфекции составляют дети с иммунодефицитными состояниями. Среди детей с отсутствием неблагоприятного преморбидного фона данная форма редка и проявляется в виде bacteriemia.

Диагностика. Золотым стандартом для диагностики СГВ-инфекции является бактериологический метод. При бактериоскопии обнаруживают типичные грамположительные кокки, образующие короткие цепочки. Недостаточно высокая чувствительность (70 %) бактериологического метода исследования связана с забором материала на фоне антибактериальной терапии, непостоянством бактериемии, низкой концентрацией возбудителя, небольшим объемом крови, взятым для исследования. Так, частота выделения возбудителя при заборе крови на фоне АБТ составляет всего 20–30 %. Чувствительность бактериологического метода можно повысить на 20–30 % при использовании селективных сред (Тодда-Хевитта, бульон с кровью овец с добавлением налидиксовой кислоты и гентамицина).

Для диагностики СГВ-инфекции в настоящее время широко применяют экспресс-методы (ПЦР, латекс-агглютинация). Чувствительность метода латекс-агглютинации не превышает 70 %, поскольку минимально определяемая данным методом концентрация бактерий в спинномозговой жидкости (СМЖ) составляет от 10⁵ до 10⁶ бактерий/мл. Использование ПЦР является перспективным методом диагностики *Streptococcus agalactiae* (чувствительность 81 %, специфичность 97,6 %) Недостатками метода являются высокая стоимость исследования, а также невозможность определить чувствительность СГВ к антибиотикам.

Лечение. Европейские рекомендации по лечению менингитов в качестве эмпирической терапии бактериальных менингитов у детей до 1 месяца жизни предлагают схемы амоксициллин/ампициллин/пенициллин + цефотаксим либо амоксициллин/ампициллин + аминогликозид, а для детей старше 1 месяца при условии локальной чувствительности пневмококка к пенициллину — цефотаксим либо цефтриаксон.

В Республике Беларусь, согласно Клиническому протоколу «Оказание медицинской помощи в неонатологии» № 34 от 18 апр. 2022 г., стартовая эмпирическая антибактериальная терапия бактериального сепсиса новорожденного включает в себя полусинтетические пенициллины или цефалоспорины 1–2-го поколения с ингибитором бета-лактамаз в комбинации с аминогликозидами.

Рекомендованная длительность АБТ при бактериемии и инфекции мягких тканей составляет 10 дней, при менингите — 14–21 день, при остеомиелите — 3–4 недели, при энтерикулите и эндокардите — 4–6 недель.

Специфическая профилактика. Вакцины против инфекции, вызванной СГВ, на данный момент находятся на стадии клинических испытаний.

Использование антибиотиков (пенициллин, ампициллин) внутривенно во время родов у женщин-носителей СГВ для профилактики ранней формы СГВ-инфекции впервые было предложено в 80-е годы. Реализация данной программы позволила уменьшить количество случаев носительства

стрептококка и развития заболевания (инфекция с ранним началом) среди новорожденных.

На сегодняшний день в Республике Беларусь существует программа скрининга, согласно которой всем беременным проводится бактериологическое исследование из влагалища и прямой кишки на СГВ с последующим определением его чувствительности к антибиотикам на 34–36 неделе беременности и антибактериальная профилактика в родах женщинам-носителям СГВ (ампициллин 0,5 г внутривенно каждые 6 часов до родоразрешения).

Неспецифическая профилактика не проводится.

ЛИСТЕРИОЗ

Этиология. *Listeria monocytogenes* — грамположительная палочка, расположенная поодиночке или в небольших цепочках. При окраске по Граму она может напоминать пневмококк, энтерококк, коринобактерии, что требует более внимательного изучения со стороны микробиологов. Листерия является внутриклеточным патогеном, выживает и размножается в цитоплазме фагоцитов и других клеток, ускользая таким образом от воздействия бактерицидных систем хозяина.

Эпидемиология. Основная среда обитания *Listeria* — почва и растения. Листерии высокоустойчивы во внешней среде, длительно (до нескольких лет) сохраняются в испражнениях, почве, зерне, во льду, продуктах питания, способны расти и в течение 2 суток удваивать свое количество при температуре холодильника (+4–6 °C). При нагревании до 70 °C погибают в течение 20–30 мин, при 100 °C — в течение 3–5 мин. Имеют природную резистентность к антибиотикам группы цефалоспоринов всех поколений, хинолонам первого поколения, монобактаму, фосфомицину.

Примерно 0,8–3,4 % здоровых людей являются носителями, выделяя листерии со стулом.

Заражение человека чаще происходит алиментарным путем при употреблении в пищу инфицированных продуктов высокого риска: непастеризованного молока и молочных продуктов (особенно мягких сыров — феты, камамбера, рикотты и др.), мясной гастрономии и готовых к употреблению мясных продуктов (например, вареных, засоленных и/или ферментированных мясных изделий и колбасы), морепродуктов (особенно холодного копчения), ранних овощей, употребляемых в пищу без термической обработки. Листерия имеет тропность к плаценте и центральной нервной системе. Во время бактериемии беременной листерия через плаценту попадает в кровь плода, инфицируя его.

Широкое распространение листерий, обсеменение продуктов питания, а вследствие этого частый контакт людей с этим микроорганизмом приводит к развитию у большей части населения устойчивости к повторному заражению, поэтому листериоз регистрируется преимущественно в группах риска и рассматривается как инфекция, опасная в первую очередь для иммуносупрессивных пациентов. Снижение уровня клеточного иммунитета, закономерно возникающее во время беременности, особенно в поздние сроки, гормональная перестройка, наличие эмбриональных тканей повышают восприимчивость беременных к листериозной инфекции. Как следствие этого, листериоз у беременных (особенно во 2 и 3 триместрах) встречается в 10 раз чаще, чем у других людей. Инфицирование листерией у беременных может привести к гибели плода, преждевременным родам или развитию листериоза у новорожденных.

Неонатальный листериоз — прямое следствие специфического плацентарного тропизма листерии. Смертность от листериоза плода составляет 25–30 % и зависит от гестационного возраста на момент инфицирования. Общая смертность от листериоза новорожденных и плода, включая аборт и мертворождение, может достигать > 50 %. При заражении беременной во 2–3 триместре беременности риск летального исхода для плода около 40–50 %.

Классификация врожденных форм по МКБ-10. Согласно МКБ-10, врожденная листериозная инфекция входит в следующие рубрики:

- P37.2 Неонатальный (диссеминированный) листериоз;
- A32.1 Листериозный менингит и менингоэнцефалит;
- A32.7 Листериозный сепсис.

Клинические формы у беременной: бессимптомная, бактериемия со стертой полиморфной симптоматикой, гастроэнтерит, поражение ЦНС (менингиты, менингоэнцефалиты). При высокой контаминации пищи у людей с нормальной иммунной системой может вызвать острый гастроэнтерит.

У новорожденных в зависимости от возраста на момент реализации инфекции выделяют раннюю (первая неделя жизни) и позднюю (с 8 дня до 4 недели жизни) формы инфекции.

Клиническая картина. У беременных листериоз чаще протекает в форме гастроэнтерита и бактериемии со стертой полиморфной симптоматикой. Клинические проявления инфекции включают гриппоподобный синдром с повышением температуры тела до фебрильных цифр, миалгию, боль в животе и спине, тошноту, рвоту или диарею. Поражение ЦНС для беременных не характерно. Заболевание, как правило, проходит самостоятельно, прогноз благоприятный для женщины. При этом инфицированность плода может приводить к выкидышам, мертворождению, преждевременным родам, неонатальному сепсису, менингиту, менингоэнцефалиту.

Клинические проявления инфекции у плода и новорожденного и прогноз зависят от срока беременности на момент инфицирования, а также срока гестации при рождении.

Клинически различают ранний и поздний неонатальный листериоз.

Ранний листериоз характеризуется развитием заболевания до 7 дней жизни. Заражение происходит внутриутробно. У новорожденного регистрируется бактериемия (37 %), пневмония (6 %), респираторный дистресс, менингит (33 %), гнойный конъюнктивит и поражения кожи, и другие (очаговые) инфекции (15 %).

Для *листериоза с ранним началом* клинические проявления обычно возникают в первые двое суток в виде сепсиса, который сопровождается развитием гранулематоза новорожденных, характеризующегося множественными диссеминированными абсцессами и/или гранулемами во внутренних органах новорожденного (печень, селезенка, легкие, почки, головной мозг), папулезной или пустулезной сыпью, изъязвлениями на коже (рис. 1), гранулематозной интерстициальной пневмонией, и обычно сочетается с низкой массой тела при рождении.



Рис. 1. Сыпь при врожденном листериозе

В большинстве случаев заболевание развивается у недоношенных детей и приводит к летальному исходу вскоре после рождения. При исследовании плаценты обнаруживаются признаки хориоамнионита с острым villitis и формированием абсцессов. Летальность при ранней форме листериоза достигает 20–40 %.

Листериоз с поздним началом развивается в среднем через 10–13 дней после рождения и протекает, как правило, в форме менингита, реже пневмонии. Дети обычно рождаются у бессимптомных матерей в срок и чувствуют себя хорошо при рождении. Средний возраст начала заболевания составляет 14 дней, клинические признаки могут быть неспецифическими, а проявление

менингита встречается чаще (67–93 %), чем септицемия (17–95 %). Показатель летальности при поздней форме составляет около 10–25 %.

Диагностика и лечение. Основным методом в диагностике листериоза является бактериологическое исследование. У новорожденных материалом для исследования может быть меконий, ликвор, кровь. У беременных — кровь. У родильниц — околоплодная жидкость, плацента, отделяемое из родовых путей. ПЦР крови, ликвора также занимает важное место в диагностике заболевания.

При гистологическом исследовании плаценты макроскопически можно видеть увеличение ее в размере, мелкие беловато-желтые очаги на поверхности, грязно-зеленый цвет оболочек. В ходе микроскопического исследования выявляются признаки хориоамнионита, виллита, микро- и макроабсцессы, гранулемы, листерии в большом количестве.

Алгоритм обследования и лечения новорожденного, рожденного от матери, переносящей во время беременности листериоз, представлен на рис. 2.

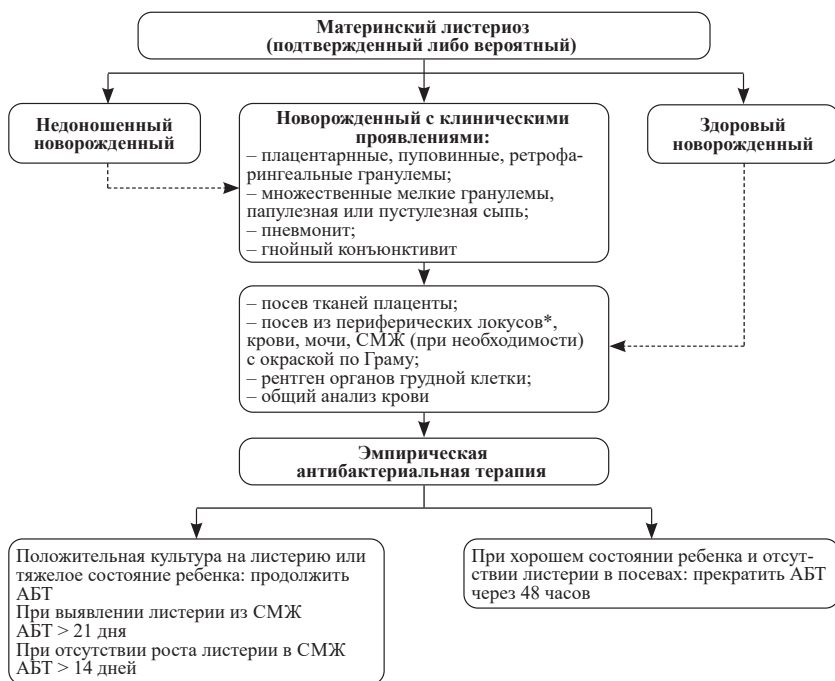


Рис. 2. Диагностика и тактика ведения новорожденных с риском развития врожденного листериоза

* Меконий, прямая кишка, наружное ухо.

Лечение врожденного листериоза. При выборе антибактериального препарата для лечения листериоза следует учесть, что к цефалоспорином листерии имеют природную устойчивость. Препаратами выбора являются ампициллин и амоксициллин, в качестве альтернативной схемы — триметоприм-сульфаметоксазол.

Схемы антибактериальной терапии врожденного листериоза в зависимости от формы заболевания представлены в табл. 4.

Таблица 4

Антибактериальная терапия врожденного листериоза

Форма	Схемы антибактериальной терапии			Продолжительность терапии
	возраст			
	0–7 суток	8–28 суток	> 28 сут	
Менингит	Ампициллин 100–200 мг/кг/сут в 3 введения + гентамицин 5 мг/кг/сут в 2 введения	Ампициллин 300–400 мг/кг/сут в 4 введения + гентамицин 5 мг/кг/сут в 2 введения	Ампициллин 300–400 мг/кг/сут в 4 введения + гентамицин 7,5 мг/кг/сут в 3 введения	14–21 суток
Сепсис без менингита*	Ампициллин 100 мг/кг/сут в 3 введения + гентамицин 5 мг/кг/сут в 2 введения	Ампициллин 100–200 мг/кг/сут в 4 введения + гентамицин 5 мг/кг/сут в 2 введения	Ампициллин 100–200 мг/кг/сут в 4 введения + гентамицин 7,5 мг/кг/сут в 3 введения	14 суток

* Исходная доза антибиотика должна быть менингитной для всех пациентов, даже при отсутствии изменений в ликворе, поскольку листерии обладают высоким аффинитетом к ЦНС.

Наблюдение за беременной после выявления ее инфицирования. У беременных с клиническими симптомами листериоза в отсутствие альтернативной причины заболевания, а также при наличии контакта с пациентом, инфицированным листерией, необходимо провести посев крови и назначить эмпирическую антибактериальную терапию (ампициллин или амоксициллин в сочетании с гентамицином (при тяжелом течении инфекции) в течение 14 дней). В случае отсутствия симптомов после эпидемически значимого контакта обследование пациентки на листерию не проводится, антибактериальная терапия не показана.

Специфическая профилактика не разработана.

Неспецифическая профилактика листериоза включает:

– исключение из питания беременных таких продуктов повышенного риска, как непастеризованное молоко и продукты, приготовленные из него без термической обработки, паштеты, соусы, мягкие сыры, охлажденные

полуфабрикаты из морепродуктов, готовые мясные блюда и мясные продукты, которые употребляются в пищу без дальнейшей термической обработки, сырые или копченые морепродукты, готовые салаты и салаты из капусты, продукты (готовые к употреблению) в вакуумной упаковке, ростки злаковых;

- мытье рук перед приготовлением пищи;
- достаточная термическая обработка продуктов животного происхождения;
- хранение сырого мяса отдельно от овощей, готовых блюд и продуктов, не требующих термальной обработки;
- питание свежеприготовленной пищей;
- тщательное мытье сырых овощей и фруктов;
- использование отдельных разделочных досок и ножей для сырого мяса и продуктов, готовых к употреблению.

ВРОЖДЕННЫЙ СИФИЛИС

Возбудитель сифилиса относится к порядку *Spirochaetales*, семейству *Spirochaetaeaceae*, роду *Treponema*, виду *Treponema pallidum*, подвиду *pallidum* (син. *Spirochaeta pallidum*). Путь передачи — трансплацентарный. Женщина, больная сифилисом и имеющая специфические высыпания в области соска и ареолы, может инфицировать ребенка при грудном вскармливании. Способность к заражению через грудное молоко не доказана.

Понятие врожденного сифилиса предполагает заражение ребенка сифилисом до окончательного отделения от организма матери. Если ребенок заражается сифилисом во время прохождения через родовые пути матери с развитием клиники манифестного сифилиса, то речь идет о приобретенном, а не о врожденном сифилисе.

Беременная, больная сифилисом, может передать плоду бледную трепонему только после формирования плацентарного кровообращения, но обычно внутриутробное заражение плода сифилисом происходит на 4–5 месяце беременности.

Бледная трепонема может проникнуть в организм плода тремя путями:

- в виде эмбола через пупочную вену;
- через лимфатические щели пупочных сосудов;
- с током крови матери при повреждении плаценты токсинами бледных трепонем (нормальная плацента непроницаема для возбудителя сифилиса).

Непосредственное условие заражения плода — наличие бледных трепонем в крови у матери. Вероятность рождения ребенка, больного врожденным сифилисом, зависит от давности сифилиса у матери: чем старше возраст сифилиса у матери (особенно после 5 лет и более), тем меньше живых возбудителей у нее в крови и тем реже регистрируются случаи врожденного

сифилиса. Наиболее высока вероятность передачи сифилиса от матери к ребенку, если возраст сифилиса у матери до 2 лет. Особенно опасен вторичный сифилис, при котором инфицирование плода происходит почти в 100 % случаев. Считается возможным рождение больных врожденным сифилисом детей от матерей, страдающих нелеченным врожденным сифилисом (сифилис второго и даже третьего поколения), причем клинические проявления в 75 % — сифилис с явлениями дистрофии. Однако в настоящее время такие случаи — казуистика.

Классификация врожденного сифилиса по МКБ-10 представлена в приложении 3.

Клиническая классификация врожденного сифилиса:

I. Сифилис плаценты и плода

II. Ранний врожденный сифилис (*syphilis congenita praecox*) — диагностируют у детей в возрасте до 2 лет:

1. Сифилис грудного возраста — от 0 до 1 года.

2. Сифилис раннего детского возраста — от 1 до 2 лет.

Ранний врожденный сифилис может быть:

а) активным — с клиническими проявлениями (A50.0);

б) скрытым — без клинических проявлений, но с положительными серологическими реакциями (A50.1).

III. Поздний врожденный сифилис (*syphilis congenita tarda*) — диагностируют у детей старше 2 лет:

1. Сифилис детей от 2 до 5 лет с признаками вторичного сифилиса.

2. Сифилис детей старше 5 лет и взрослых с признаками третичного сифилиса.

Поздний врожденный сифилис может быть:

а) активным (A50.3, A50.4, A50.5);

б) скрытым (A50.6).

Деление сифилиса на ранние и поздние формы является условным. В качестве границы между ними приняты 2 года с момента инфицирования, потому что в сроки до 2 лет пациенты представляют опасность в эпидемиологическом отношении, и требуется предпринимать адекватные противоэпидемические меры. Кроме того, поздние клинические проявления, в основе которых лежит гранулематозное воспаление (бугорки и гуммы), как правило, не появляются ранее 2 лет с момента заражения.

У беременной, больной сифилисом, в связи с поражением плаценты нарушается питание плода, затрудняется обмен веществ. Бледные трепонемы наводняют органы плода, особенно печень, селезенку, надпочечники, нарушая их функции и развитие, что может привести к внутриутробной смерти плода. Массированность инвазии определяет степень поражения внутренних

органов и систем. Поэтому, если лечение не проводится, наблюдаются различные исходы беременности при сифилисе:

- выкидыши (чаще на 12–16-й неделе): ранние (до 16 недель) и поздние (16–27 недель);

- преждевременные роды (в сроке 28–38 недель беременности);

- мертворождения;

- рождение детей с ранними проявлениями врожденного сифилиса;

- рождение детей без внешних признаков сифилитической инфекции со стойко положительными серологическими реакциями, у которых в последующем появляются признаки позднего врожденного сифилиса или наступает выздоровление;

- рождение здоровых детей (редко).

Сифилис плода. В случае гибели мертвый плод рождается на 3–4-й день уже мацерированным в околоплодных водах. Он меньших размеров, чем нормально развивающийся плод этого же возраста, выглядит как бы окровавленным. Мацерированная, морщинистая, дряблая кожа мертворожденного плода придает ему старческий вид. В пораженных сифилисом органах плода преимущественно поражаются капилляры, вокруг которых развивается инфильтрация лимфоцитами и гистиоцитами, что приводит к сужению их просвета вплоть до обтурации. Одновременно развивается гиперплазия соединительной ткани с последующим склерозированием, что сопровождается вначале увеличением размеров, а затем сморщиванием пораженных органов. Изменения в легких протекают в виде интерстициальной или очаговой пневмонии, при которых новорожденные чаще погибают вскоре после рождения, либо, реже, живут несколько дней.

Обнаруживается ряд изменений со стороны нервной системы (менингоэнцефалит, продуктивный лептоменингит), почек (задержка развития почечной ткани, инфильтраты из лимфоцитов и гистиоцитов), поджелудочной железы (диффузный интерстициальный воспалительный процесс, гиперплазия соединительной ткани, задержка дифференциации паренхимы), надпочечников (задержка развития паренхимы, гиперплазия соединительной ткани, очаговые некрозы, инфаркты), костной системы (на границе эпифизов и диафизов, где происходит рост костей в длину, наблюдаются специфические остеохондриты длинных трубчатых костей, иногда образуются остеоperiоститы).

Ранний врожденный сифилис с симптомами (A50.0) характеризуется 3 группами симптомов:

1. Патогномоничные для врожденного и не встречающиеся при приобретенном сифилисе (сифилитический пемфигOID, диффузная инфильтрация кожи Гохцингера (рис. 3), специфический ринит (сухая, катаральная и язвенная стадии) и остеохондрит длинных трубчатых костей Вегнера (I, II

и III степени, выявляется при рентгенологическом исследовании; I степень диагностического значения не имеет, так как аналогичные изменения могут наблюдаться и при рахите).



Рис. 3. Диффузная инфильтрация кожи Гохзингера при раннем врожденном сифилисе

2. Типичные проявления сифилиса, встречающиеся не только при раннем врожденном, но и при приобретенном сифилисе (папулезная сыпь на конечностях, ягодицах, лице, иногда по всему телу; в местах мацерации — эрозивные папулы и широкие кондиломы; розеолезная сыпь (встречается редко), рауцедо, алопеция, поражения костей в виде периостита, остеопороза и остеосклероза, костных гумм; поражения внутренних органов в виде специфических гепатита, гломерулонефрита, миокардита, эндо- и перикардита и др., поражения центральной нервной системы в виде специфического менингита, гидроцефалии и т. д.).

3. Общие и локальные симптомы, встречающиеся и при других внутриутробных инфекциях: «старческий вид» новорожденного (кожа морщинистая, дряблая, грязно-желтого цвета); малая длина и масса тела с явлениями гипотрофии, вплоть до кахексии; гипохромная анемия, лейкоцитоз, повышение СОЭ, тромбоцитопения; гепатоспленомегалия; хориоретинит (IV типа); онихии и паронихии. Плацента при сифилисе увеличена, гипертрофирована, ее масса составляет $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{3}$ (в норме $\frac{1}{6}$ – $\frac{1}{5}$) от массы плода.

Поздний врожденный сифилис с симптомами (A50.3; A50.4) характеризуется достоверными признаками (триада Гетчинсона: паренхиматозный кератит, лабиринтная глухота, зубы Гетчинсона (рис. 4)), вероятными признаками (саблевидные голени (рис. 5), хориоретиниты, деформации носа, лучистые рубцы вокруг рта (рубцы Робинсона-Фурнье), ягодицеобразный череп, деформации зубов, сифилитические гониты, поражения нервной системы в виде гемипарезов и гемиплегий, расстройств речи, слабоумия, церебрального детского паралича и джексоновской эпилепсии) и дистрофиями (утолщение

грудинного конца правой ключицы, дистрофии костей черепа в виде «олимпийского» лба, высокое «готическое» или «стрельчатое» небо, отсутствие мечевидного отростка грудины, инфантильный мизинец, широко расставленные верхние резцы, бугорок на жевательной поверхности первого моляра верхней челюсти). Кроме того, характерны специфические поражения на коже и слизистых оболочках в виде бугорковых и гуммозных сифилидов кожи, слизистых оболочек, поражения органов и систем, особенно костной (периостит, остеопериостит, гуммозный остеомиелит, остеосклероз), печени и селезенки, сердечно-сосудистой, нервной и эндокринной систем.



Рис. 4. Зубы Гетчинсона. По краю нижней губы хорошо видны рубцы Робинсона-Фурнье

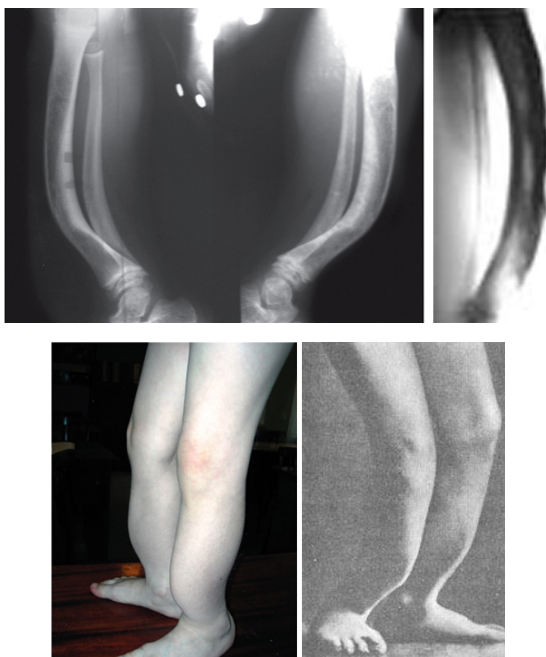


Рис. 5. Саблевидные голени у ребенка

Диагностика. Для подтверждения врожденного сифилиса используют исследование тканей пуповины, плаценты, органов плода, отделяемого слизистой оболочки носа, содержимого пузырей, отделяемого с поверхности папул с помощью микроскопии специфических элементов на бледную трепонему в темном поле зрения; прижизненное патолого-анатомическое исследование биопсийного материала (иммуногистохимическое исследование); а также выявление специфической ДНК возбудителя методом ПЦР отделяемого (серозного экссудата) эрозивно-язвенных элементов кожи и слизистых оболочек на бледную трепонему. При наличии неврологических симптомов показано исследование спинномозговой жидкости с проведением серологических тестов.

Учитывая поражение скелета, проводится рентгенологическое исследование длинных трубчатых костей с последующей консультацией врача-ортопеда.

При наличии неврологических проявлений проводится УЗИ головного мозга, консультация врача-невролога.

Согласно критериям ВОЗ (1999), случай врожденного сифилиса считается подтвержденным при обнаружении *T. pallidum* методом темнопольной микроскопии, ПЦР или иммуногистохимического исследования в материале, полученном из отделяемого высыпаний, амниотической жидкости, ткани плаценты, пуповины или в аутопсийных образцах.

Мертворождением по причине врожденного сифилиса считается смерть плода, наступившая после 20-й недели беременности или при массе тела более 500 граммов, при наличии нелеченого или неадекватно леченого сифилиса у матери.

Врожденный сифилис считается вероятным, если мать новорожденного не получала лечения либо получила неадекватное лечение (после 32 недели беременности или антибактериальными препаратами резерва) во время беременности (независимо от наличия признаков заболевания у ребенка); при положительном результате трепонемных тестов у ребенка и наличии по крайней мере одного из следующих критериев: проявлений врожденного сифилиса при проведении физикального обследования или рентгенографии длинных трубчатых костей положительной реакции микропреципитации (РМП) в ликворе, плеоцитоза или гиперпротеинарии (при отсутствии других причин), выявления IgM методом иммуноферментного анализа (ИФА) или иммуноблоттинга.

При диагностике раннего врожденного сифилиса с симптомами следует иметь в виду, что остеохондрит I степени без других симптомов врожденного сифилиса не может служить признаком врожденного сифилиса, так как подобные изменения могут наблюдаться при других заболеваниях и даже у здоровых детей.

Установление диагноза *раннего врожденного сифилиса* необходимо проводить с учетом следующих основных критериев:

- обнаружения у ребенка клинических проявлений заболевания;
- обнаружения бледной трепонемы с помощью прямых лабораторных методов;
- положительных результатов серологических реакций у ребенка (кровь берут параллельно с кровью матери, исследуют в одних и тех же тестах, РМП/РПП (реакция микропреципитации / экспресс-тест на реакины плазмы) и РПГА (реакции пассивной гемагглютинации) — в количественном варианте);
- наличия патологических изменений цереброспинальной жидкости; наличия рентгенологически установленных изменений длинных трубчатых костей;
- выявления макроскопических и патоморфологических признаков изменения плаценты, пуповины, внутренних органов;
- выявления у матери манифестного или скрытого сифилиса, подтвержденного результатами прямых и/или серологических методов диагностики.

Необходимо помнить, что у новорожденных уровень антител в сыворотке низок, и даже при явных клинических признаках раннего врожденного сифилиса некоторые серологические реакции могут быть отрицательными.

Серологические реакции могут оставаться отрицательными в течение 4–12 недель жизни новорожденного, если он заразился в поздние сроки внутриутробного развития. Вместе с тем позитивные результаты серологических реакций могут быть следствием пассивного трансплацентарного транспорта материнских антител. Эти антитела в течение 3–6 месяцев после рождения исчезают, и серологические реакции постепенно негативируются.

Если титр РМП/РПП с сывороткой новорожденного в 4 и более раз выше титра этих реакций с сывороткой матери или если в течение первых 3 месяцев жизни ребенка наблюдается минимум четырехкратное увеличение титра РМП/РПП по сравнению с исходным, это считается индикатором врожденного сифилиса. Однако такая ситуация наблюдается лишь у 30 % детей с ранним врожденным сифилисом, поэтому отсутствие у ребенка титра нетрепонемного теста, четырехкратно превышающего материнский, не исключает врожденного сифилиса. Специфические антитрепонемные IgM-антитела выявляются методами IgM-ИФА, IgM-ИБ (иммуноблоттинг), IgM-РИФ-abc (реакция иммунофлуоресценции) лишь у 75–80 % новорожденных с клинически манифестным ранним врожденным сифилисом. Поэтому отрицательные результаты IgM-тестов также не исключают врожденного сифилиса.

Поздний врожденный сифилис может быть установлен с учетом клинических проявлений заболевания. Каждое из проявлений, входящих в триаду Гетчинсона, имеет диагностическое значение; вероятные признаки и дистрофии (стигмы дисморфогенеза) учитываются в сочетании с достоверными или в комплексе с данными серологического обследования, анамнезом.

Выявление только одних дистрофий, без каких-либо других признаков сифилиса, не позволяет подтвердить диагноз, так как дистрофии могут являться проявлением других хронических заболеваний и интоксикаций у родителей (алкоголизм, токсоплазмоз, эндокринные заболевания и др.) и детей (туберкулез, рахит и др.), а также у практически здоровых людей. Также поздний врожденный сифилис устанавливается с учетом положительных результатов серологических реакций (нетрепонемные тесты позитивны у 70–80 % пациентов, трепонемные — у 92–100 %), наличия у матери поздней формы сифилиса, анамнеза матери, в том числе акушерского, результатов обследования отца, других детей в данной семье.

Диагностика и лечение врожденного сифилиса проводится врачом-дерматовенерологом или под его контролем в соответствии с Клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с сифилитической инфекцией», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 60 от 19 сентября 2019 г.

ВРОЖДЕННЫЕ ИНФЕКЦИИ МИКОПЛАЗМЕННОЙ И ХЛАМИДИЙНОЙ ЭТИОЛОГИИ

МИКОПЛАЗМЕННАЯ ИНФЕКЦИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ

Микоплазмы относятся к классу Mollicutes, семейства Mycoplasmataceae. В составе этого семейства известно более 40 видов. Наиболее патогенными для человека являются *Mycoplasma hominis*, *Мус. pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*. Частота выделения последней у беременных составляет 50–70 %, *Мус. hominis* — 20–25 %. Частота внутриутробного инфицирования при уреоплазмозе составляет 45 %, при микоплазмозе — 3–20 %, среди них *Мус. hominis* колонизирует дыхательную и половую системы новорожденного с частотой от 2 до 7 %. Чаще всего плод инфицируется восходящим и трансплацентарным путем. Плод и новорожденный обладают повышенной восприимчивостью к данной инфекции, что связано с состоянием иммуносупрессии и с отсутствием нормальной микробиоты в момент заражения. Внутриутробное инфицирование микоплазмами может привести к самопроизвольному выкидышу или смерти плода сразу после рождения. В этих случаях микоплазмы можно обнаружить практически во всех органах мертворожденного. Внутриутробный микоплазмоз проявляется недоношенностью, низкой массой тела при рождении, у недоношенных могут быть склерема и кефалогематома.

Классификация внутриутробного микоплазмоза проводится по следующим критериям: клиническая форма (генерализованная, локализованная, ретикулярная), течение инфекционного процесса (острое, подострое, латентное).

Клиника. При генерализованной форме врожденной микоплазменной инфекции наблюдается поражение печени, легких, почек, ЦНС. В зависимости от сроков поражения плода в 25–50 % случаев могут регистрироваться различные врожденные пороки развития (ВПР).

Уреаплазмоз у новорожденных чаще протекает тяжело, в генерализованной форме с поражением кожи, глаз, лимфатических узлов, ЦНС, печени и почек. Могут развиваться интерстициальная пневмония, геморрагический синдром, остеомиелит.

Поражение нервной системы может затрагивать ЦНС: на 3–6-й неделях внутриутробного развития при микоплазменной инфекции формируется порок развития ЦНС — синдром Денди–Уокера, характеризующийся наличием кисты червя мозжечка в сочетании с врожденной атрезией отверстий Мажанди и Люшка, из-за чего возникает окклюзионная гидроцефалия, нередко развитие гипоплазии височных долей обоих полушарий. Микоплазменная инфекция выявляется у пациентов с микрогирией, клинически характеризуется задержкой психомоторного развития. Часто определяется неврологическая инвалидизация у выживших: от легкого гемипареза до глубокого спастического паралича конечностей.

При интранатальном инфицировании на первой неделе жизни может появляться менингеальная симптоматика, однако возможно латентное течение с манифестацией клинических проявлений менингита или энцефалита спустя несколько недель с последующим развитием гидроцефалии. Возможно образование абсцессов мозга с задержкой нервно-психического развития ребенка в дальнейшем. Возможно поражение периферической нервной системы в виде полирадикулоневрита по типу синдрома Гийена-Барре. В ликворе отмечается невысокий цитоз (до 70 клеток/мм³) моноклеарного характера. Отмечено, что новорожденные с выделением *Myc. hominis* из стерильных локусов имеют худший прогноз.

Для пневмоний, вызванных *Myc. hominis*, клиническая картина аналогична пневмонии, вызванной *Myc. pneumoniae*, при нормальном уровне лейкоцитов в крови (чаще всего), лимфоцитоз. Диагноз подтверждается рентгенологическим исследованием.

Диагностика основана на анамнестических данных (выкидыши, ВПР), клинических проявлениях и данных гистологического, цитологического исследования, ПЦР и серологических методах.

Лечение: в качестве этиотропной терапии используют лекарственные средства класса макролидов (спирамицин, азитромицин).

ХЛАМИДИЙНАЯ ИНФЕКЦИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ

В патологии человека наибольшее значение имеет *Chl. trachomatis*, включающая 15 серотипов, которые вызывают трахому, конъюнктивиты, урогенитальную патологию, пневмонии новорожденных и младенцев, паховый лимфогранулематоз.

Ребенок может инфицироваться во время родов контактным или восходящим путями. Заподозрить хламидийную инфекцию у новорожденных можно, если в анамнезе есть указания на упоминания урогенитальной патологии у родителей, наличие патологий беременности — выкидышей, угроз прерывания, гестоза, многоводия, преждевременной отслойки плаценты, недоношенности, фетоплацентарной недостаточности, ЗВУР, острой генитальной инфекции у матери во время беременности.

Одной из часто встречающихся форм хламидийной инфекции является конъюнктивит. Инкубационный период составляет от 5 до 14 дней после рождения. У недоношенных детей конъюнктивит развивается сразу после рождения или на 2-й неделе жизни: гнойные выделения из глаз, припухлость век, гиперемия конъюнктивы. Имеет длительное течение — 3–4 недели, иногда сопровождается поражением роговицы, появлением рубцов, поверхностным кератитом.

Хламидийная пневмония часто характеризуется низкой оценкой по шкале Апгар (менее 6 баллов), первые симптомы могут появляться как на первой неделе жизни, так и в течение нескольких месяцев после рождения. Заболевание имеет длительное течение с характерным сухим приступообразным кашлем и нарастанием одышки. Наряду с легочными проявлениями наблюдаются гепатоспленомегалия, у половины — отечный синдром 2–3 степени, серый оттенок кожных покровов. Также отмечается диссоциация между выраженностью одышки и минимальными физикальными данными в легких, которые носят интерстициальный характер. В наиболее тяжелых случаях отмечается развитие ДВС-синдрома (диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови).

При врожденном хламидиозе частота поражения ЦНС достигает 96 %. Наиболее часто выявляются изменение мышечного тонуса, угнетение физиологических рефлексов, болезненный крик и выраженный тремор конечностей. Тяжесть симптомов, их характер и динамика развития находятся в тесной связи со степенью зрелости плода. В 28 % случаев выявляется серозный или серозно-геморрагический менингит, характерной особенностью которого является наличие узелков в мягких мозговых оболочках, гистологически представляющих собой гранулемы, образованные в основном макрофагами с неоднородной цитоплазмой, содержащей хламидии. Преимущественно в субэпендимальной зоне определяются сосудистые и гемореологические нарушения.

У детей, умерших в ранний неонатальный период, в 86,3 % случаев определяется серозный менингит, при котором, наряду с расширением субарахноидальных ячеек, выявляются дисциркуляторные и экссудативные изменения в подпаутинном пространстве, в 65 % случаев сочетающиеся с гранулематозом. У детей, умерших в поздний неонатальный период и в грудном возрасте, в головном мозге преобладают гемодинамические и гемореологические нарушения, в субэпендимальной зоне — диапенезные кровоизлияния, очаги лейкомаляции, очаговый глиоз. Кроме гранул, в подпаутинном пространстве определяются очаги склероза и фиброзные рубцы, развивающиеся в исходе гранулематоза. При врожденном хламидиозе описаны очаговые изменения в мягких мозговых оболочках головного мозга в виде серовато-белых очажков и полос (так называемый «ватообразный менингит»).

У недоношенных детей хламидийная инфекция протекает на фоне тяжелого токсикоза. С развитием симптомов в первые 48 часов после рождения, с наличием респираторного дистресс-синдрома, нередко с приступами апноэ. Бледность, «мраморный» рисунок кожи, желтуха, угнетение ЦНС, вздутие живота, срыгивания наряду с ранней лимфаденопатией и мелкоочаговой сыпью являются частыми признаками хламидийной инфекции у новорожденных.

Внутриутробный хламидийный сепсис характеризуется тяжелым поражением со стороны всех органов, часто заканчивается летальным исходом в первые часы и дни жизни после рождения.

Диагностика основывается на выявлении специфических IgM и IgG в сыворотке крови методом ИФА. Диагностически значимыми являются титр IgG-антител выше 1 : 64 и IgM-антител выше 1 : 1 : 8.

Лечение. В качестве этиотропной терапии используют макролиды (спирамицин, азитромицин). В лечении конъюнктивита используют глазные капли или глазную мазь с антибиотиками.

ВНУТРИУТРОБНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ ВИРУСАМИ

Врожденная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса 1, 2 типов

Герпетическая инфекция (herpes simplex) вызывается вирусами простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ-1 и ВПГ-2) подсемейства Alphaherpesvirinae, семейства Herpesviridae, характеризуется поражением ЦНС, кожи и слизистых, при генерализации — мультисистемным поражением (гепатобилиарной системы, ЖКТ, дыхательной системы). ВПГ-1 в основном поражает кожу и слизистую полости рта, глаз и др., а ВПГ-2 — половые органы, вызывает генерализованное заболевание новорожденных.

Возбудителем врожденной или интранатальной герпетической инфекции является чаще ВПГ 2 типа, реже ВПГ 1 типа. Распространенность ВПГ-1 среди населения многих стран мира достигает 90–95 %, а распространенность ВПГ-2 достигает 20–30 %. Более 30 % женщин детородного возраста инфицированы ВПГ-2. До 70 % новорожденных инфицированы ВПГ-2 от матерей без проявления генитального герпеса в анамнезе и во время родов. ВПГ-2 распространяется половым путем. У большинства инфицированных взрослых симптомы отсутствуют или появляются герпетические везикулы в области половых органов и промежности. Риск врожденной инфекции определяется временем первичного заражения по отношению к зачатию, а также наличием либо отсутствием рецидива инфекции во время беременности. При первичном заражении матери во время беременности риск передачи выше и составляет до 50 %, при рецидиве — 5 %. Острый первичный генитальный герпес (антенатальное трансплацентарное инфицирование) может приводить к самопроизвольному выкидышу, преждевременным родам, мертворожденности, формированию серьезных поражений ЦНС (микроцефалия, гидроцефалия, кальцификаты в мозге), микрофтальмии, ЗВУР.

При развитии врожденной ВПГ-инфекции передача вирусов осуществляется в ante- и интранатальном периоде. В 75–85 % инфицирование плода происходит непосредственно перед родами после разрыва околоплодных оболочек или во время родов при прохождении через инфицированные родовые пути. Входными воротами являются кожные покровы, глаза и слизистые оболочки ротоглотки и дыхательных путей. На долю трансплацентарного инфицирования приходится 5–8 % случаев неонатального герпеса. Передаче вируса способствуют хроническая соматическая и инфекционная патология беременной, фетоплацентарная недостаточность, что приводит к снижению барьерной функции плаценты.

Патоморфологические изменения при поражении головного мозга характеризуются выраженным отеком мозга, особенно при диссеминированном его поражении, с последующей энцефаломалицией и образованием некротических очагов. Последние могут располагаться в отдельных долях мозга одного или обоих полушарий (чаще лобных, височных, реже теменных, затылочных), либо охватывать обширные зоны, распространяясь на оба полушария.

Клиническая картина. Локализованная врожденная ВПГ-инфекция с повреждением кожи и слизистых, в том числе SEM-синдром (skin, eyes and/or mouth) встречается у 20–40 % детей с неонатальным герпесом при интранатальном инфицировании и характеризуется везикулярными высыпаниями на коже, поражениями слизистой полости рта (афтозный стоматит). Поражение глаз в начале заболевания может протекать бессимптомно, затем развивается кератоконъюнктивит, который может прогрессировать до хориоретинита,

катаракты и привести к потере зрения. При отсутствии этиотропной терапии локализованная форма может привести к генерализации процесса или поражению ЦНС, поэтому неонатальные герпетические везикулярные поражения кожи являются абсолютным показанием для этиотропного лечения. Локализованная форма характеризуется частым рецидивирующим течением кожи и слизистых на первом году жизни.

Локализованная форма с поражением ЦНС (герпетический энцефалит) манифестирует на 2–4-й неделе жизни ребенка типичными признаками: лихорадкой, симптомами угнетения ЦНС (вялость, ступор, кома) или гипервозбудимости, полиморфными судорогами, резистентными к противосудорожной терапии. Очаговые симптомы поражения ЦНС в остром периоде, как правило, не выявляются. Гипертермия характерна для доношенных новорожденных, у недоношенных — нормальная температура либо гипотермия. Изменения в цереброспинальной жидкости характеризуются лимфомонокитарным плеоцитозом, повышенным содержанием белка, концентрация глюкозы может быть снижена. Энцефалит не ограничивается только височными долями. При проведении нейросонографии определяются очаги перивентрикулярной лейкомаляции и кисты в лобных областях, утолщения сосудистых сплетений боковых желудочков мозга, его борозд, энцефаломалиция подкорковых ганглиев, таламуса. Методами нейровизуализации уже с 5 суток заболевания определяются очаги пониженной плотности (некрозы), чаще всего в корковой или подкорковой областях лобных, височных, реже теменных и затылочных долей мозга. В отдельных случаях очаги поражения обнаруживаются в стволе и мозжечке. После перенесенного энцефалита у детей формируются грубые резидуальные проявления: спастические гемип- и тетрапарезы, эпилепсия, задержка в психическом и интеллектуальном развитии.

Диссеминированный неонатальный герпес развивается при интранатальном инфицировании и протекает с менингоэнцефалитом, гепатитом с печеночной недостаточностью, прогрессирующим пневмонитом, миокардитом, некротическим энтероколитом, коагулопатией, симптомы поражения которых развиваются уже после рождения ребенка. Манифестация может произойти в течение первых 10 дней жизни новорожденного. Клиника напоминает бактериальный сепсис с развитием шока и ДВС-синдрома. Типичными симптомами являются герпетические везикулярные высыпания на коже или слизистых.

Диагностика. Для определения ДНК вируса методом ПЦР исследуют ликвор (при наличии поражения ЦНС), кровь (при диссеминированных формах заболевания), при наличии элементов сыпи — мазки-отпечатки везикул, мазки со слизистых полости рта, носоглотки и конъюнктивы.

Другим методом лабораторной диагностики является исследование сыроворотки крови новорожденного одновременно количественно на IgM и IgG

к ВПГ методом ИФА. Следует помнить, что при врожденных инфекциях IgM могут не повышаться, что связано с проблемой иммунологической толерантности у новорожденных детей. Поэтому отрицательные результаты не должны стать поводом для отмены диагноза. Наличие только IgG не является маркером инфекции у новорожденных, так как это могут быть материнские антитела. Диагностическим критерием будет служить повышение или отсутствие снижения величины специфических IgG в сыворотке крови ребенка в динамике заболевания.

Диагноз врожденной ВПГ-инфекции устанавливается новорожденному при наличии клинических проявлений заболевания и обнаружении ДНК ВПГ в первые две недели жизни. Клиническая форма врожденной ВПГ-инфекции (врожденный герпес, локализованная форма с поражением кожи, слизистых, диссеминированный неонатальный герпес, герпетический энцефалит) устанавливается на основании клинических проявлений заболевания. При формулировке окончательного диагноза указывается: врожденная инфекция ВПГ, клиническая форма (например, герпетический энцефалит) с указанием метода верификации диагноза (ПЦР (ликвор) положительно, дата), степень тяжести, осложнения, сопутствующие заболевания и их осложнения.

Лечение. В качестве препарата выбора этиотропной терапии применяют ацикловир, который ингибирует ДНК-полимеразу ВПГ 1–2 типа. Новорожденным оптимально вводить препарат внутривенно медленно в течение часа со скоростью не более 20 кап/мин. в дозе 60 мг/кг/сутки, разделенной на три равных введения через каждые 8 часов. Недоношенным с массой тела менее 1500 г ацикловир вводится в дозе 40 мг/кг внутривенно в сутки на 2 введения с интервалом 12 часов. Длительность лечения 14 суток при локализованной ВПГ-инфекции, 21 и более суток — при остальных клинических формах. После окончания курса внутривенной терапии ацикловиром у детей с герпетическим энцефалитом необходим месячный курс назначения его внутрь 75 мг/кг (разовая доза) 2 раза в сутки. Из желудочно-кишечного тракта всасывается медленно 15–30 % принятой дозы. Побочные эффекты ацикловира у новорожденных детей не описаны. Препарат вводят под контролем клиренса креатинина, уровня мочевины и печеночных трансаминаз крови.

По причине частых рецидивов ВПГ-инфекции у ребенка первого года жизни и формирования отдаленных последствий в возрасте от 6 месяцев существуют рекомендации профилактической терапии ацикловиром до 6 месяцев в дозе 300 мг/м² поверхности тела (примерно 10 мг/кг) на прием 3 раза внутрь или валакловиром 10–20 мг/кг (разовая доза) перорально 3 раза в день.

Прогноз. После перенесенного неонатального герпетического энцефалита/менингита возможно развитие нейросенсорной недостаточности, органического поражения ЦНС.

Профилактика неонатального герпеса складывается из обследования и ведения беременных. Основным методом диагностики у беременных является ПЦР мазков-отпечатков с элементов сыпи в родовых путях и цервикальном секрете. Определение IgM к ВПГ малоинформативно для диагностики генитального герпеса, так как они редко выявляются в крови, даже при острой инфекции. Определение IgG ВПГ1-2 неинформативны для диагностики, так как они имеются у подавляющего большинства беременных женщин, перенесших оролабиальную инфекцию в детстве. Выявление же IgG ВПГ 2 типа практически является подтверждением генитальной инфекции. У беременной женщины важно дифференцировать первичную инфекцию от рецидива. Первичный генитальный герпес в основном обусловлен ВПГ 2 типа, вирус-выделение обычно длится 2–3 недели, но может сохраняться и до 2–3 месяцев. Рецидивирующий генитальный герпес может быть обусловлен обоими вирусами. Для первичной генитальной инфекции характерно определение положительной ДНК ВПГ 2 типа при отрицательных значениях IgG ВПГ 2 типа или выявление IgG ВПГ 2 типа с низкой avidностью, или нарастание их титра в динамике.

ПЦР-диагностика на наличие ВПГ в цервикальном канале должна проводиться накануне родов в 36–37 недель для решения вопроса о назначении противовирусной терапии и выборе метода родоразрешения, а также для подтверждения диагноза ВПГ-инфекции при первичном проявлении генитального герпеса. Беременные с генитальной ВПГ-инфекцией (первичной или вторичной) с 37 недель беременности должны пройти курс лечения ацикловиром. Рекомендуемые дозы ацикловира обеспечивают безопасность плода: 200 мг 4 раза в сутки в течение 2–3 недель перед родами. Обсуждаются рекомендации кесарева сечения рожениц с генитальным герпесом. Новорожденных с высоким риском реализации герпетической инфекции необходимо исследовать на ВПГ1-2 типа в течение первой недели жизни.

Специфическая профилактика ВПГ-инфекции в РБ отсутствует.

ВРОЖДЕННАЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

В настоящее время среди врожденных инфекций цитомегаловирусная (ЦМВИ) занимает доминирующее место.

Цитомегаловирус (ЦМВ) — ДНК-содержащий вирус семейства *Herpesviridae*. ЦМВ термоллабилен: инактивируется при прогревании до +56 °С и хранении при +4 °С в течение недели; при медленном замораживании до –20 °С инфекционность его теряется. Хорошо сохраняется в крови и грудном молоке.

Специфические антитела к ЦМВ среди беременных и женщин детородного возраста определяются в 60 % случаев в развитых странах и до 100 % в развивающихся. Вертикальная трансмиссия ЦМВИ реализуется

гематогенным (трансплацентарным) путем, что может иметь место в течение всей беременности. Восходящий (трансервикальный) при длительном безводном периоде и нисходящий пути менее характерны.

На степень выраженности поражения плода и новорожденного влияют различные факторы: ранний срок инфицирования матери (до 20-й недели гестации), высокая вирусная нагрузка в амниотической жидкости плода и в крови плода ($\geq 10^5$ копий/мл), состояние плацентарного барьера, недоношенность.

Во время беременности происходит физиологическая перестройка иммунной системы, что сопровождается снижением функции клеточного и постепенным нарастанием гуморального звена, что может способствовать активной репликации ЦМВ и последующей виремии. Виремия в условиях нарушенного плацентарного барьера способствует трансплацентарной передаче инфекции плоду, в организме которого он активно размножается и распространяется, так как не встречает должного иммунного сопротивления, что обусловлено как отсутствием материнских антител, так и незрелостью иммунитета плода. Для гематогенного пути со стороны плода характерно поражение органов, богато снабжающихся кровью: печени, селезенки, головного мозга, надпочечников, почек. Кроме того, степень поражения плода зависит не только от интенсивности репликации вируса, но и от периода гестации, в котором произошло инфицирование.

Так, при развитии острой ЦМВИ риск передачи вируса ребенку зависит от срока гестации: 30 % — в I триместре, 40 % — во II триместре, 70 % — в III триместре.

В случае инфицирования ЦМВ-серонегативной беременной риск передачи инфекции плоду составляет 40–50 %. При реактивации латентной ЦМВИ или реинфекции новым штаммом ЦМВ беременной женщины риск реализации манифестной формы врожденной ЦМВИ у новорожденного ребенка значительно ниже и достигает 2–4 %. Низкий риск инфицирования плода в данной ситуации обусловлен наличием видо- и типоспецифических антител класса IgG, что сдерживает репликацию и степень виремии.

По срокам инфицирования плода и новорожденного различают следующие термины:

1. Врожденная ЦМВИ — инфицирование плода в антенатальный период развития (congenital CMVI).
2. Внутриутробная ЦМВИ — инфицирование плода в позднем антенатальном или интранатальном периодах (intrauterine CMVI).
3. Постнатальная инфекция — инфицирование ребенка после рождения.
4. Перинатальное инфицирование — заражение вирусом в период с 28 недели жизни плода по 7-е сутки жизни новорожденного.

Внутриутробное инфицирование ЦМВ плода (до 20 недель гестации) может приводить к антенатальным потерям (пороки развития в большинстве

случаев несовместимы с жизнью: выкидыш, гибель плода, мертворождение, гибель ребенка в первые дни жизни), преждевременным родам, формированию пороков внутренних органов (пороки сердца, анэнцефалия и микроцефалия, микро- и макрогирия, гипоплазия легких, гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков, атрезия пищевода, стенозы, дисплазии мочеточников, дефекты перегородок сердца, магистральных сосудов, микрофтальмия, атрофия зрительного нерва, врожденная катаракта, гипопластическая дисплазия тимуса и др.), задержке внутриутробного роста плода и развитию неиммунной водянки плода. По тератогенной значимости ЦМВ занимает 2-е место после вируса краснухи.

Врожденная ЦМВИ характеризуется появлением симптомов заболевания или маркеров инфекции в течение первых трех недель жизни новорожденного ребенка. Только 10–15 % новорожденных имеют выраженные симптомы болезни, а у 85–90 % инфекция протекает без клинических проявлений. Однако, при бессимптомном течении у 15–17 % детей в дальнейшем развиваются неврологические последствия.

К симптомам при рождении относятся: недоношенность, проблемы со стороны печени, легких, селезенки, маловесность к сроку гестации, микроцефалия, судороги. Признаки, которые определяются как с рождения, так и после, и существуют в течение длительного времени: нарушение слуха, слепота, интеллектуальные расстройства, микроцефалия, нарушение координации, слабость мышц.

Среди поражений ЦНС у новорожденных отмечают: синдром угнетения, микроцефалию, менингоэнцефалит, гипертензионный-гидроцефальный синдром, задержку моторного развития.

Цитомегаловирусный энцефалит может протекать с вовлечением в патологический процесс белого и серого вещества и хориоидального сплетения, а также периепендимита, которые в исходе заканчиваются кальцификатами, располагаясь в любом месте головного мозга. В спинномозговой жидкости выявляют трехзначный цитоз с преобладанием лимфоцитов в формуле, повышенным уровнем белка, нормальным содержанием глюкозы и хлоридов. По данным нейросонографии выявляют субэпендимальные кисты, внутричерепные кровоизлияния, вентрикуломегалию, расширение субарахноидального пространства, кистозно-атрофические изменения, стриарную васкулопатию.

Рентгенологически выявляют вентрикуломегалию, внутричерепные кальцификаты, лейкомаляцию, субатрофические изменения, порэнцефалию, которые чаще локализуются в передней части лобных долей.

Наличие микроцефалии при рождении у детей с врожденной ЦМВИ является предиктором плохого когнитивного исхода со снижением индекса интеллекта.

Поражение печени при врожденной ЦМВИ протекает с желтухой, гепатолиенальным синдромом, холестатическим гепатитом. Одновременно отмечаются лабораторные признаки гепатоцитоллиза (повышение активности трансаминаз — обычно в 3–4 раза) и холестаза (повышение уровня связанного билирубина, холестерина, γ -глутамил-транспептидазы и щелочной фосфатазы). Не исключена роль ЦМВ в генезе билиарной атрезии.

Поражение бронхолегочной системы у новорожденных детей с ЦМВИ характеризуется развитием пневмонита, требующего искусственной вентиляции, кист в легких, развитием легочной гипертензии, бронхолегочной дисплазии. В большинстве случаев поражение легких протекает длительно, волнообразно, резистентно к терапии антибиотиками и глюкокортикоидами, и может проявляться повторными острыми респираторными заболеваниями с наличием обструктивного компонента.

При врожденной ЦМВИ в патологический процесс вовлекаются органы зрения с развитием хориоретинита, который представлен в 10–15 % манифестных случаев и по частоте уступает только токсоплазмозу. Зрительные нарушения при бессимптомной ЦМВИ не формируются. Микроофтальмия, катаракта, ретинальные некрозы и кальцификаты, патология диска зрительного нерва могут быть в исходе генерализованной ЦМВИ.

Поражение сердечно-сосудистой системы (врожденный кардит, врожденные пороки развития структурных элементов сердца и сосудов) обнаруживают у детей первых месяцев жизни. Желудочно-кишечная форма врожденной ЦМВИ может протекать с развитием энтероколита. Врожденная ЦМВИ может проявляться тромбоцитопеническим и анемическим синдромами. В настоящее время во всем мире особое внимание уделяется формированию нейросенсорной тугоухости у детей с врожденной ЦМВИ, которая считается визитной карточкой именно врожденной, а не приобретенной инфекции. Наличие у новорожденного ребенка клинико-лабораторных проявлений заболевания (геморрагический синдром, микроцефалия, маловесный к сроку гестации, судороги, гепатоспленомегалия, гипербилирубинемия, повышение печеночных ферментов, синдром холестаза) служат показанием для обследования на ЦМВ.

Диагностика. Исследование новорожденных на маркеры ЦМВИ проводят при наличии:

- у матери во время беременности лабораторных признаков острой ЦМВИ (наличие сероконверсии антител класса IgG, наличие в крови низкоавидных анти-ЦМВ IgG, наличие в крови антител класса IgM);
- ДНК ЦМВ в амниотической жидкости;
- у матери лабораторных признаков активной ЦМВИ (выявление ДНК ЦМВ в клетках крови, ДНК ЦМВ в моче);
- у матери признаков острого инфекционного заболевания, патологии беременности, патологии плода по данным УЗИ;

– у новорожденного клинических симптомов, патологических признаков по данным нейросонографии, УЗИ органов брюшной полости, почек.

Диагноз врожденной ЦМВИ можно считать установленным, если в течение первых трех недель жизни новорожденного обнаружили антиген ЦМВ в любом биологическом материале.

Лабораторное обследование новорожденных и детей 1-го года жизни:

– исследование крови на наличие антител класса IgG с определением авидности анти-ЦМВ IgG;

– исследование крови на наличие антител класса IgM к ЦМВ;

– исследование цельной крови (лейкоцитов крови) на наличие ДНК ЦМВ;

– исследование плазмы крови на наличие ДНК ЦМВ;

– исследование мочи на наличие ДНК ЦМВ;

– исследование соскоба со слизистой ротовой полости на наличие ДНК ЦМВ;

– исследование СМЖ на ДНК ЦМВ с определением количества (при наличии неврологических симптомов или патологических признаков по данным нейросонографии).

При выявлении ДНК ЦМВ в биологическом материале исследования повторяют с определением количества ДНК ЦМВ.

Целесообразным для диагностики врожденной ЦМВИ является обнаружение ДНК ЦМВ в крови, моче и слюне одновременно, а при наличии признаков поражения ЦНС — и в спинномозговой жидкости. Моча и слюна содержат ЦМВ в большой концентрации, забор материала не требует инвазивного вмешательства. Поэтому исследование этих биологических жидкостей можно использовать у новорожденных с бессимптомной и субклинической формами ЦМВИ. Определение вирусной нагрузки с помощью метода количественной ПЦР в режиме реального времени имеет значение для увеличения достоверности исследования, обоснования этиотропного лечения, оценки эффективности специфической терапии и прогноза. Косвенными иммунологическими маркерами активной ЦМВИ (сероконверсия) являются анти-ЦМВ IgM и/или низкоавидные анти-ЦМВ IgG (АТ IgG с низкой или умеренной авидностью, что также является признаком первичной инфекции).

После уточнения диагноза врожденной ЦМВИ необходимо проведение комплексного медицинского обследования ребенка у врача-аудиолога, врача-офтальмолога с исследованием глазного дна, врача-невролога, общеклиническое и биохимическое исследование крови (общий белок, общий билирубин с фракциями, печеночные трансферазы, щелочная фосфатаза, γ -глутаминтранспептидаза), УЗИ с доплером головного мозга, органов брюшной полости.

Исследования проводят:

– *на сроке жизни до 14 дней*: выявление ДНК ЦМВ в любой биологической жидкости в первые 14 дней жизни ребенка, а также наличие

низкоавидных антител класса IgG и антител класса IgM является подтверждением антенатального заражения ЦМВ;

– *на сроке жизни 4–6 недель*: выявление ДНК ЦМВ в любой биологической жидкости в первые 4–6 недель жизни ребенка при отсутствии ДНК ЦМВ в первые 14 дней жизни, а также наличие низкоавидных антител класса IgG и антител класса IgM является подтверждением интранатального заражения ЦМВ;

– *на сроке жизни старше 4–6 недель* при наличии у ребенка клинически выраженной симптоматики или патологических признаков по данным нейросонографии, УЗИ органов брюшной полости, почек.

Наличие ДНК ЦМВ в высокой концентрации в лейкоцитах крови, плазме, моче и/или в СМЖ подтверждает ЦМВ-этиологию имеющейся у ребенка патологии, т. е. наличие манифестной ЦМВИ.

Лечение. В настоящее время в мире для специфической терапии применяют ганцикловир и используют 3 различных подхода для старта лечения ЦМВИ:

1. Терапия нейросенсорной тугоухости у детей с врожденной ЦМВИ.
2. Лечение манифестных форм врожденной ЦМВИ, особенно у детей с поражением слуха, зрения, холестатическим гепатитом.
3. Лечение бессимптомных форм врожденной ЦМВИ для предотвращения поздно проявляющейся нейросенсорной тугоухости у детей раннего возраста.

Возможно, препарат следует назначать при выявлении антенатальной бессимптомной ЦМВИ при очень высокой концентрации ДНК ЦМВ в клетках крови (более 3 lg ДНК ЦМВ в 10×5 лейкоцитов), плазме (более 50 000 коп/мл).

Для терапии ганцикловир используют в разовой дозе 6 мг/кг веса внутривенно, растворенным в физиологическом растворе, 2 раза в сутки, через каждые 12 часов (медленное введение в течение 1 часа) в течение 3–6 недель.

Широкое применение ганцикловира ограничено ввиду высокой токсичности, миелосупрессивного действия лекарственного средства и развития осложнений в месте постановки катетера при длительном внутривенном введении средства. Из побочных эффектов наиболее часто встречается нейтропения, которая наблюдается в 40–50 % случаев, тромбоцитопения, гиперферментемия, однако эти нарушения имеют преходящий характер и после отмены лечения происходит восстановление функций.

Показанием для назначения терапии ганцикловиром у детей с врожденной ЦМВИ являются: изменения на глазном дне в виде хориоретинита, отрицательный аудиологический тест, пневмония, требующая ИВЛ, геморрагический синдром, синдром холестаза, судорожный синдром.

Для эффективности терапии и мониторингирования прогрессирования заболевания еженедельно измеряют вирусную нагрузку в цельной крови,

которая сразу после старта терапии начинает снижаться. Важно отметить, что сохраняющийся повышенный уровень ЦМВ в крови без ухудшения течения заболевания не является причиной продолжать лечение более 6 недель.

Наряду с ганцикловиром для лечения врожденной ЦМВИ используют и валганцикловир — пролекарство ганцикловира, биодоступность которого при пероральном применении достигает 60 %. Новорожденным (срок гестации более 32 недели, вес более 1800 г) с поражением центральной нервной системы валганцикловир назначают в дозе 16 мг/кг перорально 2 раза в день через 12 часов, длительно — от 6 до 12 месяцев.

Оральная форма валганцикловира доступна в применении, так как не требует инвазивного вмешательства, поэтому дети могут длительно лечиться на дому, что благоприятно сказывается на микроклимате в семье, снижаются затраты здравоохранения на лечение детей в медицинских учреждениях.

Длительно сохраняющаяся вирусемия на фоне терапии может быть следствием резистентности ЦМВ в результате мутации генов UL97 (ген вирусной протеинкиназы) и UL54 (ген вирусной полимеразы), что может быть связано с использованием валганцикловира.

Фоскарнет и цидофовир для лечения врожденной ЦМВИ не применяются.

Отдаленные последствия врожденной ЦМВИ:

- 5–15 % случаев бессимптомного течения инфекции ведет к формированию поздних неврологических осложнений;

- сенсорноневрольная глухота, двустороннее снижение слуха, нарушение восприятия речи при сохранении слуха;

- детский церебральный паралич, эпилепсия, микроцефалия, парезы/параличи;

- задержка психического развития, задержка психомоторного развития, задержка в развитии речи, неспособность к обучению;

- атрофия зрительного нерва, хориоретинит.

Профилактика. Все новорожденные дети с врожденной ЦМВИ подлежат диспансерному наблюдению у врача-инфекциониста до 3 лет с обязательным мониторингом состояния психоневрологической, аудиологической, зрительной функций и для решения вопроса лечения и вакцинации.

Профилактика врожденной ЦМВИ основана на выявлении серонегативных женщин детородного возраста. Необходимо оберегать серонегативных беременных от контакта с потенциально инфицированными секретами детей раннего и дошкольного возраста, так как установлено, что дети этого возраста выделяют вирус до 5 лет и дольше во внешнюю среду. The Center for Disease Control рекомендует строгое соблюдение гигиенических правил при осуществлении ухода за младенцами как одну из самых важных составляющих мер профилактики ЦМВ-инфекции, особенно для женщин детородного периода.

Почти все серопозитивные женщины содержат в грудном молоке ЦМВ, и, как упоминалось ранее, для недоношенных детей оно представляет реальную угрозу с развитием тяжелой манифестной формы заболевания. В таких случаях рекомендуют обеззараживать молоко путем его заморозки до -20°C в течение 72 часов или пастеризации, однако рутинное замораживание не снижает риск трансмиссии ЦМВ к ребенку.

ВРОЖДЕННАЯ ВЕТРЯНАЯ ОСПА

Возбудителем ветряной оспы (ВО) является ДНК-содержащий вирус *Varicella Zoster (VZV)*, который принадлежит к семейству α -герпесвирусов и вызывает ветряную оспу и опоясывающий герпес. Вирус обладает дермато-, эпителио- и нейротропностью. В большинстве случаев заболевание протекает в легкой и среднетяжелой формах и заканчивается клиническим выздоровлением. Однако существуют атипичные формы ВО (геморрагическая, гангренозная, рудиментарная, пустулезная, буллезная, висцеральная), при которых возможен неблагоприятный прогноз.

Эпидемиология. ВО у беременных относительно редка и протекает не тяжелее, чем у небеременных. Различают синдром врожденной ветряной оспы (ветряночная фетозембриопатия) и неонатальную ветряную оспу. О врожденной ветряной оспе следует предполагать, если инфицирование VZV произошло внутриутробно или интранатально. Специфические проявления врожденной ветряной оспы называются синдромом врожденной ветряной оспы.

При инфицировании беременной в первые 20 недель гестации вероятность развития синдрома врожденной ветряной оспы составляет до 2–5 %. Синдром проявляется поражением ЦНС (пороки развития, микроцефалия, судорожный синдром, эпилепсия и др.), нейросенсорной тугоухостью, поражением органа зрения (хориоретинит, увеит, помутнение хрусталика, катаракта и др.), пороками развития кожи (кожные дефекты, гипопигментация, рубцы), поражением конечностей (аномалии развития, гипоплазия, атрофия мышц).

При заболевании беременной в течение 5 дней до родов или в течение первых дней после родов у 20 % новорожденных развивается неонатальная ВО, протекающая с энцефалитом, гепатитом, пневмонией (летальность 20–25 %), так как ребенок не успевает получить трансплацентарно материнские антитела. В случае инфицирования матери более чем за 7–10 дней до родов у новорожденных заболевание развивается сразу после рождения и протекает в легкой форме за счет пассивного иммунитета.

В РБ данная врожденная патология встречается редко, хотя истинная частота остается неизвестной.

Патогенез. В связи с высокой контагиозностью инфекции существует риск заражения серонегативных беременных (около 50 %). Первичная инфекция у беременной сопровождается синтезом специфических антител в течение недели после инфекции, достигающей пиковой концентрации ко 2–3-й неделе. IgG-антитела проходят через плаценту, обеспечивая пассивный иммунитет у плода. Возбудитель проникает к эмбриону и плоду гематогенным путем, оседает в тканях, что приводит к развитию воспаления. Особенностью воспалительной реакции у эмбрионов является наличие лишь альтеративного ее компонента и отсутствие реакции фибробластов. У плода в раннем фетальном (с 76-го дня по 28-ю неделю гестации) периоде присутствует альтеративный и пролиферативный компонент, который преобладает, что ведет к развитию избыточного склероза. У плода в поздний фетальный период (с 28-й недели гестации) отмечают уже 3 компонента воспалительной реакции (альтеративный, пролиферативный и сосудистый, хотя последний еще выражен слабо), но нет плазматической реакции.

Трансплацентарная передача VZV от матери к плоду представляет особую опасность. Трансформации внутриутробного инфицирования в генерализованный инфекционный процесс способствуют факторы, снижающие реактивность организма, изменяющие его гормональный профиль: внутриутробная и интранатальная гипоксия, осложненное течение беременности, привычное невынашивание, массивная лекарственная терапия беременной.

Клиника. Проявления врожденной ВО зависят от гестационного возраста: инфекция в первом триместре не увеличивает риск прерывания беременности, но может привести к порокам развития плода со стороны ЦНС, кожи и скелета (низкий риск ВПР около 1 %).

ВО у новорожденного рассматривается как результат трансплацентарной вирусной инфекции при заболевании матери за 5 дней перед и до 2-х дней после родоразрешения. Симптомы типичной врожденной ВО появляются в течение 10 дней периода новорожденности и могут иметь разный исход. Чаще заболевание протекает в среднетяжелой и тяжелой формах, возможно развитие генерализованного течения с поражением висцеральных органов (легких, миокарда, кишечника и др.) и развитием бактериальных осложнений. Реже встречаются легкие формы болезни. При инфицировании ребенка в первые двое суток после родов развивается типичная клиническая картина ВО различной степени тяжести, с риском летального исхода до 30 % вследствие генерализации инфекции и поражения внутренних органов. Генерализация инфекции может быть очень быстрой и в течение нескольких часов привести к летальному исходу. Индикатором наивысшего риска неблагоприятного исхода следует считать сочетание внутриутробной инфекции со сложными цианотическими врожденными пороками сердца.

В случае инфицирования ребенка в первые двое суток после родов развивается типичная клиника ВО различной степени тяжести. Чаще всего

отмечается триада симптомов: везикулезная сыпь в первые сутки после рождения, пороки развития мозга (микро- или гидроцефалия, микрогирия, недоразвитие мозолистого тела) и поражение глаз в виде хориоретинита. Согласно данным литературы, летальность достигает 30 %.

Неспецифическими клиническими проявлениями инфекционного процесса у новорожденного могут быть снижение аппетита, вялость, задержка прибавки массы тела, гипотрофия, бледность, иктеричность или пурпура кожи, респираторные нарушения (тахипноэ или одышка, апноэ, цианоз, участие дополнительной мускулатуры в акте дыхания), желудочно-кишечная симптоматика (срыгивания, рвота, увеличение окружности живота, диарея, пастозность передней брюшной стенки, увеличение печени, селезенки), кардиоваскулярные расстройства (тахикардия, приглушение тонов сердца, расширение границ относительной сердечной тупости, бледность и мраморность кожи, похолодание конечностей и липкий пот, снижение тургора подкожной клетчатки, отеки, пастозность, артериальная гипотензия), признаки поражения ЦНС (судороги, вялость, выбухающий большой родничок и высокочастотный крик, гипервозбудимость, мышечная гипотония), гематологические отклонения (анемия, желтуха, кровоточивость, тромбоцитопения, спленомегалия).

При заражении во второй половине срока беременности младенец может приобрести латентную инфекцию, вследствие чего у него в первые годы жизни развивается опоясывающий герпес. К поздним осложнениям врожденной ВО относят задержку развития, энцефалопатию, слепоту, сахарный диабет, более высокую частоту развития злокачественных опухолей, лейкозов в связи с тем, что вирус способен вызывать хромосомные aberrации.

Диагноз врожденного синдрома ВО труден по причине широкого спектра пороков развития, вызванных возбудителями оппортунистических инфекций, а также трудностью оценки иммунного статуса на разных сроках гестации. В настоящее время для определения вируса антенатально (плодная жидкость), у младенцев с характерными ВПР используют метод ПЦР.

Диагноз устанавливается на основании клиники, с учетом эпидемиологического анамнеза, исследования содержимого везикул, крови или ликвора (по показаниям) методом ПЦР.

Лечение. При заболевании матери ВО врачи стараются задержать роды на 5–7 дней. При появлении ветряночных элементов у беременной за 5 дней до и в течение 2-х дней после родов или у ребенка в возрасте 5–10 дней показано немедленное внутривенное введение иммуноглобулина (оптимально противоветряночного) в сочетании с назначением на 7–10 дней внутривенного введения ацикловира в дозе 30 мг/кг в сутки на три введения (доза при назначении внутрь составляет 90 мг/кг/сутки). Специфический иммуноглобулин не помогает избежать заражения ВО, но позволяет предотвратить смерть новорожденного.

Недоношенным детям с экстремально низкой массой тела, а также всем новорожденным, матери которых не болели ветряной оспой, при контакте с больным в течение 72 ч от момента контакта показано введение специфического иммуноглобулина и назначение ацикловира.

Одним из вариантов решения проблемы может быть вакцинация детей против ВО. Вакцинация проводится однократно или двукратно, начиная с 12-месячного возраста. Для женщин репродуктивного возраста планирование беременности возможно спустя 3 месяца после вакцинации. Вакцинация запрещена у беременных, однако случайное введение вакцины беременной не является показанием для прерывания беременности.

ВРОЖДЕННЫЕ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ ВИРУСОМ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 6 ТИПА

Вирус герпеса типа 6 (ВГЧ-6) представляет собой ДНК-содержащий вирус, относящийся к семейству герпесвирусов. ВГЧ-6 имеет биологическое и генетическое сродство с ЦМВ, вместе с которым он входит в подсемейство бета.

Выделяют два подтипа вируса герпеса типа 6: А и В, различающиеся по эпидемиологии, географическому распространению, свойствам роста, последовательности нуклеотидов. Вирус герпеса типа 6В вызывает внезапную экзантему и энцефалит у детей, фебрильные судороги и эпилепсию. ВГЧ-6 подтипа А связывают с синдромом хронической усталости, рассеянным склерозом, угнетением иммунитета и прогрессированием ВИЧ-инфекции.

ВГЧ-6 имеет выраженное иммуносупрессивное действие, подавляет клеточные и гуморальные реакции иммунитета. Клеточный иммунитет является важным в контроле первичной инфекции ВГЧ-6 и впоследствии в поддержании латентного состояния. По данным некоторых исследователей, большинство женщин репродуктивного возраста инфицированы ВГЧ-6, у 2 % беременных женщин он обнаруживается в вагинальном секрете, у 1 % обследованных — в пуповинной крови. У 40 % беременных женщин в крови выявляется ДНК вируса.

Имеются сведения о перинатальной передаче ВГЧ-6 от матери плоду. Внутриматочная передача вируса была заподозрена в случаях спонтанных аборт, гидроцефалии плода, фульминантного гепатита у новорожденных; частота врожденной инфекции составляет около 1 %. Передача вирусов от матери к ребенку возможна как за счет реализации трансплацентарного пути передачи инфекции, так и при прохождении плода по родовым путям.

В настоящее время установлено, что в 86 % случаев вертикального заражения вирус передается в форме хронической инфекции ВГЧ-6 и значительно реже — трансплацентарно, вне интеграции. В последнем случае возможны

самопроизвольные выкидыши, водянка плода. Существуют данные об этиологической роли ВГЧ-6 в развитии гигантоклеточного гепатита новорожденных. Диагноз устанавливается на основании присутствия многоядерных гигантских клеток, являющихся производными гепатоцитов. Заболевание часто принимает фульминантную форму, может развиваться быстро прогрессирующий цирроз печени или протекать с аутоиммунным компонентом.

Врожденная инфекция ВГЧ-6 обнаруживается у 1 % новорожденных и часто протекает бессимптомно. По некоторым данным, среди пациентов с врожденной инфекцией преобладает хромосомноинтегрированный ВГЧ-6. Однако в литературе описана роль вируса в развитии афебрильных неонатальных судорог, тяжелой органной патологии и гибели новорожденных, а также негативное влияние на дальнейшее неврологическое развитие ребенка.

Стандартом диагностики острой ВГЧ-6 инфекции является обнаружение ДНК вируса в плазме крови, высокая вирусная нагрузка, определяемая в цельной крови с помощью ПЦР в реальном времени.

Ранее мы показали возможность диагностики острой ВГЧ-6 инфекции с помощью оценки концентрации IgG в динамике (сероконверсия, нарастание титра в четыре раза), а также исследованием плазмы качественной ПЦР. При этом следует обратить внимание на частую ошибку, когда диагноз острой ВГЧ-6 инфекции ставится на основании обнаружения вируса в цельной крови или слюне, что на самом деле свидетельствует только о его носительстве.

Лечение первичной ВГЧ-6-инфекции в подавляющем большинстве случаев не требуется. Показаниями для противовирусной терапии являются энцефалит, клинически значимая активная инфекция при наличии иммунодефицита. *In vitro* ацикловир имеет крайне низкую активность против ВГЧ-6. Препаратами выбора являются фоскарнет и ганцикловир. Оба препарата разрешены для применения у детей с возраста 12 лет. Тем не менее в западных странах ганцикловир широко используется у детей в случаях осложненной инфекции. Также имеются данные об эффективности препарата фоскарнет в отношении герпеса 6 типа А и В, а ганцикловира — только в отношении герпеса 6 типа В. В настоящее время никаких конкретных препаратов для лечения заболевания не рекомендуется, поэтому используются лишь симптоматические средства.

Врожденная парвовирусная инфекция В19

Врожденная инфекция, вызванная парвовирусом В19V (ПВИ) — тяжелое инфекционное заболевание плода (новорожденного), развивающееся вследствие антенатальной трансплацентарной передачи возбудителя. Характеризуется анемией, миокардитом, застойной сердечной недостаточностью, гепатитом с гемосидерозом, возможно развитие задержки психомоторного развития.

Парвовирус — это однопонитчатый ДНК-содержащий вирус семейства Parvoviridae. Штамм В19V патогенен только для человека. Вирус обладает сродством к клеткам-предшественникам эритроцитов благодаря наличию на их поверхности Р-антигена, способствующего проникновению вируса в клетку. Р-антигены представлены на поверхности эритробластов, клеток эндотелия, трофобласта, печени плода и миокарда. После проникновения в клетку вирус запускает механизмы ее апоптоза, что приводит к угнетению эритропоэза и развитию анемии.

Несмотря на генетическую разнородность возбудителя, клиническая картина заболевания сходная для разных штаммов парвовируса В19, как в отсутствие беременности, так и при ее наличии, а последствия приобретенной инфекции для плода идентичны.

Эпидемиология. Источником инфекции является человек, чаще всего это дети дошкольного возраста. Около 40 % беременных серонегативны и находятся в группе риска по инфицированию парвовирусом во время беременности, которое происходит в 1–4 % случаев. Передача инфекции плоду, как правило, происходит через 1–3 недели после заражения женщины, а развитие фетальной анемии — еще через 3–4 недели. Чем меньше срок гестации на момент инфицирования, тем хуже прогноз при развитии заболевания. Это обусловлено высоким содержанием Р-антигена на поверхности клеток трофобласта в первой половине беременности. Частота вертикальной передачи вируса составляет около 30 %, риск внутриутробной гибели плода в этих случаях достигает 10 %. Половина беременных женщин переносит инфекцию бессимптомно. Плацентит, закономерно возникающий в ответ на внедрение В19-инфекции, может привести к плацентарной недостаточности и неблагоприятным последствиям у плода, несмотря на отсутствие признаков его инфицирования. Риск передачи вируса плоду наиболее высок в первом–втором триместре и происходит в течение 12 недель после заражения матери. При заражении в первые 20 недель гестации риск развития врожденной ПВИ составляет примерно 12,4–25 %. Наиболее тяжелые последствия внутриутробного заражения наблюдаются при инфицировании между 10 и 20 неделями гестации. Заражение с развитием внутриутробной инфекции в третьем триместре заканчивается гибелью плода в 6 % случаев, чаще наблюдаются преждевременные роды клинически здорового ребенка с серологическими маркерами инфицирования в пуповинной крови.

Описаны случаи персистенции вирусной ДНК в материнской крови в течение всей беременности, а также низкого уровня ДНК В19 в периферической крови и ткани костного мозга у иммунокомпетентных лиц в течение нескольких лет после первичной инфекции. Механизм этого явления неизвестен. После проникновения в клетку парвовирус запускает механизмы цитотоксического повреждения, приводящего к гибели клетки путем апоптоза.

Лизис предшественников эритроцитов приводит к угнетению эритропоэза, уменьшению числа эритроцитов периферической крови, снижению концентрации гемоглобина и развитию анемии. Поражение плода развивается через 1–3 недели после заражения матери, для появления признаков водянки плода требуется еще примерно 4 недели. Тяжелые проявления при внутриутробном инфицировании В19V являются в основном результатом анемии, вызванной поражением эритроидного ростка кроветворения, но также могут быть вызваны гипоальбуминемией, миокардитом и плацентитом. В конечном итоге развивается сердечная недостаточность с последующей неиммунной водянкой и гибелью плода.

Во втором триместре риск заражения плода с неблагоприятными последствиями значительно выше, чем в третьем триместре. Существенную роль в патологическом процессе играют особенности кроветворения у плода. Во втором триместре процесс кроветворения у плода переходит от желточного мешка к печеночному гемопоэзу, из-за повышения потребностей растущего плода происходит резкое увеличение количества эритроцитов, сопровождающееся одновременным сокращением продолжительности жизни красных кровяных клеток до 45–70 дней. Эти уникальные обстоятельства делают плод особенно уязвимым для факторов, влияющих на эритропоэз. Относительно низкий уровень осложнений у плода при внутриутробном инфицировании в третьем триместре, возможно, связан со снижением в этот период потребности плода в эритроцитах и увеличением продолжительности жизни этих клеток.

Неиммунная водянка плода в 80 % случаев развивается именно во втором триместре беременности (17–28 неделя гестации). В случае развития неиммунной водянки выявляются следующие УЗИ-признаки у плода: асцит, отек подкожной клетчатки, плевральный и перикардальный выпот, отек плаценты, многоводие и кардиомегалия как результат развившейся сердечной недостаточности.

Классификация. Согласно МКБ-10, врожденную ПВИ можно отнести к следующим рубрикам:

- В34.3 Парвовирусная инфекция, неуточненная;
- Р35.8 Другие врожденные вирусные инфекционные заболевания;
- Р39.8 Другая уточненная инфекция, специфичная для перинатального периода.

В зависимости от наличия клинических проявлений выделяют манифестную и субклиническую формы заболевания.

Пример формулирования диагноза: врожденная парвовирусная инфекция (ПЦР крови от 10.10.24) манифестная форма (неиммунная водянка новорожденного) тяжелое течение.

Клинические проявления. Инфицирование плода в первом триместре чаще всего приводит к его гибели, в более поздние сроки может развиваться неиммунная водянка плода и новорожденного, фетальная анемия, миокардит, реже гепатит, задержка внутриутробного развития, меконеальный перитонит, поражение ЦНС (энцефалит, менингит, кальцинаты в головном мозге). Развитие у плода тяжелой анемии, а также непосредственное воздействие вируса на кардиомиоциты, приводящее к миокардиту, способствует развитию сердечной недостаточности.

Неиммунная водянка плода чаще всего (80 % случаев) развивается во втором триместре беременности. При этом на УЗИ плода выявляются такие признаки, как многоводие, асцит, кардиомегалия, перикардальный выпот, отек плаценты. При рождении у такого ребенка при осмотре характерны отек мягких тканей, асцит, гидроторакс, гидроперикард, респираторные нарушения (рис. 6).



Рис. 6. Неиммунная водянка плода и новорожденного

К неонатальным последствиям внутриутробного инфицирования ПВИ В19 относят печеночную недостаточность, миокардит, посттрансфузионную анемию (если применялась внутриутробная гемотрансфузия), отставание в психомоторном развитии и патологию ЦНС. Предполагают, что сам парвовирус не вызывает отдаленных неврологических последствий, однако тяжелая длительная парвовирус-В19-ассоциированная анемия может являться причиной неврологических нарушений у новорожденных.

Также наблюдаются миокардит, обусловленный прямым действием вируса на кардиомиоциты плода, и геморрагические кровоизлияния в вещество головного мозга (следствие тромбоцитопении), которые обуславливают как антенатальную смерть, так и негативные отдаленные последствия в раннем детском возрасте. Нейтропения, тромбоцитопения или панцитопения также характерны для врожденной инфекции. До сих пор не решен вопрос о частоте смертельных исходов в случае врожденной парвовирусной инфекции.

Диагностика. При выявлении острой парвовирусной инфекции у беременной проводится УЗИ плода 1 раз в 1–2 недели с доплерометрией средней мозговой артерии и измерением пиковой систолической скорости в течение 12 недель. При отклонении пиковой систолической скорости средней мозговой артерии более чем на 1,5 медианы нормы либо выявлении признаков водянки плода (асцит, отек подкожной клетчатки, плевральный и перикардальный выпот, отек плаценты, многоводие, кардиомегалия) рекомендовано выполнение амниоцентеза с проведением ПЦР, кордоцентеза с оценкой выраженности анемии плода и необходимости проведения внутриматочных гемотрансфузий (при сроке беременности менее 32 недель) или родоразрешения с последующей заместительной терапией (с 32 недели беременности).

Для доказательства внутриутробного инфицирования В19V наиболее информативными считаются обнаружение вирусного материала методами ПЦР и ЛЦР (лигазная цепная реакция) в амниотической жидкости, крови плода (при хордоцентезе), крови, моче и слюне новорожденного, в образцах тканей плаценты и умерших плодов. Гистологическое выявление специфических ядерных включений в клетках эритроидного ростка на фиксированных препаратах плаценты или тканей плода также подтверждает инфицирование. По мнению большинства исследователей, данные серологической диагностики крови плода и новорожденного считаются малоинформативными. В большей части случаев внутриутробного инфицирования, подтвержденных с помощью метода ПЦР, в крови плода не обнаружены серологические маркеры. Вследствие несостоятельности иммунной системы плода только инфицирование в третьем триместре приводило к развитию иммунного ответа. Однако одним из признаков внутриутробной инфекции считается циркуляция IgG у новорожденного дольше года.

В общем анализе крови при врожденной ПВИ характерна гемолитическая анемия, тромбоцитопения, панцитопения.

Специфического этиотропного лечения ПВИ не существует. При развитии внутриутробной ПВИ возможно самопроизвольное разрешение неиммунной водянки плода после внутриутробного переливания компонентов крови. Легкая и среднетяжелая анемии обычно проходят самостоятельно. Внутриутробная трансфузия отмытых эритроцитов показана при тяжелой анемии плода (гемоглобин ниже 80 г/л). Ее можно проводить не ранее 18-й недели (обусловлено плохой визуализацией и небольшими размерами анатомических структур плода в более ранние сроки) и не позднее 34-й недели (в более поздние сроки риск осложнений такого лечения для плода превышает риск, сопутствующий родоразрешению на этом сроке беременности). Согласно некоторым исследованиям, использование гемотрансфузий снижает риск летального исхода и около 80 % плодов выживают после манипуляции, при этом у 12,5 % детей отмечались тяжелые неврологические нарушения после фетальной гемотрансфузии.

Большинство исследователей считают необходимым предусмотреть запас тромбомассы, так как зачастую уровень тромбоцитов плода также оказывается критическим.

При подтверждении врожденной ПВИ на поздних сроках рекомендуются досрочные роды после 32 недели гестации (цель — ускорить созревание легочной ткани и увеличить насыщаемость гемоглобина кислородом). Неоднократно предпринимавшиеся попытки использовать в лечении введение высокотитражных специфических IgG показали ограниченную эффективность этих методик.

Неспецифическая профилактика ПВИ сводится к гигиеническим мероприятиям, включающим частое мытье рук и использование личной посуды; употребление напитков и еды из одной емкости разными людьми не допускается.

Учитывая, что частота заражения парвовирусом В19 беременной значительно повышается в случае постоянного контакта беременной с детьми дошкольного возраста, рекомендуется усилить профилактические мероприятия тем женщинам, которые постоянно контактируют с детьми дошкольного возраста.

ВРОЖДЕННАЯ КОРЬ

Возбудителем является РНК-содержащий вирус кори (Measles morbillivirus), который относится к семейству Paramyxoviridae, роду Morbillivirus. Вирус оказывает на клетки цитопатическое действие, что сопровождается образованием синцития (многоядерных гигантских клеток).

Врожденная корь (congenital measles) — острая инфекция с трансплацентарным путем передачи, с высокой вероятностью заболеваемости и смертности матери во время беременности, приводящая к спонтанным абортam и преждевременным родам.

Ухудшение эпидемической ситуации по кори в 21 веке во многих странах мира привело к случаям заражения беременных женщин и рождению детей с синдромом врожденной кори. При этом перинатальная смертность у доношенных детей достигает 20–30 %, среди недоношенных — около 50 %.

Врожденная корь — это все случаи, когда признаки болезни регистрируются у младенца при рождении, а также те, когда приобретенная внутриутробная инфекция проявляется высыпанием в течение первых десяти суток жизни. Инкубационным периодом при врожденной кори считают время от появления экзантемы у матери до появления сыпных элементов у новорожденного.

Проникая с кровотоком через плаценту, вирус вызывает у плода катаральное воспаление слизистой оболочки глотки, гортани, трахеи, бронхов,

бронхиол. Также поражается пищеварительный тракт — слизистая оболочка полости рта, тонкая и толстая кишка. Воспалительный процесс в слизистых оболочках губ, десен, щек проявляется патогномичными для кори пятнами Бельского–Филатова–Коплика, которые представляют собой участки микро-некроза эпителия с последующим слущиванием. В результате реакции между клетками эпидермиса (носителями антигена) и иммунокомпетентными клетками развивается инфекционный дерматит (очаги периваскулярного воспаления с экссудацией), что определяет пятнисто-папулезный характер сыпи. Большое значение в патогенезе кори имеет системное поражение лимфоидной ткани и системы мононуклеарных фагоцитов, в результате чего создаются благоприятные условия для наслоения бактериальной микрофлоры.

Проявления врожденной кори зависят от сроков заболевания беременной женщины. При инфицировании в I триместре вирус проникает через несформированную плаценту и в 20 % случаев может стать причиной самопроизвольного аборта, внутриутробной гибели плода или пороков развития, наиболее частыми из которых являются поражение ЦНС (подострый склерозирующий панэнцефалит, церебральная лейкодистрофия, олигофрения), слепота (катаракта, поражение диска зрительного нерва, двусторонняя диффузная пигментная ретинопатия), глухота, задержка физического и умственного развития. Кроме того, при внутриутробном инфицировании плода в ранние сроки беременности возможно формирование пороков сердца, стеноза привратника, вальгусной деформации коленных суставов, аномалии позвоночника, расщелина верхней губы и верхней челюсти, циклопия. Вирус кори способен вызывать геномные мутации (синдром Дауна) и хромосомные aberrации. Дети с тяжелыми врожденными мальформациями обычно погибают в раннем возрасте.

Заражение плода вирусом кори во II и III триместре также может сопровождаться самопроизвольным прерыванием беременности и формированием врожденных дефектов.

Заболевание женщины корью на поздних сроках беременности может вызвать преждевременные роды и в 30 % случаев приводит к развитию коревой инфекции у ребенка.

Средний период между появлением сыпи у матери и инфицированием плода составляет 6 дней, но может укорачиваться до 2 дней при большой вирусной нагрузке у беременной. Наличие клинических проявлений у ребенка при рождении или появление их в первые 10 дней жизни указывает на внутриутробное инфицирование корью, позже 14 дней после родов — на постнатальное инфицирование. К проявлениям врожденной кори относятся низкая масса тела при рождении, наличие пятнисто-папулезной сыпи, возможно характерное поражение слизистых оболочек полости рта и транзиторная тромбоцитопения. При этом антенатальная корь отличается более тяжелым

течением по сравнению с приобретенной инфекцией, что связано с отсутствием защитного противовирусного иммунитета у плода.

Если женщина заболевает перед самыми родами, то клинические проявления у ребенка развиваются по истечении инкубационного периода. В этом случае корь у детей имеет ряд особенностей. Лихорадка и интоксикация выражены умеренно. Катаральные явления (насморк, кашель, конъюнктивит) обычно выражены слабо, пятна Бельского–Филатова–Коплика могут отсутствовать. Катаральный период составляет 1–2 суток, иногда отсутствует. Период высыпания укорочен до 2 суток. Сыпь пятнисто-папулезная, мелкая или средняя по величине, необильная и неяркая, появляется этапно. Пигментация слабо выражена, сохраняется до 5–7 суток.

При врожденной кори значительно чаще развиваются специфические осложнения, такие как пневмония и энцефалит. Кроме того, у новорожденного могут развиваться бактериальные осложнения в виде бронхита, пневмонии, отита, конъюнктивита, энтероколита, цистита, пиодермии и др. Несвоевременное лечение может привести к летальному исходу. Перинатальная смертность при кори у доношенных детей достигает 20–30 %, среди недоношенных — около 50 %. Основной причиной летального исхода является коревая пневмония.

Диагностика пренатального поражения плода. Риск патологии развития плода при остром первичном инфицировании вирусом кори во время беременности значителен.

Диагностика врожденной кори достаточно сложна, так как заболевание может протекать в нетипичной форме. Заподозрить у ребенка инфекцию можно только по анамнестическим данным (болезнь матери во время беременности) и при патоморфологическом исследовании плаценты (характерны скопления многоядерных клеток с плотной ацидофильной цитоплазмой в децидуальной оболочке и ворсинчатом хорионе, очаговые некрозы с кариорексисом, выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация децидуальной оболочки, фибробластическая реакция в строме ворсин).

Для подтверждения или исключения факта недавнего инфицирования, кроме исследования крови беременной на АТ и avidность IgG методом ИФА, выявления РНК вируса методом ПЦР, для определения состояния плода проводят детальное УЗИ (скрининговые исследования II и III триместров).

Если результаты обследований свидетельствуют о какой-либо патологии в развитии ребенка, может быть использована кровь из пуповины, полученная путем кордоцентеза, околоплодные воды, ворсинки хориона, полученные от зараженных беременных женщин путем трансабдоминального амниоцентеза. Далее, по результатам всех обследований и анализов решается вопрос о наличии врожденных пороков и прерывании беременности.

Рекомендовано ребенку, рожденному от матери, переболевшей корью в третьем триместре беременности (за 2–3 недели до родов) провести определение РНК вируса кори в мазке слизистой носоглотки методом ПЦР с обратной транскрипцией, качественное исследование в целях идентификации возбудителя кори и подтверждения диагноза.

Поскольку в крови новорожденных детей могут присутствовать материнские антитела против кори, для подтверждения диагноза кори у ребенка использование ИФА нецелесообразно, наиболее предпочтительным является молекулярно-биологический метод выявления РНК вируса кори.

При невозможности проведения ПЦР-исследования у новорожденного необходимо исследовать уровень IgM в сыворотке крови. Положительный результат свидетельствует об острой инфекции. Диагноз может быть подтвержден, если в крови матери также выявляется IgM. В тех случаях, когда инфицирование произошло в I или II триместре беременности, IgM может не выявляться. Тогда о наличии инфицирования можно судить по динамике IgG. Однако их однократное определение у новорожденных неинформативно, так как материнские IgG-АТ имеются у детей первых 3 месяцев жизни и исчезают к 6–10 месяцам.

При наличии инфицирования плода уровень IgG в первые месяцы жизни новорожденного нарастает. При отсутствии инфицирования IgG в крови новорожденного либо не выявляется (мать серонегативна), либо падает (элиминация материнских антител). Наличие специфических IgG у ребенка старше 6 месяцев указывает на внутриутробное инфицирование.

Лечение. Специфического лечения кори не существует. Если беременная перенесла заболевание перед родами, то младенцу вводится противокоревой гамма-глобулин. Детям, родившимся от матерей, у которых сыпь появилась за шесть дней до родов или в течение шести дней после рождения, показано введение противокоревого иммуноглобулина в дозе 1,5 мл.

Женщины, которые планируют грудное вскармливание, могут и должны получать вакцинацию после родов, поскольку не существует никаких доказательств какого-либо риска для матери или ее ребенка, если она вакцинирована во время грудного вскармливания.

Неиммунным беременным после введения человеческого иммуноглобулина после родов вакцинация против кори проводится не ранее, чем через 3 месяца. Наступления беременности следует избегать в течение 1 месяца после вакцинации.

Детям с врожденной корью необходимо соблюдать охранительный режим (отсутствие яркого освещения в помещении, распыление прохладного и влажного воздуха), строго следить за состоянием слизистых оболочек больного: глаза и полость рта несколько раз в день промывать теплой кипяченой водой или 0,9%-ным раствором NaCl с помощью ватного тампона.

Коррекцию пороков развития и реабилитацию проводят в профильных стационарах. Прогноз обусловлен тяжестью ВПР.

Профилактика. Женщинам, планирующим беременность (при каждой беременности), необходимо определять АТ к кори. Всем неиммунным показана вакцинация против кори.

Все серонегативные беременные должны быть информированы о риске инфицирования корью. При контакте беременной с больным корью необходимо определение специфических АТ к кори методом ИФА и интерпретация результатов анализов у инфекциониста для выбора дальнейшей тактики ведения пациентки.

Женщинам, заболевшим корью во время беременности, необходимо провести доступные обследования внутриутробной (перинатальной) диагностики инфицирования плода. В случае отсутствия необходимости и невозможности прерывания беременности для снижения риска развития врожденной кори беременной вводят иммуноглобулин внутримышечно.

При подозрении внутриутробного инфицирования новорожденного вирусом кори необходимо провести ИФА крови на выявление антител к вирусу кори с последующей интерпретацией результатов.

ВРОЖДЕННАЯ КРАСНУХА

Врожденная краснуха (congenital rubella) — хроническая инфекция с трансплацентарным путем передачи, приводящая к гибели плода, раннему выкидышу или тяжелым порокам развития.

Вирус краснухи относится к таксономической группе тогавирусов (семейство *Togaviridae*, род *Rubivirus*), содержит РНК, нестойк в окружающей среде, хорошо переносит низкие температуры, при ультрафиолетовом облучении гибнет сразу.

Наибольшим тератогенным действием обладают вирусы краснухи. В довакцинальном периоде врожденная краснуха составляла около 10 % от общего числа врожденных аномалий, при этом до 4 детей на 1000 живых новорожденных появлялись на свет с синдромом врожденной краснухи (СВК). Например, во время глобальной пандемии краснухи 1962–1965 гг. в США было зарегистрировано 12,5 млн случаев краснухи, в результате чего было зарегистрировано 11 250 терапевтических или спонтанных аборт, 2100 случаев смерти новорожденных и 20 000 новорожденных, родившихся с СВК.

В 2012 г. Инициативная группа ВОЗ объявила о Глобальном стратегическом плане борьбы с корью и краснухой, согласно которому к концу 2020 г. должна быть завершена ликвидация краснухи и СВК в 5 регионах мира. В настоящее время эта инфекция во многих развитых и в некоторых развивающихся странах практически ликвидирована. Однако рост количества людей,

не получивших вакцинацию от краснухи, а также увеличение миграции населения из стран с низким уровнем вакцинации требуют постоянного внимания к этой проблеме.

Краснуха у беременной женщины может протекать в бессимптомной форме, в виде легкой острой респираторной инфекции или с типичными проявлениями (умеренная лихорадка, фарингит, конъюнктивит, лимфаденопатия с преимущественным вовлечением заднешейных и затылочных лимфоузлов, мелкопятнистая сыпь).

Влияние инфекции на плод определяется гестационным возрастом ко времени заражения. При заболевании матери краснухой непосредственно перед началом беременности или в первые 12 недель инфекция развивается у 50–80 % плодов. Возбудитель в период вирусемии инфицирует эпителий ворсин хориона и эндотелий кровеносных сосудов, вызывая некротические изменения в плаценте, что приводит не только к проникновению вируса в эмбрион или плод, но и к хронической ишемии его тканей и органов. Возбудитель обладает цитолитической активностью, вызывает нарушения митотической активности клеток, что в 20 % случаев может приводить к гибели плода или самопроизвольному аборту. Именно в этот период наиболее высок риск развития тяжелых аномалий плода, так как вирус краснухи в первую очередь поражает органы и системы, находящиеся в процессе эмбриогенеза. Критическими периодами являются: для головного мозга — 3–11 неделя, для глаз и сердца — 4–7 неделя, для органа слуха — 7–12 неделя.

Если инфицирование беременной произошло во II триместре, заражается не более 10–20 % плодов, в III триместре заражение плода и формирование дефектов происходят относительно редко (рис. 7). Кроме того, вирус краснухи оказывает иммунодепрессивное действие, приводящее к угнетению продукции интерферона и клеточного иммунитета у плода.

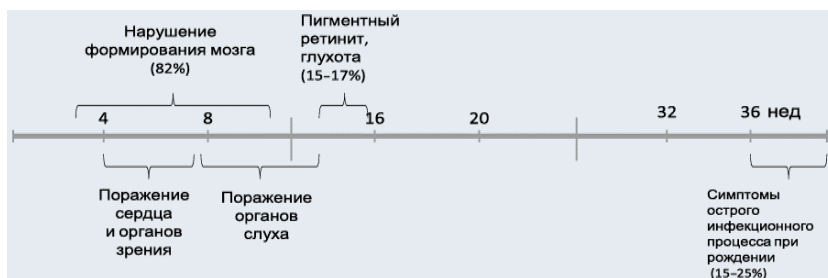


Рис. 7. Особенности клинической симптоматики в зависимости от сроков заражения вирусом краснухи (по горизонтальной оси отмечены недели беременности)

У детей с врожденной краснухой, несмотря на наличие в крови специфических противокраснушных антител, возбудитель может персистировать в организме до 2 лет и более, что позволяет расценивать врожденную инфекцию как хроническое заболевание.

В зависимости от поражения тех или иных органов различают врожденную краснуху:

- с поражением нервной системы;
- врожденными пороками сердца;
- поражением глаз;
- поражением слуха;
- смешанные формы;
- резидуальные явления врожденной краснухи.

При заболевании беременной женщины краснухой в I триместре у ребенка выявляются различные аномалии. Это может быть как единичный дефект, так и множественные пороки развития. Наиболее частым проявлением является глухота, которая может сочетаться с поражениями глаз (катаракта) и сердечно-сосудистой системы (дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородки, тетрада Фалло, стеноз легочной артерии, коарктация аорты, транспозиция магистральных сосудов) — «малый» краснушный синдром или триада Грегга. Кроме того, возможна задержка внутриутробного развития, поражения головного мозга (менингоэнцефалит, микроцефалия, гидроцефалия), глаз (микрофтальмия, пигментная ретинопатия, гипоплазия радужной оболочки, глаукома), костной ткани (снижение плотности костной ткани, поражение суставов, незаращение твердого неба), пороки развития мочеполовых органов, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, реактивный гепатит, тромбоцитопеническая пурпура, кожный эритропоэз, вызывающий синевато-красные поражения кожи, гемолитическая анемия, интерстициальная пневмония, миокардит — «большой» (расширенный) краснушный синдром.

Симптомы заболевания могут появляться у ребенка сразу при рождении. Однако у большинства внутриутробно инфицированных детей отмечается бессимптомное течение болезни. При этом у 70 % из них впоследствии появляются признаки врожденной краснухи, которые могут манифестировать в возрасте до 4-х лет. К поздним проявлениям СВК относятся тяжелые эндокринные заболевания (сахарный диабет, болезнь Аддисона, гипопитуитаризм, дисфункция щитовидной железы), задержка интеллектуального и физического развития.

Заражение плода вирусом краснухи во II и III триместре также может сопровождаться самопроизвольным прерыванием беременности и формированием врожденных дефектов.

Заболевание женщины краснухой на поздних сроках беременности может вызвать преждевременные роды и в 30 % случаев приводит к развитию краснушной инфекции у ребенка.

СВК кажется достаточно редким заболеванием, однако частота его выявления у детей с врожденными пороками развития составляет 8,1 %. Описаны отдаленные последствия врожденной краснухи. Так, риск формирования сахарного диабета у детей с синдромом врожденной краснухи в 50 раз выше по сравнению со здоровыми новорожденными (по данным исследований, проведенных в Великобритании, частота сахарного диабета у таких детей составила 20 %). Достоверно чаще у этих детей встречается патология щитовидной железы; в более поздние возрастные периоды возможно формирование нейродегенеративного заболевания по типу панэнцефалита.

Диагностика. Для лабораторной диагностики краснухи используют патоморфологический, вирусологический и серологический методы исследования. Показанием для обследования новорожденного на врожденную краснуху являются характерные патоморфологические изменения в плаценте. Так, некротические поражения ворсин, с выпадением фибрина и скоплением полинуклеаров, некроз эндотелия сосудов ворсин, отечная строма ворсин, содержащая большое количество клеток Кашенко–Гофбауэра (плацентарные синцитиальные макрофаги), свидетельствуют об остром периоде краснухи у матери. В периоде реконвалесценции краснухи у матери в плаценте выявляются диссеминированные очаговые поражения, бессосудистые, фиброзированные и деформированные ворсины.

Вирусологический метод предусматривает выделение вируса краснухи из крови, носоглоточных смывов, мочи.

Серологическим методом определяют наличие АТ к вирусу краснухи. Диагностическую ценность представляет определение в крови специфических иммуноглобулинов IgM (свидетельствуют об остроте процесса) и IgG (появляются в более поздний период заболевания и сохраняются в течение всей жизни).

Лабораторным подтверждением диагноза врожденной краснухи в первом полугодии жизни ребенка является обнаружение вируса краснухи и специфических IgM-АТ. Собственные вирус-специфические IgM определяются у 100 % детей с СВК в возрасте до 3 месяцев, затем их концентрация стабильно снижается и к 18 месяцам они практически исчезают. IgG-АТ к вирусу краснухи выявляются в высоком, часто нарастающем титре практически у 100 % детей с СВК в течение первого года жизни. При этом до возраста 6–10 месяцев они представлены как материнскими (высокоавидными) АТ, так и собственными (низкоавидными) АТ ребенка, которые начинают продуцироваться со второй половины первого года жизни. Для окончательного диагноза СВК во втором полугодии жизни проводят определение в сыворотке крови ребенка уровня

IgM и IgG к вирусу краснухи, исследование индекса avidности IgG, в случае необходимости — выделение вируса на культуре клеток.

Лечение. Специфическое лечение краснухи отсутствует. Проводится симптоматическая терапия, а также корректируются нарушения, возникающие при тяжелом течении. При необходимости лечение проводится в отделениях интенсивной терапии. Большое значение имеет грудное вскармливание, так как с молоком ребенок будет получать АТ, выработанные в организме матери во время болезни.

Профилактика. При краснухе профилактика иммуноглобулином неэффективна. Основным методом является информирование неиммунной женщины о риске инфекции для плода и предложение вакцинации перед планируемым зачатием.

Вакцинацию против краснухи проводят не позднее чем за 3 месяца до планируемой беременности. Вакцинацию против этих инфекций не следует проводить во время беременности. Основной мерой является своевременная вакцинация детей в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок (в РБ — в 12 месяцев и 6 лет).

ВРОЖДЕННЫЕ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ ЭНТЕРОВИРУСАМИ

Энтеровирусы человека включают полиовирусы, вирус Коксаки А (24 антигенных типа), вирус Коксаки В (6 антигенных типов) и эховирусы (34 антигенных типа), относятся к семейству Picornaviridae. Относительно стабильны и могут сохранять жизнеспособность в течение нескольких дней при комнатной температуре, быстро инактивируются при повышенной температуре.

Основной путь передачи энтеровирусов от человека к человеку — фекально-оральный, реже — респираторный. Вероятным источником заражения могут служить плавательные бассейны. Самый распространенный путь — внутриутробное инфицирование плода с последующим распространением возбудителя от новорожденного к новорожденному.

Вирус Коксаки попадает от матери к плоду трансплацентарно в третьем триместре. Инфицирование в первом и втором триместрах встречается реже и в основном касается вирусов Коксаки В2, В3 и В4. Восходящий путь инфицирования плода представляется маловероятным.

Значение их в патологии перинатального периода изучено минимально, но широкая циркуляция вирусов этой группы, которые определяются в фекалиях 6 % здоровых людей, не может не влиять на заболеваемость периода новорожденности. Описаны эпидемические вспышки энтеровирусной инфекции в отделениях новорожденных. Признано, что максимально опасной является инфекция, перенесенная женщиной накануне родов, когда риск внутриутробного инфицирования резко возрастает.

Есть мнение, что вирусы Коксаки В2 и В4 ассоциированы с пороками развития уrogenитальной системы, вирусы Коксаки А9 — с аномалиями развития желудочно-кишечного тракта, вирусы Коксаки В4 — с врожденными пороками сердца.

Клиника. При заболевании беременной женщины вероятно передача вируса плоду. Врожденная энтеровирусная инфекция обычно проявляется с первых дней жизни в виде миокардита, энцефаломиокардита, энцефаломиелита и гепатита. Наиболее тяжелая форма энтеровирусной инфекции — энцефаломиокардит — наблюдается у новорожденных и детей первых месяцев жизни. Заболевание начинается с повышения температуры (иногда она может быть субфебрильной или нормальной), вялости, сонливости, отказа от груди, рвоты, жидкого стула. Очень быстро присоединяются симптомы сердечной недостаточности: общий цианоз или акроцианоз, тахикардия, одышка, нарушение ритма, значительное увеличение размеров печени. Могут быть судороги, взбухание родничка. В спинномозговой жидкости цитоз смешанного или лимфоцитарного характера. Возможна желтуха. Течение болезни тяжелое и часто заканчивается летальным исходом.

Диагностика. В повседневной работе диагностика основывается на данных клинических проявлений и анализе эпидемиологической картины. В большинстве случаев диагноз ставится лишь предположительно. У взрослых энтеровирусная инфекция не имеет специфической клинической картины и проявляется часто субфебрильной температурой. Заболевание имеет короткий инкубационный период, поэтому указание на повышение температуры за 1–2 недели до родов должно насторожить врача относительно возможной энтеровирусной инфекции у новорожденного.

Специфическая диагностика возможна при непосредственном выделении вируса из культуры тканей. Материалом для исследования служат фекалии, носоглоточные смывы, спинномозговая жидкость, секционный материал. Выделение вируса занимает несколько недель. В силу широкой циркуляции энтеровирусов среди здорового населения (до 50 %) выделение вируса из фекалий или носоглотки еще не свидетельствует о его этиологической роли.

Более чувствительным и быстрым методом является полимеразная цепная реакция, позволяющая выявить вирусспецифическую РНК в течение 6–7 часов. Возможно обнаружение специфических антигенов методом прямой и непрямой иммунофлюоресценции.

Основное значение для диагностики имеют серологические методы. Диагностическим является определение в ИФА 1дМ или четырехкратное и более нарастание титра суммарных антител в крови, ликворе.

В периферической крови выявляется сдвиг лейкоцитарной формулы влево при нормальном или несколько увеличенном количестве лейкоцитов, после 4–6 дней чаще определяется умеренная лейкопения и эозинофилия.

Может быть повышена до 25–40 мм/ч СОЭ. При неврологических поражениях используется компьютерная томография.

Лечение. Специфического лечения не существует. Эффект от применения человеческого иммуноглобулина варьирует в широких пределах.

Профилактика. В настоящее время не проводится вакцинации против энтеровирусов. Пассивная иммунизация иммуноглобулином эффективна только против вируса Коксаки В. Большое значение имеет обработка рук врача перед работой с каждым ребенком. Новорожденные с подозрением на энтеровирусную инфекцию должны быть изолированы.

Врожденный гепатит В и С

Этиология. Вирус гепатита В — мелкий ДНК-содержащий вирус семейства *Нepadnaviridae*. Пути передачи врожденного гепатита В (ВГВ) от матери ребенку:

- пренатально (внутриутробно или трансплацентарно вследствие повреждения фетоплацентарного комплекса (отслойка плаценты, фетоплацентарная недостаточность);

- интранатально (во время родов в результате контакта с кровью, выделениями родового канала;

- постнатально (во время ухода за детьми или при грудном вскармливании).

При вертикальном пути передачи у 80–90 % детей формируется хронический гепатит В, в то время как при заражении детей в возрасте до 6 лет риск развития хронического гепатита В составляет 30 %, а при инфицировании в старшем возрасте этот риск снижается до 12 %. Передача инфекции плоду при рождении не зависит от времени заражения матери во время беременности. Высокий риск заражения плода и новорожденного гепатитом В (ГВ) существует при следующих условиях:

1. Развитие острого гепатита В у матери в III триместре беременности.

2. Носительство матерью HBsAg в сочетании с положительным HBeAg и отсутствием анти-HBe.

3. Высокая вирусная нагрузка (ДНК ВГВ) — 200 000 МЕ/мл и выше при выявлении гепатита В методом ПЦР.

Перинатальная передача относится к передаче ВГВ от матери к ребенку непосредственно до или сразу после рождения. Подавляющее большинство (90 %) новорожденных заражается в родах и лишь около 5 % — при последующем тесном общении с матерью или внутриутробно. Перинатальное инфицирование редко реализуется как трансплацентарное.

Перинатальное заражение новорожденных от инфицированных матерей регистрируется в 1 % случаев, ежегодно в мире на 100 новорожденных 1 ребенок заражен ВГВ. В республике Беларусь на фоне неуклонного снижения

заболеваемости среди ВГВ-положительных детей в структуре путей передачи растет удельный вес перинатальной трансмиссии. Риск хронической неонатальной инфекции среди детей, родившихся у НВсAg-положительных матерей, достигает 90 %, у НВсAg-негативных — около 15 %.

Вертикальный путь инфицирования ребенка реализуется при усилении репликативной активности вируса и отмечается в 26,1–87,5 % случаев. В состоянии высокой репликации, маркерами которой являются НВсAg, антиНВс, IgM, ДНК НВс, суммарный риск перинатального заражения достигает 90 %. При обнаружении НВсAg в отсутствие НВсAg риск передачи инфекции не превышает 10 %.

Главным фактором риска является нарушение схемы иммунопрофилактики против ВГВ при рождении, что дает возможность для активной репликации вируса у новорожденного, и высокая вирусная нагрузка ДНК ВГВ (более 200 000 МЕ/мл) при НВсAg + гепатите В у матери накануне родов. Трансплацентарная трансмиссия и передача вследствие акушерских процедур являются менее частыми причинами, в то время как при грудном вскармливании практически отсутствует риск инфицирования ребенка. Не было показано преимуществ кесарева сечения против естественных родов в передаче ВГВ.

Наличие активного вирусного гепатита не является противопоказанием для кормления грудью независимо от того, находится кормящая грудью женщина на противовирусной терапии или нет. Но при остром течении гепатита В, а также в случае развития мастита или при кровоточивости сосков грудное вскармливание следует временно прекратить.

Клиника. Перинатальный ВГВ может проявиться как острый желтушный ВГВ, развивается чаще в конце второго — на третьем месяце жизни (однако инкубационный период может пролонгироваться до 6 месяцев) и характеризуется типичными признаками паренхиматозного поражения печени. При этом отмечаются такие симптомы, как анорексия, срыгивание, рвота, лихорадка, желтуха, темная моча, ахоличный стул, гепато- и/или спленомегалия.

Примерно у 5 % инфицированных детей развивается фульминантный гепатит. У большинства новорожденных ВГВ протекает бессимптомно, но при этом развивается хроническая субклиническая инфекция, которая характеризуется только поражением печени, отсутствуют изменения со стороны других органов и систем, лабораторно отмечается стойкая циркуляция НВсAg в крови и периодическое увеличение трансаминаз. При манифестных формах преджелтушный период отсутствует, желтуха выражена и быстро нарастает, выявляется вялость, отсутствие аппетита, срыгивания, субфебрилитет, нарушение прибавки веса, гепатолиенальный синдром, вздутие живота, ахолия, выявляются клинико-лабораторные признаки нарушения пигментного обмена и геморрагического синдрома (длительная гиперферментемия с уровнем трансаминаз в 5–20 раз выше нормы, стойкая НВс-антигенемия). Дети часто

отстают в физическом развитии. Редко заболевание протекает молниеносно и даже с летальным исходом (злокачественная форма ВГВ). Молниеносная форма чаще встречается у новорожденных детей, матери которых являются хроническими носителями ГВ.

При УЗИ описывают увеличение размеров правой доли печени, повышение эхогенности паренхимы, уплотнение стенок портальной вены. В гепатобиоптате определяется фиброз различной степени выраженности. Отмечается вовлечение в патологический процесс почек, нефрологи фиксируют пиелонефрит или чаще интерстициальный нефрит.

Профилактика. Профилактика вертикальной передачи ВГВ от инфицированной матери к ребенку непосредственно во время беременности рекомендована, по крайней мере, женщинам с высокой вирусной нагрузкой и/или высоким уровнем HBsAg, начиная с 24–28-й недель беременности и до 12 недель после родов.

Основа профилактики — вакцинация неиммунных женщин при планировании или во время беременности рекомбинантными вакцинами. Проводится обследование беременных на наличие HBsAg. Новорожденным, родившимся от HBsAg-позитивных матерей, проводится пассивная иммунизация иммуноглобулином человека против ВГВ в дозе 2 мл (100 МЕ) однократно внутривенно в течение 5–15 минут в первые 12 часов жизни. Введение иммуноглобулина человека против ВГВ рекомендуется с одновременным введением вакцины в разные участки тела. Вакцинация против ВГВ проводится по схеме 0–1–2–12 месяцев (в момент начала вакцинации, через месяц после 1 прививки, через 2 месяца от начала вакцинации, через 12 месяцев от начала вакцинации). Эти меры предотвращают передачу ГВ во время родов в 86–99 % случаев.

Для максимально эффективной профилактики врожденного ГВ в дополнение к вакцинации и иммуноглобулину используют противовирусную терапию у ВГВ-позитивных беременных с высоким уровнем ДНК ВГВ. Противовирусная терапия начинается в 28–32 недели гестации и прерывается в 3 месяца послеродового периода. При отмене противовирусной терапии необходимо наблюдать биохимические показатели роженицы каждые 3 месяца на протяжении 6 месяцев. Ламивудин, телбивудин, тенофовир — лекарственные средства, их эффективность и безопасность для беременных изучена. На фоне противовирусной терапии грудное вскармливание не противопоказано. Ламивудин, телбивудин, тенофовир минимально экскретируются в грудное молоко и не токсичны.

У новорожденных индекс хронизации составляет до 90 %, в связи с чем вакцинопрофилактика всех новорожденных является не только фактором защиты от инфицирования, но и профилактикой формирования хронического ГВ.

Врожденный вирусный гепатит С (ВГС) — воспалительный процесс в паренхиме печени при перинатальном инфицировании вирусом гепатита С. ВГС относится к семейству *Flaviviridae*, роду *Hepacivirus*,

Для вируса гепатита С характерна высокая частота мутаций, которая связана с особенностями репликации РНК. В настоящее время известно 6 генотипов вируса гепатита С и 100 субтипов. На территории Республики Беларусь преимущественно распространены генотипы 1b, 2 и 3.

Существует группа факторов, увеличивающих риск трансмиссии: сопутствующие инфекции, особенно коинфекция ВГС/ВИЧ, и, по-видимому, уровень виремии, генотип. К возможным факторам трансмиссии относят персистенцию ВГС в мононуклеарах, внутривенное использование наркотиков. На трансмиссию ВГС не влияют: вагинальное против кесарева сечения родоразрешение, амниоцентез и грудное вскармливание

ВГС изначально протекает в виде хронического процесса, риск вертикальной передачи не зависит от давности заболевания у беременной, однако становится высоким при вирусной нагрузке $\geq 10^6$ копий РНК в мл крови. Такой вариант наблюдается у ВИЧ-инфицированных пациентов, что обуславливает высокий риск трансплацентарной передачи вируса гепатита С. Частота перинатальной передачи вируса гепатита С (в родах, при прохождении ребенком родовых путей инфицированной матери) составляет примерно 5 %. При наличии у беременной женщины коинфекции HCV и ВИЧ степень риска инфицирования ребенка вирусом гепатита С возрастает в 3–4 раза.

Выбор операции методом кесарева сечения, факт применения естественного вскармливания и продолжительность кормления грудью не влияют на частоту передачи вируса ребенку, так как вирус не передается через грудное молоко.

У новорожденных наблюдается вирусемия, высокий риск формирования хронического гепатита С с быстрым прогрессированием фиброза.

Клиника. Клинические симптомы ВГС у новорожденных, как правило, отсутствуют или слабо выражены.

По продолжительности течения выделяют острые (до 6 месяцев) и хронические (свыше 6 месяцев) гепатиты С у детей. Хроническая форма ВГС у детей может быть исходом остро начавшегося заболевания, но чаще всего развивается как первично хронический процесс и имеет длительное прогрессирующее течение. В зависимости от характера клинических проявлений острый ВГС у детей может иметь типичные (желтушный) и атипичные (безжелтушные) варианты течения. У детей преобладают случаи атипичного течения гепатита С. Типичные острые ВГС у детей обычно протекают в легкой и среднетяжелой формах; крайне редко возможны тяжелые и злокачественные (фульминантные) формы заболевания.

На первом году жизни острый гепатит С протекает в безжелтушной или субклинической форме, желтушные формы отмечаются у 12,0–17,0 % детей.

Ведущими симптомами ВГС у детей раннего возраста являются умеренное увеличение размеров печени на 2,5–3,0 см, реже пальпируется увеличенная селезенка. Цитолитический синдром характеризуется повышением уровня АлАТ и АсАТ в 1,5–6,0 раз. Гиперферментемия у 87,8 % детей после трех месяцев жизни совпадает со сроками завершения инкубационного периода ВГС. У каждого третьего ребенка имеет место задержка прибавки массы тела. Выздоровление при ВГС (по данным разных авторов) фиксируется в 15,0–28,0 % случаев и чаще при типичных желтушных формах проявления болезни. У 72,0–85,0 % детей раннего возраста ВГС принимает хроническое малосимптомное течение, торпидное к лечению.

Врожденный ВГС протекает с минимальными клинико-лабораторными проявлениями при рождении, но быстрым прогрессированием фиброза.

Диагностика гепатита В и С. «Неонатальная желтуха, затяжное течение» наиболее частый диагноз при неонатальных гепатитах любой этиологии на догоспитальном этапе. При выявлении у ребенка клинико-лабораторных признаков неонатального гепатита или при наличии эпидемиологического анамнеза, его нужно обследовать в специализированных центрах. Обследование включает: общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов, биохимический анализ (АлАТ, АсАТ, щелочная фосфатаза, уровень общего билирубина с фракциями, γ -глутамилтрансминаза, общий белок, альбумин), уровень α -фетопротеина, коагулограмма, спектр антигенов и антител — HBsAg, HBeAg, анти-HBe, ПЦР сыворотки крови (качественный и количественный варианты) с выявлением генотипа ВГС, УЗИ печени, фиброэластография, и пункционная биопсия печени.

Интерпретация различных сочетаний маркеров ВГВ и ВГС представлены в прил. 4, 5. Учитывая, что симптомы гепатита могут быть вызваны и другими патогенами, в дифференциальной диагностике следует проводить обследования и на другие ВУИ (прил. 6).

Средств специфической профилактики для гепатита С не разработано.

Неспецифические меры профилактики ВГС у детей включают предотвращение перинатального инфицирования новорожденных, использование одноразовых и стерильных многоразовых медицинских инструментов, тщательное обследование доноров крови и тестирование препаратов крови, соблюдение правил личной гигиены, борьбу с наркоманией.

При гепатите В у женщин грудное вскармливание возможно при проведении вакцинации в сочетании с введением специфического иммуноглобулина после рождения ребенка. Вероятность инфицирования вирусом гепатита С через грудное молоко минимальна. Но при остром течении гепатита В и С, а также в случае развития мастита или при кровоточивости сосков грудное вскармливание следует временно прекратить.

ВРОЖДЕННАЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

Вирус иммунодефицита человека относится к семейству Retroviridae, роду Lentivirus. Известно два типа вируса: ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

Заражение ребенка происходит трансплацентарным путем. Если женщина является ВИЧ-инфицированной, то заражение ребенка может произойти в любое время в течение беременности или родов, но чаще всего неблагоприятные события развиваются в третьем триместре беременности или в результате осложненных родов.

Передача ВИЧ-инфекции от матери ребенку происходит вертикальным путем — передачей ВИЧ плоду или новорожденному, реализуемой антенатально (в течение беременности), интранатально (в родах) или постнатально (при грудном вскармливании).

Естественный риск перинатального инфицирования ВИЧ составляет 21–40 %. При этом на долю внутриутробного инфицирования приходится 20–25 %, на период родов — 75 %, при грудном вскармливании — 15–20 %.

Учитывая, что ВИЧ-статус беременной не всегда известен, ребенок, рожденный женщиной с ранее установленным диагнозом ВИЧ-инфекции, находящийся под наблюдением с момента рождения до определения его ВИЧ-статуса, считается ВИЧ-экспонированным. С позиции проводимого комплекса профилактических мероприятий и диагностических исследований к ВИЧ-экспонированному приравнивается ребенок:

- рожденный женщиной с диагнозом ВИЧ, установленным в послеродовом периоде;

- рожденный женщиной, находящейся на этапе уточнения ВИЧ-статуса в послеродовом периоде (при получении у нее первичного положительного результата определения антител/антигенов ВИЧ в крови методом ИФА или положительного результата экспресс-теста по крови), до исключения у нее ВИЧ-инфекции.

После проникновения ВИЧ в организм человека взаимодействие между патогеном и хозяином представляется сложным динамическим явлением, в реализацию которого так или иначе вовлекаются практически все системы организма. Вирус прежде всего нарушает нормальное функционирование иммунной системы человека.

Наличие жалоб и клинических проявлений у ВИЧ-инфицированного ребенка зависит от сроков заражения. При вертикальном инфицировании на ранних сроках внутриутробного периода жалобы появляются в первые дни после рождения и отражают наличие симптомокомплекса задержки внутриутробного развития: гипотрофия, вялость или раздражительный крик, снижение мышечного тонуса, запрокидывание головы, лихорадка, одышка, кашель, жидкий стул, высыпания на покровных тканях, бледность кожи, цианоз

и другие. Могут иметь место проявления ВИЧ-эмбриопатии: микроцефалия, дисплазия лица (выступающие лобные бугры, широкий плоско-выступающий лоб, короткий нос со сглаженной носовой перегородкой, со сплюснутым корнем, экзофтальм, косоглазие, широкие глазные щели, гипертелоризм, голубые склеры, треугольный выпирающий желобок верхней губы, полные губы, задержка роста, расщелина верхней губы).

При инфицировании незадолго до рождения или в родах манифестация клиники приходится на первые месяцы жизни ребенка в виде острого ретровирусного синдрома — неспецифических симптомов в виде повышения температуры, респираторного катара, стоматита, сыпи, диспепсии; однако, не у всех детей. Жалобы могут появиться и спустя 3–4 месяца после рождения. Инфицирование при грудном вскармливании может происходить в течение всего периода лактации, поэтому сроки появления первых жалоб и их характер становятся неопределенными.

Чаще всего в первые 6 месяцев развивается первичный эпизод пневмоцистной пневмонии (возбудитель *Pneumocystis jiroveci*). Могут также развиваться тяжелые респираторные вирусные инфекции. У детей до года сложно отличить пневмоцистную пневмонию от других тяжелых интерстициальных пневмоний только на основании клинических проявлений или изменений на рентгенограмме органов грудной клетки, поэтому до подтверждения диагноза следует назначить ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол) еще до получения результатов лабораторных исследований.

У большинства детей с клиническими симптомами ВИЧ-инфекции обнаруживается выраженное увеличение печени и селезенки и лимфаденопатия (увеличение шейных, подмышечных, паховых лимфоузлов), при этом лимфоузлы безболезненные, гладкие, примерно 1–2 см в диаметре, но могут быть и больше.

Тяжелая задержка психомоторного развития и энцефалопатия наблюдаются примерно у 10 % детей до года, инфицированных ВИЧ. У детей с ВИЧ-энцефалопатией выражены симптомы двигательных нарушений, схожие с симптомами детского церебрального паралича, вызванного другими причинами. Из двигательных нарушений у ВИЧ-инфицированных детей до года наиболее часто наблюдается спастическая диплегия (паралегия), но может возникать и более тяжелая форма церебрального паралича — спастический тетрапарез. У большинства детей с двигательными нарушениями также обнаруживаются когнитивные нарушения и задержка нервно-психического развития.

ВИЧ-инфицированные дети до года предрасположены к развитию желудочно-кишечных инфекций, кроме того, ВИЧ-инфекция может сама быть причиной развития энтеропатии, проявляющейся синдромом мальабсорбции и хронической диареей. Часто обнаруживается кандидозный стоматит, плохо поддающийся лечению.

У детей, заразившихся вертикальным путем, возможны два варианта течения инфекции. Примерно в 10–25 % случаев уже в первые месяцы жизни развиваются глубокий иммунодефицит, пневмоцистная пневмония, тяжелая энцефалопатия, органомеллия и множественные оппортунистические инфекции. Без лечения большинство детей умирают, не дожив до двухлетнего возраста (антенатальное инфицирование). Однако у большинства детей инфекция прогрессирует медленно и приводит к СПИДу в среднем через 6–9 лет (интранатальное инфицирование).

В педиатрической практике скорость развития инфекционного процесса отличается от естественного течения ВИЧ-инфекции у взрослых в сторону более быстрого прогрессирования у детей младшего возраста. Также у детей первым признаком прогрессирования ВИЧ-инфекции может выступать задержка физического и/или психомоторного развития, опережая развернутую клинику вторичных заболеваний.

Передача ВИЧ от ВИЧ-позитивной матери ребенку во время беременности, родов или грудного вскармливания называется *передачей от матери ребенку*. При отсутствии каких-либо мер вмешательства показатели такой передачи варьируются от 15 до 45 %. Такую передачу инфекции можно почти полностью предотвратить при условии, что и мать, и ребенок получают антиретровирусные препараты на как можно более ранних этапах беременности и в период грудного вскармливания. ВОЗ рекомендует предоставление пожизненной антиретровирусной терапии всем людям с ВИЧ, независимо от числа клеток CD4 или клинической стадии болезни, в том числе женщинам во время беременности или грудного вскармливания. В целях достижения элиминации вертикальной передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку в нашей стране проводятся следующие мероприятия: обследование беременных женщин на ВИЧ при постановке на учет по беременности, женщин из групп риска — повторно в сроке 28–30 недель, комбинированное назначение антиретровирусных препаратов во время беременности, в родах и ребенку после рождения; мониторинг эффективности терапии (вирусная нагрузка, число лимфоцитов), родоразрешение путем кесарева сечения, исключение грудного вскармливания и предоставление на бесплатной основе заместительного вскармливания на первом году жизни. В июне 2016 г. ВОЗ подтвердила элиминацию передачи ВИЧ-инфекции и сифилиса от матери ребенку в Беларуси.

Диагностика. Интерпретация клинических проявлений на ранних стадиях ВИЧ-инфекции при отсутствии выраженного нарушения иммунного статуса может вызывать трудности в связи с отсутствием типичных проявлений, характерных для продвинутых стадий болезни и проявляющихся в виде тяжелых оппортунистических инфекций и СПИД-связанных заболеваний. Диагностика ВИЧ-инфекции у ВИЧ-экспонированных детей в возрасте до 18 месяцев проводится с учетом некоторых особенностей.

Во-первых, выявление и подтверждение ВИЧ-инфекции у экспонированных детей в возрасте до 18 месяцев проводится с помощью качественных генетических молекулярных тестов ПЦР-ДНК-ВИЧ.

Во-вторых, для экспонированных детей первый качественный генетический молекулярный тест ПЦР-ДНК-ВИЧ выполняется в возрасте 2–5 дней. В случае получения реактивного (положительного) результата забирается второй образец крови для подтверждения, тестирование проводится с помощью качественных генетических молекулярных тестов ПЦР-ДНК-ВИЧ. Если повторное тестирование дает положительный результат, подтверждается ВИЧ-положительный статус ребенка. В случае нереактивного (отрицательного) результата повторное тестирование проводится в возрасте 8–10 недель и 4 месяца. В случае получения реактивного (положительного) результата теста при проведении тестирования в возрасте 8–10 недель и/или 4 месяца забирается второй образец крови для подтверждения, тестирование проводится с помощью качественных генетических молекулярных тестов ПЦР-ДНК-ВИЧ. Если и повторное тестирование дает положительный результат, тогда подтверждается ВИЧ-положительный статус ребенка. По достижении экспонированным ребенком возраста 18 месяцев лабораторные исследования проводятся по алгоритму диагностики ВИЧ-инфекции согласно Приложению 1 к Клиническому протоколу «Оказание медицинской помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией», утвержденному постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 73 от 25.07.2022 г.

Лечение и профилактика вертикальной передачи ВИЧ от матери ребенку проводится в соответствии с Клиническим протоколом «Профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 59 от 28.06.2018 г. .

ВРОЖДЕННЫЙ ТОКСОПЛАЗМОЗ

Токсоплазмоз — паразитарное заболевание, характеризующееся преимущественно латентным или хроническим течением, поражением нервной системы, органов ретикуло-эндотелиальной системы, мышц, миокарда, глаз, а при первичном заражении беременных приводящее к формированию тяжелой патологии плода.

Возбудитель токсоплазмоза простейшее *Toxoplasma gondii* относится к Sporozoa, класс Coccidea, отряд Coccidiida, семейство Sarcocystidae, подсемейство Toxoplasmatinae, род *Toxoplasma*, вид *Toxoplasma gondii*.

Это повсеместный облигатный внутриклеточный паразит, который поражает животных и людей. Основным хозяином *T. gondii* являются представители семейства кошачьих. В их организме проходит половая (кишечная)

стадия развития паразита, в результате которой происходит формирование ооцист. Вместе с фекалиями они выделяются в окружающую среду. Выделение ооцист начинается через 3–24 дня с момента инфицирования кошки и длится более 20 дней. Кошки выделяют от 1 до 100 миллионов ооцист после первичного инфицирования, но из-за иммунитета реинфекция редко сопровождается повторным выделением ооцист. Ооцисты при благоприятных условиях сохраняются во внешней среде до 1 года и более и играют основную роль в передаче инфекции. После попадания во внешнюю среду ооцисты проходят процесс споруляции, который длится 2–3 дня в умеренном климате (при температуре 24 °C), и до ее завершения ооцисты не являются инвазионными. После прохождения споруляции ооцисты приобретают способность заражать как основных, так и промежуточных хозяев.

Одним из основных путей инфицирования человека является алиментарный — употребление термически плохо обработанного мяса, содержащего цисты, или немытых овощей, зелени, фруктов, на которые с земли могут попасть ооцисты. Считается, что около 25 % мяса заражено токсоплазмой. Установлено, что люди, работающие по роду профессии с сырым мясом, имеют более высокую степень инфицированности токсоплазмой.

Реже инфицирование происходит контактно-бытовым путем при контакте с кошкой и ее выделениями, при работе на земле без перчаток. Трансплацентарное заражение возможно только при первичном инфицировании женщины во время беременности (либо в течение 3–6 месяцев до зачатия). От человека к человеку (половой путь, контактный, воздушно-капельный) токсоплазма не передается. Контакт с промежуточными хозяевами (собаками, сельскохозяйственными животными) при соблюдении простейших гигиенических мероприятий (мытье рук) к инфицированию людей не приводит; больной человек не выделяет возбудителя во внешнюю среду и никакой опасности для окружающих не представляет, т. е. изоляции не подлежит.

Морфологическая картина токсоплазмоза. При поражении лимфатических узлов наблюдается фолликулярная гиперплазия, эпителиоднотипная инфильтрация по краям герминальных центров, пролиферация эндотелия, очаги некроза, стертость границ фолликулов.

В миокарде, скелетных мышцах, легких, надпочечниках, селезенке отмечаются очаги некроза и инфильтрация интерстициальных тканей. В ЦНС формируются милиарные микроглиальные узелки и фокусы перивентрикулярного воспаления, выявляются псевдоцисты, тахи- и бразидиозиты, очаги кальцификации нервной ткани вследствие пропитывания погибших токсоплазм солями кальция. В зависимости от давности поражения могут возникать обширные участки некроза, блокировка ликворных путей, что ведет к формированию гидроцефалии.

При поражении токсоплазмой органа зрения возникают очаги некроза в сетчатой оболочке с образованием гранулем в сосудистом тракте (продуктивно-некротический эндофтальмит), часто наблюдается хориоретинит с явлениями воспаления, инфильтрации, экссудации.

При врожденном токсоплазмозе тахизоиты обнаруживаются в тканях плаценты, развивается плацентит. В зависимости от срока инфицирования у плода можно обнаружить паразита, который располагается как в тканях, так и внеклеточно, дистрофические изменения и участки вторичного асептического некроза. Позднее эти участки рассасываются с образованием кист.

Формирование диагноза. *Врожденный острый токсоплазмоз* может проявляться следующими клиническими формами:

- манифестная форма (с указанием ведущих проявлений);
- субклиническая форма (с указанием способа верификации диагноза).

Врожденный хронический токсоплазмоз (периоды):

- обострение, ремиссия;
- с резидуальными явлениями (с указанием таковых), без резидуальных явлений;
- врожденный латентный токсоплазмоз.

Если у ребенка выявляются резидуальные явления врожденного токсоплазмоза (ВТ), перенесенного внутриутробно (атрофия зрительных нервов, стабильная гидроцефалия, микрофтальм и т. д.), диагноз формулируется как «врожденный хронический токсоплазмоз, ремиссия (обострение), с резидуальными явлениями (какими именно)».

Диагноз «врожденный латентный токсоплазмоз» устанавливается в случаях, когда по результатам динамического наблюдения ребенка (к концу первого года жизни), у которого была документирована субклиническая форма врожденного острого токсоплазмоза, отсутствуют клинические признаки ВТ и резидуальные явления, специфические IgM, а ПЦР — отрицательна (величина и авидность IgG не имеют значения).

При выявлении признаков реактивации инфекции (новые очаги хориоретинита, субфебрилитет, персистирующий лимфаденит) устанавливается диагноз «хронический токсоплазмоз, обострение».

Диагноз «врожденный токсоплазмоз» не может быть установлен на основании однократного выявления у ребенка первого года жизни специфических Ig G любой авидности.

Клиника врожденного токсоплазмоза. ВТ — заболевание плода и ребенка, при котором заражение токсоплазмами наступило антенатально. ВОЗ оценивает глобальную ежегодную заболеваемость ВТ на уровне 190 100 случаев (95%-ный доверительный интервал, ДИ: 179 300–206 300). Это эквивалентно бремени 1,2 млн потерянных лет жизни, скорректированных на инвалидность.

При наличии у новорожденного клинически значимых проявлений можно говорить о манифестной форме ВТ. При их отсутствии (только при лабораторном подтверждении) регистрируется латентная (субклиническая) форма ВТ. В целом в течение первых 15 лет жизни латентная форма ВТ в 60 % случаев трансформируется в манифестную (с выраженными клиническими признаками).

Первые проявления ВТ могут манифестировать как внутриутробно, так и в течение первого года жизни, а также описаны случаи появления первых клинических симптомов после 1 года — в 3–5 лет.

Тяжесть течения и степень поражения плода зависят от сроков инфицирования беременной. Так, при инфицировании в период до 28-й недели беременности наблюдается тяжелое поражение головного мозга плода с формированием ложной анэнцефалии, микроцефалии, гидроцефалии, гидро-анэнцефалии, ложной порэнцефалии. Происходит тяжелое поражение глаз с развитием микрофтальмии или анофтальмии вследствие продуктивно-некротического хориоретинита.

При инфицировании ребенка в ранние сроки беременности острая стадия заканчивается внутриутробно, и ребенок рождается с признаками уже хронического токсоплазмоза. В клинике — грубые поражения ЦНС, характерна тетрада Сэбина-Пинкертона:

- гидроцефалия;
- судорожный синдром;
- наличие кальцификатов в головном мозге;
- хориоретинит.

Отмечается задержка умственного и физического развития, нарушение развития речи, двигательных функций, повышение мышечного тонуса, возможны параличи. В конечном итоге формируется гидроцефалия или микроцефалия с олигофренией, микрофтальмией, хориоретинитом, атрофией зрительного нерва.

При инфицировании после 29-й недели беременности клинически определяются признаки поражения ЦНС по типу энцефалита, менингоэнцефалита, характерно поражение глаз. На рентгенограмме черепа или КТ головного мозга выявляются кальцинаты разных размеров — от нескольких миллиметров до обширных, замещающих почти всю мозговую ткань. Гистологически определяются продуктивно-некротический менингоэнцефалит, главным образом в коре и мозговых оболочках, множественные очаги некроза с обызвествлением.

Если инфицирование плода произошло незадолго до рождения, то внутриутробно начавшийся токсоплазмоз продолжается и после рождения, возможно генерализованное течение с поражением многих органов. С первых дней жизни состояние тяжелое: лихорадка, желтуха, увеличение

печени и селезенки, обильная пятнисто-папулезная или геморрагическая сыпь, диарея, пневмония, миокардит. Течение болезни может закончиться летально.

В то же время могут встречаться легкие и стертые, латентно протекающие формы болезни. В этих случаях последствия токсоплазменного вялотекущего энцефалита проявляются в 5–7 лет и старше (рис. 8). Иногда такие дети наблюдаются по поводу фармакорезистентного судорожного синдрома. Признаки олигофрении становятся очевидными в начальных классах школы: у них выявляют повышенную утомляемость, головные боли, судороги, часто в сочетании с хориоретинитом.

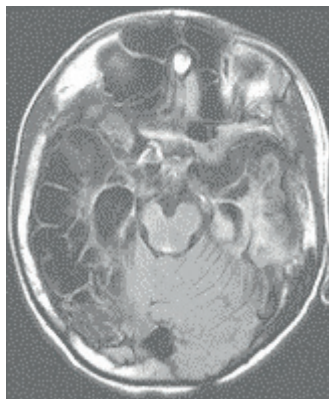


Рис. 8. МРТ головного мозга (2018 г.). Ребенок В., 2009 г. р. Обширные зоны атрофических изменений в правой лобно-височно-затылочной области, в левой височной области

Поздние проявления врожденного токсоплазмоза включают:

- двигательную и мозжечковую дисфункцию;
- микроцефалию;
- судороги;
- интеллектуальную недееспособность;
- нейросенсорную потерю слуха;
- задержку роста и другие эндокринные нарушения, такие как преждевременное половое созревание (вторичное по отношению к гипоталамо-гипофизарной дисфункции).

Осложнения токсоплазменного хориоретинита включают потерю зрения, отслоение сетчатки, неоваскуляризацию сетчатки и зрительного нерва, катаракту, глаукому и изменения радужной оболочки. Частота новых поражений сетчатки у нелеченых детей приближается к 90 %, и риск распространяется и на взрослую жизнь.

При явных формах ВТ смертность детей в возрасте до 5 лет достигает 12 %; у 85 % детей наблюдается задержка или резкое отставание умственного развития; у 75 % — судороги, параличи; у 50 % — плохое зрение. При рано начатой терапии у детей даже с острым ВТ возможно нормальное развитие.

При субклинических и латентных, но доказанных иммунологически форм ВТ у 65–85 % пациентов к 20 годам развивался хориоретинит и у 38 % — неврологические последствия. У леченых пациентов частота развития хориоретинитов составляет менее 5 %, неврологических последствий не было.

Диагностика. Расположение паразита в организме внутриклеточно приводит к отсутствию привычных воспалительных изменений в общем анализе крови или биохимическом анализе (С-реактивный белок). В некоторых случаях определяется эозинофилия.

Паразитоскопический метод — микроскопия мазков крови, ликвора не имеют 100%-ной достоверности, так как возбудитель находится в биологических жидкостях не более 2–3, а по данным некоторых авторов — до 5 недель.

Гистологическое исследование пунктатов лимфоузлов и гистологических препаратов может выявить токсоплазмы (тахизоиты) в срезах тканей, биоптатов головного мозга, амниотической жидкости.

Метод ПЦР для выявления ДНК токсоплазмы в крови ограничен ввиду непродолжительного этапа паразитемии; при менингеальной форме токсоплазмоза метод ПЦР в ликворе может выявить ДНК паразита, однако отрицательный результат не является абсолютным критерием отсутствия токсоплазменной инфекции.

Наиболее оправданным лабораторным тестом можно считать определение в крови антител к токсоплазме методом ИФА. Интерпретация результатов ИФА более объективна, поскольку ориентирована на международный стандарт ВОЗ.

О положительных результатах ИФА могут свидетельствовать показатели, выраженные в единицах оптической плотности ($ОП \geq 1,5$), иммуноферментных единицах ($ЕIU \geq 60$), Международных единицах ($МЕ \geq 125$) и в титрах антител ($ТА \geq 1 : 1600$); цифровые данные приведены для примера, не являются референсными значениями.

Для оценки полученного результата (отрицательный, сомнительный, положительный) следует учитывать референсные показатели, применяемые к данной методике и в данной лаборатории. К этому методу также применим основной принцип серологической диагностики: динамика нарастания показателей в повторных анализах, проводимых через 3–4 недели. Учитывая разнообразие применяемых методик ИФА, сравнение показателей должно проводиться с учетом выбранных методик. Один из принципиальных подходов к диагностике токсоплазмоза: анализы на токсоплазмоз в динамике должны проводиться в одной лаборатории одним методом.

При попадании токсоплазм в организм человека через 7–14 дней начинается первичный гуморальный иммунный ответ: продуцируются специфические IgM (Тохо-IgM). Максимальный уровень концентрации Тохо-IgM достигается в период от 20–30 дней до 3 месяцев от начала инфицирования. Полное их исчезновение в большинстве случаев (около 70 %) происходит в течение 3–4 месяцев, однако возможно присутствие Тохо-IgM в течение более длительного времени — 1 год и более (около 10 % случаев).

Тохо-IgA начинают выявляться в крови через 14 дней с момента инфицирования, достигая максимальной концентрации через месяц. Тохо-IgA обычно исчезают через 6 месяцев (около 90 % случаев), но могут персистировать в отдельных случаях более 1 года. Следовательно, обнаружение Тохо-IgM и Тохо-IgA не является строгим показателем «свежей» инфекции, а свидетельствует только о первичном инфицировании в пределах предыдущих 12 месяцев. К сожалению, на момент выхода данного пособия в РБ отсутствуют возможности для определения IgA к токсоплазме.

Антитела класса IgG появляются в сыворотке крови на 2–3 неделе и достигают максимальных значений в конце 2 — начале 4 месяца с момента инфицирования, затем их концентрация снижается, но, в связи с постоянным присутствием паразита в организме, они сохраняются в крови пожизненно (рис. 9).

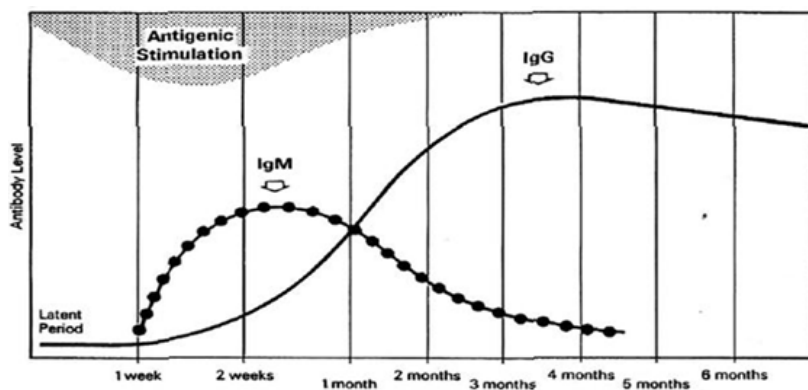


Рис. 9. Динамика образования специфических антител при токсоплазмозе

При инфицировании женщины во время беременности через плаценту не проникают материнские Тохо-IgM. Поэтому обнаружение Тохо-IgM в крови новорожденного с большой вероятностью свидетельствует о наличии внутриутробного инфицирования. Через плаценту проникают материнские Тохо-IgG, которые можно обнаружить в крови ребенка после рождения

в течение длительного времени — до 6 месяцев (иногда и дольше, но не более 1 года). Если инфицирование ребенка внутриутробно не произошло, со временем количество материнских Тохо-IgG прогрессивно уменьшается до полного исчезновения: такая динамика служит основанием для заключения об отсутствии инфицирования ребенка. Если количество Тохо-IgG не уменьшается или наблюдается их рост в течение года после рождения, можно говорить о реализации внутриутробного токсоплазмоза, даже если отсутствуют клинические проявления; в таком случае диагностируется латентное течение инфекции.

Отрицательный результат Тохо-IgM и ПЦР у новорожденного не снимает возможности наличия инфекции: как было указано выше, паразит находится в крови непродолжительное время, и если инфицирование плода произошло в ранние сроки, токсоплазма к моменту рождения из крови уже уходит в органы и ткани и становится недоступной для обнаружения ее ДНК. Также Тохо-IgM могут не выявляться в силу иммунологических особенностей новорожденного, особенно недоношенного.

При исследовании спинномозговой жидкости выявляют следующие изменения: цвет — ксантохромный, увеличение уровня белка (обычно повышенный от легкой до умеренной степени, хотя может быть > 1 г/дл) и/или мононуклеарный плеоцитоз.

По рекомендациям российских инфекционистов и с учетом собственных наблюдений мы предлагаем следующую схему наблюдения новорожденных из группы риска по ВТ. При рождении ребенка от матери с сероконверсией по токсоплазмозу в период беременности в первые дни жизни необходимо провести параллельные исследования крови матери и ребенка методом ИФА в модификации ELISA и ПЦР крови ребенка, УЗИ головного мозга, при возможности — осмотр глазного дна с RetCam. При отсутствии явных патологических изменений повторное сравнительное определение антител проводится в возрасте 1 месяца жизни, затем — только у ребенка каждые 2 месяца с целью оценки динамики уровня антител. Материнские антитела исчезают из крови ребенка с 3 до 6 месяцев жизни, к 1 году полностью должны отсутствовать. При нарастании количества антител в динамике и отсутствии клинической картины можно говорить о субклиническом течении ВТ. Решение об отсутствии внутриутробного инфицирования можно принять только после получения отрицательных серологических результатов к 12 месяцам жизни.

Инструментальные методы обследования. При поражении головного мозга с помощью нейросонографии (УЗИ ГМ) можно определить наличие гидроцефалии, кальцинатов ГМ, кист, оценить структуру вещества ГМ.

При невозможности проведения УЗИ ГМ проводится рентгенологическое исследование или КТ/МРТ ГМ. Кальцинаты чаще выявляются при использовании КТ, а изменения структуры ткани мозга — при использовании МРТ.

Лечение. Дети с врожденным токсоплазмозом должны получать лечение независимо от течения заболевания (латентное, острое с манифестными проявлениями активной инфекции или первично-хроническое течение). Назначение антипротозойных препаратов начинается с момента лабораторного подтверждения диагноза ВТ, либо с рождения при наличии клинических симптомов еще до получения лабораторного подтверждения.

Основными лекарственными средствами для лечения токсоплазмоза в мире являются пириметамин в сочетании с сульфадиазином и спирамицин. Эффективность других препаратов (азитромицин, клиндамицин, метронидазол и др.) не обладает достаточной доказательной базой. К сожалению, пириметамин в РФ не зарегистрирован. В нашей стране его заменой является ко-тримоксазол (триметоприм с сульфаметоксазолом).

В связи с нарушением обмена фолиевой кислоты при приеме ко-тримоксазола необходимо обязательное назначение фолиновой кислоты (кальция фолината, лейковорина), которая в РФ на дату написания пособия не зарегистрирована. В связи с этим мы рекомендуем прием фолиевой кислоты в максимальных возрастных дозировках (1–5 мг 3 раза в день).

Ко-тримоксазол при латентном течении назначается в минимальной дозировке 6 мг/кг/сут по триметоприму, при манифестной форме (поражении глаз или неврологической симптоматике): доза от 8 до 10 мг/кг/сут (по мнению некоторых зарубежных авторов — до 12 мг/кг/сут).

Спирамицин рекомендован при поражении токсоплазмой внутренних органов, за исключением глаз и ЦНС, т.к. не проникает через гемато-энцефалический барьер. Доза спирамицина для лечения токсоплазмоза у детей составляет 150–300 тысяч ЕД/кг/сут в 3 приема per os или внутривенно.

Единой схемы лечения ВТ в мире не существует.

Европейские рекомендации включают применение пириметамина в дозе 2 мг/кг в течение 2 дней, затем 1 мг/кг в день в течение от 2 до 6 месяцев, затем в той же дозе каждые понедельник, среду, пятницу в течение года. Одновременно назначается сульфадиазин 100 мг/кг в два приема и препараты фолиновой кислоты 10 мг 3 раза в день в течение всего приема пириметамина и спустя неделю. При отсутствии пириметамина терапией выбора в этом случае является применение ко-тримоксазола.

Лечение врожденного токсоплазмоза продолжается в течение всего первого года жизни, на втором году — по показаниям при признаках активной инфекции или рецидивах. Схема приема препаратов может быть как постоянной, так и прерывистой, например, по 3 дня в неделю.

При развитии декомпенсированной формы гидроцефалии прибегают к постановке вентрикуло-перитонеального шунта, что позволяет оградить ткань мозга от сдавления. При судорожном синдроме дополнительно назначаются противосудорожные препараты.

Диспансерное наблюдение. Диспансерное наблюдение проводят участковый педиатр, инфекционист, врачи-специалисты по профилю пораженного органа.

Диспансерному наблюдению подлежат:

- дети с подозрением на ВТ до установления факта инфицирования либо отсутствия инфекции у ребенка, что может занять до 6–12 месяцев;
- дети с установленным диагнозом ВТ (латентным или манифестным течением).

Дети с ВТ на первом году жизни осматриваются участковым педиатром ежемесячно, инфекционистом — 1 раз в 3 месяца, окулистом — 1 раз в 3 месяца, неврологом — не реже 1 раза в 6 месяцев. В зависимости от степени поражения того или иного органа частота осмотров может быть увеличена. Обязательно проводится не только оценка физического и нервно-психического развития, но и размеров большого и малого родничка, состояния черепных швов, измерение окружности головы для своевременного выявления как гидроцефалии, так и микроцефалии.

На втором году жизни в зависимости от степени тяжести инфекции осмотр педиатра проводится не реже 1 раза в 3 месяца, окулиста — 1 раза в 3 месяца, невролога — 1 раза в 3 месяца. При выявлении активности процесса со стороны органа зрения или ЦНС частота осмотра соответствующими врачами-специалистами увеличивается. В последующем при стабильном течении заболевания осмотр окулистом должен проводиться не менее 2 раз в год, неврологом — по показаниям. С учетом постоянного нахождения паразита в организме и вероятности рецидивирования длительность диспансерного наблюдения детей с токсоплазмозом рекомендуется до 18 лет. Неоднократные наблюдения появления новых очагов со стороны органа зрения в пубертатный период диктуют необходимость такого длительного наблюдения.

Лабораторный контроль (биохимический анализ крови с определением уровня АлАТ, АсАТ, холестерин, билирубин) необходим при приеме ко-тримоксазола для отслеживания его возможного побочного действия при длительном применении. В первые месяцы приема необходим также контроль общего анализа крови не реже 1 раза в 5–7 дней из-за возможных побочных эффектов на систему кроветворения (мегалобластная анемия, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения). На прием сульфаниламидов возможна немедленная аллергическая реакция по типу крапивницы, синдрома Лайелла, отека Квинке и других форм аллергических реакций. Поэтому начало приема ко-тримоксазола должно проводиться только в стационаре. При хорошей переносимости препарата лечение продолжают в амбулаторных условиях. Критериями временной отмены ко-тримоксазола является снижение абсолютного количества нейтрофилов менее 500 кл/мм^3 , доза фолиевой кислоты должна быть увеличена при снижении абсолютного количества нейтрофилов менее 1000 кл/мм^3 .

Совместный прием клоназепама, карбамазепина и зидовудина могут усугубить нейтропению.

Профилактические прививки (кроме живых вакцин) разрешены. Живые вакцины (против кори, паротита, краснухи) — по окончании курса терапии при отсутствии признаков активности процесса: контроль анализа крови на токсоплазмоз методом ИФА (модификация ELISA) в динамике через 3 месяца; должен отмечаться стабильный уровень Тохо-IgG.

Профилактика. Специфическая профилактика токсоплазмоза не разработана. Неспецифическая профилактика врожденного токсоплазмоза должна начинаться с санитарного просвещения будущих матерей о возможностях предотвращения внутриутробных инфекций. Профилактика включает простые правила гигиены:

- мытье рук после контакта с землей (песочницы, грядки), после контакта с кошками, необходимо ежедневно убирать кошачьи туалеты (до созревания ооцист);

- мытье зелени, фруктов и овощей перед употреблением;

- достаточная термическая обработка мяса ($> 67^{\circ}\text{C}$, а куриного мяса — выше 73°C), исключение проб сырого фарша, употребления сырого мяса (тартар, карпаччо), а также сыровяленной или сырокопченой колбасы, так как она проходит недостаточную термическую обработку мяса при изготовлении; замораживание мяса до температуры -20°C ;

- употребление кипяченой воды.

Важно: приготовление пищи в микроволновой печи не убивает паразитов, в холодильнике при температуре $+4^{\circ}\text{C}$ возбудители не уничтожаются.

Показания к обследованию на врожденный токсоплазмоз приведены в прил. 2.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Профилактические мероприятия ВУИ включают:

1. Специфическая профилактика инфекционных заболеваний у матери: вакцинация против перинатально значимых инфекций (гепатит В, коклюш, корь, паротит, краснуха, ветряная оспа, грипп). Эффективных способов активной специфической иммунопрофилактики многих инфекций, в том числе ЦМВИ, до настоящего времени не разработано.

2. Проведение скринингового обследования женщин и беременных на возбудителей ВУИ с целью раннего выявления:

- разных форм инфекционных болезней;

- групп высокого риска (серонегативных) с последующим их клинико-серологическим наблюдением до и во время беременности;

– других факторов риска внутриутробного инфицирования и определение их значимости у каждой беременной женщины.

Клинико-лабораторный скрининг на возбудителей ВУИ среди беременных должен составлять основу лечебно-профилактических мероприятий. Группу риска инфицирования плода составляют женщины, у которых отсутствуют иммуноглобулины к возбудителям, составляющим TORCH-синдром. Для этой группы беременных показано повторное серологическое исследование с тем, чтобы проследить возникновение первичной инфекции, особенно опасной для плода. Для выявления группы риска важно проводить обследование женщин, планирующих беременность; разработан алгоритм обследования на инфекции. Профилактика врожденной ЦМВИ базируется на выявлении серонегативной прослойки среди женщин детородного возраста.

3. Своевременное и адекватное лечение:

- санация очагов хронических инфекционных заболеваний, особенно урогенитальной локализации;
- лечение беременных женщин, имеющих признаки острых или обострения хронических инфекционных заболеваний;
- профилактика осложнений гестационного процесса;
- выбор метода родоразрешения в зависимости от активности инфекции.

4. Комплексное обследование новорожденных из группы риска внутриутробного инфицирования.

5. Профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи:

- ограничение продуктов трансфузий;
- не следует переливать кровь от доноров, не имеющих антител к ЦМВ, новорожденным серонегативных матерей;
- лечебные учреждения являются потенциальной средой высокого риска передачи различных инфекций. Тщательное мытье рук и мероприятия по контролю за инфекциями являются эффективными для предотвращения внутрибольничного распространения возбудителей. Так, одним из профилактических мероприятий является ограничение числа влагалищных исследований и акушерских манипуляций (амниотомия и др.);

- ограничение контакта серонегативных беременных с внешней средой.

Например, профилактические меры включают ограничение контакта серонегативных беременных женщин с потенциальными источниками ЦМВИ. Так как наиболее высокий уровень заболеваемости ЦМВИ отмечается у детей раннего и дошкольного возраста, серонегативных женщин не допускают к работе с детьми (в детских садах, школах, больницах — к уходу за детьми с врожденной ЦМВИ). Для предотвращения заболевания во время беременности первичной ЦМВИ женщинам, связанным с уходом за грудными детьми, следует соблюдать правила личной гигиены (мытьё рук и др.), поскольку известно, что 10–14 % грудных детей выделяют ЦМВ.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

ТЕСТЫ

Выберите один правильный ответ:

1. Перечислите наиболее частых возбудителей внутриутробной инфекции:

- а) Cytomegalovirus hominis;
- б) Toxoplasma gondii;
- в) Human herpesvirus 1, 2;
- г) все ответы верные.

2. Основной механизм передачи внутриутробной инфекции:

- а) фекально-оральный;
- б) трансмиссивный;
- в) вертикальный;
- г) аэрогенный.

3. Пути передачи при внутриутробных инфекциях:

- а) трансплацентарный;
- б) восходящий;
- в) нисходящий;
- г) трансовариальный;
- д) интранатальный;
- е) смешанный;
- ж) все ответы верные.

4. При каком заболевании чаще наблюдается конъюнктивит:

- а) токсоплазмоз;
- б) микоплазмоз;
- в) хламидиоз;
- г) герпесвирусная инфекция?

5. Какие антитела относятся к маркерам острого инфекционного процесса:

- а) IgM;
- б) IgA;
- в) IgG?

6. Какие антитела пассивно передаются от матери плоду:

- а) IgM;
- б) IgA;
- в) IgG?

7. Кальцификаты в головном мозге, хориоретинит, атрофия зрительного нерва чаще выявляются при врожденном:

- а) цитомегаловирусе;
- б) сифилисе;
- в) токсоплазмозе;
- г) листериозе.

8. Катаракта, микрофтальмия, врожденные пороки развития сердца и глухота характерны для врожденной инфекции, вызванной:

- а) вирусом герпеса;
- б) цитомегаловирусом;
- в) вирусом краснухи;
- г) листерией;
- д) хламидиями;
- е) микоплазмой.

9. Для лечения врожденного хламидиоза используют:

- а) макролиды;
- б) глюкокортикоидные препараты;
- в) сульфаниламидные препараты;
- г) иммунокорректирующие препараты.

Выберите несколько правильных ответов:

10. Врожденные инфекции, при которых отмечается поражение сердца, чаще вызываются:

- а) токсоплазмой;
- б) вирусом краснухи;
- в) цитомегаловирусом;
- г) Коксаки вирусами;
- д) ЕСНО-вирусами.

11. Для врожденного хламидиоза характерны:

- а) желтуха;
- б) гнойный конъюнктивит;
- в) судороги;
- г) пневмония с постепенным началом и упорным кашлем;
- д) эозинофилия.

12. Клиническими проявлениями врожденной цитомегаловирусной инфекции могут быть:

- а) желтуха, анемия, тромбоцитопения, гепатоспленомегалия;
- б) пузыри на ладонях и стопах;
- в) глухота, катаракта, врожденный порок сердца;
- г) гипотрофия, интерстициальная пневмония, геморрагическая сыпь.

Дополните предложения:

13. Факт внутриутробного проникновения к плоду микроорганизмов, при котором не выявляется признаков инфекционной болезни плода, называется _____.

14. Факт внутриутробного проникновения к плоду микроорганизмов, при котором в организме плода и/или новорожденного произошли характерные для инфекционной болезни патофизиологические изменения, выявляемые пренатально или вскоре после рождения, называется _____.

15. Инфекционная болезнь, при которой инфицирование плода и клиническая манифестация болезни произошли внутриутробно (антенатально),

и к моменту рождения ребенка имеются клинические признаки инфекции, называется _____.

16. Внутриутробная инфекция реализуется преимущественно _____ механизмом передачи.

Ответы: 1 — г; 2 — в; 3 — ж; 4 — в; 5 — а; 6 — в; 7 — в; 8 — в; 9 — а; 10 — б, д; 11 — б, д; 12 — а, г; 13 — внутриутробным инфицированием; 14 — внутриутробной инфекцией; 15 — врожденная инфекция; 16 — вертикальным.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1. Ребенок С. в возрасте 2-х дней. Родился от первой беременности, первых срочных родов, доношенный, масса тела 3000 г., длина — 52 см. Матери 25 лет, работает на мясокомбинате в цехе полуфабрикатов. Женщина встала на учет в 20 недель беременности, посещала женскую консультацию нерегулярно. Течение беременности со слов матери сопровождалось рвотой в первой половине. Во второй половине — гестоз, нефропатия. Роды естественным путем, без осложнений. Ребенок родился в состоянии легкой асфиксии. Окружность головы 36 см, груди 32 см. Швы черепа открыты на 0,5 см. Кожные покровы желтушные. Увеличена печень и селезенка. Через 8 часов после рождения замечены судорожные подергивания лицевой мускулатуры, конечностей. На второй день судороги клонико-тонического характера стали более выраженными. На нейросонограмме в области таламусов обнаружены множественные мелкие кальцификаты; боковые рога желудочков головного мозга $S = D = 7,5$ мм, затылочные рога — $S = 22$ мм, $D = 20$ мм, передние рога — кистозно изменены. Со стороны глаз — хориоретинит.

Вопросы:

1. Назовите ваш предварительный диагноз.
2. Расскажите, что вам известно об эпидемиологии данного заболевания.
3. Составьте программу обследования и лечения больного.
4. Дайте рекомендации по дальнейшему ведению ребенка.
5. Укажите основные факторы риска и методы профилактики развития заболевания.

Задача 2. В родильный дом был вызван консультант-инфекционист, в связи с тем, что накануне родился ребенок с массой 2300 г., геморрагическими высыпаниями по всему телу, гепатоспленомегалией, микроцефалией. Выявлены врожденный порок сердца, катаракта и глухота (рис. 10).

Известно, что роженица во время беременности перенесла какое-то заболевание с сыпью.

Вопросы:

1. Поставьте предварительный диагноз.
2. Обоснуйте диагноз.
3. Проведите дифференциальную диагностику.
4. Назначьте лечение.



Рис. 10. Пациент врача-инфекциониста

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Актуальные аспекты врожденных инфекций в России* / Ю. В. Лобзин, В. В. Васильев, Н. В. Скрипченко [и др.] // Журнал инфектологии. – 2010. – Т. 2, № 2. – С. 14–24.
2. *Алямовская, Г. А. Синдром врожденной краснухи* / Г. А. Алямовская, Е. С. Кешишян // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – № 5. – С. 15–18.
3. *Парвовирусная инфекция у беременных и детей раннего возраста* / В. В. Васильев, Е. А. Мурина, С. В. Сидоренко [и др.] // Журнал инфектологии. – 2011. – № 3 (4). – С. 26–33.
4. *Врожденная парвовирусная инфекция* / Е. О. Утенкова, В. Н. Аракелян, Н. А. Савиных [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2024. – Т. 83, № 3. – С. 112–115.
5. *Генерализованные инфекции неонатального периода: учеб. пособие* / А. К. Ткаченко, Т. Н. Самаль, О. Н. Романова [и др.]. – Минск : Вышэйшая школа, 2020. – 11 с.
6. *Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с сифилитической инфекцией»* : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 19 сент. 2019 г. № 60. – URL: <https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/CProtokol/КП%20Диагностика%20и%20лечение%20пациентов%20с%20сифилитической%20инфекцией%2029.10.2019%20№96.pdf> (дата обращения: 15.04.2025).
7. *Избранные вопросы неонатологии* : учеб. / А. К. Ткаченко [и др.] ; под ред. А. К. Ткаченко, А. А. Устинович. – Минск : Высшейшая школа, 2020. – С. 282–289.
8. *Клинические рекомендации «Парвовирусная инфекция В19V врожденная»* : Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины. – URL: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/parvovirusnaya-infektsiya-v19v-vrozhdannaya_14160/vrozhdannaya_14160/ (дата обращения: 01.05.2025).
9. *Крастелева, И. М. Стрептококк группы В у новорожденных* : учеб.-метод. пособие / И. М. Крастелева ; Белорус. мед. акад. последиплом. образования. – Минск : БелМАПО, 2019. – 26 с.
10. *Неонатология* : учеб. / А. К. Ткаченко, А. А. Устинович, А. В. Сукало [и др.] ; под ред. А. К. Ткаченко, А. А. Устинович. – Минск : Высшейшая школа, 2017. – 608 с.
11. *Об утверждении клинического протокола «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии»* : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 19 февр. 2018 г., № 17 // КонсультантПлюс. Беларусь: справ. правовая система (дата обращения: 10.04.2025).
12. *Об утверждении клинических протоколов оказания медицинской помощи в неонатологии* : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 18 апр. 2022 г., № 34 // КонсультантПлюс. Беларусь : справ. правовая система (дата обращения: 03.03.2025).
13. *Клинический протокол «Оказание медицинской помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией»* : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 25 июля 2022 г. № 73. – URL: https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/CProtokol/КП_Оказание_медпомощи_пациентам_с_ВИЧ-инфекцией_пост_МЗ_25.07.2022_73.pdf (дата обращения: 03.04.2025).
14. *Парвовирусная инфекция у детей* / В. А. Анохин, А. М. Сабитова, Т. А. Аглямова [и др.] // Детские инфекции. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 22–28.
15. *Клинический протокол «Профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку»* : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 28 июня 2018 г. № 59. – URL: https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/КП%20Профилактика%20передачи%20ВИЧ-инфекции%20от%20матери%20ребенку%2028.06.2018_59.pdf (дата обращения: 10.04.2025).

16. *Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей* / под ред. Н. Н. Володина. – М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. – 104 с.

17. *Корь у беременных: риск, диагностика, тактика ведения (в помощь практическому врачу)* / Е. А. Чебакина, В. Н. Жидких, А. И. Салоникиды [и др.] // Университетская клиника. – 2017. – Т. 2, № 3 (24). – С. 177–183.

18. *Врожденные краснуха и корь в периоде глобальной ликвидации* / Т. М. Чернова, В. Н. Тимченко, Е. Б. Павлова [и др.] // Педиатрия. – 2019. – № 98 (3). – С. 172–179.

19. *Mandell, G. L. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases* / G. L. Mandell, J. E. Bennett, R. Dolin. – 9th ed. – Philadelphia : Churchill Livingstone, 2020. – 4895 p.

20. *Group B streptococcal infections* // Red Book atlas of pediatric infectious diseases / Am. Acad. of Pediatr. ; ed. C. J. Baker. – 4th ed. – Itasca, 2020. – P. 656–660.

21. *ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis* / D. van de Beek, C. Cabellos, O. Dzipova [et al.] // Clin. Microbiol. and Infect. – 2016. – Vol. 22, suppl. 3. – P. 37–62.

22. *Vornhagen, J. Perinatal group B streptococcal infections: virulence factors, immunity, and prevention strategies* / J. Vornhagen, K. M. A. Waldorf, L. Rajagopal // Trends in Microbiol. – 2017. – Vol. 25, № 11. – P. 919–931.

23. *Group B streptococcal disease in the mother and newborn — a review* / P. J. Steer, A. B. Russell, S. Kochhar [et al.] // The European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2020. – Vol. 252. – P. 526–533.

24. *Understanding factors in group B streptococcus late-onset disease* / A. Berardi, V. Trevisani, A. Di Caprio [et al.] // Infection and Drug Resistance. – 2021. – Vol. 14. – P. 3207–3218.

25. *Prevention of group B Streptococcal early-onset disease in newborns. ACOG committee opinion* // Obstetrics & Gynecology. – 2020. – Vol. 135, № 2. – P. 51–72.

26. *Riley, L. E. Parvovirus B19 infection during pregnancy* / L. E. Riley, C. J. Fernandes // UpToDate. – URL: https://www.uptodate.com/contents/parvovirus-b19-infection-during-pregnancy?search=Parvovirus+B19+infection+during+pregnancy&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1 (date of access: 01.05.2025).

27. *Jordan, J. A. Treatment and prevention of parvovirus B19 infection* / J. A. Jordan // UpToDate. – URL: https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-parvovirus-b19-infection?search=Treatment+and+prevention+of+parvovirus+B19+infection&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1 (date of access: 06.05.2025).

28. *Gelfand, M. S. Epidemiology and pathogenesis of Listeria monocytogenes infection* / M. S. Gelfand // UpToDate. – URL: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-listeria-monocytogenes-infection?search=Clinical+manifestations+and+diagnosis+of+Listeria+monocytogenes+infection&source=search_result&selectedTitle=2%7E149&usage_type=default&display_rank=2 (date of access: 15.05.2025).

29. *Clinical manifestations and diagnosis of Listeria monocytogenes infection* / M. S. Gelfand, G. K. Swamy, J. L. Thompson [et al.] // UpToDate. – URL: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-listeria-monocytogenes-infection?search=Clinical+manifestations+and+diagnosis+of+Listeria+monocytogenes+infection&source=search_result&selectedTitle=1%7E149&usage_type=default&display_rank=1 (date of access: 25.04.2025).

СЛОВАРЬ ОПРЕДЕЛЕНИЙ

Внутриутробное инфицирование — свидетельствует только о факте инфекционного заражения плода в период внутриутробного развития или во время родов (отсутствуют признаки и клинические проявления инфекционной болезни).

Внутриутробные инфекции — инфекционные заболевания, при которых инфицирование плода произошло в ante- или интранатальный период. Сопровождаются клиническими проявлениями, это динамический процесс, развивающийся в макроорганизме в результате внедрения в него микроорганизма.

TORCH-синдром — включает первые буквы латинских названий наиболее часто верифицируемых врожденных инфекций: Т — токсоплазмоз (Toxoplasmosis), R — краснуху (Rubella), С — цитомегалию (Cytomegalia), Н — герпес (Herpes) и О — другие инфекции (Other), которые также могут передаваться вертикально и приводят к развитию внутриутробных инфекционно-воспалительных процессов (сифилис, листериоз, вирусные гепатиты, хламидиоз, ВИЧ-инфекция, микоплазмоз и др.).

Перинатальный период — начинается с 22 полных недель беременности (154 дня) и завершается на 7-й полный день после родов; разделяют на три периода (антенатальный, интранатальный и ранний неонатальный).

Антенатальный период — начинается с момента образования зиготы и заканчивается началом родов; разделяют на эмбриональный, ранний фетальный и поздний фетальный периоды.

Интранатальный период — исчисляют от начала родовой деятельности до рождения ребенка.

Неонатальный период — начинается от момента рождения и заканчивается через 28 полных дней после рождения; выделяют ранний неонатальный период (с момента рождения до 6 дней 23 ч и 59 мин жизни) и поздний неонатальный период (7 дней – 27 дней 23 ч 59 мин).

Постнатальный период — период онтогенетического развития индивидуума с момента рождения до конца жизни (до момента смерти).

Авидность — характеризует скорость и прочность связывания специфических антител с соответствующими антигенами; является косвенным признаком функциональной активности антител.

Иммунологическая толерантность (ИТ) — невозможность для организма вырабатывать иммунный ответ на строго определенный антиген при сохранении иммунологической реактивности к другим антигенам.

Гестационный возраст — продолжительность срока беременности, которую высчитывают от первого дня последней нормальной менструации и выражают в полных днях или полных неделях.

**ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ОБСЛЕДОВАНИЯ НОВОРОЖДЕННОГО
НА ТОКСОПЛАЗМОЗ**

Показания для обследования новорожденного на токсоплазмоз:

- 1) положительная сероконверсия у матери в период беременности;
- 2) симптомы заболевания у матери в период беременности, которые могут указывать на токсоплазмоз (лихорадка, лимфаденопатия, мышечные боли);
- 3) признаки острой перинатальной инфекции у новорожденных и детей первых месяцев жизни: лихорадка, гепатоспленомегалия, желтуха с прямой гипербилирубинемией, кардит, менингоэнцефалит, интоксикация неясного генеза;
- 4) гидроцефалия;
- 5) хориоретинит, увеит, микрофтальм, анофтальм;
- 6) недоношенность, незрелость в сочетании с признаками инфекционной фетопатии;
- 7) лимфаденопатия;
- 8) судорожный, гипертензионный синдромы, а также синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости;
- 9) кальцинаты ЦНС, определяемые рентгенологически/УЗИ/КТ ГМ;
- 10) белково-клеточная диссоциация при исследовании ликвора;
- 11) экзантема, чаще пятнисто-папулезного и розеолезного характера;
- 12) признаки подострого и хронического процесса в различных органах и системах (ЦНС, сердце, печени, легких, лимфоузлах).

ФОРМЫ ВРОЖДЕННОГО СИФИЛИСА ПО МКБ-10

A50 Врожденный сифилис	Клинические формы врожденного сифилиса
A50.0 Ранний врожденный сифилис с симптомами Любое врожденное сифилитическое состояние, уточненное как раннее или проявившееся в возрасте до двух лет	Ранний врожденный сифилис: — кожи; — кожи и слизистых оболочек; — висцеральный. Ранний врожденный сифилитический(ая): — ларингит; — окулопатия; — остеохондропатия; — фарингит; — пневмония; — ринит
A50.1 Ранний врожденный сифилис скрытый Врожденный сифилис без клинических проявлений, с положительной серологической реакцией и отрицательным результатом при исследовании цереброспинальной жидкости, проявившийся в возрасте до двух лет	
A50.2 Ранний врожденный сифилис неуточненный Врожденный сифилис (без дополнительных уточнений), проявившийся в возрасте до двух лет	
A50.3 Позднее врожденное сифилитическое поражение глаз	Поздний врожденный сифилитический интерстициальный кератит (H19.2). Поздняя врожденная сифилитическая окулопатия (H58.8)
A50.4 Поздний врожденный нейросифилис (ювенильный нейросифилис)	Деменция паралитическая ювенильная. Ювенильный(ая): — прогрессивный паралич; — спинная сухотка; — табопаралич. Поздний врожденный сифилитический(ая): — энцефалит (G05.0); — менингит (G01); — полиневропатия (G63.0). При необходимости идентифицировать любое связанное с данным заболеванием психическое расстройство используют дополнительный код

A50 Врожденный сифилис	Клинические формы врожденного сифилиса
A50.5 Другие формы позднего врожденного сифилиса с симптомами Любое врожденное сифилитическое состояние, уточненное как позднее или проявившееся через два года или более с момента рождения	Суставы Клаттона (M03.1). Триада Гетчинсона. Зубы Гетчинсона. Поздний врожденный: – кардиоваскулярный сифилис (198.); – сифилитическая артропатия (M03.1) и остеохондропатия (M90.2). Сифилитический седловидный нос
A50.6 Поздний врожденный сифилис скрытый Врожденный сифилис без клинических проявлений, с положительной серологической реакцией и отрицательным тестом цереброспинальной жидкости, проявившийся в возрасте двух и более лет	
A50.7 Поздний врожденный сифилис неуточненный Врожденный сифилис без дополнительных уточнений, проявившийся в возрасте двух и более лет	
A50.9 Врожденный сифилис неуточненный	

РАЗЛИЧНЫЕ СОЧЕТАНИЯ МАРКЕРОВ ВГВ И ИХ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

Маркеры						Трактовка результатов
HBsAg	анти-HBs	анти-HBcor IgM	HBeAg	анти-HBe	ДНК ВГВ	
+	–	+	+	–	+	Активная репликация вируса (дикий штамм), ОГВ или ХГВ
+	–	+	–	±	+	Активная репликация вируса (мутантный штамм), ОГВ или ХГВ
+	–	+	–	±	–	Разрешившийся ОГВ
–	+	–	–	±	–	Иммунитет после перенесенного ГВ
–	+	–	–	–	–	Иммунитет после вакцинации

РАЗЛИЧНЫЕ СОЧЕТАНИЯ МАРКЕРОВ ВГС И ИХ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

Различные сочетания маркеров ВГС и их интерпретация	анти-ВГС	РНК ВГС
Острый ВГС	+/-	+
Хронический ВГС	+	+
Врожденный ВГС	+	+

Материнские анти-ВГС у ребенка могут циркулировать до 18 месяцев, диагноз устанавливается на основании двукратного выявления РНК ВГС.

**ОБСЛЕДОВАНИЕ НА МАРКЕРЫ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ
МЕТОДОМ ИФА, ПЦР И В КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ
С ВРОЖДЕННЫМ ГЕПАТИТОМ**

Тесты	Новорожденные
ВГВ	HBsAg, anti-HBcorIgM, HBeAg, anti-HBcorIgG, ДНК ВГВ, вирусная нагрузка, генотип вируса
ВГС	Anti-HCV, РНК ВГС, вирусная нагрузка, генотип вируса
Токсоплазмоз	Титр антител у матери и ребенка: anti-IgM, anti-IgG в динамике
ВПП	anti-IgM, anti-IgG, ДНК ВПП в биологических жидкостях и клетках (кровь, слюна, моча), вирус в культуре
ЦМВ	Кровь, слюна, моча anti-IgM, anti-IgG, ДНК ЦМВ в биологических жидкостях и клетках, pp65, антиген вируса в культуре клеток
ВЭБ	Кровь, слюна, моча anti-IgM, anti-IgG, ДНК ВЭБ в биологических жидкостях и клетках, вирус в культуре
ВГ6 типа	Кровь на anti-IgM, anti-IgG, ДНК VHB в биологических жидкостях и клетках, вирус в культуре
ВИЧ*	Кровь на анти-ВИЧ, ДНК ВИЧ (качественный тест), РНК ВИЧ (количественный тест)
Энтеровирус	Кровь, слюна, моча anti-IgM, anti-IgG, РНК энтеровируса в биологических жидкостях и клетках, вирус в культуре

* Материнские анти-ВИЧ у ребенка могут циркулировать до 18 месяцев, диагноз устанавливается на основании двукратного выявления ДНК ВИЧ.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Мотивационная характеристика темы	4
Общие сведения о врожденных инфекциях	6
Этиология внутриутробных инфекций	9
Диагностика внутриутробных инфекций	12
Внутриутробные инфекции, вызванные бактериями	14
Инфекция, вызванная стрептококком группы В	14
Листериоз	18
Врожденный сифилис	23
Врожденные инфекции микоплазменной и хламидийной этиологии	30
Микоплазменная инфекция новорожденных	30
Хламидийная инфекция новорожденных	32
Внутриутробные инфекции, вызванные вирусами	33
Врожденная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса 1, 2 типов	33
Врожденная цитомегаловирусная инфекция	37
Врожденная ветряная оспа	44
Врожденные инфекции, вызванные вирусом герпеса человека 6 типа	47
Врожденная парвовирусная инфекция В19	48
Врожденная корь	53
Врожденная краснуха	57
Врожденные инфекции, вызванные энтеровирусами	61
Врожденный гепатит В и С	63
Врожденная ВИЧ-инфекция	68
Врожденный токсоплазмоз	71
Общие принципы профилактики внутриутробных инфекций	81

Самоконтроль усвоения темы.....	83
Тесты	83
Ситуационные задачи	85
Список использованной литературы.....	87
Приложение 1	89
Приложение 2	90
Приложение 3	91
Приложение 4	92
Приложение 5	93
Приложение 6	93

Учебное издание

Галькевич Наталья Витальевна
Романова Оксана Николаевна
Артемчик Татьяна Андреевна
Ластовка Анна Александровна

ВРОЖДЕННЫЕ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск О. Н. Романова
Редактор О. П. Головницкая
Компьютерная вёрстка М. Г. Миранович

Подписано в печать 09.06.25. Формат 60×84/16. Бумага писчая «PROJECTA Special».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 5,58. Уч.-изд. л. 5,42. Тираж 45 экз. Заказ 394.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.