

УДК 618.3+619.9]-06-07-084

ЗАПЛАТНИКОВ А.Л., КОРОВИНА Н.А., КОРНЕВА М.Ю., ЧЕБУРКИН А.В.
Российская медицинская академия последипломного образования, г. Москва

ВНУТРИУТРОБНЫЕ ИНФЕКЦИИ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА

Резюме. Внутриутробные инфекции плода — это группа инфекционно-воспалительных заболеваний плода и детей раннего возраста, которые особенно в настоящий момент имеют большое практическое значение в связи с высокой смертностью и развитием глубокой инвалидности. В представленном материале подробно изложены патогенез, клиника, дифференциальная диагностика и лечение различных внутриутробных инфекций.

Ключевые слова: внутриутробная инфекция, клинические проявления, лечение.

Внутриутробные инфекции (ВУИ) (синоним — врожденные инфекции) — группа инфекционно-воспалительных заболеваний плода и детей раннего возраста, которые вызываются различными возбудителями, но характеризуются сходными эпидемиологическими параметрами и нередко имеют однотипные клинические проявления. Врожденные инфекции развиваются в результате внутриутробного (анте- и/или интранатального) инфицирования плода. При этом в подавляющем большинстве случаев источником инфекции для плода является мать. Однако использование инвазивных методов наблюдения за женщинами в период беременности (амниоцентез, пунктирование сосудов пуповины и др.) и внутриматочное введение (через сосуды пуповины) препаратов крови плоду (эритроцитарная масса, плазма, иммуноглобулины) могут привести к ятрогенному инфицированию плода. Истинная частота врожденных инфекций до настоящего времени не установлена, но, по данным ряда авторов, распространенность данной патологии в человеческой популяции может достигать 10 %. ВУИ относятся к тяжелым заболеваниям и во многом определяют уровень младенческой смертности. При этом 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, нередко приводящие к инвалидизации и снижению качества жизни в целом. Принимая во внимание широкое распространение и серьезность прогноза, можно сделать вывод, что разработка высокоточных методов ранней диагностики, эффективного лечения и действенной профилактики врожденных инфекций является одной из первоочередных задач современной педиатрии [1, 2, 8, 10–14, 18].

Эпидемиология, этиология, патогенез. Основным источником инфекции при ВУИ, как уже было отмечено, является мать ребенка, от которой воз-

будитель в анте- и/или интранатальный период проникает в организм плода (вертикальный механизм передачи). При этом вертикальная передача инфекции может быть осуществлена восходящим, трансплацентарным и трансвариальным путями в антенатальный период, а также контактным и аспирационным — непосредственно во время родов [1, 10, 18]. Антенатальное инфицирование в большей степени характерно для агентов вирусной природы (вирусы цитомегалии (ЦМВ), краснухи, Коксаки и др.) и внутриклеточных возбудителей (токсоплазма, реже — представители семейства микоплазм). Интранатальная контаминация более характерна для агентов бактериальной природы. При этом спектр потенциальных возбудителей индивидуален и зависит от особенностей микробного пейзажа слизистых родовых путей матери. Наиболее часто в этот период плод инфицируется такими микроорганизмами, как стрептококки (группы В), энтеробактерии, а также вирусы простого герпеса (ВПГ) типов 1 и 2, микоплазмы, уреаплазмы, хламидии и др. [1, 10, 11, 18]. До недавнего времени считалось, что наиболее частыми возбудителями ВУИ являются ЦМВ, ВПГ типов 1 и 2 и токсоплазмы (*Toxoplasma gondii*). Однако результаты исследований, проведенных в последнее десятилетие, во многом изменили наши представления как об этиологической структуре ВУИ, так и о частоте внутриутробного инфицирования в целом. Так, показано, что распространенность внутриутробного инфицирования среди новорожденных детей значительно выше, чем считалось ранее, и в ряде случаев может превышать 10 %. При этом установлено, что этиология внутриутробного инфицирования представлена более широким спектром микроорганизмов, среди которых,

© Заплатников А.Л., Коровина Н.А., Корнева М.Ю., Чебуркин А.В., 2013

© «Медицина неотложных состояний», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

кроме традиционных возбудителей, определенную роль играют энтеровирусы, хламидии (*Chlamydia trachomatis*), некоторые представители семейства *Mycoplasmataceae* (*Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*), а также вирусы гриппа и целый ряд других инфекционных агентов. Результаты наших собственных исследований свидетельствуют о высоком уровне внутриутробного инфицирования (22,6 %). При этом наиболее часто мы отмечаем внутриутробную трансмиссию *Ureaplasma urealyticum*, в то время как вертикальное инфицирование ЦМВ выявляли лишь в единичных случаях [3, 5]. Кроме того, в последние годы нами, независимо от С.В. Hall и соавт. (2004), показана возможность внутриутробного инфицирования герпес-вирусами типа 4 (*Human Herpes Virus IV* (Epstein — Barr virus)) и типа 6 (*Human Herpes Virus VI*) [3, 5, 17].

Следует особо отметить, что потенциальная угроза внутриутробной трансмиссии инфекционных агентов от матери к ее будущему ребенку существенно возрастает в тех случаях, когда женщина имеет отягощенный соматический, акушерско-гинекологический и инфекционный анамнез. При этом факторами риска внутриутробного инфицирования являются воспалительные заболевания урогенитального тракта у матери, неблагоприятное течение беременности (тяжелые гестозы, угроза прерывания, патологическое состояние маточно-плацентарного барьера, инфекционные заболевания).

Однако внутриутробное инфицирование не всегда приводит к развитию манифестных форм заболевания и во многом зависит от особенностей состояния плода и новорожденного. Так, риск реализации врожденной инфекции значительно возрастает [1, 3, 5, 8, 10, 18]:

- при недоношенности;
- задержке пренатального развития;
- перинатальном поражении центральной нервной системы (ЦНС);
- патологическом течении интра- и/или ранне-неонатального периода.

Помимо этого, прогноз внутриутробной трансмиссии зависит от срока гестации, в котором произошло инфицирование, особенностей возбудителя (патогенных и иммуногенных его свойств), типа материнской инфекции (первичная или вторичная), функционального состояния иммунной системы матери, целостности маточно-плацентарного барьера и др.

Характер повреждений эмбриона и плода, степень выраженности воспалительных изменений, а также особенности клинической симптоматики при врожденных инфекциях зависят от целого ряда факторов: свойств возбудителя, массивности инфицирования, зрелости плода, состояния его защитных систем, особенностей иммунитета матери и др. При этом определяющими факторами считают срок гестационного периода, в котором произошло инфицирование, и характер инфекционного процесса у матери (первичная инфекция или реактивация латентной инфекции). Инфекция называется первичной в том случае, если организм инфицируется

данным возбудителем впервые, т.е. развитие инфекционного процесса происходит у ранее серонегативного пациента. Если же инфекционный процесс развивается в результате активизации возбудителя, находившегося до этого в организме в латентном состоянии (реактивация), или из-за повторного инфицирования (реинфекция), то такую инфекцию классифицируют как вторичную.

Установлено, что наиболее часто инфицирование плода и развитие тяжелых вариантов ВУИ отмечаются в тех случаях, когда во время беременности женщина переносит первичную инфекцию.

В тех случаях, когда инфицирование происходит в эмбриональный период, чаще отмечаются самопроизвольные выкидыши или возникают тяжелые, несовместимые с жизнью пороки развития. Проникновение возбудителя в организм плода в ранний фетальный период может приводить к развитию инфекционно-воспалительного процесса, характеризующегося преобладанием альтернативного компонента с формированием в поврежденных органах фиброзно-склеротических деформаций. Инфицирование плода в поздний фетальный период может сопровождаться воспалительным повреждением как отдельных органов и систем (гепатит, кардит, менингит или менингоэнцефалит, хориоретинит, поражение кроветворных органов с развитием тромбоцитопении, анемии и др.), так и генерализованным поражением. В целом при антенатальном инфицировании клинические симптомы заболевания, как правило, проявляются уже при рождении.

В то же время при интранатальном заражении сроки реализации инфекционно-воспалительного процесса могут существенно отодвигаться, в результате чего клиническая манифестация ВУИ может дебютировать не только в первые недели жизни, но даже и в постнеонатальный период [1, 10, 18].

Классификация и клинические проявления. Учитывая тот факт, что эффективное лечение инфекций, в том числе и внутриутробных, возможно только при адекватной этиотропной терапии, на практике наиболее приемлемой следует считать классификацию, построенную по этиологическому принципу. Данный подход нашел отражение в Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10), рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения и утвержденной Минздравом России (1994). В соответствии с МКБ-10 врожденные инфекции представлены в классе XVI «Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде» в блоках P35—P39 «Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода». При этом в таких рубриках, как P36 («Бактериальный сепсис новорожденного»), P38 («Омфалит новорожденного с небольшим кровотечением или без него»), P39 («Другие инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода»), среди представленных нозологических форм врожденные варианты инфекции выделяют в тех случаях, если заболевание манифестирует в течение первых 3 суток жизни.

Следует обратить также внимание на наличие разделов, указывающих на возможность постановки диагноза неуточненной вирусной (P35.9), бактериальной (P36.9) и паразитарной (P37.9) ВУИ.

Установлено, что в подавляющем большинстве случаев ВУИ различной этиологии у новорожденных детей имеют сходные клинические проявления. Наиболее типичными симптомами ВУИ, выявляемыми в раннем неонатальном периоде, являются задержка внутриутробного развития, гепатоспленомегалия, желтуха, экзантемы, дыхательные расстройства, сердечно-сосудистая недостаточность и тяжелые неврологические нарушения, тромбоцитопения. При этом попытки верификации этиологии врожденной инфекции только на основании клинических симптомов, как правило, редко бывают удачными [10, 14, 18]. Учитывая низкую специфичность клинических проявлений врожденных инфекций, в англоязычной литературе для обозначения ВУИ неустановленной этиологии используется термин «TORCH-синдром», включающий первые буквы латинских названий наиболее часто верифицируемых врожденных инфекций: Т обозначает токсоплазмоз (*Toxoplasmosis*), R — краснуху (*Rubella*), С — цитомегалию (*Cytomegalia*), Н — герпес (*Herpes*) и О — другие инфекции (*Other*), т.е. те, которые также могут передаваться вертикально и приводят к развитию внутриутробных инфекционно-воспалительных процессов (сифилис, листериоз, вирусные гепатиты, хламидиоз, ВИЧ-инфекция, микоплазмоз и др.) [1, 10, 14, 18].

Лабораторная диагностика. Отсутствие специфических симптомов и однотипность клинических проявлений врожденных инфекций обосновывают необходимость своевременного использования специальных лабораторных методов, направленных на достоверную верификацию этиологии ВУИ. При этом обследование новорожденных и детей первых месяцев должно обязательно включать методы, направленные как на непосредственное выявление возбудителя заболевания, его генома или антигенов (прямые методы диагностики), так и на обнаружение маркеров специфического иммунного ответа (непрямые методы диагностики). К прямым методам диагностики относятся классические микробиологические (вирусологический, бактериологический), а также современные методы — молекулярно-биологические (полимеразная цепная реакция (ПЦР), ДНК-гибридизация) и иммунофлюоресценция. При помощи непрямых методов диагностики проводят выявление в сыворотке крови ребенка специфических антител к антигенам возбудителя. В последние годы для этого наиболее широко используют иммуноферментный анализ (ИФА). Для того, чтобы получить достоверные результаты серологического обследования новорожденных и детей первого месяца жизни и адекватно трактовать эти данные, необходимо соблюдать определенные правила.

— Серологическое обследование должно проводиться до введения препаратов крови (плазмы, иммуноглобулинов и др.).

— Серологическое обследование новорожденных и детей первых месяцев жизни должно проводиться с одновременным серологическим обследованием матерей (для уточнения происхождения антител: материнские или собственные).

— Серологическое обследование должно проводиться методом парных сывороток с интервалом в 2–3 нед. При этом исследование необходимо выполнять с использованием одной и той же методики в одной и той же лаборатории. Следует особо отметить, что в тех случаях, когда после первоначального серологического обследования ребенку вводились препараты крови (иммуноглобулин, плазма и др.), исследование парных сывороток не проводят.

— Оценка результатов серологических исследований должна проводиться с учетом возможных особенностей характера и фазы иммунного ответа.

Особо следует подчеркнуть, что сероконверсия (появление специфических антител у ранее серонегативного пациента или нарастание титров антител в динамике) появляется позже дебюта клинических проявлений инфекции.

Таким образом, при наличии клинико-анамнестических данных, указывающих на вероятность ВУИ у новорожденного ребенка, верификацию заболевания необходимо проводить с использованием комплекса прямых и непрямых методов исследования. При этом идентификация возбудителя может быть проведена любым из доступных методов. В последние годы для детекции возбудителя все чаще используется ПЦР. Материалом при этом может служить любая биологическая среда организма (пуповинная кровь, слюна, моча, смывы трахеи, ротоглотки, мазки с конъюнктивы, из уретры и т.д.). Однако в тех случаях, когда этиология заболевания связана с вирусными агентами, критерием активного периода ВУИ считается обнаружение возбудителя в крови или ликворе (если имеет место поражение ЦНС). В тех случаях, когда геном вируса обнаруживается в клетках других биологических сред, однозначно определить период заболевания очень трудно.

В данном случае необходима параллельная оценка характера специфического иммунного ответа.

При этом для уточнения активности инфекционного процесса показано проведение серологического исследования методом ИФА с количественным определением специфических антител классов IgM, IgG и оценкой уровня их авидности. Авидность — понятие, характеризующее скорость и прочность связывания антигена с антителом (АТ + АГВ). Авидность является косвенным признаком функциональной активности антител. В острый период развития инфекции сначала образуются специфические IgM-антитела, а чуть позже — специфические низкоавидные IgG-антитела. Таким образом, их можно считать маркером активного периода заболевания. По мере стихания остроты процесса авидность IgG-антител нарастает, образуются высокоавидные иммуноглобулины, которые практически полностью заменяют синтез IgM. Таким об-

разом, серологическими маркерами острой фазы инфекционного процесса являются IgM и низкоавидные IgG.

Выявление специфических IgM в пуповинной крови, а также в крови ребенка первых недель жизни является одним из важных критериев диагностики ВУИ. Подтверждением активного периода врожденной инфекции служит также выявление низкоавидных специфических антител IgG с нарастанием их титров в динамике. Следует подчеркнуть, что повторное серологическое исследование должно осуществляться через 2–3 нед. (парные сыворотки). При этом обязательно проводится сопоставление с результатами параллельно проведенного серологического обследования матери.

Особо следует отметить, что изолированное выявление антител класса IgG в сыворотке крови новорожденного без уточнения индекса авидности и сопоставления с материнскими титрами не позволяет однозначно трактовать полученные данные, так как антитела могут иметь материнское происхождение (поступление в организм плода за счет трансплацентарного их переноса). Только при динамическом (с интервалом в 14–21 день) сравнении уровней специфических IgG-антител новорожденного ребенка и матери можно судить об их природе. Если титры специфических IgG-антител у ребенка при рождении равны материнским, а при повторном обследовании отмечается их снижение, то высока вероятность того, что они имеют материнское происхождение.

Совокупность результатов прямых и непрямых методов исследования позволяет установить этиологию заболевания, а также определить его остроту и стадию. В качестве основного способа этиологической верификации инфекционного заболевания в настоящее время используется молекулярно-биологический метод — ПЦР. Многочисленные исследования подтвердили достоверность результатов ПЦР при поиске возбудителей ВУИ. Возможности, заложенные в методе ПЦР, позволяют добиваться максимальной специфичности анализа. Речь идет об отсутствии перекрестных реакций со сходными микроорганизмами, а также о способности выявлять типичные нуклеотидные последовательности конкретного инфекционного агента в присутствии других микроорганизмов. Достоинствами метода ПЦР являются возможность раннего обнаружения возбудителя в организме пациента еще до начала формирования иммунного ответа, а также детекции инфекционных агентов при латентных формах инфекционного процесса. Эти преимущества метода ПЦР перед непрямими способами диагностики инфекционного процесса (ИФА) особенно очевидны у новорожденных детей, что связано со спецификой их иммунной системы. При этом наиболее значимы наличие в сыворотке крови новорожденных материнских антител, переданных трансплацентарно, иммунологическая толерантность и транзиторная незрелость иммунитета. Последнее особенно характерно для недоношенных детей, у которых вы-

раженная незрелость иммунитета обуславливает неадекватность иммунного реагирования. Кроме того, внутриутробное инфицирование плода может создавать предпосылки для развития иммунологической толерантности к этому возбудителю с формированием длительной его персистенции и реактивации в постнатальном периоде. Некоторые авторы указывают также на способность возбудителей TORCH-группы подавлять иммунный ответ [19].

Среди наиболее хорошо изученных ВУИ можно выделить такие заболевания, как краснуха, цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), герпес-инфекция и токсоплазмоз.

Синдром врожденной краснухи

Вирус краснухи относится к семейству *Togaviridae*, роду *Rubivirus*. Геном вируса представлен однонитчатой плюс-нитевой РНК. Вирус краснухи относится к факультативным возбудителям медленных вирусных инфекций. Врожденная краснуха — это медленная вирусная инфекция, развивающаяся в результате трансплацентарного заражения плода [1, 8, 9, 18]. Рубеоллярная инфекция, перенесенная женщиной в первые месяцы беременности, особенно до 14–16-й нед. гестации, приводит к выкидышам, тяжелым поражениям плода, мертворождению, недоношенности и различным нарушениям здоровья в постнатальный период. У детей, родившихся живыми, нередко выявляются тяжелые пороки развития и эмбриофетопатии, приводящие к неблагоприятному исходу уже в неонатальный период. Так, Л.Л. Нисевич (2000) отмечает, что антигены вируса краснухи выявляются у 63 % плодов и умерших новорожденных детей с признаками эмбриофетопатий [9]. При этом установлено, что наиболее распространенными клиническими признаками манифестных форм врожденной краснухи у новорожденных являются врожденный порок сердца (75 %), недоношенность и/или пренатальная гипотрофия (62–66 %), гепатоспленомегалия (59–66 %), тромбоцитопеническая пурпура (58 %) и поражения органов зрения (50–59 %). Следует особо отметить, что при манифестных формах заболевания высокий уровень неблагоприятного исхода сохраняется и в постнеонатальном периоде. Так, общая летальность среди этих пациентов на протяжении первых 18 мес. жизни достигает 13 % [9].

Манифестное течение врожденной краснухи в неонатальный период имеет место только у 15–25 % детей с внутриутробным инфицированием. При этом наличие у ребенка врожденных пороков сердца, аномалий органов зрения (катаракта, реже — микрофтальмия, глаукома) и нарушений слуха, описанных как триада Грегга, позволяет с высокой долей вероятности предположить, что причиной данных поражений является врожденная рубеолярная инфекция. Однако следует обратить внимание на то, что классическая триада Грегга встречается крайне редко. В большинстве случаев имеет место развитие других — неспецифических клинических проявлений TORCH-синдрома (задержка внутри-

утробного роста и развития, гепатоспленомегалия, тромбоцитопения, желтуха и др.). Верификация этиологии врожденной инфекции при этом возможна только на основании результатов лабораторного обследования (вирусологические, иммунологические, молекулярно-биологические методы).

Еще более трудная задача — диагностика субклинических форм врожденной краснухи. Следует отметить, что данный вариант течения врожденной рубеолярной инфекции отмечается у подавляющего большинства детей (75–85 %).

У новорожденных при этом отсутствует симптоматика TORCH-синдрома, а различные нарушения здоровья проявляются лишь на дальнейших этапах постнатального развития. Проспективное наблюдение за данным контингентом детей позволяет в последующие месяцы и годы жизни выявить серьезные поражения различных органов и систем в 70–90 % случаев. Препараты для специфического лечения краснухи не разработаны.

Первоочередной задачей профилактики является защита женщин детородного возраста. При этом краснуха — одна из немногих перинатальных инфекций, которые можно предупредить с помощью плановой вакцинации. Беременные женщины, особенно в ранние сроки беременности, должны избегать контактов с больными краснухой, а также с детьми первого года жизни, у которых при рождении имелись признаки врожденной рубеолярной инфекции.

Врожденная цитомегаловирусная инфекция

Возбудитель *Cytomegalovirus hominis* — ДНК-содержащий вирус семейства *Herpesviridae*, подсемейства *Betaherpesviridae*. Согласно классификации, предложенной Международным комитетом по таксономии вирусов (1995), ЦМВ относится к группе Human Herpesvirus-5. Частота врожденной ЦМВИ колеблется от 0,21 до 3,0 % в зависимости от типа исследуемой популяции.

При внутриутробном инфицировании ЦМВ, происходящем на ранних сроках беременности, возможны тератогенные эффекты действия вируса с развитием дис- и гипоплазии органов плода. Однако следует отметить, что по сравнению с другими вирусами (энтеровирусы, вирус краснухи и др.) ЦМВ характеризуется менее выраженным тератогенным эффектом. Врожденная ЦМВИ может протекать в клинической и субклинической формах [1–3, 6, 16, 19–22]. Симптоматические формы ЦМВИ наблюдаются редко и не превышают 10 % от общего числа всех случаев внутриутробного инфицирования ЦМВ. Манифестные формы внутриутробной ЦМВИ характеризуются выраженной симптоматикой и тяжелым течением. При этом наиболее часто отмечаются желтуха, гепатоспленомегалия, поражения нервной системы, геморрагический синдром, тромбоцитопения [6, 19, 22]. Тяжелые варианты манифестных форм врожденной ЦМВИ характеризуются высоким уровнем леталь-

ности (более 30 %) [1, 18]. У выживших детей часто наблюдаются серьезные нарушения здоровья в виде грубой задержки психического развития, нейросенсорная тугоухость, хориоретиниты и т.д. Факторы, обуславливающие неблагоприятный психоневрологический прогноз: наличие микроцефалии, хориоретинита, внутричерепных кальцификатов, гидроцефалии. Установлено, что тяжелые формы ЦМВИ развиваются, как правило, в тех случаях, когда мать во время беременности перенесла первичную инфекцию. Значительно реже внутриутробное инфицирование происходит, если мать во время беременности переносит рекуррентную ЦМВИ. Отмечено, что дети с бессимптомной формой внутриутробной ЦМВИ также могут иметь нарушения здоровья. Так, например, К.В. Fowler и соавт. (1999) у 15 % детей с бессимптомными вариантами внутриутробной ЦМВИ выявляли нейросенсорную тугоухость [16].

Лечение врожденной ЦМВИ складывается из этиотропной и синдромальной терапии. Показанием к проведению этиотропной терапии врожденной ЦМВИ является активный период клинически манифестной формы заболевания. Критерии активности ЦМВ-инфекционного процесса — лабораторные маркеры активной репликации вируса (виремия, ДНКемия, АГемия). Серологические маркеры активности ЦМВИ (сероконверсия, анти-ЦМВ-IgM и/или нарастание в динамике концентрации низкоавидных анти-ЦМВ-IgG) менее надежны [6, 10]. Это связано с тем, что результаты серологического обследования нередко оказываются как ложноположительными (например, анти-ЦМВ-IgG, выявленные у ребенка, могут быть материнскими, переданными трансплацентарно и др.), так и ложноотрицательными (например, отсутствие в сыворотке крови ребенка специфических антител к ЦМВ за счет иммунологической толерантности или из-за низкой концентрации антител к ЦМВ (за пределом чувствительности тест-систем) в начальный период иммунного ответа и др.).

Препаратом выбора для этиотропного лечения врожденной ЦМВИ является цитотект. Цитотект — специфический гипериммунный антицитомегаловирусный иммуноглобулин для внутривенного введения. Терапевтическая эффективность цитотефта обусловлена активной нейтрализацией вируса цитомегалии специфическими анти-ЦМВ-антителами класса IgG, содержащимися в препарате, а также активацией процессов антителозависимой цитотоксичности.

Цитотект выпускается в виде 10% раствора, готового к применению. Новорожденным цитотект вводится внутривенно при помощи перфузионного насоса со скоростью не более 5–7 мл/ч. При манифестных формах ЦМВИ цитотект назначается по 2 мл/кг/сут с введением через 1 день, на курс — 3–5 введений, или по 4 мл/кг/сут — введение через каждые 3 дня — в 1-й день терапии, на 5-й и 9-й день терапии. В дальнейшем суточная доза снижается до 2 мл/кг/сут, и в зависимости от клинической сим-

птоматики и активности инфекционного процесса цитотект вводится еще 1–3 раза с тем же интервалом.

Кроме того, в качестве противовирусной и иммуномодулирующей терапии используют рекомбинантный интерферон альфа-2b (виферон и др.). Виферон выпускается в виде ректальных суппозиторий, содержащих 150 000 МЕ интерферона альфа-2b (виферон-1) или 500 000 МЕ интерферона альфа-2b (виферон-2). Способ применения: ректально. Режим дозирования: по 1 свече 2 раза в сутки ежедневно в течение 7–10 дней, с последующим введением по 1 свече 2 раза в сутки через 1 день в течение 2–3 нед.

Из-за высокой токсичности анти-ЦМВ-препаратов (ганцикловир, фоскарнет натрия) они не применяются для лечения неонатальной ЦМВИ. Вопрос о необходимости этиотропного лечения новорожденных с бессимптомным течением врожденной ЦМВИ окончательно не решен. Целесообразность назначения при этом различных иммуномодуляторов также признается не всеми.

Профилактика врожденной ЦМВИ базируется на выявлении серонегативной прослойки среди женщин детородного возраста. 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, таких женщин не допускают к работе с детьми (в детских садах, школах, больницах и пр.). К уходу за детьми с врожденной ЦМВИ серонегативные беременные также не должны допускаться из-за высокого риска их инфицирования.

Эффективных способов активной специфической иммунопрофилактики ЦМВИ до настоящего времени не разработано.

Врожденная и неонатальная герпетическая инфекция

Термины «врожденный» и «неонатальный герпес» употребляются только применительно к заболеваниям, вызванным ВПГ типов 1 и 2, хотя в настоящее время доказана возможность вертикальной трансмиссии и других представителей семейства *Herpesviridae* (типы 4 и 6) [3, 15, 17]. Внутриутробный и неонатальный герпес чаще вызывается ВПГ типа 2 (75 % всех случаев), хотя оба типа возбудителя могут приводить к формированию схожей патологии плода и новорожденного.

Частота неонатального герпеса существенно отличается в различных регионах и в зависимости от исследуемой популяции составляет от 1,65 до 50 случаев на 100 000 населения. Несмотря на невысокую распространенность неонатального герпеса, он представляет серьезную проблему в связи с повышенным риском развития неблагоприятных исходов. Установлено, что серьезные неврологические осложнения при этом могут возникать в дальнейшем даже при назначении противовирусной тера-

пии. Так же, как и в случае ЦМВИ, неонатальная ВПГ-инфекция чаще встречается у детей, матери которых перенесли первичную инфекцию во время беременности. В тех случаях, когда женщина во время беременности переносит рекуррентную герпес-инфекцию, риск антенатального инфицирования значительно ниже. Уровень внутриутробного инфицирования при первичном генитальном герпесе у матери в период гестации составляет от 30 до 80 %, тогда как при рецидивирующем — не более 3–5 %. В то же время установлено, что в тех случаях, когда рецидив генитального герпеса отмечается в конце беременности, а роды происходят естественным путем, риск интранатального инфицирования достигает 50 %. Особо следует подчеркнуть, что даже наличие специфических антител не предотвращает развития тяжелых форм заболевания. Так, у 60–80 % инфицированных новорожденных при этом развивается герпетический энцефалит. Среди факторов риска развития герпетической инфекции у новорожденного: первый эпизод материнской инфекции в третьем триместре беременности, инвазивные мероприятия при ведении беременности, роды до 38-й недели гестации, возраст матери до 21 года [1, 18, 24].

Выделяют три клинические формы неонатального герпеса: локализованная форма с поражением кожи, слизистых ротовой полости и глаз; генерализованная форма с полиорганным поражением и герпетическое поражение ЦНС в виде энцефалитов и менингоэнцефалитов. В тех случаях, когда имела место пренатальная трансмиссия возбудителя, клинические проявления герпетической инфекции могут быть обнаружены уже при рождении. В то же время при интранатальном инфицировании клиническая манифестация возникает не сразу, а через 5–14 дней. При этом локализованные и генерализованные формы неонатального герпеса, как правило, дебютируют в конце первой, реже — в начале второй недели жизни. Наиболее тяжело неонатальный герпес протекает в виде генерализованных форм и особенно неблагоприятно в тех случаях, когда при этом присоединяются герпетические поражения ЦНС. Следует отметить, что в отличие от локализованных форм, при которых всегда имеются типичные кожные или кожно-слизистые проявления герпес-инфекции, генерализованные формы нередко скрываются под маской септического процесса, устойчивого к традиционной терапии. Изолированные герпетические поражения ЦНС (менингит, менингоэнцефалит) чаще развиваются на 2–3-й неделях жизни. При этом в клинической картине преобладают неврологические изменения (судорожный синдром, нарушение сознания и т.д.), а при исследовании ликвора выявляют высокий уровень белка и лимфоцитоз (табл. 1).

Следует отметить, что у значительной части детей с генерализованными формами неонатального герпеса, а также при изолированном герпетическом поражении ЦНС кожно-слизистые проявления отмечаются крайне редко, а материнский анамнез у

Таблица 1. Клинические формы неонатального герпеса и тактика этиотропной терапии [10, 18, 24]

Форма	Уд. вес в структуре всех случаев неонатального герпеса (%)	Возраст ребенка на момент дебюта заболевания	Клинические проявления	Этиотропная терапия
Локализованная форма	40	5–14-й день жизни	Сгруппированные везикулы на коже и слизистых, при их разрыве — эрозии. Поражения глаз в виде кератоконъюнктивитов, увеитов, хориоретинитов	Ацикловир 15 мг/кг 3 раза в день внутривенно, продолжительность терапии — 10–14 дней
Генерализованная форма	25	5–10-й день жизни	Клиническая картина неонатального сепсиса. Вовлечение в процесс печени, селезенки, надпочечников. Могут быть кожные проявления в виде пузырьков на 2–8-й день заболевания	Ацикловир 20 мг/кг 3 раза в день внутривенно, продолжительность терапии — не менее 21 дня
Герпетические энцефалиты, менингоэнцефалиты	35	2–3-я неделя жизни	Повышение температуры, вялость/возбудимость, тремор, плохо купирующиеся фокальные или генерализованные судороги. Ликвор лимфоцитарный или смешанный, повышенный белок, цитоз	

большинства из них не имеет указаний на перенесенную герпетическую инфекцию. В свете вышесказанного становится понятна роль современных диагностических технологий, позволяющих в кратчайшие сроки и с высокой степенью достоверности верифицировать этиологию заболевания.

Герпетическая этиология заболевания подтверждается обнаружением вируса (классический или ускоренный вирусологические методы), его генома (ПЦР) или антигенов методом ИФА в крови, ликворе, моче, содержимом носоглотки. Обнаружение специфических антител, относящихся к IgM, свидетельствует о наличии герпетической инфекции у новорожденного, однако сроки их появления в сыворотке крови нередко отстают от клинических проявлений заболевания.

Лечение. При всех формах неонатальной герпетической инфекции показана специфическая противовирусная терапия ацикловиром, при этом препарат должен вводиться внутривенно. Ацикловир во всех случаях, даже при локализованной форме, вводится внутривенно, так как при этом имеется высокий риск генерализации герпетической инфекции.

При локализованных формах заболевания ацикловир применяют в суточной дозе 45 мг/кг/сут, при генерализованной инфекции и менингоэнцефалите — в дозе 60 мг/кг/сут. Препарат вводится в три приема внутривенной инфузией. Длительность лечения ацикловиром зависит от формы неонатального герпеса: локализованная форма требует проведения терапии в течение 10–14 дней, генерализованная форма и менингоэнцефалит — не менее 21 дня.

Кроме того, для лечения генерализованной формы в комплексную терапию новорожденных могут быть включены стандартные внутривенные иммуноглобулины и иммуноглобулины с высоким ти-

тром антител к ВПГ, а также виферон в свечах в дозе 150 000 МЕ 1 раз в сутки в течение 5 дней.

Профилактика. В профилактике неонатального герпеса существенная роль принадлежит раннему выявлению беременных высокого риска, их своевременному и адекватному лечению, а также родоразрешению. При этом необходимо придерживаться следующих рекомендаций [10, 18]:

- при возникновении у женщины первичной герпес-инфекции менее чем за 6 нед. до предполагаемых родов ее необходимо готовить к плановому кесареву сечению;

- если первичная герпес-инфекция имела место более чем за 6 нед. до родов, то возможно родоразрешение через естественные родовые пути. При этом для снижения риска обострения заболевания к моменту родов целесообразно применение ацикловира с 36-й недели беременности;

- диссеминированная и тяжелая первичная материнская инфекции требуют терапии ацикловиром независимо от срока беременности;

- в тех случаях, когда женщина рожала естественным путем и у нее в этот период был обнаружен генитальный герпес, новорожденному назначается профилактическая терапия ацикловиром и проводится дополнительное обследование на герпетическую инфекцию. При получении отрицательного результата лабораторного обследования и на фоне отсутствия клинических проявлений заболевания противовирусная терапия прекращается.

Врожденная токсоплазменная инфекция

Это инфекционное заболевание, вызываемое внутриклеточным паразитом *Toxoplasma gondii*, который относится к типу простейших. Основным хозяином возбудителя являются животные семейства кошачьих. В клетках кишечника кошек происходит по-

ловое размножение паразита с образованием ооцист, которые после созревания в земле (при благоприятных условиях в теплое время года — около недели) попадают алиментарным путем в кишечник промежуточных хозяев — различных млекопитающих, в том числе человека. По данным серологических исследований, распространенность токсоплазмоза среди населения и животных разных районов мира колеблется в очень широких пределах (5–80 %) [7, 10]. Инфицирование и паразитизация у детей и взрослых, включая беременных женщин, в большинстве случаев бессимптомны, и только у 10 % инфицированных людей отмечается малосимптомная картина заболевания: головная боль, небольшая лихорадка, локальный лимфаденит, легкий миозит. В редких случаях встречаются генерализованная лимфаденопатия, увеличение печени, селезенки, экзантема. Довольно часто отмечающееся поражение глаз (хориоретинит, увеит) связано, по-видимому, с тропизмом возбудителя и особенностями местного иммунитета [18].

Очень тяжелые варианты заболевания (диффузная энцефалопатия, энцефалит, пневмония, миокардит) встречаются только у взрослых с иммунодефицитами (СПИД) и у внутриутробно инфицированных недоношенных детей.

Плод заражается только в случае, если женщина инфицировалась в период беременности [10, 22]. Типичными признаками врожденной инфекции служат хориоретинит, очаги обызвествления в головном мозге, грубая задержка психомоторного развития, гидро- или микроцефалия и судорожный синдром. При этом существует взаимосвязь между тяжестью заболевания у плода и сроком беременности, в котором произошло заражение [7]. При тяжелых формах заболевания плод погибает или рождается преждевременно. Признаки заболевания могут проявляться при рождении или оставаться незаметными в течение многих дней после родов. Клиническая симптоматика может заключаться в задержке внутриутробного развития, генерализованной лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, желтухе, гидроцефалии, микрофтальмии и судорогах изолированно или в комбинации. Внутричерепные обызвествления и хориоретинит могут быть обнаружены уже к моменту рождения ребенка, но часто появляются позднее.

По результатам исследований G. Desmots и J. Couvreur, 63 % женщин, заболевших во время беременности токсоплазмозом, родили здоровых детей. Клинические проявления заболевания у большинства новорожденных были минимальными или отсутствовали. Всего лишь у 16 % инфицированных новорожденных заболевание было тяжелым, у 20 % — средней тяжести, а у 64 % симптоматика отсутствовала. Для подтверждения диагноза используют метод ПЦР, определение антигенов токсоплазмы (*Toxoplasma gondii*) в крови методом реакции иммунофлюоресценции, а также серологические способы определения титра антител к токсоплазме, индекс avidности этих антител [22].

Лечение. Наиболее эффективны препараты пириметамина (тиндурина, дараприм, хлоридин) в

комбинации с сульфаниламидами; препараты блокируют функцию ферментов (редуктазы и синтазы), участвующих в синтезе фолиевой кислоты паразита. Суточная доза тиндурина — 1 мг/кг (в два приема), сульфаниамидов короткого действия — 0,1 мг/кг (в три-четыре приема).

Оправдала себя схема применения лекарственных средств циклами: тиндурина — 5 дней, сульфаниамид — на 2 дня больше (7 дней); проводят три таких цикла с перерывами между ними в 7–14 дней.

По показаниям (хроническая рецидивирующая форма при иммунодефицитном состоянии, обострении хориоретинита) такой курс терапии повторяют через 1–2 мес.

Противопаразитарный эффект препаратов котримоксазола (бисептол, бактрим и др.) также обусловлен действием на метаболизм фолиевой кислоты возбудителя. Суспензию бисептола, например, назначают детям 3–6 мес. по 2,5 мл 2 раза в день, а детям 7 мес. — 3 лет — по 2,5–5 мл 2 раза в день в течение 5–7 дней. Кроме того, существует бисептол в таблетках (120 мг), доза которого рассчитывается соответственно возрасту ребенка.

Побочные действия всех антифолатов устраняют назначением фолиевой кислоты, активны и производные фолиевой кислоты; препарат восполняет дефицит фолиевой кислоты больного и способствует восстановлению биосинтеза нуклеиновых кислот. Официальный препарат лейковорин (кальция фолинат) назначают в дозе 1–5 мг в 3 дня (в таблетках 0,005) в течение всего курса терапии.

На втором месте по эффективности стоят макролиды, тормозящие синтез белка на рибосомах возбудителя; учитывают также их меньшую токсичность и действие на внутриклеточные формы паразита.

Спирамицин назначают в два приема в течение 10 дней: при массе тела до 10 кг — 2 пакетика гранул по 0,375 млн МЕ; рокситромицин (рулид) — 5–8 мг/кг/сут в течение 7–10 дней.

Имеются данные об эффективности клиндамицина (при хориоретините в позднем его проявлении); у детей в возрасте старше 8 лет может быть использован препарат тетрациклинового ряда — доксициклин моногидрат (юнидокс соллютаб): в первые 2 сут. 4 мг/кг на прием, затем 2 мг/кг 1 раз в день в течение 7–8 дней. Есть рекомендации, касающиеся применения таких антикокцидийных препаратов, как аминохинол, химикоцид, однако степень их эффективности и побочные действия проверены недостаточно.

Профилактика врожденного токсоплазмоза направлена на выявление групп высокого риска — серонегативных девушек и молодых женщин, с последующим их клинико-серологическим наблюдением до и во время беременности. Кроме того, вопросы профилактики поднимаются при плановой санпросветработе. При этом особое внимание обращается на необходимость соблюдения гигиенических правил (не пробовать сырой мясной фарш при приготовлении блюд, употреблять в пищу только

термически обработанное мясо, хорошо вымытые фрукты и овощи, санировать кошачьи испражнения и т.д.). Активная специфическая иммунопрофилактика токсоплазмоза не разработана.

Таким образом, врожденные инфекции по-прежнему остаются одними из наиболее серьезных заболеваний у новорожденных и детей раннего возраста. Разнообразная этиология и однотипность симптомов затрудняют клиническую верификацию ВУИ, чем и определяется необходимость своевременного проведения специальных исследований. При этом целенаправленное обследование на ВУИ должно проводиться у детей из группы риска по внутриутробному инфицированию и реализации врожденной инфекции. К группе риска по внутриутробному инфицированию относят новорожденных, родившихся от матерей с отягощенным урологическим и гинекологическим анамнезом, патологическим течением беременности. В свою очередь, выявление у новорожденных детей таких состояний, как недоношенность, задержка пренатального развития, тяжелое течение интра- и/или раннего неонатального периода, должны рассматриваться в качестве факторов риска реализации ВУИ. В этих случаях показано незамедлительное обследование новорожденных на ВУИ для своевременной верификации этиологии заболевания. Выбор методов обследования новорожденных детей на ВУИ должен основываться на комплексной оценке клинических и лабораторных показателей. При этом для лабораторной диагностики ВУИ оптимальным является сочетание молекулярных (ПЦР) и иммунологических (ИФА) методов диагностики.

Список литературы

1. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции / Под ред. А. Гриноу, Дж. Осборна, Ш. Сазерленд: Пер. с англ. — М.: Медицина, 2000. — 288 с.
2. Заплатников А.Л. Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики инфекционно-воспалительных заболеваний у детей: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — М., 2003.
3. Заплатников А.Л., Корнева М.Ю., Коровина Н.А. и др. Риск вертикального инфицирования и особенности течения неонатального периода у детей с внутриутробной инфекцией // *Рус. мед. журн.* — 2005. — № 13(1). — С. 45-47.
4. Ковтун И.Ю., Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н. Результаты раннего и отдаленного катанеза у детей, родившихся от матерей с герпесвирусной инфекцией // *Проблемы внутриутробной инфекции плода и новорожденного.* — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2000. — С. 273-275.

5. Корнева М.Ю., Коровина Н.А., Заплатников А.Л. и др. Состояние здоровья внутриутробно инфицированных детей // *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии.* — 2005. — № 2. — С. 48-52.

6. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Чебуркин А.В., Захарова И.Н. Цитомегаловирусная инфекция у детей раннего возраста (клиника, диагностика, современные возможности терапии): *Пособие для врачей.* — М.: Посад, 1999.

7. Лобзин Ю.В., Васильев В.В. Токсоплазмоз у беременных: клинические проявления, терапия и медикаментозная профилактика врожденного токсоплазмоза // *Рос. мед. журн.* — 2001. — № 5. — С. 40-41.

8. Нисевич Л.Л., Талаев А.Г., Каск Л.Н., Миронюк О.В. и др. Врожденные вирусные инфекции и маловесные дети // *Вопросы современной педиатрии.* — 2002. — Т. 1, № 4. — С. 9-13.

9. Нисевич Л.Л. Современные проблемы диагностики и профилактики врожденной краснухи // *Детский доктор.* — 2000. — № 5. — С. 26-30.

10. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей / Под ред. Н.Н. Володиной. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. — 100 с.

11. Самсыгина Г.А. Современные проблемы внутриутробных инфекций // *Педиатрия.* — 1997. — № 5. — С. 34-35.

12. Царегородцев А.Д., Рюмина И.И. Заболевимость новорожденных внутриутробными инфекциями и задачи по ее снижению в Российской Федерации // *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии.* — 2001. — Т. 46, № 2. — С. 4-7.

13. Чебуркин А.В., Чебуркин А.А. Перинатальная инфекция: *Пособие для врачей.* — М., 1999. — 49 с.

14. Шабалов Н.П. Проблемы классификации внутриутробных инфекций // *Педиатрия.* — 2000. — № 1. — С. 87-91.

15. Lanari M., Papa I., Venturi V., Lazzarotto T. et al. Congenital infection with human herpesvirus 6 variant B associated with neonatal seizures and poor neurological outcome // *J. Med. Virol.* — 2003 Aug. — 70(4). — 628-632.

16. Fowler K.W., Stagno S., Pass R.F. et al. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — 326. — 663-667.

17. Hall C.B., Caserta M.T., Schnabel K.C., Boetrich S. et al. Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7) // *J. Pediatr.* — 2004 Oct. — 145(4). — 472-477.

18. *Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant / Remington J.S., Klein J.O., eds. — 5th ed. — Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 2001. — 389-424.*

19. Istaas A.S., Demmler G.J., Dobbins J.G. et al. Surveillance for congenital cytomegalovirus disease: A Report from the National Cytomegalovirus Disease Registry // *Clin. Inf. Dis.* — 1995. — 20. — С. 665-670.

20. Liberek A., Rytlevska M., Szlagatys-Sidorkiewicz A. et al. Cytomegalovirus disease in neonates and infants - clinical presentation, diagnostic and therapeutic problems — own experience // *Med. Sci. Monit.* — 2002. — 8(12). — 815-820.

21. Noyola D.E., Demmler G.J., Nelson C.T. et al. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection // *J. Pediatr.* — 2001. — 38. — 3. — 325-331.

22. Numazaki K., Fujikawa T., Asanuma H. Immunological evaluation and clinical aspects of children with congenital cytomegalovirus infection // *Congenit. Anom. (Kyoto).* — 2002 Sep. — 42(3). — 181-186.

23. Remington J.S., Thulliez P., Montoya J.G. Recent Developments for Diagnosis of Toxoplasmosis // *Journal of Clinical Microbiology.* — 2004. — 42. — 3. — 941-945.

24. Whitley R. Neonatal herpes simplex virus infection // *Curr. Opin. Infect. Dis.* — 2004 Jun. — 17(3). — 243-246.

Получено 24.12.12 □

Заплатніков А.Л., Коровина Н.А., Корнева М.Ю., Чебуркін А.В.
Російська медична академія післядипломної освіти,
м. Москва

ВНУТРІШНЬОУТРОБНІ ІНФЕКЦІЇ: ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ, ПРОФІЛАКТИКА

Резюме. Внутрішньоутробні інфекції плода — це група інфекційно-запальних захворювань плода і дітей раннього віку, що особливо зараз мають велике практичне значення в зв'язку з високою смертністю і розвитком глибокої інвалідності. У представленому матеріалі докладно викладені патогенез, клініка, діагностика і лікування різних внутрішньоутробних інфекцій.

Ключові слова: внутрішньоутробна інфекція, клінічні прояви, лікування.

Zaplatnikov A.L., Korovin N.A., Korneva M.Yu., Cheburkin A.V.
Russian Medical Academy of Postgraduate Education,
Moscow, Russia

INTRAUTERINE INFECTION: DIAGNOSIS, TREATMENT, PREVENTION

Summary. Intrauterine infection of the fetus — a group of infectious and inflammatory diseases of the fetus and infants, which are of great practical importance, particularly at this time, in view of the high mortality and development of severe disability. This work details the pathogenesis, clinical features, differential diagnosis and treatment of various intrauterine infections.

Key words: intrauterine infection, clinical symptoms, treatment.