

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Внутриутробные инфекции

**Методические рекомендации**

**Ташкент - 2009**

## МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

«Согласовано»  
Начальник отдела  
по координации научно-  
исследовательской деятельности  
Министерства Здравоохранения РУз.

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2009 г.

«Утверждаю»  
Начальник управления  
науки и учебных заведений  
Министерства Здравоохранения РУз.  
\_\_\_\_\_ Ш.Э.Атаханов  
Б.Т.Даминов

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2009 г.

**ВНУТРИУТРОБНЫЕ ИНФЕКЦИИ****Методические рекомендации**

**Ташкент - 2009**

Организация разработки: Ташкентская медицинская академия

Составители:

**Саидкариев Б.К.** – доцент кафедры акушерства и гинекологии ТМА

**Худайбердиев Я.К.** – доцент кафедры инфекционных болезней детского  
возраста ТаШИУВ

Рецензенты:

**Каттаходжаева М.Х.** – профессор кафедры акушерства и гинекологии ТМА  
доктор медицинских наук, профессор

**Кадыров Б.А.** – главный врач 1 инфекционной больницы г.Ташкента, доктор  
медицинских наук, профессор

Методические рекомендации утверждены проблемной комиссией ТМА,  
протокол № 3 от 9 ноября 2009 г.

Утверждены на Ученом Совете ТМА от 23 декабря 2009 г., протокол №5

Методические рекомендации предназначены для врачей общей практики,  
акушеров-гинекологов, неонатологов, студентов медицинских институтов

## ВНУТРИУТРОБНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Б.К.Саидкариев, Я.К.Худайбердиев

Высокая младенческая смертность, а также детская инвалидизация в результате инфекционной патологии являются одними из наиболее актуальных проблем, стоящих перед здравоохранением республики. По разным данным от 10 до 60 % в структуре младенческой смертности составляют внутриутробные и неонатальные инфекции. Особенность внутриутробных инфекций – неспецифический характер клинических проявлений у новорожденных. В англоязычной литературе для обозначения внутриутробных инфекций применяется термин «TORCH». Это аббревиатура по первым буквам латинских названий инфекций: Т – токсоплазмоз, О – «отрос» (другие), R – краснуха (rubella), С – цитомегалия, Н – герпес. Однако слово «torch» несет в себе больший смысл – с английского языка оно переводится как «факел», что подчеркивает опасность и тяжелые последствия этих заболеваний.

К ВУИ относят целый ряд заболеваний, отличающихся по природе этиологического агента (вирусы, бактерии, простейшие), по способу проникновения к плоду (трансплацентарно, интранатально и др.), по патогенности (абсолютно или условно патогенные), по иммунореактивности и т. д. Однако все эти инфекции объединяет общее свойство – плод или новорожденный инфицируются от матери, у которой данная инфекция протекает, как правило, в латентной, скрытой форме без выраженных клинических признаков. Благодаря скрытому течению инфицирование беременной часто остается незамеченным. В то же время риск заражения плода при первичном инфицировании матери во время беременности составляет в среднем 50 %, то есть каждый второй ребенок, вынашиваемый первично инфицированной матерью является обреченным.

Можно ли противостоять этой невидимой опасности? Более чем полувековое изучение внутриутробных инфекций позволило существенно продвинуться в понимании особенностей этиологии и патогенеза этих заболеваний. Значительный прогресс в изучении ВУИ стал возможен благодаря достижениям в области молекулярной биологии: разработке технологий получения моноклональных антител, рекомбинантных белков, расшифровке генома многих микроорганизмов. На основе этих разработок были созданы эффективные методы – иммуноферментный анализ (ИФА) и полимеразная цепная реакция (ПЦР), являющиеся на сегодняшний день основными в рутинной диагностике ВУИ. Большое значение имело внедрение в акушерско-гинекологическую практику УЗИ высокого разрешения, малотравматичной техники получения образцов плодных тканей — ворсинок хориона, амниотической жидкости (амниоцентез), крови (кордоцентез). Благодаря внедрению этих методов сегодня врач имеет возможность пренатальной постановки диагноза ВУИ.

Однако на первом месте в борьбе с ВУИ стоит профилактика. Меры профилактики ВУИ наиболее эффективны на стадии планирования беременности. Выявление групп риска по тем или иным ВУИ и соответствующие рекомендации по предотвращению инфицирования матери во время беременности могут намного сократить количество случаев первичного инфицирования беременной, которые наиболее опасны для плода.

Цель настоящих методических рекомендаций – дать врачу акушеру-гинекологу ориентиры, позволяющие выработать верную тактику при ведении беременных, реально учитывающую ту опасность, которую несут в себе ВУИ.

## **ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ**

### **Понятия инфицированности и инфекции**

Под *инфицированием* следует понимать предполагаемый факт проникновения в организм микроорганизмов, при котором может не выявляться признаков инфекционной болезни.

Под *инфекцией* следует понимать установленный факт проникновения в организм микроорганизмов, при котором произошли характерные для инфекционной болезни патофизиологические изменения, выявляемые клинически.

Клинические проявления зависят от таких факторов как вид и вирулентность возбудителя, течения инфекционного процесса (острое, латентное, стадия ремиссии или обострения), массивности обсеменения, путей проникновения инфекции в организм, иммунологической реактивности и др.

### **Особенности инфицирования плода и новорожденного в зависимости от этапов развития**

#### **1. Антенатальное инфицирование**

При развитии инфекции на ранних сроках гестации формируются грубые пороки развития плода (эмбриопатия), несовместимые с жизнью; беременность заканчивается самопроизвольным выкидышем. При развитии инфекции после 8—12 недели гестации эмбрио/фетопатия может быть совместима с внутриутробной жизнью, однако до момента рождения в организме плода происходит ряд изменений, которые могут стать причиной мертворождения, тяжелого заболевания новорожденного или смерти в неонатальном периоде. При возникновении инфекции плода во втором и третьем триместрах беременности могут выявляться как признаки инфекционного поражения отдельных органов плода (гепатит, миокардит, менингит/менингоэнцефалит, хориоретинит), так и симптомы генерализованной инфекции.

#### **2. Интранатальное инфицирование (в родах)**

Подобный путь инфицирования характерен для инфекционных агентов,

колонизирующих женские половые пути и относящихся к группе возбудителей заболеваний, передаваемых половым путем (герпес, хламидиоз, микоплазмоз и др.).

3. *Постнатальное инфицирование.* Новорожденный ребенок, не имеющий специфического иммунитета, является чувствительной мишенью для многих инфекций, в том числе возбудителей ВУИ, особенно ЦМВ, герпеса. Источником инфекции может быть мать, медицинский персонал, больные дети, препараты, приготовленные из донорской крови. Для недоношенных детей и детей, находящихся на лечении в палатах интенсивной терапии большую опасность представляют нозокомиальные инфекции. Так в США в палатах интенсивной терапии частота внутрибольничных инфекций составляет 5,9-30,4 %, в то время как в палатах для здоровых детей – менее 1 %.

### ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ

Для борьбы с возбудителями инфекционных заболеваний и их токсинами в организме существуют неспецифические и специфические механизмы.

Неспецифические механизмы относятся к врожденным, а специфические приобретаются в процессе «иммунологического обучения». Основу неспецифического иммунитета составляют фагоциты, белки комплемента, белки острой фазы, цитокины (интерферон, интерлейкин-6), а также особая форма поливалентного иммуноглобулина М (IgM), имеющегося у новорожденных.

Специфический иммунитет приобретается в результате контакта организма с антигеном или пассивной иммунизации и характеризуется формированием иммунологической памяти. Его клеточными носителями служат лимфоциты, а гуморальными — антитела, представляющие собой иммуноглобулины. Первое взаимодействие антигена с В-лимфоцитами вызывает реакцию, названную первичным иммунным ответом, в ходе которого происходит пролиферация особого клона В-лимфоцитов с последующей дифференцировкой в плазматические клетки, вырабатывающие специфические иммуноглобулины. Особенность первичного ответа — существование латентного периода до появления антител, затем выработка преимущественно IgM с последующим переключением на синтез IgA и IgG.

Вторичный иммунный ответ развивается при повторном контакте с тем же самым антигеном. Вторичный иммунный ответ характеризуется быстрой пролиферацией В-лимфоцитов и быстрой выработкой большого количества антител, главным образом IgG (рис.1).

Рисунок 1. Динамика иммуноглобулинов при первичном инфицировании и хроническом течении инфекции.

## ИММУНОГЛОБУЛИНЫ

Главное свойство иммуноглобулинов – специфичность, т. е. способность связываться только с определенным антигеном. При инфекционном процессе в роли антигенов выступают различные молекулы, входящие в структуру бактериальных или вирусных частиц, а также токсины, вырабатываемые возбудителями. Иммуноглобулины необычайно гетерогенны – в организме могут вырабатываться антитела практически к неограниченному числу антигенов. В таблице 1 представлены некоторые свойства различных классов иммуноглобулинов, важных с точки зрения серодиагностики инфекционных заболеваний.

**Таблица 1. Некоторые свойства основных классов иммуноглобулинов**

Свойства	IgM	IgA	IgG
Процент от общего количества Ig в сыворотке крови	5-10	7-15	75-85
Период полураспада (сут.)	5,1	5,8	23
Биологические свойства	Первичный иммунный ответ	Содержится в секретах (слизи, молоко и др.)	Вторичный иммунный ответ
Способность проникать через плаценту	Нет	Нет	Да
Характерны для:	острой фазы инфекции	острой и хронической фазы инфекции	хронической и перенесенной инфекции

### Гуморальный иммунитет новорожденного

Доношенный новорожденный обладает сформированной системой неспецифического иммунитета, механизмы же специфической защиты находятся на стадии становления.

У здоровых доношенных новорожденных детей в крови определяются IgA, IgM, IgG. Собственными являются антитела классов IgM и IgA.

**IgM** появляются у плода на 8-10 неделе гестации. В сыворотке доношенного новорожденного уровень IgM составляет 6-10 % от уровня взрослого и к двум годам практически достигает величины последнего. В клинической практике повышенное содержание IgM в пуповинной крови принято считать диагностическим критерием внутриутробной инфекции плода. Для исключения возможного влияния примеси материнской крови необходимо одновременно определять содержание IgA.

**IgA** начинают вырабатываться после 30 недель эмбрионального развития. Уровень IgA у новорожденных детей очень низок. Повышенная концентрация IgA в сыворотке крови из пуповины обычно отражает примесь материнской крови, и в связи с этим определение IgA используется для исключения факта попадания материнской крови в пуповинную кровь. Сывороточная концентрация IgA достигает уровня взрослых к 10-14 годам жизни.

**IgG** в организме новорожденного не вырабатываются, а циркулирующие иммуноглобулины этого класса имеют материнское происхождение (трансплацентарный перенос). Сразу после родов уровень IgG у новорожденного составляет примерно 110 % от материнского уровня. Материнские IgG могут циркулировать в крови новорожденного до нескольких месяцев, однако вследствие естественного распада уровень IgG после рождения ребенка падает, достигая нижней точки в 3-4 месяца. Затем падение IgG сменяется ростом за счет выработки собственного IgG. Уровень взрослых IgG достигает к 2-8 годам жизни.

#### **Практические аспекты вышеизложенного состоят в следующем:**

- обследование новорожденного должно быть проведено до начала использования в лечении ребенка препаратов донорской крови;
- результаты обследования ребенка всегда необходимо сопоставлять с результатами обследования матери;
- наличие специфических иммуноглобулинов класса G в титре равным или меньшем, чем титр соответствующих антител матери, свидетельствует не о внутриутробной инфекции, а о трансплацентарной передаче материнских антител;
- наличие специфических иммуноглобулинов класса M в любом титре свидетельствует о первичном иммунном ответе плода или новорожденного на соответствующий бактериальный/вирусный антиген и может быть косвенным признаком инфекции;
- отсутствие специфических иммуноглобулинов класса M в сыворотке крови новорожденных не исключает возможность внутриутробной или интранатальной инфекции.

### **ДИАГНОСТИКА**

#### **Лабораторная диагностика ВУИ**

Методы лабораторной диагностики ВУИ могут быть разделены на две группы: прямые, позволяющие выявить в биологических жидкостях или

тканях вирусы или микроорганизмы, и непрямые, позволяющие зарегистрировать специфический иммунный ответ обследуемого, развивающийся в результате вторжения инфекционного агента.

**К прямым методам относятся:**

- микроскопия (световая или электронная);
- выявление вирусных или бактериальных антигенов (реакция иммунофлюоресценции (РИФ), ее разновидности – реакция прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) и реакция непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ); иммуноферментный анализ (ИФА); иммунохроматографический метод);
- молекулярно-биологические методы (гибридизация ДНК, амплификация ДНК (полимеразная цепная реакция, ПЦР));
- культуральный метод.

«Золотым стандартом» диагностики бактериальных и ряда вирусных инфекций является культуральный метод, который обеспечивает практически стопроцентную специфичность анализа. Культуральный метод, однако, имеет ряд недостатков, прежде всего, трудоемкость, длительность выполнения исследования и высокую себестоимость. Кроме того, культуральный метод уступает по чувствительности современным амплификационным методам (ПЦР и другие).

К наименее чувствительным и специфичным относятся методы, основанные на прямой микроскопии (бактериоскопический, цитологический).

Наиболее перспективными методами выявления инфекционных агентов сегодня являются молекулярно-биологические методы, среди которых наибольшее распространение получил метод ПЦР.

***Полимеразная цепная реакция (ПЦР)***

Суть метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) заключается в многократном копировании (амплификации) в пробирке определенных участков микробной ДНК в процессе повторяющихся температурных циклов. Реакция осуществляется с помощью фермента таq-ДНК-полимеразы. На каждом цикле амплификации синтезированные ранее фрагменты вновь вступают в реакцию амплификации. Благодаря этому происходит многократное увеличение количества специфических фрагментов ДНК, что делает возможным регистрацию наработанной ДНК с помощью электрофореза или гибридизационными методами. При этом чувствительность ПЦР-анализа достигает 10 копий ДНК на пробу. Для создания стартовых блоков, необходимых для работы ДНК-полимеразы, используют затравки, представляющие собой специально синтезированные *in vitro* олигонуклеотиды длиной около 20-30 оснований, называемые праймерами. Праймеры комплементарны последовательностям ДНК на левой и правой границах амплифицируемого фрагмента и ориентированы таким образом, что синтез ДНК протекает между ними. Длина амплифицируемого

участка (ампликона) обычно составляет несколько сот пар нуклеотидов. Выбор в качестве амплифицируемого участка ДНК уникального консервативного фрагмента генома микроорганизма обеспечивает специфичность ПЦР-анализа. В зависимости от задач, поставленных перед разработчиками при конструировании ПЦР-системы, ее специфичность может быть задана в пределах определенной таксономической единицы (биовара, вида, рода и др.). Материала для ПЦР-анализа может служить соскоб с пораженных оболочек, различные биологические жидкости, биоптаты, смывы и т. д. Положительный результат ПЦР-исследования обычно выражается по четырехбальной шкале от одного до четырех плюсов. К достоинствам ПЦР относится универсальность процедуры выявления различных возбудителей; высокая скорость получения результата анализа; возможность диагностики некультивируемых и трудно культивируемых форм микроорганизмов. При этом в отличие от культурального метода не происходит накопления патогенных микроорганизмов, что особенно важно при исследовании высоко вирулентных штаммов возбудителей.

К непрямым относятся так называемые *серологические методы*, основанные на определении специфических антител IgG, IgM, IgA.

**Важными понятиями в серодиагностике являются следующие.**  
**Титр антител** – это способ полуколичественного выражения содержания специфических антител в сыворотке крови. Титр выражается в виде дроби, представляющей собой степень разведения исследуемой сыворотки, при которой анализ дает положительный результат. Поскольку обычно используется серия последовательных двукратных разведений, значения титра получаются кратными 2 (1:2, 1:4, 1:8...1:100, 1:200 1:400 и т. д.). Чем больше знаменатель дроби, тем выше концентрация антител в пробе. Для каждого анализа существует критическая величина – тот минимальный титр, при котором результат анализа считается положительным. В настоящее время многие коммерческие тест-системы унифицированы и критическим является титр 1:100. В современном ИФА обычно анализ ставится с одним разведением сыворотки, а величина титра рассчитывается по формуле, исходя из оптической плотности пробы. С дальнейшим развитием ИФА на смену полуколичественному выражению содержания антител в виде титра приходит их количественное измерение в Международных Единицах (МЕ) или нанограммах на литр.  
**Серая зона** – это диапазон концентраций специфических антител, в который с равной вероятностью могут попадать как положительные, так и отрицательные пробы. Примером серой зоны могут служить значения титров от 1:50 до 1:100. Результаты анализа, попавшие в серую зону, не могут быть однозначно интерпретированы, для уточнения результата необходимо повторить исследование с новой сывороткой, полученной через 1-2 недели.  
**Сероконверсия** – появление специфических антител (главным образом класса IgG) в сыворотке крови, после того как предыдущие анализы давали

отрицательный результат. Во многих случаях сероконверсия может дать наиболее убедительное и строгое доказательство первичного инфицирования обследуемого.

К настоящему времени разработано много разновидностей серологических методов: реакция торможения гемагглютинации (РТГА), реакция связывания комплемента (РСК), иммунофлюоресцентный метод (ИФ), реакция радиального гемолиза в геле (РРГ), реакция пассивной гемагглютинации (РПГА), латексагглютинации (ЛА), радиоиммунологический анализ (РИА). В наши дни наибольшее распространение среди серологических методов получил иммуноферментный анализ (ИФА).

### ***Иммуноферментный анализ (ИФА)***

В основе иммуноферментного анализа (ИФА) лежит иммунная реакция антигена с антителом. В случае серодиагностики определяемым веществом является специфический Ig обследуемого. В диагностике инфекционных заболеваний обычно используется метод двойного связывания. Первая реакция происходит между определяемым Ig и очищенным антигеном возбудителя, фиксированным к поверхности лунок иммунологического планшета. После завершения первой реакции планшет отмывается. При этом несвязавшиеся компоненты исследуемой пробы удаляются, а на стенках лунок остается комплекс антиген-антитело. Для выявления образовавшихся иммунных комплексов проводят вторую иммунологическую реакцию, в которой в качестве антигена выступает связавшийся специфический Ig, а в качестве антител к нему — конъюгат, представляющий собой Ig (например, кроличий) к соответствующему Ig человека, меченный ферментом (обычно пероксидазой). После завершения второй иммунологической реакции следует отмывка лунок планшета от избытка конъюгата и далее — третий этап — ферментативная реакция, катализируемая ферментной частью молекулы конъюгата. Субстратом данной реакции служит бесцветное вещество — хромоген (орто-фенилендиамин, ОФД или тетраметилбензидин, ТМБ), который в ходе реакции образует окрашенное вещество. Интенсивность окраски в лунке определенным образом зависит от количества содержащихся в пробе Ig. После остановки ферментативной реакции проводят фотометрирование лунок. Далее с учетом значений оптической плотности контрольных проб проводят математическую обработку результатов анализа. В общем случае, чем выше оптическая плотность в данной лунке, тем большее количество специфических антител содержалось в соответствующей пробе и, следовательно, выше титр анализируемой сыворотки. При отсутствии в сыворотке исследуемых антител лунки остаются неокрашенными.

Для исследования методом ИФА используется кровь из локтевой вены, полученная натощак. К достоинствам ИФА можно отнести высокая чувствительность, специфичность, воспроизводимость, унифицированность и пригодность для массовых обследований. Возможность инструментальной оценки результатов устраняет фактор субъективности.

В настоящее время для диагностики ВУИ многими странами выпускается большое количество коммерческих иммуноферментных тест-систем.

В таблице 2 представлена характеристика основных методов, применяемых в диагностике ВУИ. Следует иметь в виду, что показатели чувствительности и специфичности серологических методов при использовании для выявления инфекций у новорожденных детей существенно хуже, чем у детей старшего возраста и взрослых, что связано с особенностями иммунного ответа и присутствием в их крови материнских антител.

## **УЗИ ДИАГНОСТИКА**

К инструментальным методам обследования плода, получившим широкое распространение в последние годы, относится ультразвуковое исследование (УЗИ).

**О внутриутробном инфицировании плода свидетельствуют следующие признаки:**

- синдром задержки развития плода;
- аномальное количество околоплодных вод;
- признаки преждевременного или запоздалого созревания плаценты, нарушение ее структуры (варикозное расширение ее сосудов, наличие гиперэхогенных включений, отек плаценты, контрастирование базальной пластины);
- неправильной формы расширения межворсинчатого пространства, не соответствующие центрам котиледонов;
- раннее появление дольчатости плаценты;
- расширение чашечно-лоханочной системы почек плода;
- микро- и гидроцефалия;
- расширение желудочков мозга, повышение эхогенности ткани мозга, кистозные изменения или очаги кальцификации (некроз) в перивентрикулярной зоне мозга, ткани печени;
- асцит, перикардальный или плевральный выпот, гепатомегалия, гипоехогенный кишечник, водянка плода.

## **КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

### ***Цитомегаловирусная инфекция***

#### **Этиология**

***Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ)*** – самая распространенная внутриутробная инфекция и одна из наиболее частых причин невынашивания беременности.

***Цитомегаловирус (ЦМВ)*** представляет собой ДНК-содержащий вирус, относящийся к семейству Herpesviridae. Свое название он получил из-за того, что в гистологических препаратах инфицированных тканей часто обнаруживаются характерные крупные клетки, иногда напоминающие

совиный глаз. ЦМВ инфицирует разнообразные ткани: клетки костного мозга, лимфатических узлов, печени, легких, желудочно-кишечного

Таблица 2. Сравнение основных методов обнаружения возбудителей ВУИ

Метод	Чувствительность	Специфичность	Субъективность оценки	Достоинства	Недостатки
Культуральный	Высокая	Близка к абсолютной	Присутствует	Высокая точность. Выявляет только живые микроорганизмы. Высокая достоверность положительного результата.	Высокая себестоимость, трудоемкость. Доступен лишь для крупных центров. Жесткие требования по забору, транспортировке, хранению материала. Не приемлем на фоне антибиотиков.
Полимеразная цепная реакция (ПЦР)	Близка к абсолютной	Близка к абсолютной	Практически отсутствует	Высокая точность. Высокая достоверность отрицательного результата. Доступность для рутинного применения	Выявляет как живые, так и убитые микроорганизмы – ограничение для контроля излеченности. Опасность ложноположительного результата вследствие контаминации
Иммуноферментный анализ (ИФА): выявление антигенов	Удовлетворительная	Удовлетворительная	Отсутствует	Удовлетворительная точность при невысокой себестоимости. Удобен для массовых исследований	Чувствительность и эффективность различны для разных возбудителей, в связи с чем имеются тест-системы для диагностики

					ограниченного ряда инфекций. Малоэффективен при латентных и хронических инфекциях
Реакция иммуно-флюоресценции (РИФ)	Удовлетворительная	Удовлетворительная	Высокая	Не требует жестких условий по организации лаборатории и дорогого оборудования. Удовлетворительная точность при невысокой себестоимости.	Субъективизм в оценке. Низкая воспроизводимость при межлабораторном контроле.
Цитологический	Низкая	Низкая	Высокая	Дешевизна, быстрота	Субъективизм в оценке. Низкая точность.
Иммуно-ферментный анализ (ИФА): выявление антител	Удовлетворительная	Высокая	Отсутствует	Выявляет наличие инфекции любой локализации. Выявляет как острые, хронические и латентные формы инфекции (IgM, IgG в динамике).	Ретроспективная постановка диагноза (для IgG). Возможен ложноотрицательный результат при иммунодефиците. Иммунологический след – после излеченности IgG длительное время остается положительным.

тракта, гениталий, крови, следствием чего является большое разнообразие клинических проявлений ЦМВИ.

ЦМВ обладает способностью к продолжительному латентному существованию в организме человека. Персистируя в организме, вирус может длительное время выделяться в окружающую среду. При развитии иммунодепрессивных состояний (вследствие интеркуррентных заболеваний, СПИД, назначения кортикостероидов, цитостатиков) ЦМВ может переходить из латентной в клинически выраженные формы. При реактивации вируса происходит его репликация с массивным выделением через слюну, мочу, грудное молоко, сперму, цервикальную слизь, создавая угрозу инфицирования окружающих. Наиболее активно выделение вируса происходит у инфицированных детей. Большая скученность и тесные контакты между детьми, наблюдаемые в детских садах, яслях, приводят к быстрому распространению инфекции среди всего детского коллектива. Кроме того установлена передача ЦМВ половым путем, при переливании крови и трансплантации органов. Наибольшее значение имеет трансплацентарная передача вируса от матери плоду.

### **Эпидемиология**

ЦМВИ широко распространена в человеческой популяции. В зависимости от региона, социально-культурного уровня от 50 до 100 % взрослого населения инфицировано ЦМВ. Инфицированность детей, посещающих детские дошкольные учреждения, составляет 25-80 %. В развивающихся странах к 18 годам инфицируется до 99 % детей. В развитых странах эта цифра составляет 50 %. Чувствительными к инфицированию ЦМВ к своему репродуктивному возрасту остаются около 45 % женщин с высоким социально-экономическим статусом и 15 % — с низким. Наиболее распространенные пути инфицирования взрослых: 1) при контакте с выделениями инфицированных детей, включая воздушно-капельный путь, 2) половой. Ежегодно от 2 до 6 % женщин инфицируются ЦМВ.

### **Патогенез и клиника у взрослых**

В 90 % случаев инфекция у взрослых протекает субклинически в латентной форме, у 10 % инфицированных может отмечаться температура, увеличение и болезненность печени. При этом может наблюдаться повышение числа мононуклеаров (лейкоцитов, моноцитов, лимфобластов), напоминающее картину инфекционного мононуклеоза. В отличие от последнего, при ЦМВИ отсутствует лимфаденопатия, тонзиллит. Генерализованная инфекция у взрослых с поражением легких, печени встречается редко и наблюдается лишь при состоянии иммунодефицита или медикаментозной иммуносупрессии. ЦМВ занимает одно из первых мест среди оппортунистических инфекций, развивающихся на поздних стадиях СПИД. С ЦМВИ связывают до 30 % гепатитов неясной этиологии.

Иммунная система инфицированного на внедрение вируса реагирует выработкой специфических антител. При первичном инфицировании характерна выработка большого количества IgM. По мере развития иммунного ответа титр IgM снижается, но при этом происходит значительный рост титра IgG. В дальнейшем IgG, достигнув максимума, снижается, но, в отличие от IgM, антитела класса IgG к структурным белкам ЦМВ продолжают оставаться в крови в положительных титрах на протяжении всей жизни. Реактивация инфекции приводит к увеличению титра IgG. При этом также имеет место повышение титра IgM, но оно не такое значительное, как при первичном инфицировании.

### **Патогенез и клиника у новорожденных**

По современным данным, 0,5-2,5 % всех новорожденных имеют вирус при рождении и еще 3-5 % всех новорожденных получают его в перинатальный период.

**Врожденная ЦМВИ.** Риск внутриутробного инфицирования и характер поражения плода зависят от наличия антител у матери и срока инфицирования плода. При первичном инфицировании серонегативной беременной риск передачи вируса плоду составляет примерно 50 %. Материнские антитела к ЦМВ не обеспечивают полной защиты плода от ЦМВ, однако у серопозитивных беременных риск трансплацентарного проникновения вируса снижается более чем на порядок и составляет 1,4-2 %. Даже если инфицирование плода все же произошло, ребенок в большинстве случаев рождается без специфической патологии (латентная инфекция). Однако один из десяти таких детей в последующем может страдать от отдаленных последствий ЦМВИ (нарушение слуха, неврологические расстройства).

Манифестная форма имеет место примерно у 10 % детей, внутриутробно инфицированных ЦМВ. Заболевание протекает в виде генерализованной инфекции и характеризуется желтухой, увеличением печени и селезенки, геморрагическим синдромом. При этом отмечается уменьшение числа тромбоцитов, прогрессирующая анемия, увеличение числа ретикулоцитов. Интенсивность желтухи нарастает в течение первых двух недель и затем медленно, иногда волнообразно, снижается на протяжении 2-6 месяцев. Тяжелые неврологические осложнения встречаются только при первичной ЦМВИ у матери. Очаги энцефалита чаще располагаются в периваскулярных зонах больших полушарий. Здесь могут возникать участки некроза с последующим образованием кальцинатов. Последствием внутриутробного энцефалита могут быть микроцефалия, гидроцефалия и др. Изменения центральной нервной системы часто сочетаются с поражением глаз (хориоретиниты, катаракта, атрофия зрительного нерва). Очень часто при врожденной цитомегалии наблюдаются пневмонии и поражения почек. Смертность среди новорожденных с клиническими проявлениями инфекции достигает 30 %, а более чем у 90 % выживших отмечаются неврологические последствия, включая потерю слуха,

умственную отсталость и патологию зрения. После клинического выздоровления дети могут выделять ЦМВ в течение многих лет.

**Перинатальная цитомегаловирусная инфекция** приобретается в результате контакта ребенка с инфицированными цервикальными выделениями, грудным молоком или при введении препаратов крови, содержащих ЦМВ. В отличие от врожденной ЦМВИ признаки инфекции развиваются спустя 2 и более недель после родов. Риск и тяжесть перинатальной ЦМВИ во многом определяются наличием у новорожденного материнских специфических IgG, обладающих защитным действием. Контактировавшие новорожденные, имеющие антитела против ЦМВ, либо не инфицируются, либо симптомы инфекции отсутствуют (латентная инфекция). В противоположность этому у недоношенных новорожденных с отсутствием антител к ЦМВ контакт с вирусом почти всегда приводит к развитию тяжелых клинических форм заболевания. При приобретенной ЦМВИ у более старших детей энцефалит почти не встречается.

### Диагностика

**Лабораторная диагностика ЦМВ включает:** цитоскопию – выявление гигантских клеток; выделение вируса в культуре; обнаружение вирусной ДНК; определение специфических антител. В настоящее время наиболее точным и чувствительным методом определения антител является твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА), обеспечивающий определение как IgG, так и IgM. Определение IgG в динамике может дать наиболее убедительное и строгое доказательство первичного инфицирования беременной. Критерием этого является вираж ЦМВ-специфичного IgG от серонегативного к серопозитивному значению. Указанием на впервые приобретенную инфекцию также могут служить четырехкратное и более повышение уровня ЦМВ-специфичных IgG при сравнении образцов, взятых в острой фазе заболевания и в период выздоровления, а также наличие высокого титра ЦМВ-специфичных IgM. Текущая вирусемия у инфицированных может быть установлена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), либо другим прямым методом. У новорожденных эти методы являются основными для выявления внутриутробного и постнатального инфицирования. Диагноз врожденной ЦМВ-инфекции можно считать установленным, если в течение первых двух недель жизни ребенка удастся выделить вирус из мочи, слюны или другого биологического материала. После двух недель жизни положительные результаты культурального метода и ПЦР-анализа могут отражать как врожденную, так и перинатальную инфекцию.

Особенности УЗИ при обследовании плода: микро- и гидроцефалия, кистозные изменения или очаги кальцификации (некроз) в перивентрикулярной зоне мозга, ткани печени, плаценты; задержка роста

плода, маловодие, асцит у плода, перикардиальный или плевральный выпот, гипозохогенный кишечник, водянка плода.

### **Группы лиц, подлежащие обследованию на ЦМВИ**

- **Женщины, планирующие беременность, а также беременные с целью выявления группы риска.** Группа риска — это женщины, не инфицированные ЦМВ и не имеющие к нему антител (серонегативные). Для выявления группы риска проводится определение уровня специфического IgG в сыворотке крови. При отрицательном результате женщина относится к группе риска. Если в последние 2 месяца у женщины отмечалась температура, болезненность в области печени, или выявлен высокий титр IgG (1:800 и выше), то желательно также определить уровень IgM. При положительном титре IgM рекомендуется отложить дату зачатия на 2-3 месяца. Всем обследуемым, у которых не выявляется положительный титр IgM, может быть рекомендовано зачатие.
- **Беременные из группы риска.** На протяжении беременности рекомендуется 1 раз в три месяца определять уровень специфических IgM и IgG у беременных из группы риска.
- **Беременные с признаками острой ЦМВИ.** При обращении беременной с признаками острой ЦМВИ (повышение температуры, увеличение размеров печени, ее болезненность, пневмония) необходимо установить, определяли ли у обследуемой ранее антитела к ЦМВ. Если у беременной ранее имелись специфические IgG, то риск развития острой ЦМВИ у плода невелик. В этом случае достаточно провести УЗИ плода. Если известно, что беременная относилась к группе риска, либо беременная ранее не обследовалась на наличие специфических антител, необходимо определить уровень IgG и IgM. Интерпретация результатов и действия врача представлены в таблице 4.
- **Новорожденные с признаками врожденной ЦМВИ.** При подозрении у новорожденного ЦМВИ наиболее информативным исследованием является определение ДНК ЦМВ в биологических жидкостях новорожденного (слюна, моча) методом ПЦР. В качестве дополнительного исследования можно использовать определение уровня специфического IgM в сыворотке крови. Однако следует учитывать, что отсутствие анти-ЦМВ-IgM в крови новорожденного еще не свидетельствует об отсутствии инфицирования. В тех случаях, когда ребенок рождается с латентной инфекцией, и вирусемия отсутствует (ПЦР дает отрицательный результат), определение IgG в возрасте 6 месяцев и старше может быть единственным средством установления диагноза ЦМВИ. У неинфицированных детей уровень специфического IgG снижается до неопределяемых величин, в то время как у детей с ВУИ титр анти-ЦМВ-IgG не падает или даже увеличивается.

### **Рекомендации по ведению беременных и женщин, планирующих беременность**

- Беременные из группы риска (серонегативные) должны соблюдать определенные предосторожности, чтобы ограничить контакт с потенциальными источниками возбудителя. Если женщина в связи со своими профессиональными обязанностями вынуждена контактировать с детьми (воспитатель, нянечка, медсестра в детских дошкольных или медицинских учреждениях) ей должны быть даны рекомендации на срок беременности прервать или сменить работу. Беременные группы риска должны быть предупреждены о возможности инфицирования при незащищенных половых контактах, через слюну при поцелуях.
- В случае доказанного первичного инфицирования беременной ЦМВ в I триместре рекомендуется прерывание беременности. При угрозе выкидыша не следует стараться сохранить беременность. Если первичное инфицирование беременной произошло во II триместре, необходимо провести дополнительное обследование плода: УЗИ, выявление ЦМВ в амниотической жидкости (амниоцентез + ПЦР; кордоцентез + определение IgM методом ИФА). При доказанном инфицировании плода – рекомендовать прерывание беременности. Исследуется эффективность применения для лечения беременных и новорожденных с ЦМВИ ганцикловира и препаратов специфических иммуноглобулинов.
- При первичном инфицировании в III триместре, а также в случае реактивации ранее существующей инфекции рекомендуется наблюдение.
- В случае трансфузионной терапии новорожденных, рожденных серонегативными матерями, должны использоваться препараты крови, проверенные на отсутствие ЦМВ.

**Таблица 4. Интерпретация результатов серологического исследования на ЦМВ и действия врача**

Уровень IgG	Уровень IgM	Интерпретация	Действия
отрицательный	отрицательный	беременная серонегативна, инфицирования нет, либо иммуносупрессия	Необходимо исключить ВИЧ-инфекцию, медикаментозную иммуносупрессию, искать другие причины недомогания
отрицательный	положительный	возможна начальная стадия инфекции. При невысоком титре IgM (1:100) требуется повторное	В случае высокого титра IgM (1:200 и выше), либо сероконверсии IgG делается заключение о недавнем

		определение IgM и IgG через 1-2 недели.	первичном инфицировании ЦМВИ.
положительный	отрицательный или положительный <1:200	Большая вероятность хронической или латентной инфекции	Риск острой ЦМВИ для плода не высок. Дополнительно провести УЗИ плода.
положительный	положительный в титре 1:200 и выше.	Большая вероятность недавнего первичного инфицирования, при невысоком титре IgG назначается повторное определение IgM и IgG через 1-2 недели.	В случае четырехкратного увеличения титра IgG делается заключение о недавнем первичном инфицировании. Дополнительно провести УЗИ плода, в случае выявления поражения головного мозга — исследование ДНК ЦМВ в амниотической жидкости.

## ПРОСТОЙ ГЕРПЕС

### Этиология

Возбудителем герпеса являются вирусы простого герпеса I и II типа (ВПГ-1, ВПГ-2).

### Эпидемиология

ВПГ-1 имеет более высокую распространенность. Инфицированность населения зависит от социально-экономических условий и составляет в Европе 50-80 %, в странах Азии — 90-100 %. ВПГ-1 чаще поражает кожу лица, губы, ротовую полость, роговицу глаза и реже область гениталий. Инфицирование ВПГ-1 происходит главным образом в детском и юношеском возрасте воздушно-капельным или контактным путем.

ВПГ-2 встречается реже (в Европе вирусоносительство составляет от 10 до 20 %). ВПГ-2 обычно поражает область половых органов (генитальный

герпес) и передается половым путем. Распространенность ВПГ-2 в определенной этнической группе зависит от норм сексуального поведения, в частности, от количества половых партнеров.

Как фактор внутриутробного инфицирования наибольшее значение имеет генитальный герпес. В последние годы наблюдается значительный рост заболеваемости этой формой герпеса. Так, с начала 70-х годов количество больных генитальным герпесом в таких странах, как Англия и Франция, увеличилось десятикратно. Официальная статистика по заболеваемости генитальным герпесом в нашей стране не ведется, но многие врачи отмечают увеличение частоты этой патологии. В качестве инфекционного агента при генитальном герпесе чаще обнаруживается ВПГ-2 (примерно 80 %), и реже ВПГ-1 (20 %).

### **Патогенез и клиника у взрослых**

Попав в организм человека через слизистые оболочки или дефекты кожных покровов, вирус герпеса проникает внутрь клеток, где происходит его размножение. Вирус герпеса обладает наибольшим тропизмом в отношении эпителиальных и нервных клеток. Внедрившись в организм, вирус герпеса остается там пожизненно. Возможно повторное инфицирование другим типом или другой линией вируса. Клинические проявления инфекции в значительной степени обусловлены состоянием иммунной системы. У 90 % людей инфицирование вирусом герпеса не дает никаких симптомов заболевания. У 9 % людей может иметь место незначительное недомогание, и только у 1 % инфицированных развивается клиническая картина герпеса. Чаще всего встречается локализованная герпетическая инфекция с поражением кожи или слизистых оболочек. Вначале на месте высыпания появляется жжение, зуд, напряжение. Через некоторое время появляется сыпь, состоящая из мелких пузырьков, заполненных прозрачным содержимым. Пузырьки в дальнейшем вскрываются, образуя мелкие эрозии, затем подсыхают и превращаются в корочки, которые вскоре отпадают. Весь цикл развития заболевания обычно проходит за 1-2 недели. Более сложными для диагностики являются герпетические уретриты, циститы, проктиты, а также поражения органов малого таза. Стресс, ультрафиолетовое облучение, менструация, лихорадка, беременность, инфекции, терапия иммунодепрессантами и другие факторы способствуют активации вируса, вызывая новый рецидив заболевания. В среднем в год возникает пять рецидивов. При рецидивах герпес поражает одни и те же участки.

Герпетические поражения гениталий благоприятствуют заражению ВИЧ-инфекцией. Герпетический цервицит может провоцировать развитие рака шейки матки.

### **Патогенез и клиника у новорожденных**

**Неонатальный герпес** встречается с частотой 20-40 случаев на 100 000 новорожденных. Клинические формы неонатального герпеса представлены в таблице 5.

**Таблица 5. Клинические формы неонатального герпеса.**

Клинические формы	Частота выявления, %
Локальная с поражением кожи и слизистых	45
Локальная с поражением ЦНС (энцефалиты)	35
Диссеминированная	25

Среди локализованных форм встречается герпетическое поражение кожи или глаз. Генерализованная инфекция проявляется признаками, характерными для сепсиса. Изолированное поражение ЦНС (герпетический менингоэнцефалит) может протекать с лихорадкой, вялостью, плохим аппетитом, гипогликемией, ДВС-синдромом или синдромом повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, за которым следуют плохо купирующиеся фокальные или генерализованные судороги. Важным доказательством заболевания являются типичные везикулезные элементы, выявляемые при осмотре кожи и слизистых ротовой полости.

Бессимптомное течение инфекции встречается редко. Тяжелые формы инфекции (диссеминированная и поражение ЦНС составляют больше половины регистрируемых герпетических поражений новорожденных). Соотношение ВПГ-2 и ВПГ-1 у инфицированных новорожденных примерно такое же, как и при генитальном герпесе у взрослых (80 % и 20 %, соответственно). Новорожденные, инфицированные ВПГ-1, имеют лучший прогноз, чем инфицированные ВПГ-2. Частота ВПГ-1 выше у представителей более обеспеченных социальных слоев.

**Трансплацентарное заражение**, приводящее к самопроизвольному прерыванию беременности или врожденным порокам развития, встречается редко. Наиболее частый источник инфекции герпеса у новорожденных — родовой канал матери. При прохождении родовых путей вирус попадает на слизистые ребенка и проникает через повреждения на коже. Однако ВПГ не всегда передается от матери. Дополнительным источником инфекции новорожденных может быть медицинский персонал. Определенную роль в защите новорожденного от вторгшегося вируса играют специфические материнские антитела (иммуноглобулины класса IgG), проникающие в кровь плода трансплацентарно. Риск развития неонатального герпеса во многом зависит от того, когда произошло инфицирование матери. Наихудший

прогноз имеют новорожденные, матери которых к началу беременности не имели противогерпетических антител и впервые заразились генитальным герпесом во время беременности. Риск инфицирования плода в подобной ситуации составляет около 70 % (таблица 6). Опасность заражения новорожденного повышается в том случае, если к моменту родов у женщины происходит обострение генитального герпеса. Но даже генитальный герпес без клинических проявлений несет риск интранатального инфицирования. Причем за счет того, что подобная ситуация является наиболее распространенной, большинство инфицирований новорожденных неонатальным герпесом (~70 %) происходит именно таким образом. Новорожденные у матерей с высокими титрами антител обычно переносят инфекцию в легкой форме.

**Таблица 6. Распространенность и риск интранатального инфицирования при различном характере инфекции у матери.**

Характер инфекции у матери	Риск интранатального инфицирования	Распространенность среди матерей с инфицированными новорожденными
Первичная инфекция генитального герпеса в III триместре беременности	~70 %	Редко
Рецидив генитального герпеса (за несколько дней до родов)	2-5 %	Относительно редко
Генитальный герпес в анамнезе у беременной или ее партнера	0,1 %	Относительно часто
Генитальный герпес без клинических проявлений	0,01 %	Часто (~70 % случаев неонатального герпеса)

### Диагностика

Доказательством текущей инфекции является обнаружение ВПГ в соскобах стенки везикул, поврежденных участков кожи и слизистых с помощью ПЦР или другого прямого метода.

Иммуноглобулины класса IgM определяются на 4–6 день после инфицирования и достигают максимального значения на 15–20 сутки. С 10–14 дня начинается продукция специфических IgG. IgG сохраняются в организме человека в течение всей жизни (серопозитивность).

Диагностическое значение при первичной инфекции имеет выявление IgM и/или четырехкратное увеличение титров специфических IgG в парных сыворотках крови, полученных от больной с интервалом в 10–12 дней. Рецидивирующий герпес обычно протекает на фоне высоких показателей IgG, свидетельствующих о постоянной антигенной стимуляции организма больной. Появление IgM у такой пациентки говорит об обострении болезни. Низкие титры противогерпетических IgG не доказывают отсутствие активной герпетической инфекции. Выявление же титров IgG выше средних является показанием к дополнительному обследованию пациентки с целью подтверждения или исключения диагноза ВПГ-инфекции.

#### **Группы лиц, подлежащие обследованию на ВПГ**

• **Женщины, планирующие беременность, а также беременные с целью выявления группы риска.** Группу риска составляют женщины, не инфицированные ВПГ и не имеющие к нему антител (серонегативные). Именно эта группа женщин должна находиться под пристальным вниманием акушеров-гинекологов, так как инфицирование серонегативной женщины во время беременности приводит к максимальному риску заражения новорожденного. Женщины группы риска должны получить рекомендации во время беременности избегать незащищенных контактов с половыми партнерами, которые должны рассматриваться как потенциальные носители ВПГ. Лабораторное исследование заключается в определении противогерпетических IgG (желательно отдельно к ВПГ-1 и ВПГ-2) в сыворотке крови. При отсутствии специфических IgG женщина относится к группе риска. Если обследование проводится на стадии планирования беременности, то желательно также определить уровень IgM. При положительном титре IgM (активная стадия ВПГ-инфекции) рекомендуется отложить дату зачатия и, если имеются показания, провести курс противовирусной терапии.

• **Беременные группы риска при подозрении на инфицирование вирусом герпеса.** В случае обнаружения женщиной, относящейся к группе риска, в области гениталий отдельных пузырьков, сыпи или появления зуда, жжения, она должна немедленно обратиться к гинекологу. При подозрении на инфекцию ВПГ беременная должна быть направлена на проведение лабораторного исследования на ВПГ (анализ соскоба методом ПЦР, исследование крови на противогерпетические IgM и IgG

методом ИФА). В случае положительных анализов беременная должна находиться под наблюдением. Перед родами необходимо убедиться, не произошло ли обострение инфекции (исследование цервикального мазка методом ПЦР). В случае выделения вируса ставится вопрос о родоразрешении путем кесарева сечения. Прерывание беременности при первичной герпетической инфекции у матери не показано, так как инфицирование ребенка ВПГ происходит главным образом во время родов — интранатально.

• **Беременные группы риска перед родами.** Поскольку ВПГ-инфекция может протекать субклинически, женщины группы риска перед родами должны быть обследованы на наличие ВПГ в родовых путях (исследование соскоба методом ПЦР). В случае положительных результатов анализов ставится вопрос о родоразрешении путем кесарева сечения.

• **Беременные с признаками генитального герпеса, а также женщины, половые партнеры которых имеют признаки генитального герпеса, перед родами.** Незадолго перед родами необходимо выяснить, инфицированы ли родовые пути ВПГ (исследование соскоба методом ПЦР). В случае положительных результатов анализов ставится вопрос о родоразрешении путем кесарева сечения.

• **Женщины с цервицитами, уретритами, циститами, проктитами, не поддающимися лечению антибактериальными препаратами.** Анализу методом ПЦР подвергается соскоб с пораженной области, или моча в случае цистита или уретрита. Дополнительным исследованием может быть определение специфического IgM в сыворотке крови.

• **Новорожденные с признаками неонатального герпеса** (исследование соскоба с пораженных участков, спинномозговой жидкости при признаках поражения ЦНС, крови при диссеминированной форме методом ПЦР). Из серологических методов может быть использовано определение специфического IgM, однако отрицательный результат данного анализа не служит доказательством отсутствия инфекции ВПГ у новорожденного. При возникновении у новорожденного генерализованной инфекции неясной этиологии, при которой не удается добиться эффекта от целенаправленной антибактериальной терапии, необходимо проводить дифференциальный диагноз между сепсисом и генерализованной герпетической инфекцией.

### **Лечение генитального герпеса вне беременности**

*I этап – лечение острого периода или рецидива.*

Противовирусные препараты:

- ацикловир 400 мгх5 раз в сутки 10-14 дней; внутривенно 500 мгх3 раза в сутки 10 дней;
- валацикловир по 500 мгх2 раза в сутки 10 дней;
- фалецикловир (фалевир) по 500 мг или 750 мгх 3 раза в сутки 7-14 дней

или внутривенно каждые 8 часов 7-8 дней.  
 Природные антиоксиданты: витамин «Е» «С» 14 дней.  
 Ингибиторы простагландинов: индометацин 10-14 дней.  
 Иммуномодуляторы (при иммунодефицитном синдроме) – циклоферон.  
 Специфические ингибиторы ДНКазы:  
 • мазь бонафтона 0,5%; 0,1% аппликации;  
 • оксолин 1%; 2% мазьх3 раза в день до полного выздоровления.

## **II этап – назначаются средства иммунозаместительной терапии - 2 группы препаратов**

1 группа: специфический иммуноглобулин:  
 • человеческий иммуноглобулин по 0,2 на переднюю поверхность предплечья, повторно через 3 дня N5, повторный курс через 3 недели;  
 • цитатекс 0,1 внутримышечно; внутривожно с интервалом в 2-3 недели.  
 2 группа: препараты интерферонового ряда и их индукторы:  
 • интерферон 1 раз в день с интервалом 2-3 дня внутримышечно, внутривенно N5; отдых 3 недели, повторный курс через 3-6 мес.;  
 • роферон;  
 • циклоферон;  
 • виферон.

**III этап.** Специфическая профилактика рецидивов генитального герпеса с использованием герпетических вакцин.  
 Инактивированная сухая моновалентная герпетическая вакцина 0,2 мл подкожно с интервалом в 4 дня N5: Основной курс 2 цикла, с интервалом 10 дней.

**IV этап.** Диспансерное наблюдение и реабилитация на учете у врача-гинеколога.

Наблюдение первый год - 1 раз в 3 мес.; второй год – 1 раз в 6 мес.  
 Вирусологическое обследование. Коррекция иммунологических нарушений.

При герпетической инфекции рекомендовано провести плазмаферез 3-4 процедуры с внутривенным лазерным облучением крови. Затем после контрольного обследования планировать беременность.

## **Краснуха**

### **Эпидемиология**

Краснуха распространяется воздушно-капельным путем. Инкубационный период составляет 2—3 недели. Заразившийся начинает выделять вирус из носоглотки за 7 дней до появления сыпи, и выделение продолжается еще 7—10 дней после ее исчезновения. Краснуха в 30—50 % случаев протекает в бессимптомной форме, что является важным фактором распространения инфекции. При врожденной краснухе, развивается хроническая (персистирующая) инфекция и ребенок может распространять вирус в течение длительного (до 3 лет) времени после рождения.

Заболееваемость краснухой проявляется в основном в виде вспышек в отдельных коллективах, но также возможны эпидемические всплески инфекции. По различным данным, от 15 до 25 % населения в возрасте 20 лет не имеет иммунитета к краснухе. В последнее десятилетие резко сократилось количество детей, посещающих детские сады и ясли. Следствием этого является снижение прослойки серопозитивных лиц среди девочек-подростков, приближающихся к фертильному возрасту, что при отсутствии массовой вакцинации может повлечь за собой рост заболеваемости беременных и вероятность рождения детей с синдромом врожденной краснухи.

### **Патогенез и клиника у взрослых**

Заражение взрослых чаще всего происходит от инфицированных детей младшего возраста, являющихся резервуаром инфекции. У взрослых краснуха может протекать как в бессимптомной форме (до 50 % случаев), так и в виде клинически выраженного заболевания. Продромальный период часто сопровождается недомоганием, ознобом, болями в мышцах, конъюнктивитом со слезотечением, насморком, болезненным увеличением лимфоузлов. Температурная реакция выражена слабо — редко выше 38°C, длительность реакции — 1—3 дня. Сыпь при типичной краснухе розеолезная или пятнисто-папулезная, элементы ее размером 2-5 мм, иногда на лице появляются сливные элементы. В отличие от кори сыпь при краснухе распространяется быстро, обычно в течение одного дня. Элементов больше на разгибательных поверхностях конечностей, спине, ягодицах, не поражаются ладони и подошвы. Почти одновременно с распространением сыпь начинает угасать, полностью исчезая за 1—3 дня и не оставляя после себя ни пигментации, ни шелушения. Поражения слизистых при краснухе, в отличие от кори, незначительное, отмечается гиперемия конъюнктивы без светобоязни, катаральные явления — насморк, кашель, выражены слабо. Общие нарушения — головная боль, анорексия — наблюдаются нечасто. У взрослых, чаще у женщин и девочек-подростков, краснуха нередко сопровождается артралгиями. Локализация — пястно-фаланговые и межфаланговые суставы, реже коленные и локтевые. В большинстве своем артралгия исчезает в течение 1—2 недель без остаточных изменений. К редким осложнениям относится тромбоцитопеническая пурпура. Перенесенное заболевание оставляет стойкий стерильный иммунитет (20 лет и более).

### **Патогенез и клиника у новорожденных**

Инфекция плода возникает у женщин, впервые заболевших краснухой во время беременности. Риск поражения плода вирусом краснухи зависит от срока беременности, на котором произошло инфицирования матери (табл. 7).

**Таблица 7. Риск инфицирования плода вирусом краснухи в зависимости от срока беременности, на котором произошло инфицирование матери.**

Срок беременности (нед.)	Риск инфицирование плода (%)
< 11	90
11-12	30
13-14	20
15-16	10
> 16	5

Наивысший риск пороков развития наблюдается при инфицировании плода до 11 недель гестации. Если беременность не заканчивается самопроизвольным выкидышем, развиваются множественные пороки сердца, поражения глаз (глаукома, катаракты, хориоретинит), порок развития органа слуха (поражение слухового нерва), пороки развития ЦНС, костно-суставной системы. При инфицировании на более поздних сроках чаще всего поражается орган слуха. После 16 недель гестации риск инфицирования уменьшается, но инфекция в эти сроки может привести к развитию хронического заболевания с нарушением функции печени, анемией, тромбоцитопенией, поражением ЦНС, иммунодефицитом, дисплазией зубов. Параллельно поражается плацента (воспаление ворсинок и васкулит), что нарушает питание плода.

### **Диагностика**

Наиболее широкое применение в лабораторной диагностике краснухи нашли серологические методы. Иммунологическим маркером первичной инфекции, протекающей как в манифестной, так и в инapparантной формах является IgM к вирусу краснухи. IgM появляется в первые дни заболевания, достигает максимального уровня на 2—3 неделе и исчезает через 1-2 месяца. IgG выявляются на 2-3 дня позже, чем вирусспецифические IgM, нарастают до максимума к месяцу от начала заболевания и персистируют в течение всей жизни.

У зараженного плода вирусспецифические IgM начинают вырабатываться с 16-24 недель. В отличие от взрослых, при врожденном инфицировании IgM могут персистировать в течение длительного времени (до года и дольше). Наряду с этим, у ребенка с врожденной краснухой в течение первого года жизни начинают продуцироваться специфические IgG (до 6 месячного возраста циркулируют материнские IgG). С целью ранней диагностики внутриутробного заражения, для серологического анализа может быть использована кровь из пуповины, полученная путем кордоцентеза. Вирус краснухи может быть выделен из околоплодных вод,

ворсинок хориона, полученных от зараженных беременных женщин путем трансабдоминального амниоцентеза. Этот же материал используется для выявления РНК вируса краснухи методом ПЦР. У детей с врожденной краснухой в возрасте до 1 месяца частота выделения вируса из отделяемого носоглотки, конъюнктивы, а также кишечника, мочи и спинномозговой жидкости составляет 84 %, к концу 1 года жизни — до 11 %.

В диагностике постнатальной краснухи широко используются методы, направленные на выявление сероконверсии, нарастания титров специфических антител или же определение ранних IgM.

### Группы лиц, подлежащие обследованию на краснуху

- **Женщины, планирующие беременность, а также беременные с целью выявления группы риска.** Если женщина ранее не болела краснухой, или она не может сказать, болела она краснухой или нет, необходимо исследовать уровень специфического IgG. В случае положительного результата риск инфицирования плода отсутствует. В случае отрицательного результата рекомендуется проведение вакцинации. При этом планируемую беременность необходимо отложить на три месяца.
- **Беременные с подозрением на инфицирование вирусом краснухи.** Необходимо определение специфических IgM и IgG. Интерпретация результатов и действия врача даны в таблице 8.

**Таблица 8. Интерпретация результатов серологического исследования и действия врача**

Уровень IgG	Уровень IgM	Интерпретация	Действия
Отрицательный	Отрицательный	Инфицирования нет	Вслучае положительного титра IgM, сероконверсии или четырехкратного увеличения титра IgG между парными сыворотками делается заключение о недавнем инфицировании беременной. Инфицирование плода может быть
Отрицательный	Положительный	Возможна начальная стадия инфекции. При невысоком титре IgM (1:100) требуется повторное определение IgM и IgG через 1-2 недели.	
Положительный	Отрицательный	Большая вероятность ранее	

		перенесенной инфекции. Требуется повторное определение IgG через 1-2 недели.	подтверждено обнаружением IgM в крови из пуповины на сроке гестации >16 недель
Положительный	Положительный	Большая вероятность свежей инфекции, при невысоком титре IgM (1:100) требуется повторное определение IgM и IgG через 1-2 недели.	

• **Обследование новорожденного с признаками врожденной краснухи.**

При подозрении у новорожденного внутриутробного инфицирования вирусом краснухи необходимо исследовать уровень IgM в сыворотке крови новорожденного. Положительный результат анализа свидетельствует об острой инфекции. Диагноз может быть подтвержден, если в крови матери также выявляется положительный титр 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. При наличии инфицирования уровень IgG в первые месяцы жизни новорожденного растет. 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.

***Рекомендации по ведению беременных и женщин, планирующих беременность***

- Женщин, ранее не болевших краснухой, не получавших прививки против краснухи и следовательно не имеющих антител к вирусу краснухи, рекомендуется вакцинировать до предполагаемой беременности. Вакцинация должна быть выполнена за 3 месяца до наступления беременности.
- Беременная женщина, особенно относящаяся к группе риска, должна избегать любого контакта с больным экзантемной инфекцией.
- Констатация инфицирования беременной на ранней стадии (до 16

- недели) является абсолютным показанием для прерывания беременности.
- Если инфицирование произошло на более поздних сроках, целесообразно провести исследование IgM пупочной крови (кордоцентез), вирусологическое или ПЦР-исследование амниотической жидкости или биоптата хориона (амниоцентез). При подтвержденном заражении плода прерывание беременности желательно.
  - Для женщин, отказавшихся прервать беременность на сроке >16 недель, мерой профилактики инфекции у плода может быть введение специфического IgG.
  - Стойкое обнаружение краснушных антител класса IgG, при отрицательных результатах на антитела класса IgM, указывает на перенесенную ранее инфекцию у матери и *не может трактоваться* как показатель для прерывания беременности.

### ***Токсоплазмоз***

***Токсоплазмоз*** — протозойное заболевание, возбудителем которого является облигатный внутриклеточный паразит *Toxoplasma gondii* (тип Sporozoa, класс Coccidea). Жизненный цикл *T. gondii* проходит с участием окончательного и промежуточного хозяев. Окончательным хозяином служат представители семейства кошачьих, а промежуточным — многие виды млекопитающих и птиц.

С фекалиями кошек ооцисты токсоплазм выделяются во внешнюю среду, где превращаются в инвазионные спороцисты. При попадании в тонкую кишку человека (или другого промежуточного хозяина) под влиянием протеолитических ферментов эксцистированные спорозоиты активно проникают в эпителиальные клетки слизистой оболочки и начинают быстро размножаться. Образующиеся трофозоиты по лимфатическим и кровеносным сосудам разносятся по всему организму с последующим размножением в клетках различных тканей и внеклеточно. По мере развития иммунитета заболевание переходит в хроническую форму. Размножение паразитов значительно замедляется. Они образуют истинные, долго существующие цисты, заполненные тысячами тесно прилегающих друг к другу бразидиоцитов. Наиболее часто цисты локализуются в головном мозге, мышцах, органе зрения. Размеры цист колеблются в среднем от 25 до 150 мкм и более. За счет плотной оболочки цисты очень устойчивы к химиопрепаратам. Применяемые для лечения токсоплазмоза средства действуют лишь на пролиферативные формы.

организме цисты могут сохраняться десятки лет, обуславливая хроническое или латентное течение инфекции. Употребление в пищу не достаточно термически обработанного мяса животных (баранина, говядина и др.), пораженного цистами токсоплазм, также приводит к инфицированию.

Инфицирование токсоплазмами вызывает развитие эффективной иммунной защиты, благодаря чему инфекция обычно имеет латентное течение.

### **Эпидемиология**

Инфекция распространена повсеместно. Антитела к токсоплазме имеют 10 % детей в возрасте до 10 лет и более 50 % взрослых в возрасте свыше 40 лет. Больной человек не выделяет возбудителя в окружающую среду и опасности для окружающих не представляет. Половым путем токсоплазмоз не передается

### **Патогенез и клиника у взрослых**

В подавляющем большинстве случаев токсоплазмоз протекает в латентной или хронической форме. Латентная форма токсоплазмоза характеризуется бессимптомным течением. Выявить инфицирование можно только лабораторными методами. При хроническом токсоплазмозе характерны длительный субфебрилитет, генерализованная лимфаденопатия; может отмечаться общая слабость, ухудшение аппетита, нарушение сна, головные боли, боли в мышцах, суставах. В отдельных случаях у взрослых могут встречаться изменения зрения: «туман», боль, светобоязнь, на глазном дне — точечные желто-белые высыпания (местный некротизирующий хориоретинит). У 0,2-0,3 % больных приобретенный токсоплазмоз проходит в острой форме. В клинической картине на первый план могут выступать энцефалитические или тифоподобные проявления. В первом случае характерны признаки поражения нервной системы (энцефалит, менингоэнцефалит, энцефаломиелит). Отмечаются высокая лихорадка, сильная головная боль, судороги, рвота, галлюцинации, моноплегии, гемиплегии, параличи черепных нервов, менингеальные симптомы. В случае выздоровления могут остаться стойкие резидуальные явления со стороны центральной нервной системы. Тифоподобная форма характеризуется острым началом, лихорадкой, появлением макулопапулезной сыпи по всему телу (на 4—7-й день болезни), увеличением печени и селезенки. Протекает тяжело, нередко заканчивается летально.

В патогенезе хронического и рецидивирующего токсоплазмоза большую роль играют вторичный иммунодефицит и аутоиммунный процесс с развитием аутоагрессивного синдрома. Последние могут стать одной из причин невынашивания беременности.

Хроническая и латентная форма инфекции может активироваться у больных с иммуносупрессией, вызванной химиотерапией, органной трансплантацией, ВИЧ-инфекцией и различными вирусными и онкологическими заболеваниями. Так, токсоплазмоз ЦНС занимает 2-3 место среди оппортунистических инфекций у больных СПИДом. За время беременности около 1 % женщин инфицируется токсоплазмами. Инфицирование, как правило, носит бессимптомный характер. При

первичном инфицировании беременной примерно в 1/3 случаев наступает инфицирование плода. Риск инфицирования плода растет с ростом срока беременности, в котором произошло заражение беременной: для I триместра — 15 %, для II триместра — 30 %, для III триместра — 60 %.

**Инфекция не представляет опасности для плода в следующих случаях:**

- если заражение женщины произошло более чем за 3 месяца до беременности;
- если первый ребенок родился с врожденным токсоплазмозом;
- если будущая мать больна хроническим манифестным токсоплазмозом.

В тех редких случаях, когда латентная форма токсоплазмоза, заражение которым произошло еще до беременности, переходит в манифестную во время беременности с угрозой невынашивания, обычно назначается сохраняющая терапия. Применение антибиотиков и химиопрепаратов спорно. Проводить профилактику врожденного токсоплазмоза в этом случае не нужно.

Имеются данные о более высокой частоте невынашивания беременности у женщин с хронической формой токсоплазмоза. Поскольку в патогенезе хронического токсоплазмоза большую роль играют как аутоиммунный процесс с развитием аутоагрессивного синдрома, так и вторичный иммунодефицит.

Обнаружение антител к токсоплазмам и даже доказанное заражение в период беременности не всеми специалистами рассматривается как основание для искусственного прерывания беременности. Правильное лечение снижает возможность развития болезни в 2 раза. Хотя аборт в этой ситуации может быть выполнен по желанию женщины.

**Патогенез и клиника у новорожденных**

Инфекция в первые три месяца беременности, как правило, приводит к спонтанным абортам. Заражение в более поздние сроки — к рождению ребенка с врожденной формой токсоплазмоза, характеризующейся физической и умственной неполноценностью (энцефалиты с различными органическими поражениями III, IV, VI, VII пар черепно-мозговых нервов, вялые параличи и парезы, нейрохориоретинит с формированием в последующем слепоты). При заражении плода в конце беременности или во время родов у новорожденного возможно развитие острого токсоплазмоза. При этом отмечается общеинтоксикационный синдром, проявляющийся высокой лихорадкой, возбудимостью, генерализованной лимфоаденопатией, анорексией, различными сыпями, в том числе геморрагическими (за счет поражения сосудов), гепатолиенальным синдромом (тяжелый врожденный паренхиматозный гепатит с печеночно-клеточной недостаточностью), поражение сердечно-сосудистой системы (очаговые или диффузные миокардиты). Заболевание может прогрессировать и заканчиваться гибелью ребенка в первые недели жизни

или перейти в хроническую форму, характеризующуюся задержкой развития ребенка, прежде всего психического с возможным развитием хориоретинита.

Однако в большинстве случаев (~60 %) ребенок, инфицированный в утробе матери, рождается без выраженных клинических симптомов. При этом имеются лишь серологические признаки заболевания (наличие специфических IgG, IgM), однако позднее могут развиваться манифестации хориоретинита (22 %) и нейрологических дефектов (кальцификаты ткани мозга (11 %), гидроцефалия).

### **Диагностика токсоплазмоза**

В настоящее время для диагностики токсоплазменной инфекции широкое распространение получило выявление специфических антител методом ИФА. При первичном инфицировании IgM появляется спустя 1-2 недели от момента инфицирования и определяется в течение нескольких недель, IgG появляется в крови через 1-2 месяца после инфицирования и его уровень в низких титрах держится многие годы. Рецидив заболевания при хронической или латентной инфекции, как правило, не дает значительного повышения титра IgM, организм сразу реагирует увеличением титра IgG. Таким образом, обнаружение специфического IgM у обследуемого является показателем первичного инфицирования.

Кроме того, для диагностики токсоплазмоза используют паразитологический, культуральный, молекулярно-биологические методы, а также кожные пробы с токсоплазмином.

*Особенности УЗИ при обследовании плода и новорожденного:* расширение желудочков мозга, повышение эхогенности ткани мозга, печени, утолщение и повышение эхогенности плаценты, гепатомегалия, асцит, перикардальный и плевральный выпот.

### **Группы лиц, подлежащие обследованию на токсоплазмоз**

- **Женщины, планирующие беременность, а также беременные с целью выявления группы риска.** Группа риска — это женщины, не инфицированные токсоплазмозом и не имеющие к нему антител (серонегативные). Врожденный токсоплазмоз угрожает детям, рожденным матерями только этой группы. Лабораторное исследование заключается в определении уровня специфического IgG в сыворотке крови. При отрицательном результате женщина относится к группе риска. Если есть предположение об инфицировании в последние два месяца, то желательно также определить уровень IgM. При положительном титре IgM рекомендуется отложить дату зачатия на 2-3 месяца. Вопрос о лечении решается, исходя из клиники инфицированной. Обследуемым, у которых выявлен положительный титр IgG и отрицательный титр IgM, может быть рекомендовано зачатие, для них токсоплазмоз не представляет опасности во время беременности.
- **Беременные из группы риска.** На протяжении беременности

рекомендуется 1 раз в три месяца определять уровень специфических IgM и IgG у беременных из группы риска. В случае положительных результатов одного или обоих анализов необходимо провести оценку риска инфицирования плода и в соответствии с этим решить вопрос о прерывании беременности или назначении химиотерапии (табл. 9).

**Беременные с признаками токсоплазменной инфекции.** При обращении беременной с признаками токсоплазмоза (субфебрилитет, лимфаденопатия, мышечные боли и др.) в первую очередь необходимо выяснить, имелись ли у обследуемой проявления токсоплазмоза до беременности. Если женщина еще до беременности была инфицирована токсоплазмозом, и у нее имелись манифестации инфекции, важно исключить иммунодефицитные заболевания (прежде всего СПИД). Если врачу приходится иметь дело с женщиной, ранее не обследовавшейся на токсоплазмоз, перед врачом встают две задачи: во-первых, необходимо установить имеется ли у беременной инфицирование токсоплазмами и, в случае положительного ответа на первый вопрос, определить, когда могло произойти инфицирование – до беременности или во время текущей беременности.

**Таблица 9. Интерпретация результатов серологического исследования на токсоплазмоз и действия врача**

Уровень IgG	Уровень IgM	Интерпретация	Заключение
отрицательный	отрицательный	инфицирования нет	опасности для плода нет
отрицательный	положительный	возможна начальная стадия инфекции. При невысоком титре IgM (1:100) требуется повторное определение IgM и IgG через 1-2 недели.	В случае сероконверсии IgG и положительном IgM делается заключение о первичном инфицировании токсоплазмозом во время текущей беременности.
положительный	отрицательный	Большая вероятность обострения ранее существующей хронической инфекции. Большая	Провести дополнительные обследования УЗИ плода, если необходимо анализ

		вероятность обострения ранее существующей хронической инфекции	амниотической жидкости на наличие токсоплазм.
положительный	положительный	Большая вероятность первичного инфицирования. Для подтверждения диагноза — повторное определение IgM и IgG через 1-2 недели.	В случае увеличения уровня IgG в 2 и более раз и положительном IgM делается заключение о первичном инфицировании токсоплазмозом во время текущей беременности.

Решающим фактором в выяснении этих вопросов является определение специфических антител IgM и IgG. Интерпретация возможных результатов и действия врача приведены в таблице 9.

• **Новорожденные с признаками врожденного токсоплазмоза.** При подозрении у новорожденного токсоплазменной инфекции необходимо исследовать уровень IgM в сыворотке крови новорожденного. В случае острой инфекции результат анализа – положительный. Диагноз может быть подтвержден, если в крови матери также выявляется положительный титр IgM. При хронической и латентной формах инфекции у новорожденного, 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, при этом также необходимо исследовать уровень IgG в крови матери. При наличии инфицирования уровень IgG в первые месяцы жизни новорожденного растет. При отсутствии инфицирования IgG в крови новорожденного либо не выявляется (мать серонегативна), либо падает (элиминация материнских антител). В некоторых случаях для подтверждения диагноза используются методы выявления токсоплазм в биоптатах, ликворе, крови (культуральный метод, ПЦР и др.).

### **Рекомендации по ведению беременных и женщин, планирующих беременность**

Беременным из группы риска даются рекомендации избегать контакта с кошками и, особенно, их фекалиями, а также не употреблять в пищу недостаточно термически обработанные мясные продукты.

При доказанном первичном инфицировании беременной рекомендуется следующий алгоритм (таблица 10).

**Таблица 10. Алгоритм действий врача при доказанном первичном инфицировании беременной в зависимости от срока беременности**

Триместр, в котором произошло доказанное инфицирование беременной	Риск инфицирования плода	Алгоритм действий
I триместр	15 %	Прерывание беременности. При угрозе выкидыша не следует стараться сохранить беременность.
II триместр	30 %	Провести дополнительное обследование плода: УЗИ, выявление токсоплазм в амниотической жидкости (амниоцентез + культуральный анализ или ПЦР, кордоцентез + определение IgM методом ИФА). При доказанном инфицировании плода – рекомендовать прерывание беременности. В случае отказа – специфическая терапия
III триместр	60 %	Специфическая терапия

### **Лечение токсоплазмоза у беременной и новорожденного**

- В случае манифестной формы токсоплазмоза, инфицирование которым произошло более чем за 3 месяца до наступления беременности, вопрос о назначении этиотропного лечения решается, исходя из состояния беременной и срока беременности, обуславливающего тератогенный риск применяемых химиопрепаратов для плода. Лечение в этом случае призвано улучшить самочувствие беременной. Лечение с

профилактической целью для предотвращения врожденного токсоплазмоза не проводится. Назначение лечения с профилактической целью может быть оправдано в случаях, когда у врача нет уверенности, что инфицирование произошло до наступления беременности, а также в случае манифестного токсоплазмоза, протекающего на фоне иммунодепрессии при низких титрах IgG (до 50 МЕ/л, при этом динамика IgG, имеющая параллелизм с манифестациями инфекции должна присутствовать).

- При лечении острого токсоплазмоза 77 % детей рождаются без признаков заболевания, а клиника заболевания проявляется у 5 % новорожденных. При отсутствии лечения эти цифры составляют соответственно 39 % и 14 %.

- Лечение беременных женщин следует проводить не ранее 12-16 недель беременности. Лечение проводится тиндурином, либо его аналогами (хлоридин, дароприн), циклами по 5 дней. В сутки назначается до 50 мг препарата. В комплексе с тиндурином назначают сульфаниламидные препараты в средних терапевтических дозах в течение 5 дней. Полный курс лечения беременных состоит из двух циклов комбинированной терапии с перерывами между ними в 7-10 дней. В перерывах между циклами, учитывая возможное угнетение кроветворения под действием этиотропных препаратов, рекомендуется назначение фолиевой кислоты в средних терапевтических дозах. Лечение проводят под контролем общих анализов крови и мочи. В зависимости от сроков беременности целесообразно проведение двух полных курсов этиотропной терапии с перерывами между ними 1-1,5 месяцев.

- В случае плохой или полной непереносимости тиндурина или сульфаниламидных препаратов, возможно уменьшение дозы препарата, либо их замена на антибиотики (эритромицин).

- Лечение новорожденных с подтвержденным токсоплазмозом обязательно: пириметамин, сульфадиазин, фолиевая кислота, возможно, спирамицин. Лечение и наблюдение продолжаются в течение года.

## **ХЛАМИДИОЗ**

### **Этиология**

*Хламидии (Chlamydia trachomatis)* представляют собой мелкие грамотрицательные бактерии. Хламидии абсолютно патогенны для человека и являются облигатными внутриклеточными паразитами. Наибольший тропизм хламидии проявляют к клеткам цилиндрического эпителия, вызывая инфекции урогенитального тракта, органов дыхания, конъюнктивы.

### **Эпидемиология**

По данным зарубежных авторов, распространенность хламидийной инфекции в популяции составляет от 1 до 10 % и значительно зависит от сексуальной активности контингента обследуемых. Основной путь инфицирования взрослых – половой, однако возможно заражение

хламидиями бытовым путем при использовании общих предметов личной гигиены (полотенце, мочалка), а также в бассейнах («бассейновый конъюнктивит»). Для новорожденных наиболее характерен интранатальный путь инфицирования. Заболеваемость новорожденных колеблется по разным данным от 0,5 до 4 % живорожденных детей.

### **Патогенез и клиника у взрослых**

По топографии у женщин можно выделить хламидийное поражение нижнего отдела урогенитального тракта и восходящую инфекцию. К поражениям нижнего отдела следует отнести хламидийный уретрит, парауретрит, бартолинит, кольпит, цервицит. Цервициты наблюдаются как первичное и наиболее частое проявление хламидийной инфекции. Только у трети женщин наблюдаются клинические признаки инфекции – отечность, гиперемия шейки матки, специфические слизистогнойные выделения из половых путей. В большинстве же случаев течение инфекции — бессимптомное. Уретриты не имеют специфических проявлений, и больные редко предъявляют дизурические жалобы. Нередко хламидии обитают в парауретральных ходах и криптах, являющихся депо хламидийной инфекции. Это является причиной ее затяжного течения, рецидивов и распространения. Генерализации процесса из нижних отделов способствуют аборт, операции, в том числе экстрагенитальные. В отдельных случаях может встречаться экссудативное воспаление протоков и бартолиниевых желез. Первичные хламидийные кольпиты встречаются редко, так как хламидии не способны размножаться в многослойном плоском эпителии, а вне клеток высокочувствительны к кислой реакции влагалища. Первичные кольпиты возможны только при патологическом изменении гормонального фона у пожилых женщин, беременных и девочек.

### **Восходящая хламидийная инфекция распространяется:**

- каналикулярно — через цервикальный канал, полость матки, маточные трубы на брюшину и органы брюшной полости;
- лимфогенно — по лимфатическим капиллярам;
- гематогенно, вызывая экстрагенитальные поражения (глотка, суставные сумки);
- в распространении хламидий могут участвовать сперматозоиды.

При восходящей хламидийной инфекции поражаются слизистая оболочка матки, труб; яичники, околоматочные связи, брюшина, печень. *Хламидийный сальпингит* — наиболее частое проявление этой инфекции. Особенностью таких сальпингитов является их длительное, подострое, стертое течение без склонности к «утяжелению» с отсутствием выраженного спаечного процесса в области органов малого таза. Наиболее опасным осложнением хламидийного сальпингита является бесплодие. Частота возникновения бесплодия находится в прямой зависимости от длительности, кратности обострений инфекции. У больных с трубным

бесплодием хламидийной этиологии клинические проявления скудные. Основная жалоба — бесплодие (первичное или вторичное), боли в низу живота и усиление болей перед менструацией, жидкие бели без запаха, обычно за 4-5 дней до менструации.

У 70 % больных хламидиозом отмечаются психоэмоциональные расстройства: нарушения сна, головная боль, раздражительность, слабость. Некоторые авторы рассматривают хламидии в качестве одного из этиологических агентов синдрома хронической усталости.

Наличие хламидийной инфекции у беременной повышает риск угрозы выкидыша, мертворождения, преждевременных родов, осложнений послеродового периода.

### **Семейный хламидиоз**

Наличие в семье лиц старшего поколения, инфицированных хламидиями (урогенитальная, респираторная инфекция, конъюнктивиты), представляет угрозу инфицирования для остальных членов семьи. Около 30-35 % детей в семьях, где родители больны урогенитальным хламидиозом, также поражены этим заболеванием. Чаще всего – это экстрагенитальные формы: хронические рецидивирующие заболевания верхних отделов дыхательной системы (фарингиты, риниты, бронхиты), вялотекущий конъюнктивит. Хламидийная инфекция является одной из причин синдрома Рейтера. Это заболевание, в патогенезе которого лежит инфекционно-аллергический механизм, характеризуется триадой признаков: поражением мочеполовых органов, чаще всего уретрит (простатит), заболеванием глаз (конъюнктивит) и суставов (артрит). Длительность заболевания – до 6 месяцев. Отмечается склонность к рецидивам. Существует наследственная предрасположенность к развитию синдрома Рейтера. Заболевание чаще встречается у мужчин.

### **Патогенез и клиника у новорожденных**

Основной путь передачи хламидий от матери новорожденному – интранатальный — при прохождении через родовые пути, однако не исключается внутриутробное заражение плода с вертикальной передачей инфекции. Риск инфицирования новорожденного от матери, больной урогенитальным хламидиозом, достигает 50 %. Наиболее частая форма хламидийной инфекции у новорожденного – конъюнктивит, который развивается на 7-9. Примерно у 10 % инфицированных новорожденных на 2-6 неделях жизни развивается пневмония, для которой характерно тахипноэ, но состояние ребенка не является критическим. Кроме того, вследствие хламидийной инфекции у ребенка может развиваться бронхофарингит, уретрит, вульвовагинит.

### **Диагностика**

Для диагностик хламидийной инфекции из прямых методов получили наибольшее распространение следующие:

- Культуральный – выращивание хламидий в культуре клеток Мак-Кой. Метод достаточно дорог и трудоемок, применяется в специализированных центрах.
  - ПЦР-анализ обладает наиболее высокой чувствительностью и специфичностью, удобен в рутинной работе, на сегодняшний день является наиболее эффективным в диагностике хламидийной инфекции.
  - ПИФ-исследование уступает методу ПЦР по точности, высок субъективный фактор при интерпретации результатов.
  - Цитоскопия – наименее точный метод (точность около 20 %), неприемлемый для постановки диагноза.
- Из косвенных (серологических) методов основным является исследование специфических иммуноглобулинов IgM, IgG, IgA методом ИФА.
- Диагностически значимый уровень противохламидийного IgM выявляется, начиная с пятого дня болезни. В последующем продукция IgM в крови нарастает, достигая пика к 8-10 дню. После этого концентрация IgM начинает снижаться. IgA можно обнаружить через 10 дней от момента появления первичных симптомов заболевания. Снижение уровня IgM сопровождается нарастанием концентрации IgA. Диагностически значимый уровень IgG в крови начинает выявляться примерно с 14 дня от начала заболевания и прогрессивно растет на протяжении 3-4 недель. Фазы ремиссии и обострения инфекции сопровождаются, соответственно, снижением и повышением титров IgA и IgG. Одновременное обнаружение диагностически значимых титров IgA и IgG в сыворотке указывает на хронический характер течения болезни. У пациентов с персистентной формой хламидийной инфекции может отмечаться низкий титр антихламидийного IgA при стабильно положительном значении специфического IgG. Длительно циркулирующие в низком «пограничном» титре IgG при отрицательных значениях IgM и IgA указывают на давно перенесенную хламидийную инфекцию (иммунологический след). Таким образом, серологические исследования (выявление специфических IgA и IgG методом ИФА) дают возможность определения стадии инфекционного процесса (табл.11).

**Таблица 11. Уровень специфических иммуноглобулинов различных классов на различных стадиях хламидийной инфекции**

Стадия заболевания	Диапазон титров IgG	Диапазон титров IgA	Диапазон титров IgM
Первичная/острая (определяются Ig M)	100-6400	50-1600	50-3200
Хроническая (определяются Ig G, Ig A)	100-1600	50-200	<50

Реактивация/реинфекция (определяются Ig G, IgA)	100-6400	50-400	<50
Состояние после реконвалесценции (определяется IgG)	100-400	<50	<50

### **Группы лиц, подлежащие обследованию на хламидиоз и тактика ведения**

Рекомендации по отбору контингента для обследования на хламидиоз и тактика ведения даны в таблице 12.

Во многих странах, в том числе в России, обследование беременных на хламидийную инфекцию является обязательным. Предпочтительно использовать один из прямых методов: культуральное исследование, ПЦР, ПИФ. В качестве материала лучше всего использовать цервикальный соскоб, получаемый специальным зондом-ершиком, позволяющим получить достаточное количество клеточного материала. Диагностическое значение цитоскопического метода невелико.

При обследовании новорожденного также целесообразно применять один из вышеперечисленных методов. Материал получают из очага инфекции (конъюнктив, задняя стенка глотки, влагалище у девочек). При уретрите анализ может быть выполнен с использованием клеточного осадка мочи.

### **Лечение хламидиоза**

- Обязательное лечение партнера.
- Контроль излеченности через 4 недели после окончания курса.

### **При персистирующей инфекции:**

I этап. Иммуностимуляторы.

II этап. Антибиотикотерапия.

III этап. Биопрепараты внутрь и местно.

**Таблица 12. Группы лиц, подлежащих обследованию на хламидиоз и рекомендации по их ведению**

Обследуемый контингент	Рекомендуемый объем исследований	Результаты исследований	Интерпретация результатов исследования	Риск инфицирования плода	Рекомендации
Беременные при постановке на учет, ранее не обследовавшиеся на хламидиоз	<p>Определение уровня IgG в сыворотке крови методом ИФА. При положительном титре IgG исследование цервикального соскоба методом ПЦР, либо определение IgM, IgA в сыворотке крови</p>	Клинических проявлений нет, результаты ПЦР, IgM, IgA – отрицательные;	Беременная не инфицирована	Практически отсутствует	Соблюдать меры профилактики ЗППП
		Результаты ПЦР, IgM, IgA – положительные	Беременная инфицирована	Около 33 %	Лечение в 3-м триместре (эритромицин, ровамицин, вильпрафен)
Беременные при постановке на учет, ранее лечившиеся от УГИ или хламидиоза	Исследование цервикального соскоба методом ПЦР	Клинических проявлений нет, результаты ПЦР – отрицательные;	Беременная не инфицирована	Практически отсутствует	Соблюдать меры профилактики ЗППП
		Результаты ПЦР -положительные	Беременная инфицирована	Около 33 %	Лечение в 3-м триместре (эритромицин, ровамицин, вильпрафен)
Супружеская пара при планировании беременности, имеющая в	Определение IgG в сыворотке крови методом ИФА у обоих супругов,	У обоих супругов клинических проявлений нет, результаты	Обследуемые не инфицированы	Практически отсутствует	При отсутствии других противопоказаний – рекомендация зачатия

анамнезе хламидиоз, бесплодие, невынашивание беременности, ВУИ, хламидиоз у детей; подготовка к ЭКО	исследование цервикального соскоба у женщины и уретрального соскоба (или мочи) у мужчины методом ПЦР	прямых и серологических лабораторных тестов на хламидии — отрицательные			
		Результаты ПЦР —положительные	Обследуемые инфицированы	Около 33 %	Курс лечения
		Результаты анализов у обоих или одного из супругов: IgG положительный, ПЦР-отрица- тельные	Возможно, имеет место иммунологический след после ранее перенесенной инфекции, однако не исключена возможность хронической инфекции	Невысокий	Повторить исследование через 3-4 недели. Если результат ПЦР — отрицательный, а уровень IgG не увеличился – рекомендация зачатия. В противном случае – курс лечения для инфицированного (-ых) партнера (- ов) с последующим контролем обоих партнеров через 3- 4 недели после окончания курса лечения

## **МИКОПЛАЗМЕННЫЕ ИНФЕКЦИИ**

### **Этиология**

Отличительными признаками микоплазм и уреоплазм являются отсутствие клеточной стенки и способность паразитировать на мембране клеток хозяина.

Большинство микоплазм является условно патогенными микроорганизмами. Человек является естественным хозяином, по крайней мере, одиннадцати видов микоплазм, из них три вида (*M. genitalium*, *M. hominis*, *Ureaplasma urealyticum*) способны вызывать воспалительные заболевания урогенитального тракта.

### **Эпидемиология**

Урогенитальный микоплазмоз довольно широко распространен в человеческой популяции. Носительство *M. hominis* и *U. urealyticum* среди населения, по данным разных авторов, варьирует от 10 до 50 %. С наибольшей частотой микоплазмы обнаруживаются у лиц с повышенной половой активностью. Основным путем инфицирования – половой. Во время беременности микоплазмы могут инфицировать плод путем вертикальной передачи, а также трансплацентарно. Частота вертикальной передачи *U. urealyticum* и *M. hominis* составляет от 18 до 55 % инфицированных матерей.

### **Патогенез и клиника у взрослых**

Бессимптомное носительство микоплазм широко распространено среди здоровых лиц. Для развития инфекционного процесса большое значение имеет не столько сам факт наличия или отсутствия микоплазм, сколько широта и массивность ее диссеминации. Факторами, провоцирующими развитие инфекционного процесса, могут явиться присоединившаяся инфекция различной природы; изменение гормонального фона в связи с фазой менструального цикла; беременность, роды; изменение иммунного статуса организма. Немаловажную роль в развитии инфекции играет вирулентность конкретного штамма. Во многих случаях микоплазмы вызывают латентную инфекцию, которая под влиянием различных стрессовых факторов может перейти в хроническую рецидивирующую или острую форму. Окончательно доказана роль микоплазм в развитии уретрита, пиелонефрита и мочекаменной болезни (*U. urealyticum*), а также послеродового эндометрита — транзиторной лихорадки (*M. hominis*). Существенно, что как моноинфекция микоплазмоз встречается лишь в 12 – 18 % случаев, а в ассоциации с другими патогенными микробами – в 88 – 82 %, в том числе с хламидиями – в 25 – 30 % случаев. Предположение о роли микоплазм в развитии трубной непроходимости остается спорным. Многочисленными исследованиями показано неблагоприятное влияние микоплазм на течение беременности. Микоплазменная инфекция у беременных повышает риск таких осложнений, как угроза прерывания,

плацентарная недостаточность, поздний токсикоз, многоводие, преждевременная отслойка плаценты, преждевременные роды.

### **Патогенез и клиника у новорожденных**

Внутриутробное инфицирование микоплазмами происходит весьма часто (5,5 – 23 % новорожденных). Среди недоношенных детей инфицированность микоплазмами в 3 раза выше, чем среди доношенных. Так же, как и у взрослых, в большинстве случаев инфекция носит бессимптомный характер. В литературе описаны случаи генерализованной инфекции у погибших плодов и новорожденных с поражением органов дыхания, печени, почек, ЦНС, при которой удавалось выделить *U. urealyticum* в качестве единственного возбудителя. *M. hominis* тоже обнаруживается при генерализованных инфекциях, но, как правило, в виде смешанной инфекции. С микоплазменной инфекцией (*M. hominis*) связывают интерстициальную пневмонию у новорожденных, сопровождающуюся циркуляторными расстройствами, кровоизлияниями в альвеолы и образованием тромбов. У детей, инфицированных микоплазмами, к 5 годам в большинстве случаев происходит элиминация возбудителя. Носительство микоплазм у детей и подростков не превышает 5-10 %.

### **Диагностика**

В диагностике микоплазм нашли применение методы культивирования на специальных питательных средах, иммунофлюоресцентные (РИФ), молекулярно-биологические методы (ПЦР). Наиболее эффективным является ПЦР-анализ. Исследование специфических антител (ИФА) используется реже. В связи с широким распространением у здоровых лиц иннаппарантной микоплазменной инфекции диагностически значимым может считаться только четырехкратный рост титра антител в парных сыворотках, полученных в острую стадию и в стадию реконвалесценции.

### **Группы лиц, подлежащие обследованию на микоплазменные инфекции**

- **Женщины, планирующие беременность.** Показанием к обследованию на микоплазменную инфекцию является наличие у женщины в анамнезе различной патологии беременности: невынашивания беременности, плацентарной недостаточности, поздних токсикозов, многоводия, преждевременных родов; послеродового эндометрита или сепсиса, неонатальной пневмонии у детей и др. Для исследования (ПЦР, ПИФ) используется цервикальный соскоб.
- **Женщины с хронической урогенитальной инфекцией.** Анализ выполняется методом ПЦР или ПИФ. Материал — цервикальный соскоб.
- **Новорожденные с неонатальной пневмонией, сепсисом, генерализованной инфекцией.** Проводится исследование соскоба с задней стенки глотки методом ПЦР или ПИФ.

Во всех случаях в качестве подтверждающего анализа может быть использовано определение специфических антител методом ИФА.

### **Тактика ведения**

В случае выявления микоплазменной инфекции на стадии планирования беременности у женщин, имеющих патологию беременности в анамнезе, а также у женщин с хронической урогенитальной инфекцией должен быть проведен курс терапии. Обнаружение микоплазм у беременной на фоне воспалительного процесса является показанием к проведению антибиотикотерапии в третьем триместре. При выявлении микоплазм у новорожденных с пневмонией, сепсисом, генерализованной инфекцией этиотропная терапия должна назначаться с таким расчетом, чтобы применяемые антибиотики были также эффективны и в отношении микоплазм.

### **Лечение**

- Обязательное лечение партнера.
- Контроль излеченности через 4-6 недель после окончания курса.

### **Лечение вне беременности**

I Антибиотикотерапия

II При хронической форме течения – иммуномодуляторы

III Неспецифическая терапия – адаптогены и эубиотики

Эффективно введение иммуноглобулина, применение гемотрансфузии, иммуномодуляторов

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Наибольшая опасность внутриутробного инфицирования грозит тем детям, матери которых первично инфицируются ВУИ во время беременности. Для таких инфекций как краснуха, токсоплазмоз, первичное инфицирование беременной является единственным вариантом заражения плода. Как показывают расчеты, выявление женщин групп риска на этапе планирования беременности и проведение соответствующих профилактических мероприятий может снизить риск ВУИ с тяжелыми последствиями на 80 %. Осуществление массового скрининга на ВУИ в настоящее время едва ли представляется возможным по финансовым соображениям. Однако в тех случаях, когда будущая мать со всей ответственностью подходит к рождению ребенка и обращается к акушеру-гинекологу на стадии планирования беременности, необходимо назначить минимальный объем исследований на ВУИ – определение IgG к основным возбудителям – ЦМВ, токсоплазме, ВПГ, краснухе. Результаты исследования дадут возможность определить, относится ли женщина к группе риска по той или иной инфекции. Проведение профилактических мероприятий (например, вакцинация в случае краснухи), а также соблюдение женщиной из группы риска рекомендаций по предотвращению инфицирования во время беременности позволит

значительно снизить риск ВУИ у будущего ребенка. Вторым важным аспектом обследования на ВУИ до беременности – возможность доказательства первичного инфицирования беременной, если таковое произойдет, о чем будет свидетельствовать сероконверсия IgG. В этом случае экстренные меры, в том числе инвазивные методы обследования плода, или прерывание беременности на ранних сроках, будут иметь серьезную доказательную базу. Если беременная впервые обращается по поводу постановки на учет во втором или третьем триместре, определение антител класса IgG к ВУИ теряют свою актуальность, более информативным в данном случае является определение антител класса IgM, являющихся показателем первичного инфицирования и реактивации хронической инфекции, а также проведение ПЦР-исследования. При этом лабораторные методы следует рассматривать как вторичные по отношению к клиническому обследованию, включая УЗИ-диагностику. Для диагностики генитального герпеса, хламидиоза, микоплазмоза у беременных более эффективными являются прямые методы (ПЦР и др.). Обнаружение вируса герпеса в родовых путях незадолго до родов служит основанием для проведения родоразрешения путем кесарева сечения. При выявлении хламидий показана антибиотикотерапия после 32 недели. Прибегать к выявлению микоплазм или уреоплазм у беременных или женщин, планирующих беременность, имеет смысл только при наличии соответствующей клиники (УГИ, угроза выкидыша). При этом в случае обнаружения микоплазм может быть проведено лечение, начиная с 32 недели беременности.