

ГЛАВА XVI. ВНУТРИУТРОБНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Внутриутробные инфекции (ВУИ) — это инфекционные процессы, вызванные возбудителями, которые проникли к ребенку от матери либо до родов, либо в процессе рождения. По времени возникновения ВУИ могут быть анте- или интранатальными. Подавляющее большинство ВУИ вызывается оппортунистическими возбудителями (от лат. *opportunus* — выгодный, удобный), которыми мать инфицируется впервые во время беременности. Исключение составляет вирус цитомегалии. У детей старше года и взрослых оппортунистические возбудители могут вызывать заболевание лишь на фоне наследственных или приобретенных иммунодефицитов (примером может служить течение ВИЧ-инфекции на стадии СПИДа).

Частота распространения ВУИ не известна.

Частота диагностики ВУИ в Санкт-Петербурге у больных детей, попавших в отделение патологии новорожденных второго этапа (детских городских больниц), составляет 3—3,5%. В то же время патологоанатомы Санкт-Петербурга диагностировали ВУИ на секции как основной диагноз у 10—15% умерших в 90-е годы новорожденных, а как основной и сопутствующий суммарно — у 25—35% (Цинзерлинг В.А. и др., 2001). Этиология ВУИ, выявленных как основной диагноз на секции в 2000 г. была следующей: микоплазмоз и хламидиоз — 9%, ДНК-вирусные инфекции — 2,3%, РНК-вирусные инфекции — 2,7%, бактериальные пневмонии (частью без уточнения характера возбудителей) — 6,5%, цитомегалия — 0,4%, листериоз — 0,2% (Цинзерлинг В.А. и др., 2001). Московские патологоанатомы обследовали 280 плодов и умерших новорожденных (179 недоношенных) при помощи реакции непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ) с целью поиска вирусных антигенов и получили следующие результаты (табл. 16.1).

Авторы пришли к следующим заключениям:

1. Одной из наиболее частых причин невынашивания и смертности детей в неонатальном периоде являются острые, преимущественно хронические ВУИ смешанной этиологии (краснуха, ЦМВ, герпес).

2. ОРЗ и грипп в 87% случаев являются разрешающим провоцирующим фактором прерывания беременности. В 13% случаев ОРЗ и грипп, перенесенные за 2—4 недели родов, — единственная причина анте- или интранатальной асфиксии плода.

3. Роль энтеровирусной инфекции в невынашивании беременности сомнительна.

4. Серологическое исследование новорожденных на наличие антител при помощи ИФА малоинформативно. IgM-специфические антитела выявляются лишь у 1/3 инфицированных новорожденных.

Таблица 16.1

**Частота выявления антигенов вирусов
в различных группах обследованных (%)**
(Нисевич Л.Л., Талалаев А.Г., Каск Л.Н. и др., 2002)

Вирусы	Группы обследованных			
	маловесные плоды и умершие новорожденные (n=110)	беременные женщины (n=301)	небеременные женщины (n=638)	мужчины (n=233)
Коксаки А	80,4*	91,4	91,0	92,3
Коксаки В	40,2	40,5	41,1	39,8
Энтеровирусы (68—71)	34,3	37,2	33,5	33,4
Один из энтеровирусов	89,2*	96,3	96,9	97,4
Краснуха	62,7*	29,6	25,9	25,7
Цитомегаловирус	63,7*	36,2	27,6	18,0
Герпес	58,8*	29,9	23,3	32,6
Грипп А	30,4*	16,9	18,0	16,3
Грипп В	44,9*	27,9	24,9	26,2
Грипп С	23,5	28,9	29,9	-
Корь	27,4	27,9	28,8	24,0

* Показатели статистически значимо отличаются от таковых в популяции.

5. ОРЗ во время беременности — не безобидны, за ними может скрываться краснуха.

6. Необходимо усиление работы по вакцинопрофилактике краснухи.

Более того, Л.С.Лозовская (1997) на основании определения антигенов вирусов у новорожденных, родившихся в Москве, выявила их присутствие у 515 из 1000 всех детей; у новорожденных с клинически выраженной патологией — в 92,3% случаев (в том числе смешанную инфекцию — у 74,3%); у новорожденных без патологии при рождении — в 23,3% случаев.

По данным J.O.Klein, J.S.Remington (1995), в США примерно у 1% новорожденных выделяют вирус цитомегалии, до 15% новорожденных инфицированы хламидиями (примерно у каждого третьего из них развивается конъюнктивит, у 1 из 6 — пневмония), у 1 на 1000 живорожденных диагностируют токсоплазмоз, герпетическую инфекцию или ветряную оспу, у 25% детей от ВИЧ-инфицированных матерей развивается СПИД.

По данным зарубежных авторов, примерно в 20—25% плацент можно выявить признаки инфекции, но подавляющее большинство новорожденных при этом не имеет клиники инфекций. В.А.Цинзерлинг и соавт. (2001) в 23 214 плацентах из 30 305 обследованных (76,6%) в 2000 г. выявили разнообразную, зачастую смешанную инфекционную патологию.

Таким образом, можно констатировать:

- частота выделения различных вирусов (или их антигенов) у всех новорожденных, в том числе и не имеющих клиники инфекции, довольно высока;

- частота клинически выраженного инфекционного процесса у инфицированных новорожденных невелика и ее оценивают в несколько процентов;
- смешанная инфекция — весьма частое явление.

Из изложенного вытекает *ряд вопросов*:

1. Всегда ли инфекция — этиологический фактор, приведший ребенка к смерти, или только маркер иммунодефицита (первичного или вторичного)?

2. Всегда ли инфекции, выявляемые у умерших новорожденных на секции, — внутриутробные, ведь момент инфицирования — до родов (и в какие сроки), в родах или после рождения — не известен?

3. Какой диагноз должен быть выставлен при лабораторном выявлении вирусов или их антигенов у клинически здоровых новорожденных: носительство или инфекционный процесс, и каковы критерии их различий?

4. Каким конкретно дефектом иммунитета определяется манифестация инфицирования в инфекционный процесс, ведь он развивается лишь у небольшой части детей (например, при антенатальном инфицировании цитомегаловирусом — у 5% новорожденных, а при интранатальном инфицировании стрептококком В — у 1%, но у 15% детей с очень низкой и у около 40% детей с экстремально низкой массой при рождении). Вместе с тем установлено, что гораздо чаще это происходит у недоношенных, а также у детей, перенесших смешанную гипоксию, и у детей, антенатальный период которых протекал с осложнениями), т.е. имеющих врожденный или приобретенный иммунодефицит. Считается, что 30—40% всех бактериальных инфекций первых трех дней жизни вызваны стрептококком группы В.

5. Каково общепатологическое значение ранее не известного факта широкого распространения перинатального инфицирования вирусами, так как в настоящее время в литературе имеются работы, указывающие на существенную роль ЦМВ и других оппортунистических возбудителей в патогенезе бронхиальной астмы, хронических заболеваний почек, а хламидиоза и цитомегалии — в патогенезе атеросклеротического поражения сосудистой стенки и т.д. Не ясно также идет ли речь в этих случаях об инфицировании перинатальном или в более позднем возрасте.

Эпидемический рост заболеваемости сифилисом в России в последнее десятилетие сопровождается повышением заболеваемости врожденным сифилисом. Число беременных, больных сифилисом, за последние 4 года возросло в 2 раза. Показатель заболеваемости врожденным сифилисом на 100 000 детского населения составил в 1998 г. 2,8 по сравнению с 0,04 в 1990 г. В 1998 г. в России было зарегистрировано 837 детей с врожденным сифилисом, в 1999 г. - 743 (ПДВУИ, 2001). Согласно ПДВУИ (2001), внутриутробное заражение плода наиболее вероятно при раннем скрытом и вторичном сифилисе у матери. Эти стадии сифилиса составляют 85% в структуре сифилиса беременных; у 80—85% детей, рожденных от женщин с этими формами сифилиса, имеется врожденный сифилис. Бледная трепонема проникает в организм плода через пупочную вену (в виде эмбола), через лимфатические щели пупочных сосудов плаценты, поврежденной токсинами бледных трепонем, ибо нормальная плацента непроницаема для возбудителя сифилиса. При отсутствии лечения беременной, больной сифилисом, в 20% случаев беременность заканчивается мертворождением, примерно в 35% случаев рождаются дети, больные врожденным сифилисом (ПДВУИ, 2001).

Таблица 16.2

**Частота клинически диагностированных в периоде новорожденности ВУИ,
по данным зарубежных источников**

Заболевание	Частота случаев клиничко-лабораторного выявления при обследовании всех новорожденных детей
Хламидиоз	1 на 25-50
Стрептококковая В-инфекция	1 на 350-3000
Сифилис	1 на 1000-40 000
Токсоплазмоз	1 на 8000-10 000
Листериоз	1 на 970-8000
Сепсис или менингит, вызванные <i>E. coli</i> и другими энтеробактериями	1 на 100-3000
Гонорея	1 на 25 000-75 000
Краснуха	1 на 3500-400 000
Цитомегалия	1 на 1000-5000
Герпес (простой)	1 на 1800-70 000; в США: 33-50% случаев неонатального герпеса имеет место, если первичная генитальная герпетическая инфекция появилась у матери за 1 месяц до родов, 2-5% — при рецидиве генитальной инфекции за неделю до родов, 0,1% — при герпесе в анамнезе и 0,01% при отсутствии генитального герпеса в анамнезе
Инфекционная эритема (парвовирус В ₁₉)	1 на 50-400, но 5-8% у выкидышей и при врожденном отеке
Ветряная оспа	1 на 200-1500, но синдром врожденной ветрянки 1 на 40 000-80 000
Энтеровирусная инфекция	1 на 5000-10 000
ВИЧ-инфицирование	1 на 500 (и много более в Африке и гораздо меньше в ряде стран Европы и Азии)
Вирус гепатита В	В России носительство вируса у матерей в среднем 1 на 1500
Вирус гепатита С	В России носительство вируса у матерей в среднем 1 на 1000

Этиология. Самые разнообразные возбудители (вирусы, микоплазмы, хламидии, простейшие, грибы, бактерии) могут вызывать инфекционный процесс у плода. Напомним, что обычно инфекционные агенты, которые могут привести к генерализованным поражениям плода, у взрослых и детей без наследственных и приобретенных иммунодефицитов не вызывают столь тяжело текущих инфекционных заболеваний. Более того, инфицирование ими в постнеонатальный период протекает в большинстве случаев бессимптомно или в виде легкого инфекционного процесса. Известно, что 20-30% женщин детородного возраста инфицированы токсоплазмами, 50-70% — вирусами цитомегалии,

- листериями (30% взрослых - носители листерий), 80-95% - вирусами простого герпеса I типа и 5-25% вирусами II типа и т.д. Однако надо помнить, что клинические проявления генитального герпеса (вызывается вирусом герпеса II типа, но может и вирусом I типа) наблюдаются только у 5% инфицированных, в остальных же случаях он протекает субклинически или бессимптомно. В Москве, например, по последним данным, удельный вес серопозитивных к вирусу цитомегалии (признак уровня инфицированности) женщин детородного возраста достигает 92,2% (Чебаидзе Ж.Ж., 1999), а у детей 5 лет серологические маркеры ЦМВИ, перенесенной как внутриутробно, так и постнатально, выявляются в 40-60% случаев (Глинских Н.П., 1997).

Для плода особенно опасны возбудители инфекционных заболеваний, с которыми мать впервые встретилась во время беременности, так как в этот период первичный иммунный ответ снижен, тогда как вторичный — нормален. Отсюда принципиально важным является выявление либо до беременности, либо на ранних ее сроках женщин, серонегативных, не инфицированных вышеперечисленными умбивалентными возбудителями, ибо именно они — группа высокого риска ВУИ у плода, развития у него пороков развития (табл. 16.3). Динамическое серологическое исследование этих женщин во время беременности особенно необходимо. Новорожденные от матерей, не инфицированных вирусом цитомегалии, составляют группу высокого риска развития цитомегалии при переливании им инфицированной вирусом донорской крови. Важно помнить также, что во время беременности многие инфекционные заболевания протекают без специфической клинической картины (листериоз, токсоплазмоз и др.), что затрудняет их клиническую диагностику.

Инфекционный процесс, приведший к поражению плода у матери, может протекать как острый, субклинический с неспецифической симптоматикой и даже латентно (схема 16.1). Особо важное значение имеет мочеполая инфекция матери как источник возбудителей при генерализованных ВУИ (пиелонефриты, воспаление придатков, влагалища и др.). В матке длительное время в небольшом количестве могут сохраняться стафилококки, стрептококки, кишечная флора, анаэробные бактерии, листерий, токсоплазмы, бруцеллы, палочки Коха, грибы рода *Candida* и другие возбудители, вызывая хронические сальпингиты и сальпингоофориты, эндоцервициты, эндометриты, эрозии шейки матки, вульвиты, вульвовагиниты, вагиниты, кондиломы и др. В половых путях могут паразитировать и также вызывать хронические воспалительные процессы вирусы цитомегалии, простого герпеса (чаще II типа), гепатита В, а также микоплазмы, хламидии.

В таблице 16.4 приведены данные о риске развития в неонатальном периоде болезней, передаваемых половым путем.

Аntenatalно инфекционный агент попадает к плоду гематогенно (диаплацентарно) или через инфицированные околоплодные воды внутрь, на кожу, в легкие, глаза. Околоплодные воды могут быть инфицированы восходящим (из влагалища) и нисходящим путем (из маточных труб), трансмембранально, т.е. через околоплодные оболочки (при эндометрите, плацентите по протяжению), а также самим плодом, инфицированным гематогенно и выделяющим возбудителя с мочой и калом. Учитывая ведущую роль диаплацентарного, гематогенного инфицирования при антенатальных ВУИ, неизбежно приходим к выводу, что

Таблица 16.3

**Относительное значение вирусных инфекций
при врожденных пороках развития**
(Крич У., Доклады Европейского бюро ВОЗ, №93, Женева, 1985)

Вирусы	Процент серопозитивных женщин в детородном возрасте	Частота инфекций в течение беременности на 100 000 родов	Врожденные пороки развития на 100 000 новорожденных	Процент детей с пороками развития от числа инфицированных
Краснухи	80-95	4-2000	4-20 (внеэпидемический период) 200 (эпидемический)	До 10
Эпидемического паротита	>90	80-100	Редко	?
Кори	>90	4-6	Тоже	9
Лимфоцитарного хориоменингита	<1	1	Тоже	9
Цитомегаловирус герпеса V типа (β)	40-100	500-2500	0-50	До 6 при первичном инфицировании
Герпеса III типа (α)	>90	10-20 на ранних сроках беременности Инфекция менее чем за 4 дня до родов	Редко	Менее 0,1 30-50 в 15 случаях
Герпеса I или II типа (α)	60-90	Первичная или реактивированная пренатальная инфекция	Редко 2-16 случаев	9 9
Гепатита В	10-100	Перинатальная инфекция — 10-100 для первичной инфекции, 100% для хронических носителей	9	9

состояние барьерной функции плаценты в значительной мере определяет возможность развития инфекции и количество попавшего плоду инфекционного агента. Известно, что фетоплацентарная недостаточность резко увеличивает риск развития генерализованной ВУИ при наличии хронического очага инфекции у беременной или при любом остром инфекционном заболевании у нее.

Бактерии — стрептококки группы В, кишечная палочка, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris* или *mirabilis*, *Pseudomonas spp.* (за исключением листерий, микобактерий) чаще всего инфицируют плод интранатально, вызывая у части детей тяжелые бактериальные инфекции (син-

Клиническое течение инфекционного процесса (ИП) у беременной)	Хронический ИП (чаще мочеполовых путей)	Острый ИП		Субклинический ИП			Латентный ИП
Пути инфицирования плода	Гематогенный (плацентарный кровотока)	Нисходящий (инфицирование околоплодных вод микроорганизмами мочеполовых путей)					Восходящий (инфицирование микроорганизмами влагалища в родах)
Время инфицирования	Аntenатальный период					Инtranатальный период	
клинические проявления у новорожденного	Пороки развития, дисэмбриогенетические стигмы (без клиники или с клиникой ИП)	Недоношенность, задержка внутриутробного развития (без клиники или с клиникой ИП)	Неспецифические ИП (врожденная пневмония, гепатит, менингоэнцефалит, инфекция мочевых путей и др.)	Специфические инфекционные заболевания (врожденные краснуха, сифилис, листериоз, токсоплазмоз и др.)	Неинфекционные синдромы (асфиксия, синдром дыхательных расстройств, желтуха и др.)	Здоровые дети (без возбудителя или с персистирующим возбудителем)	Локальные ИП (глаз, легких, кишечника, кожи и др.) Сепсис
Исход внутриутробной инфекции	Аборт, выкидыш, мертворождение	Пороки развития Органые дисплазии (почек, легких, мозга и др.) Иммунодефицитное состояние (ИДС)	Неонатальная смерть (в частности, от постнатальных инфекций на фоне ИДС)	Выздоровление	Персистенция возбудителя у клинически здорового ребенка (без или с ИДС)	Поздние осложнения: дисбаланс развития; органые и системные нарушения: энцефалопатии, эндокринопатии, хронические болезни как следствие органых дисплазии, так и персистенции микроорганизмов - хронический нефрит, нефроз, хронический пиелонефрит и др.	

Схема 16.1. Особенности инфекционного процесса беременной, приводящие к поражению плода.

Таблица 16.4

Риск развития в неонатальном периоде болезней, передаваемых половым путем
(по мировым данным; Центр по контролю за болезнями, Атланта, Джорджия, США, 1988)

Микроорганизмы	Частота выделения у беременных, %	Риск инфицирования плода	Возможные заболевания у новорожденного	Профилактика	Лечение новорожденных
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1-Ю	Приблизительно 30%	Конъюнктивит, менингит, сепсис	Скрининг-материнская культура на поздних сроках беременности	Пенициллин
<i>Chlamydia trachomatis</i>	2-25*	Конъюнктивит - 25-50%, пневмония — 5-15%, назофарингеальные носители - 20-40%	Конъюнктивит, пневмония, бронхолит, средний отит, недоношенность (?)	Эритромициновая глазная мазь (для конъюнктивита, но не предотвращает пневмонии)	Эритромицин
<i>Streptococcus group B</i>	15-35*	70%, но больных лишь 1%	Сепсис, менингит, пневмония, артрит, остеомиелит	Пенициллин, лечение матерей группы высокого риска	Пенициллин, ампициллин с аминоклизидами
<i>Treponema pallidum</i>	0,01	50%	Врожденный сифилис	Серологический скрининг на поздних сроках беременности	Пенициллин
<i>Mycoplasma hominis</i>	20-50*	9	Диссеминированные и локальные поражения	·>	Эритромицин
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	50-75	45%	Пневмония	·)	Эритромицин
<i>Cytomegalovirus</i>	1-12	Диссеминированные поражения редки; врожденные формы 0,5-2%; инфицирование в родах 40-60%	Диссеминированные и локализованные поражения	Нет	Нет**

Таблица 16.4 (продолжение)

Микроорганизмы	Частота выделения у беременных, %	Риск инфицирования плода	Возможные заболевания у новорожденного	Профилактика	Лечение новорожденных
<i>Herpes simplex virus</i>	1-5*	При первичном остром процессе в родах - 50%, при хроническом с активацией в родах - 5%	Диссеминированные поражения с энцефалитом, локализованные формы	Скрининг-культура во время беременности; кесарево сечение	Ацикловир, видеарбин
<i>Human papilloma virus</i>	10-35	9	Поражения гортани		Нет
<i>Human immunodeficiency virus</i>	0,01-2	30-60%	Педиатрический СПИД	Предотвращение беременности	Нет*

* В более поздних публикациях приводятся данные о гораздо большем распространении у беременных (15—40% по данным Red Book, 2003).

** В настоящее время терапия разработана (см. ниже).

дром инфицированного амниона) вплоть до сепсиса. Нередко в родах ребенок инфицируется анаэробной бактериальной флорой — пептострептококки, фузобактерии, бактероиды, клостридии и др.

В заключение следует особо подчеркнуть, что, по данным патологоанатомов, у умерших новорожденных, как правило, выявляют смешанные инфекции — вирусно-вирусные, вирусно-микоплазменные, вирусно-хламидийные, вирусно-бактериальные (Талалаев А.Г., 1998-2003).

Патогенез. Гематогенно проникший к эмбриону и плоду возбудитель, оседая в тканях, вызывает воспаление. Особенностью воспалительной реакции у эмбрионов является наличие лишь альтеративного ее компонента, отсутствие реакции фибробластов; у плода в раннем фетальном периоде, наряду с альтеративным, имеется пролиферативный компонент, который преобладает, приводя к развитию избыточного склероза; у плода в поздний фетальный период отмечают уже все 3 компонента воспалительной реакции (альтеративный, пролиферативный и сосудистый, хотя последний еще выражен слабо), но нет плазматической реакции. Вследствие этого исходы ВУИ могут быть различными: прерывание беременности, формирование пороков развития и др. Особенно типично формирование пороков развития для ВУИ, переносимых в первые 2 мес. беременности. Это обусловлено тем, что критический формообразовательный период с максимальной чувствительностью зачатков большинства органов к повреждающим влияниям внешней среды приходится именно в данное время. Однако пороки развития мозга (гидроцефалия, микроцефалия, порэнцефалия, глиоз и др.) могут возникнуть при ВУИ на любом сроке беременности, так как мозг — орган, формообразовательный период которого продолжается всю беременность. Тем не менее существует правило: чем раньше произошло

инфицирование плода, тем тяжелее последствия. Иллюстрацией может быть ситуация с врожденным токсоплазмозом. Французские исследователи обобщили исходы первичного инфицирования токсоплазмами 500 беременных женщин (табл. 16.5).

Из данных, приведенных в таблице 16.5, ясно, что чем на более поздних сроках беременности происходит инфицирование матери, тем вероятнее инфицирование плода. Например, при инфицировании матери в I триместре было инфицировано 14% плодов, а в III триместре — 59%. Однако простые расчеты показывают, что если у детей с врожденным токсоплазмозом как следствие инфицирования в I триместре беременности мертворождения и тяжелые формы составили 76%, то при инфицировании матери в III триместре этих форм вообще не было, а у 89% детей диагностированы субклинические формы болезни, которые тем не менее надо обязательно лечить.

Для всех антенатальных ВУИ характерно поражение плаценты. Это приводит к фетоплацентарной недостаточности, гипоксии плода, задержке внутриутробного развития, недонашиванию, рождению ребенка с низкой массой тела, дизэмбриогенетическими стигмами. Следствием плацентита может быть выкидыш, мертворождение, рождение ребенка в асфиксии.

Изучается роль иммунологических механизмов в патогенезе ВУИ. Способность Т-лимфоцитов плода к распознаванию «своего и чужого», цитотоксичность появляются с 16—17-й недели гестации. В-лимфоциты, несущие поверхностные иммуноглобулины М и G, выявляются на 9—12-й неделе, и их количество резко возрастает к 15—16-й неделе гестации. Однако продукция иммуноглобулинов плодом низка, и к моменту рождения в его крови уровень IgM составляет 10—15%, IgG — 70—80% от нормы взрослого, а IgA обнаруживается в следовых количествах. При ВУИ синтез иммуноглобулинов плодом активируется прежде всего за счет иммуноглобулинов класса М, но при этом нарушена «сборка» IgM-мономеров в пентамеры. Иногда при ВУИ очень резко акти-

Таблица 16.5

Последствия инфицирования токсоплазмами во время беременности
(Desmonts G. et al., 1987)

Исход для детей	Триместр, в котором женщина инфицирована			Всего
	I	II	III	
	Количество детей (% — в скобках)			
Врожденного токсоплазмоза нет	109 (86)	173(71)	52(41)	334(67)
Врожденный токсоплазмоз:				
субклинический	3(2)	49 (20)	68 (53)	120(24)
средней тяжести	К D	13(5)	6(2)	22(4)
тяжелый	7(6)	6(2)	0(0)	13(3)
Мертворождение или перинатальная смерть	6(5)	5(2)	0(0)	11(2)
Всего	126(100)	246 (100)	128 (100)	500(100)

вируется и синтез IgG, IgA, и в этих случаях при длительной циркуляции возбудителя образуется обилие иммунных комплексов, которые и повреждают ткани. У плода органом, в сосудах которого оседают иммунные комплексы и сам возбудитель, является мозг, поэтому энцефалопатии, энцефалиты — типичное проявление ВУИ, а при специальных исследованиях часто находят иммуноглобулины на клетках мозга.

Иногда недостаточно активная иммунная реакция плода при ВУИ играет даже положительную роль. В эксперименте на животных установлено, что после внутриутробного заражения некоторыми вирусами по мере созревания иммунной системы постнатально активируется синтез антител, а значит, и образование иммунных комплексов. Повреждение ими сосудов и тканей нарастает и в конце концов приводит животных к гибели от поражений, протекающих по типу гломерулонефрита, цирроза, энцефалита. Доказано, что часть случаев нефротического синдрома у детей обусловлена внутриутробной цитомегалией или краснухой, хронического нефрита — парагриппом, хронического пиелонефрита — внутриутробной Коксаки-инфекцией, а 15—20% всех детей со значительным отставанием психического развития, по данным исследований, проводимых в США, перенесли цитомегалию и т.д.

Не всегда внутриутробное инфицирование приводит к генерализованной ВУИ. Трансформации внутриутробного инфицирования в генерализованный инфекционный процесс способствуют факторы, снижающие реактивность организма, изменяющие его гормональный профиль: внутриутробная и интранатальная гипоксия, осложненное как соматической, так и акушерской патологией течения беременности, невынашивание, массивная лекарственная терапия. Генерализация инфекции может быть очень быстрой и за несколько часов привести к смерти ребенка (иногда при картине неинфекционного заболевания — синдром дыхательных расстройств, геморрагический синдром, энцефалопатия).

В эксперименте на животных в лаборатории проф. В.А.Зуева было показано, что если во время беременности самку заражали вирусом гриппа, то новорожденные были внешне здоровы, и лишь в дальнейшем у них отмечалось отставание в нарастании массы тела, потеря шерсти и др. Единственный орган у новорожденного животного, из которого можно было выделить вирус гриппа при рождении, был головной мозг. В.А.Цинзерлинг (1988) на патологоанатомическом материале доказал возможность существования клинически латентных изолированных поражений респираторными вирусами головного мозга у детей при их внутриутробном инфицировании. На достаточно широкое распространение инфекционных поражений головного мозга у плода указывал еще Р.Вихров (1868).

Несмотря на многолетнее изучение цитомегалии, патогенез поражений плода при первичном инфицировании вирусом, полученным от матери во время беременности, не вполне ясен (схема 16.2).

Как видно из схемы, в США в среднем примерно 2% беременных первично инфицируются вирусом цитомегалии, но лишь у 40% их плодов можно выявить признаки инфекции. Важно отметить, что, хотя это происходит много реже, возможно развитие внутриутробной цитомегалии и у женщин, инфицированных до беременности, т.е., вероятно, имеющих какой-то иммунодефицит, не

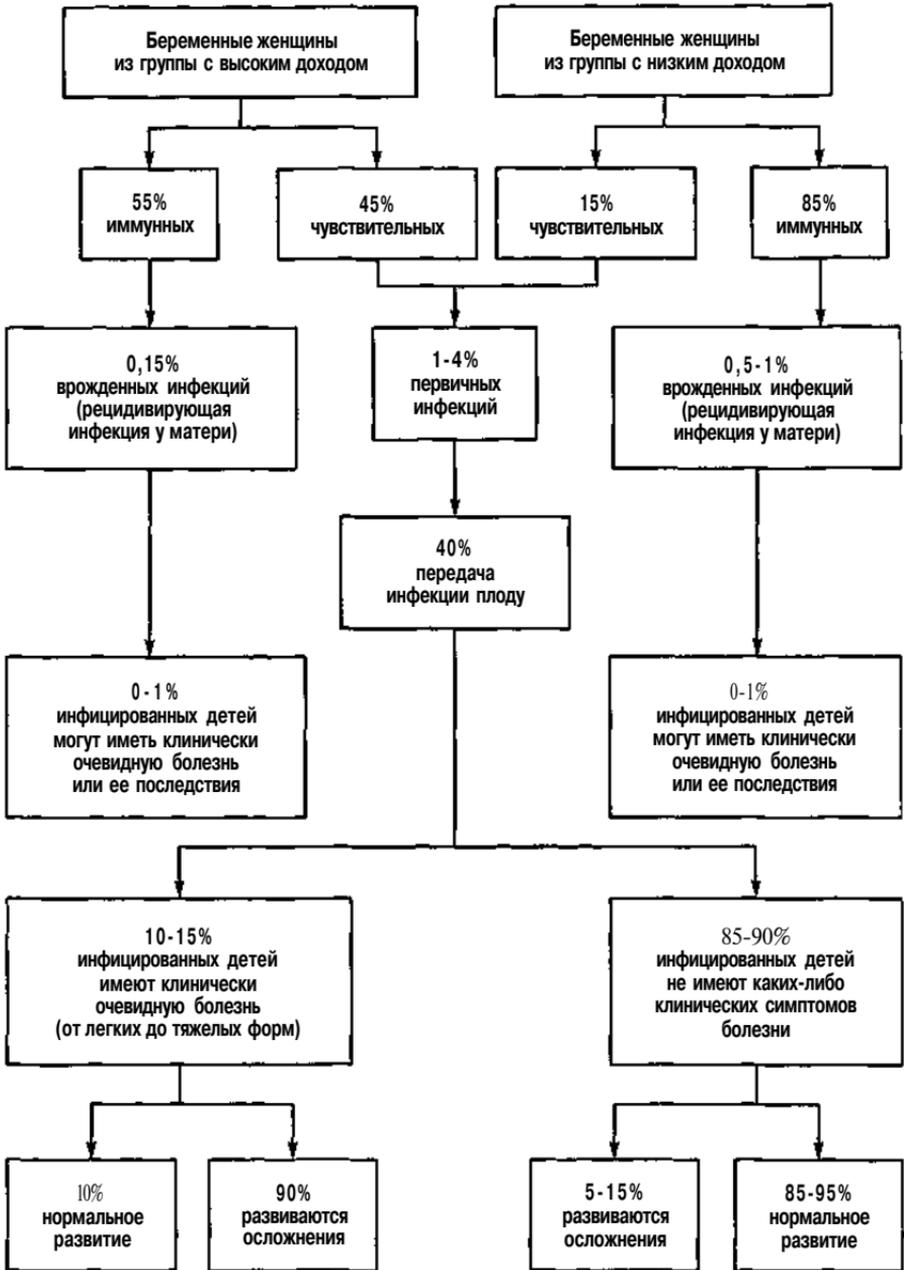


Схема 16.2. Последствия цитомегаловирусной инфекции во время беременности (Стагно С, 1985).

обеспечивающий защиту плода от инфекционного процесса при попадании возбудителя, носителем которого опять же является мать.

Согласно мнению Комитета экспертов ВОЗ (1984), вирусные ВУИ могут быть причиной врожденного иммунодефицитного состояния. Т.А.Федосеева, Т.В.Баутина, Т.А.Агафонова показали, что у детей с ВУИ резко нарушено функциональное состояние полиморфноядерных лейкоцитов (снижен уровень катионных белков, угнетена двигательная активность и др.), которое можно растенить как приобретенную «клеточную слепоту». Установлено также, что постнатальные бактериальные инфекции у детей с ВУИ протекают гораздо тяжелее, но вызывают существенно менее выраженный подъем концентрации иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов, С3-компонента комплемента в плазме. Все случаи сепсиса в первые дни жизни весьма подозрительны в отношении ВУИ как фоновой болезни (особенно герпеса).

Клиническая картина. Андре Намиас в 1971 г. предложил термин «**TORCH-агенты**» (от T — *Toxoplasmosis*; R — *Rubella*; C — *Cytomegalovirus*; H — *Herpes simplex virus*; O — Other — другие). Само же слово «torch» означает факел, паяльная лампа, горелка.

К сожалению, многие ВУИ в период новорожденности не имеют специфической клинической картины. АТ.Базаламах и Ф.Е.Серебур (1988) заключают: диагностика TORCH-инфекций по клиническим проявлениям (без привлечения специфических микробиологических исследований) приводит к диагностическим ошибкам в 90—95% случаев. И тем не менее показаниями для обследования на ВУИ нередко служат неспецифические симптомы инфекционного процесса.

Клиническими проявлениями инфекционного процесса у новорожденных могут быть: общие симптомы — снижение аппетита, задержка прибавок массы тела, гипотрофия, вялость, склерема, бледность кожи (нередко с сероватым оттенком) или желтуха, пурпура; *респираторные нарушения* (тахипноэ или одышка, апноэ, цианоз, участие дополнительной мускулатуры в акте дыхания), *желудочно-кишечная симптоматика* (срыгивания, рвота, растяжение живота, диарея, пастозность передней брюшной стенки, увеличение печени, селезенки), *кардиоваскулярные расстройства* (тахикардия, приглушение тонов сердца, расширение границ относительной сердечной тупости, бледность и мраморность кожи, похолодание конечностей и липкий пот, снижение тургора подкожной клетчатки, отеки, пастозность, артериальная гипотензия и др.), *признаки поражения ЦНС* (судороги, разные варианты синдрома апатии, выбухающий большой родничок и высокочастотный крик, гипервозбудимость, мышечная гипотония), *гематологические отклонения от нормы* (анемия, желтуха, кровоточивость, тромбоцитопения, спленомегалия и др.).

Типичная клиника отдельных ВУИ представлена в таблице 16.6.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — во всем мире наиболее распространенная из врожденных и перинатальных инфекций. От 0,2 до 2,5% новорожденных инфицированы ЦМВ. Причина вариаций не ясна. Вирус убиквитарный (повсеместный, встречающийся повсюду), хомотропен (заражение — только от человека), вероятно, имеет более 1000 штаммов. Распространение ЦМВ-серопозитивных людей среди взрослого населения колеблется от 40 до 100% в группах населения с низкими доходами и в развивающихся странах.

Если в группах населения с низкими доходами и в развивающихся странах 90—100% населения инфицируется ЦМВ в возрасте до 5 лет, то в группах населения с высокими доходами и в развитых странах к этому возрасту инфициро-

Внутриутробные инфекции

Заболевание, возбудитель и путь его попадания плоду

Неонатальная болезнь
Пороки развития (характерные)

Лечение

Вирусные инфекции

Краснуха (*Rubella*); Низкая масса при рождении (у 35%); пурпура — типичны петехии (следствие тромбоцитопении), иногда напоминающие «пирог с черникой»; анемия; менингоэнцефалит (спастические параличи и парезы, опистотонус и др.); гепатит с желтухой, спленомегалией; затяжная желтуха; интерстициальная пневмония; некрозы миокарда; микроцефалия; изменения костей — остеиты, «латеральная» ротация голеней и стоп; нарушения дерматоглифики; иридоциклит, участки депигментации сетчатки. Интоксикации, лихорадки нет. Больной выделяет вирус до 1,5–2 лет.

Симптоматическое, поддерживающая терапия.
Специфической терапии нет

Поздние осложнения: у 2/3 детей врожденная краснуха проявляется по окончании перинатального периода: задержка роста, хроническая экзантема, рецидивирующая пневмония, IgG-, IgA-гипогаммаглобулинемия, глухота (примерно у 50–60%), катаракта, глаукома (примерно у 40–50%), микроцефалия или гидроцефалия (у 30–40%), отставание в росте, в психомоторном развитии, позднее закрытие швов и родничков, сахарный диабет (у 20%), болезни щитовидной железы.

Врожденные пороки развития у 50% новорожденных, если мать болела в первый месяц беременности; 25–14% — в 2–3 мес. и 3–8%, если болела позже. *Триада Грегга:* пороки глаз (катаракта, микрофтальмия, глаукома и др.) — у 50–55%; пороки сердца (открытый артериальный проток, стенозы легочной артерии и аорты, дефекты перегородок) — у 50–80%; глухота — у 50–60%; нередко также пороки желудочно-кишечного тракта, обилие стигм дизэмбриогенеза

Заболевание, возбудитель и путь его попадания плоду	Неонатальная болезнь <i>Пороки развития (характерные)</i>	Лечение
<p><i>Цитомегалия (Cytomegalic!);</i> ДНК-вирус из семейства герпес; гематогенный, но может быть восходящий или удетейсочень или экстремально низкой массой тела попадает с перелитой кровью, молоком матери или донорским</p>	<p>Низкая масса при рождении; желтуха (может быть как гемолитическая, так и печеночная), гепатоспленомегалия (следствие гепатита); геморрагии — петехии на коже, иногда напоминающие «пирог с черникой»; мелена и др. (следствие тромбоцитопении); пневмония, менингоэнцефалит, мелкие церебральные кальцификаты вокруг желудочков; интерстициальный нефрит, анемия с нормобластозом; хориоретинит, кератоконъюнктивит; тяжелое течение бактериальных инфекций.</p> <p><i>Поздние осложнения:</i> как правило, клинически проявляется по окончании периода новорожденноеTM: нейросенсорная глухота, энцефалопатия, микроцефалия, детский церебральный паралич, задержка психомоторного развития и развития речи, трудности при учебе в школе, хориоретинит, атрофия зрительного нерва, пневмосклероз, цирроз печени, поражения кишечника, почек (нефротический синдром), желез внутренней секреции - сахарный диабет (у предрасположенных лиц), болезни щитовидной железы. Обсуждается связь с развитием бронхиальной астмы, атеросклероза, гипертонической болезни.</p> <p><i>Врожденные пороки:</i> микроцефалия, паравентрикулярные кисты, порэнцефалия, микрогирия, атрезия желчных путей, поликистоз почек, паховая грыжа, пороки сердца (дефекты перегородок, магистральных сосудов и др.)</p>	<p>У детей с очень низкой массой тела при решении вопроса о грудном вскармливании надо убедиться в отсутствии ЦМВ в молоке матери, и если он обнаружен, целесообразен перевод на вскармливные смесями. Есть данные о положительном эффекте при жизнеугрожающем течении цитомегалии внутривенного вливания ганцикловира или фоскарнета. Полезен внутривенно цитотект (подробнее — см. в разделе «Лечение»).</p> <p>Целесообразно назначение виферона 1 (α-интерферон 150 000 ЕД в сочетании с витаминами Е — 2,5 мг и С — 15 мг) ректально 2 раза в день 5 дней; 2–3 курса с 5-дневными перерывами. Детям с массой тела до 1500 г виферон вводят ректально 3 раза в сутки. В дальнейшем до 6-месячного возраста виферон назначают по 2 дня в неделю (каждый день по 2 свечи)</p>
<p><i>Герпес-инфекция (Herpes infectio);</i> ДНК-вирусы <i>Herpes simplex</i> чаще II генитального типа (15–20% — вирус герпеса</p>	<p>Везикулярные высыпания на коже, слизистых оболочках, кератит бывают не всегда. При заражении до родов - недоношенность, пневмония, хориоретинит; появление после «светлого промежутка» лихорадки или гипотермии, энцефалита с церебральными кальцификатами, геморагического синдрома, желтухи, гепатоспленомегалии. При герпес-инфекции I типа характерны: нейротоксикозы; пневмония; тяжелый геморрагический</p>	<p>Специфическую терапию см. раздел «Лечение».</p> <p>Целесообразно назначение виферона 1 (α₂-интерферон 150 000 ЕД в сочетании с витаминами Е — 2,5 мг и С — 15 мг) ректально 2 раза в день 5 дней; 2-3 курса с 5-дневными перерывами. Детям с массой тела до 1500 г виферон вводят ректально 3 раза в сутки. В дальнейшем до 6-месячного возраста</p>

Заболевание, возбудитель и путь его попадания плоду	Неонатальная болезнь <i>Пороки развития (характерные)</i>	Лечение
I типа); гематогенный, а при генитальном герпесе — восходящий контаминационный	<p>синдром.; стоматит; миокардит; тяжелый гепатит (гепатоадrenalовый некроз), демомпенсированный ДВС-синдром; почечная недостаточность. Часто наслаиваются бактериальные инфекции, сепсис. При заражении в родах — инкубационный период 4—20 дней.</p> <p><i>Врожденные пороки редко</i> — гипоплазия конечностей (кортикальная карликовость), микроцефалия, микрофтальмия, ретинопатия, рубцы кожи.</p> <p><i>Поздние осложнения:</i> рецидивирующие герпетические поражения кожи и слизистых, ЦНС, рецидивирующие бактериальные инфекционные процессы, слепота, глухота, энцефалопатия, отставание в психомоторном развитии</p>	виферон назначают по 2 дня в неделю (каждый день по 2 свечи)
<i>Ветряная оспа (Varicella)</i> ; ДНК-вирус из семейства герпес; гематогенный	<p>Чем позже появились признаки врожденной ветрянки, тем тяжелее течение — кожные везикулярные высыпания, гепатит, пневмония, миокардит, интерстициальный нефрит, язвы кишечника. При появлении сыпи в первые 4 дня жизни болезнь протекает нетяжело. Очень тяжело протекает (летальность 30%) и при появлении сыпи у матери в течение 5 дней до и 2 дней после родов.</p> <p><i>Врожденные пороки, если мать болела ветрянкой в 8—20 нед. беременности:</i> 1/3 — мертворождений и неонатальных смертей; у 2/3 выживших — гипопластические пороки скелета и неврологические аномалии, 1/4 — глазные, мочеполовые и желудочно-кишечные аномалии.</p> <p><i>Поздние осложнения:</i> задержка развития, энцефалопатия, слепота, сахарный диабет, повышенная частота злокачественных опухолей, лейкозов в связи с тем, что вирус вызывает хромосомные aberrации</p>	При появлении ветряночных элементов у матери за 5 дней до и в течение 2 дней после родов или у ребенка в возрасте 5—10 дней показано немедленное внутривенное введение иммуноглобулина (оптимально противоветряночного) в сочетании с назначением на 7—10 дней ацикловира — 30 мг/кг/сут. в 3 внутривенных вливания в течение 2 нед.; доза при назначении внутрь 90 мг/кг. Недошенным детям с экстремально низкой массой тела, а также всем новорожденным, матери которых не болели ветрянкой, при контакте с больным ветряной оспой показано введение специфического иммуноглобулина и назначение ацикловира

Заболевание, возбудитель и путь его попадания плоду	Неонатальная болезнь <i>Пороки развития (характерные)</i>	Лечение
Эпидемический паротит (<i>Parotitis epidemica</i>); РНК-вирус; гематогенный	Повышенная частота недонашивания, приобретенных пневмоний, характерной клиники нет. Врожденные пороки: эндокардиальный фиброэластоз и другие пороки, но многие оспаривают наличие связи. Поздние осложнения: не ясны	Симптоматическое, поддерживающая терапия. Специфической терапии нет
Корь (Morbilli); РНК-вирус; гематогенный	Сыпи у 30% детей от матерей с корью в родах; затяжная желтуха, повышенная частота пневмоний, если не вводили IgG. Врожденные пороки: повышенная частота, но характерных нет. Поздние осложнения: возможны в связи с повышенной частотой хромосомных aberrаций. Обсуждается связь с болезнью Альцгеймера	Тоже
Инфекционная эритема (<i>Parvovirus</i>) В,9-ДНК-вирус; гематогенный	Максимальный риск смерти плода (около 10%) при заболевании матери в первой половине беременности. Врожденный отек плода с тяжелой анемией; анемия при низком ретикулоцитозе без отека. Клинически у новорожденных выявляют очень редко. Врожденные пороки: не характерны. Поздние осложнения: описаны единичные случаи хронической гипорегенераторной анемии, расширения желудочков мозга, тромбоцитопении, нарушения функции печени, кардиомиопатия	Тоже
Респираторные вирусные инфекции (<i>Respiratorius viralis infectio</i>); чаще аденовирусы, вирусы гриппа и парагриппа, РС-вирус; гематогенный	Врожденные или с первых дней жизни катаральные явления (ринит, фарингит, конъюнктивит, бронхит и др.); интоксикация; пневмония; реже отечный и геморрагические синдромы; лихорадка; низкая масса при рождении; могут быть, но редко, энцефалит, желтуха (следствие гепатита); интерстициальный нефрит; миокардит. Часто наслаиваются бактериальные инфекции. Врожденные пороки могут быть, но характерных нет. Поздние осложнения: энцефалопатия, гидроцефалия, отставание психомоторного развития, частые респираторные инфекции, хронический гломерулонефрит (после парагриппа)	Тоже

Заболевание, возбудитель и путь его попадания плоду	Неонатальная болезнь <i>Пороки развития (характерные)</i>	Лечение
<i>Энтеровирусные инфекции (Enteroviruses infection);</i> РНК-вирусы группы Коксаки и ЕСНО; гематогенный	Низкая масса при рождении; лихорадка, отит, назофарингит, менингит и/или энцефалит (ЕСНО), миокардит, сосудистый коллапс (Коксаки В2) реже желтуха (следствие гепатита), диарея, сыпи, геморрагический синдром, пневмопатия. Миокардит типичен для Коксаки В2-инфекции. <i>Врожденные пороки:</i> сердца (тетрада Фалло, болезнь Роже, атрезия аорты и трикуспидальных клапанов), эндокардиальный фиброзластоз, дисплазии почечной паренхимы и в дальнейшем хронический пиелонефрит после Коксаки В-инфекции. <i>Поздние осложнения:</i> энцефалопатия, эндокардиальный фиброзластоз, миокардиодистрофия, хронический пиелонефрит (после Коксаки В-инфекции)	Симптоматическое, поддерживающая терапия. Специфической терапии нет. Рекомендуют внутривенное введение иммуноглобулинов
<i>Вирусный гепатит В (Hepatitis viralis В);</i> гематогенный, но может быть контаминационный	Недоношенность; низкая масса при рождении; острый, подострый и хронический гепатит обычно с 2–3 мес. жизни; анорексия, падение массы тела, диарея, лихорадка, желтуха, гепатоспленомегалия, увеличенный живот, темная моча, обесцвеченный стул. <i>Врожденные пороки:</i> атрезия желчных путей с гигантоклеточным гепатитом. <i>Поздние осложнения:</i> цирроз печени, отставание в психомоторном развитии, злокачественные опухоли печени	Специфической терапии нет, но если ребенок рождается от НВсAg-положительной матери, необходимо в первый(ые) часы жизни ввести специфические вакцину и иммуноглобулин (последний при НВсAg-положительной матери). Целесообразно назначение виферона 1 (аг-интерферон 150 000 ЕД в сочетании с витаминами Е — 2,5 мг и С — 15 мг) ректально 2 раза в день 5 дней; 2–3 курса с 5-дневными перерывами. Детям с массой тела до 1500 г виферон вводят ректально 3 раза в сутки. В дальнейшем до 6-месячного возраста виферон назначают по 2 дня в неделю (каждый день по 2 свечи)
<i>Лимфоцитарный хориоменингит (Lymphocytic choriomeningitis);</i> РНК-вирус; гематогенный	Прогрессирующая гидроцефалия, но лишь у части детей; хориоретинальная дегенерация. <i>Врожденные пороки:</i> гидроцефалия, катаракта, миопатия. <i>Поздние осложнения:</i> энцефалопатия, гидроцефалия, отставание в психомоторном развитии, хориоретинальная дегенерация, катаракта, миопатия, косоглазие, нистагм	Симптоматическое, поддерживающая терапия. Специфической терапии нет

Заболевание, возбудитель и путь его попадания плоду	Неонатальная болезнь <i>Пороки развития (характерные)</i>	Лечение
Бактериальные инфекции		
<p><i>Листериоз (Lysteriosis)</i> — септический гранулематоз; грамположительная палочка; гематогенный, но может проникнуть и восходящим путем (30% взрослых носители листерий в кишечнике, откуда они могут попасть и во влагалище)</p>	<p>Может быть причиной недонашивания беременности, врожденного отека.</p> <p><i>Раннее начало</i> (1—4-й дни жизни): 2/3 недоношенные, асфиксия, приступы апноэ, лихорадка, пневмония, нарушения кровообращения, менингоэнцефалит, анемия, анорексия, рвота, диарея, острый гепатит, холангит, эндокардит, клиника сепсиса. Характерны: папулезно-розеолезная сыпь на спине, животе, ногах; беловато-желтоватые узелки диаметром 1—3 мм на задней стенке глотки, миндалинах, конъюнктивах. Нередко сочетание с петехиальной сыпью.</p> <p><i>Позднее начало</i> (7—21-й дни жизни): менингит, диарея, сепсис, увеличение шейных лимфатических узлов.</p> <p>Врожденные пороки: не характерны.</p> <p>Поздние осложнения: гидроцефалия, энцефалопатия</p>	<p>Ампициллин в сочетании с гентамицином внутривенно в максимальных дозах в течение 3 нед., возможны — пенициллин и «защищенные» пенициллины, эритромицин, левомицетин. Цефалоспорины неэффективны</p>
<p>Гонорея (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>); гонококк — аэробный грамотрицательный кокк; при прохождении по инфицированным родовым путям, но возможен нозокомиальный путь</p>	<p><i>Бленнорея новорожденных:</i> обильные двусторонние гнойные выделения из глаз на 2—12-й дни жизни.</p> <p>Возможны поражения глотки, прямой кишки, анального отверстия, лихорадка, артриты, менингит, сепсис</p>	<p>Парентеральное назначение пенициллинов (бензилпенициллин, ампициллин), цефалоспоринов II-III поколения в обычных дозах на 7-10 дней</p>

Заболевание, возбудитель и путь его попадания плоду	Неонатальная болезнь <i>Пороки развития (характерные)</i>	Лечение
<i>Туберкулез (Tuberculosis)</i> ; микобактерия Коха; гематогенный, чаще при аспирации инфицированных околоплодных вод	При аспирационном инфицировании на 2–3-й неделе жизни и позднее — интоксикация, дисфункция или непроходимость кишечника, гепатоспленомегалия, лихорадка, анемия, гипотрофия, механическая желтуха, увеличение периферических и брюшных лимфатических узлов, асцит, поражение легких. При гематогенном — недоношенность, отставание плода в развитии, анемия, желтуха, гепато- и спленомегалия, менингит, пневмония, почечная недостаточность. <i>Врожденные пороки:</i> не характерны. <i>Поздние осложнения:</i> хронический мезаденит, очаги деструкции в легких	Сочетанное назначение противотуберкулезных средств фтизиатром
<i>Сифилис (Syphilis)</i> ; бледная трепонема; гематогенный, при инфицировании в родовых путях - приобретенный сифилис	<i>Ранний врожденный сифилис</i> обычно проявляется на 2–4-й неделе жизни и даже позже. Типична <i>триада</i> : ринит, пузырчатка, гепато- и спленомегалия. Ринит — сухой, серозный, гнойный с геморрагическим отделяемым. Сопение. Эритематозная сыпь, которая потом становится макулярной, папулезной. Пузырчатка на подошвах, ладонях в виде дряблых пузырей от 3 до 10 мм медно-красного цвета на инфильтративном фоне. Могут быть гепатоспленомегалия, периоститы и остеондриты трубчатых костей, пневмония, гемолитическая анемия, трещины в углах рта, прямой кишке, лихорадка, хориоретинит. Нередко начинается с беспокойства, беспричинных вздрагиваний, крика, бледности кожи, плохой прибавки массы тела. Важно помнить, что при раннем врожденном сифилисе поражения ЦНС имеются у 60–85% детей, а потому необходимы люмбальные пункции, в том числе и для специфических диагностических исследований. <i>Врожденные пороки:</i> не характерны <i>Поздние осложнения. Грудной возраст:</i> диффузные зеркальные инфильтраты кожи подошв, ладоней, лица (инфильтраты Гошингера), папулезная сыпь, насморк, кондиломы вокруг ануса, гепатоспленомегалия, нефрозонефрит, остеондрит, псевдопаралич Парро, рубцы вокруг рта (рубцы Фурнье), анемия. <i>Дошкольный возраст:</i> триада Гетчинсона (паренхиматозный кератит, глухота, дистрофия зубов), седловидный нос, саблевидные голени, нейро-сифилис.	Пенициллин в суточной дозе 100 000–150 000 ЕД/кг в 4 инъекции в течение 10 дней. Повторные курсы в зависимости от результатов обследования в 1-, 2-, 4-, 6-, 12-месячном возрасте. Нетрепонемные серологические тесты угасают в 3 мес. и становятся отрицательными в 6 мес. При доказанном инфекционном процессе курс антибиотиков продлевают до 14–21-го дня

Заболевание, возбудитель и путь его попадания плоду	Неонатальная болезнь <i>Пороки развития (характерные)</i>	Лечение
<p><i>Интранатальные бактериальные инфекции</i> (синдром инфицированного амниона); стрептококки групп В, D, кишечная палочка и другие энтеробактерии; восходящий, контаминационный. Высев энтеробактерий у больного новорожденного чаще все же — следствие нозокомиального инфицирования</p>	<p>Рождение детей в асфиксии, длительный безводный промежуток, околоплодные воды с запахом, хориоамнионит и/или лихорадка у матери в родах. <i>Раннее начало:</i> врожденная пневмония, лихорадка, кишечная непроходимость, гиповолемия, артериальная гипотония, лейкопения и другие признаки сепсиса. <i>Позднее начало:</i> средний отит, артриты, остеомиелит, конъюнктивит, некротизирующий фасциит, менингит, энтероколит, лейкопения, клинические проявления декомпенсированного ДВС-синдрома; реже желтуха, пиелонефрит. <i>Врожденные пороки:</i> не характерны. <i>Поздние осложнения:</i> портальная гипертензия, гидроцефалия, энцефалопатия</p>	<p>Стартовые антибиотики: ампициллин с гентамицином, далее – в зависимости от результатов бактериологического обследования. Цефалоспорины как антибиотики первого выбора не оптимальны, ибо не активны против энтерококков и листерий</p>
<p>Паразитарные и прочие инфекции</p>		
<p><i>Токсоплазмоз (Toxoplasmosis);</i> токсоплазма Гондии; гематогенный</p>	<p><i>Острый</i> — доминируют общие симптомы: субфебрилитет, реже лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, макулопапулезные экзантемы, отеки, анемия, геморрагии из-за тромбоцитопении, желтуха, диарея, пневмония, миокардит, нефрит. <i>Подострый</i> — доминируют признаки активного энцефалита. <i>Хронический:</i> гидроцефалия или микроцефалия, кальцификаты в мозге, судороги, хориоретинит, страбизм, атрофия зрительных нервов. У 85-90% внутриутробно инфицированных клинические проявления развиваются по окончании неонатального периода. Соотношение 3 форм течения 1:10:100. <i>Врожденные пороки:</i> гидроцефалия, микроцефалия, колобома, микрофтальмия.</p>	<p>Специфическая терапия изложена в разделе «Лечение»</p>

Заболевание, возбудитель и путь его попадания плоду	Неонатальная болезнь <i>Пороки развития (характерные)</i>	Лечение
	<i>Поздние осложнения:</i> энцефалопатия с олигофренией, гидроцефалия, внутричерепная гипертензия, подострый и хронический энцефалит, арахноидит, эписиндром и/или эпилепсия, глухота, поражения глаз вплоть до слепоты - микрофтальм, хориоретинит, увеит; эндокринных желез, лимфаденит, длительная лихорадка или субфебрилитет. У 85% детей с бессимптомным в перинатальном периоде новорожденное™ течением развиваются заболевания глаз с поражением сетчатки	
<i>Микоплазмоз (Mycoplasmosis);</i> микоплазмы; гематогенный, восходящий	Большинство детей недоношенные; синдром дыхательных расстройств, склерема, кефалогематома и другие гемorragии, желтуха с непрямым билирубином, менингоэнцефалит. Доношенные новорожденные дети: врожденная пневмония, бледность кожи с серым оттенком, геморрагический синдром, после «светлого промежутка» менингоэнцефалит. <i>Врожденные пороки у 15% детей, но характерных нет, возможна обратная связь — врожденные пороки определяют риск микоплазменного инфицирования.</i> <i>Поздние осложнения:</i> энцефалопатия, гидроцефалия	Эритромицин и другие макролиды 10-14 дней в сочетании с вифероном (дозы см. с. 97)
<i>Хламидиоз (Chlamidiosis);</i> Хламидия трахоматис; восходящий, контаминационный в родах	Риск передачи инфекции младенцу при рождении от инфицированной матери, по современным данным, — 60-70%. Гнойный конъюнктивит (бленнорея) с выраженным отеком век на 5—14-й день жизни, ринит, фарингит, отит; у 11-26% в периоде новорожденное™ или позднее (5-19 нед.) развивается интерстициальная пневмония с постепенным началом, упорным приступообразным стаккато кашлем, обильными инфильтративными изменениями и признаками гиперинфляции легких на рентгенограмме грудной клетки, но без лихорадки, интоксикации; эозинофилия; течение — длительное. Возможна антенатальная пневмония, приводящая к мертворождению, ранней смерти. <i>Врожденные пороки:</i> не характерны. <i>Поздние осложнения:</i> частые и затяжные респираторные инфекции в первые месяцы жизни с упорным кашлем	Специфическая терапия изложена в разделе «Лечение»

вано 20—30%, и резкий подъем инфицированности приходится на начало половой жизни.

Первичное инфицирование ЦМВ у детей по окончании раннего неонатального периода и взрослых (не иммунокомпromиссных) может протекать как ОРЗ с пневмонитом или пневмонией, мононуклеозоподобным синдромом с легким гепатитом, но у 90% — оно асимптомно.

Первичное инфицирование во время беременности наиболее часто происходит от детей до 1,5 лет, находящихся с ними в контакте (в 20 раз чаще, чем другим путем), и в 30—40% приводит к инфицированию ребенка. Согласно многоцентровым исследованиям, в I триместре беременности ЦМВ обнаруживают в моче у 2,7% женщин, во II триместре — 5,4% и в III триместре — 7,6% (Stagno S., 1995). Вероятность реактивации ЦМВ во время беременности у женщин с высокими доходами в среднем — 0,29%, а с низкими — достигает 1,5%. Роль реинфицирования новыми штаммами ЦМВ во время беременности не ясна. Мнения о частоте клинически выраженной ЦМВИ у новорожденных как следствие первичного инфицирования во время беременности и реактивации вируса противоречивы. S.V. Воррапа и соавт. (1999) предприняли попытку дифференцировки первичного инфицирования матери и реактивации ЦМВИ у беременной женщины. Им это удалось лишь у 20 из 47 детей с симптоматической врожденной цитомегалией, при этом у 12 детей болезнь явилась следствием первичного инфицирования и у 8 детей — реактивации ЦМВИ у матери во время беременности.

Инфицирование детей ЦМВ в родах или сразу после рождения обычно не ассоциируется с клинически выраженной болезнью. Иначе реагируют на постнатальное инфицирование недоношенные дети. У них переливание крови, контаминированной ЦМВ, приводит к поражению нижних отделов дыхательных путей (бронхиолит и пневмония). В США частота контаминации ЦМВ донорской крови колеблется от 2,5 до 12% (Stagno S., 1995). В Санкт-Петербурге, по данным Института переливания крови, ЦМВ выявляют в 6% донорской крови.

Из 40 000 новорожденных, анте- и интранатально инфицированных ЦМВ, ежегодно рождающихся в США (1% всех новорожденных страны), у 2800 (5—7%) выявляют различную клиническую симптоматику при рождении. Из них 336 (12%) умирает и у 2160 развиваются различные последствия (90% имевших клиническую симптоматику в неонатальном периоде). Из 37 200 бессимптомных носителей ЦМВ новорожденных (93—95% инфицированных) у 5580 наблюдаются поздние последствия и всего 8076 детей ежегодно либо умирают, либо имеют последствия инфицирования ЦМВ (15%). Таким образом, из 40 000 антенатально инфицированных ЦМВ детей носительство вируса имело место примерно у 29 000 детей (72,5% инфицированных) и латентный инфекционный процесс — примерно у 14% (Stagno S., 1995). При этом если врожденная ЦМВИ была следствием первичного инфицирования во время беременности, то последствия развивались у 24,8% детей (у 13,2% — IQ ниже 70 и 8,3% — глухота), а если следствием реактивации ЦМВ во время беременности — 7,8%.

В докладе Комитета экспертов ВОЗ (1984) сказано: «У детей, инфицированных цитомегаловирусом, возможно любое (или все) из приводимых ниже клинических состояний: низкая масса при рождении, гепатоспленомегалия, гепа-

Таблица 16.8

**Последствия у детей с врожденной ЦМВИ
(StagnoS., 1995)**

Последствия, осложнения	Дети с симптомной ЦМВИ, %	Дети с асимптомной ЦМВИ, %
Сенсоневральное снижение слуха	58	7,4
Двусторонняя глухота	37	2,7
Порог речи средний или глубокий (60-90 дБ)	27	1,7
Хориоретинит	20,4	2,5
IQ менее 70	55	3,7
Микроцефалия, судороги или параличи/парезы	51,9	2,7
Микроцефалия	37,5	1,8
Судороги	23,1	0,9
Парезы/параличи	12,5	0
Смерть по окончании неонатального периода	5,8	0,3

Неонатальный герпес в США, согласно данным Red Book (2003), в 75% случаев вызывается вирусом простого герпеса I типа и в 25% — вирусом герпеса II типа. Частота носительства «теней» вируса в гениталиях гораздо большая, чем самого вируса; у детей же таких матерей риск неонатального герпеса составляет менее 0,5%. В то же время, по данным Центра по контролю за болезнями США (1989), только 22% матерей, у детей которых был выявлен неонатальный герпес, имели в анамнезе рецидивирующую генитальную герпетическую инфекцию.

Различают четыре клинических формы неонатального герпеса.

Врожденный герпес (антенатальное инфицирование) — мертворожденность, недонашивание, поражение ЦНС (микроцефалия, гидроцефалия, кальцификаты в мозге), кожные рубцы, микрофтальмия, гепатоспленомегалия, тромбоцитопения, неонатальный бактериальный сепсис. Герпетические высыпания на коже очень редки. Встречается очень редко (1:200 000—400 000).

Диссеминированный неонатальный герпес (интранатальное инфицирование) обычно проявляется в начале — середине второй недели жизни, хотя отдельные симптомы могут быть замечены и раньше: повышенная возбудимость, высокочастотный крик, судороги, сменяющиеся на признаки угнетения ЦНС (проявление энцефалита), желтуха (следствие тяжелого гепатита), респираторный дистресс-синдром, далее развиваются пневмония с перихилярными инфильтратами, сердечная недостаточность, и клиническая картина, типичная для неонатального бактериального сепсиса с обязательным развитием ДВС-синдрома. Типичными симптомами являются герпетические везикулярные высыпания на коже, афтозный стоматит, кератоконъюнктивит, но они могут и отсутствовать у 20—30% больных. Считается, что эта форма герпеса составляет 25—50% всех случаев неонатального герпеса (Freij V.J., Sever J.L., 1988; Red Book, 2003).

Церебральная форма интранатально приобретенного неонатального герпеса может клинически четко проявиться лишь на 3—4-й неделе жизни ребенка ти-

личными признаками энцефалита — лихорадка, различной выраженности симптомы угнетения ЦНС (летаргия, ступор, кома) или гипервозбудимости (судороги, высокочастотный крик и др.), изменения в цереброспинальной жидкости. По данным разных авторов, в начале развития неонатального герпетического энцефалита от 20 до 50% детей могут и не иметь везикулярных высыпаний на коже. Однако герпетические высыпания появляются позже (в том числе и на фоне специфической терапии) и рецидивируют многие годы. Церебральная форма составляет примерно 30—35% всех случаев неонатального герпеса (Freij B.J., Sever J.L., 1988).

Кожно-слизистая форма интранатально приобретенного неонатального герпеса характеризуется, наряду с типичными везикулярными высыпаниями на коже, поражениями слизистой полости рта (афтозный стоматит у 10%), глаз (у 40% детей — конъюнктивит, кератит, хориоретинит, катаракта, атрофия зрительного нерва). Следует обратить внимание на то, что даже при благоприятном для жизни прогнозе у большинства детей с кожно-слизистой формой неонатального герпеса в катамнезе находят признаки перенесенного энцефалита, поэтому неонатальные герпетические везикулярные поражения кожи являются абсолютным показанием для специфического антигерпетического лечения. Данная форма составляет 20—40% всех случаев неонатального герпеса.

Врожденный токсоплазмоз. В таблице 16.9 приведены результаты проспективного анализа клинической картины у 108 новорожденных детей с доказанным в дальнейшем врожденным токсоплазмозом.

Таблица 16.9

Клиническая картина врожденного токсоплазмоза
(Desmonts G. и соавт., 1987)

Признак	Частота обнаружения, %
Недоношенность:	
• масса тела при рождении менее 2500 г	3,7
• масса тела при рождении более 2500 г	2,5
Задержка внутриутробного развития	2,7
Переношенность	8,3
Желтуха	11,2
Гепатоспленомегалия	4,6
Тромбоцитопеническая пурпура	1,8
Анемия, эозинофилия	4,8
Микроцефалия	8,3
Гидроцефалия	3,7
Гипотония	6,5
Судороги	4,6
Задержка психомоторного развития	4,6
Внутричерепные кальцификаты на рентгенограмме	15,5
Аномальная ЭЭГ	8,4
Изменения в цереброспинальной жидкости:	
• плеоцитоз	34,0
• протеинорахия	34,0
Микрофтальмия	3,7
Страбизм	8,3
Хориоретинит:	
• односторонний	19,4
• двусторонний	5,5

Классическая тетрада, характерная для перенесенного внутриутробного токсоплазмоза (гидроцефалия, кальцификаты в мозге, хориоретинит и гепатоспленомегалия), встречается лишь у 3% детей с доказанным в дальнейшем врожденным токсоплазмозом (Коскиниemi М. и др., 1989).

Стрептококковая В-инфекция — см. таблицу 16.10.

Болезнь Лайма, вызываемая спирохетой *Borrelia burgdorferi* (природно-очаговое заболевание, возникающее летом и ранней весной, возбудитель которого передается при укусе клещей, и характеризующееся кожной сыпью, конъюнктивитом, периорбитальным отеком, эритемой, вначале появляющейся на мес-

Таблица 16.10

Симптоматика, ассоциированная со стрептококковой В-инфекцией
(ХиллХ., 1990)

Признаки	Раннее начало	Позднее начало*
Частота на 1000 живорожденных	3,0-4,2**	0,5-1,0
Частота осложнений у матери, %	92	19
Недоношенность беременности	50	10
Преждевременное отхождение вод	59	0
Хориоамнионит	17	0
Перинатальная лихорадка	59	14
Время начала, дни	0-3	>7
Клинические симптомы у новорожденных, %:		
Респираторные нарушения	90-100	10-15
Апноэ	80-90	10-15
Шок	50-60	10-15
Лихорадка	30-40	80-90
Желтуха	15-20	15-20
Кома	50-60	20-25
Выбухание родничка	5-10	60-70
Менингит	30	80
Обнаружение культуры, %:		
Цереброспинальная жидкость	20-30	80-90
Кровь	80-90	90-95
Другие	85-90	10-15
Летальность, %	30-50	15-20
Неврологические последствия, %	-	50

* Раннее начало - обычно в первые сутки жизни (колебания 0—6 дней), позднее начало — обычно на 3—4 неделях жизни (колебания 7 дней — 3 месяца) (Red Book, 2003).

** После проведения интранатальной профилактики пенициллином или ампициллином частота 0,5 на 1000 (Red Book, 2003).

те укуса, а затем мигрирующей, а в дальнейшем хронической мигрирующей анаулярной эритемой, артритом, поражениями глаз, сердца, нервной системы — асептический менингит, радикулонейропатия), перенесенная беременными женщинами, может в ряде случаев приводить к мертворождению, недоношенности беременности, а у родившихся детей — к синдактилии, врожденным кардиопатиям, кортикальной слепоте.

Диагноз ВУИ обосновывают совокупностью анамнестических, клинических и лабораторных данных. Обследованию подлежат новорожденные из групп высокого риска ВУИ.

Факторами риска антенатальных ВУИ являются:

- отягощенный акушерский анамнез (выкидыши, мертворождения, невынашивание предыдущих беременностей, рождение детей с множественными пороками развития или умерших в раннем возрасте);
- аномалии течения настоящей беременности и родов (угроза прерывания беременности, многоводие, преждевременное отхождение вод, невынашивание, приращение, неполная или преждевременная отслойка плаценты);
- заболевания мочеполовой системы у матери (эрозия шейки матки, эндоцервицит, кольпит, вульвовагинит, киста яичников, сальпингит, сальпингоофорит, пиелонефрит, пиелит, мочевая инфекция, уретрит);
- перенесенные матерью во время беременности инфекции, в том числе ОРВИ;
- рождение ребенка с признаками ЗВУР, гипотрофии, дизэмбриогенетическими стигмами, пороками развития;
- острая неонатальная гидроцефалия;
- кожные экзантемы при рождении;
- желтуха неясного генеза;
- появление лихорадки в первый день жизни;
- неврологическая симптоматика, появляющаяся впервые через несколько дней после рождения.

Факторами высокого риска развития интранатальной ВУИ являются:

- хронические очаги инфекции мочеполовой сферы у матери;
- длительный безводный период (более 12 ч);
- многоводие, наличие околоплодных вод с запахом;
- лихорадка и развитие тяжелых инфекционных процессов у матери до, в родах или сразу после родов;
- недоношенность;
- акушерские пособия в родах;
- рождение ребенка в асфиксии, потребовавшей оказания реанимационных пособий;
- ухудшение состояния ребенка в первые часы жизни, лихорадка в первые 2 дня жизни.

При подозрении на ВУИ проводят следующий комплекс обследований:

- клинический анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов (тромбоцитопения, анемия и повышенная СОЭ часто развиваются при любых перинатальных инфекциях; для интранатальных инфекций типичны лейкопения за счет нейтропении в первые 3 дня жизни и далее нейтрофиль-

ный лейкоцитоз, токсическая зернистость нейтрофилов, сдвиг лейкоцитарной формулы влево; при антенатальных вирусных и микоплазменных ВУИ нередко бывают лейкопения, а затем лейкоцитоз, лимфоцитоз, моноцитоз);

- клинический анализ мочи (инфекция мочевыводящих путей, пиелонефрит, интерстициальный нефрит очень часты при любых перинатальных инфекциях);
- определение в сыворотке крови уровня общего белка, белковых фракций С-реактивного белка и других острофазовых белков;
- при раннем начале инфекционного процесса и у новорожденных из группы высокого риска по ВУИ отсасывание желудочного содержимого и содержимого слухового прохода и микроскопия с окраской по Грамму (можно обнаружить грамположительные палочки — листерии вне или в полиморфно-ядерных лейкоцитах, а также другие микробы), бактериологическое исследование;
- посевы крови, кала, мочи;
- рентгенография грудной клетки при дыхательной недостаточности, черепа - при неврологической симптоматике;
- определение активности в крови гепатоспецифических энзимов — при гепатомегалии;
- осмотр офтальмологом — при ряде ВУИ обнаруживают специфические изменения (хориоретинит или энцефалит, особенно с кальцификатами, обусловленные цитомегаловирусной инфекцией у ребенка любого возраста, свидетельствуют об антенатальном возникновении инфекционного процесса; токсоплазменный хориоретинит у детей раннего и дошкольного возраста также можно считать признаком внутриутробного токсоплазмоза);
- нейросонография; по данным А.П.Скоромец (Шумилиной), при перинатальных нейроинфекциях (ЦМВ, сифилис, герпес, микоплазмоз, токсоплазмоз, стрептококковая В), наряду с поражением перивентрикулярной субэпендимальной зоны (уплотнения, геморрагии, кальцификаты, кисты), отмечаются признаки незрелости и задержки развития мозга (сохранность эмбриональных ликворных полостей, расширение прозрачной перегородки, наличие полости Верге, субкаллезных полостей, кистообразование, гипоплазия мозолистого тела и/или лобных долей);
- обычно показана люмбальная пункция (если у больного есть любая неясная неврологическая симптоматика), учитывая высокую частоту поражения мозга и его оболочек при ВУИ.

К неспецифическим методам диагностики ВУИ относится определение функциональных свойств нейтрофилов и уровня иммуноглобулинов сыворотки крови: в пуповинной крови повышен уровень иммуноглобулинов М (более 0,03 г/л), появляются иммуноглобулины А (у здоровых новорожденных они отсутствуют), резко активируется гексозомонофосфатный шунт в нейтрофилах (по тесту с нитросиним тетразолием), но снижается уровень катионных белков в них.

Диагноз ВУИ подтверждает:

- ' Выделение возбудителя из крови (бактерии, респираторные вирусы), мочи (цитомегаловирус, микоплазмы, бактерии), смывов носоглотки (вирусы

краснухи, герпеса, энтеровирусы, респираторные вирусы), желудочного сока, кала (энтеровирусы, бактерии), содержимого везикул (вирусы герпеса), цереброспинальной жидкости (токсоплазмы, вирусы краснухи, герпеса, энтеровирусы, микоплазмы, бактерии); обнаружение его в мазках-отпечатках из выделяемого глаз (хламидии). При вирусных и микоплазменной инфекциях результаты выделения возбудителя могут быть получены лишь через несколько недель.

- *Обнаружение ДНК или антигенов возбудителя при помощи:*
 - полимеразной цепной реакции;
 - энзимного иммуносорбентного анализа антигенов вирусов простого герпеса, цитомегалии и других, так же как и хламидий, микоплазм, бактерий в биологическом материале, полученном от больного (кровь, мокрота и другой).
- *Выявление антител к возбудителю при помощи различных методик.* Серологические исследования в динамике через 10—14 дней (парные сыворотки) у матери и ребенка, проводимые с целью выявления наличия антител к вирусам, микоплазмам, листериям, токсоплазмам, спирохете, — важный вспомогательный метод диагностики, но результаты их надо трактовать с учетом изменения титра антител, клинических данных как ребенка, так и матери, помня, что однократное обнаружение антител может быть свидетельством инфицирования матери до беременности и не являться доказательством ВУИ. Лишь при увеличении титра антител у ребенка через 10—14 дней в 4 раза и более можно говорить об активном инфекционном процессе, вызванном возбудителем, к которому обнаружено нарастание титра антител. Выявленные таким образом антитела относятся к иммуноглобулинам класса G, однако при первичном иммунном ответе, т.е. на ранних сроках первичного инфицирования, синтезируются иммуноглобулины класса M. В настоящее время разработан метод ELISA, когда путем иммуносорбентной энзимной методики выявляют специфические антитела к тому или иному возбудителю, относящиеся к иммуноглобулинам класса M. Обнаружение специфических IgM к тому или иному возбудителю у ребенка первой недели жизни может быть свидетельством как внутриутробного, так и постнатального инфицирования, например, при гемотрансфузиях, трансфузиях свежезамороженной плазмы. Для диагностики ряда ВУИ разработана реакция иммунного блота для выявления специфических антител как IgG, так и IgM.
- *При подозрении на цитомегалию пытаются обнаружить цитомегалы* в окрашенном мазке или при фазово-контрастной микроскопии в осадке мочи, слюны, цереброспинальной жидкости, содержимом желудка, кала.
- *При подозрении на хламидиоз* в мазках конъюнктивы при помощи прямой иммунофлюоресценции или твердофазного иммуноферментного анализа пытаются обнаружить антигены хламидий.

Вместе с тем необходимо: 1) проведение нескольких методов исследования (сочетание методов первой и второй групп); 2) обследование пары ребенок—мать; 3) повторное обследование ребенка с интервалом две недели.

При бактериологической диагностике интранатальных ВУИ необходимо использовать селективные среды для выделения и дифференцировки грамотри-

цательной и анаэробной флоры, твердофазный встречный иммуноэлектрофорез для выявления бактериальных антигенов в крови.

При подозрении на врожденный сифилис у матери и ребенка проводят серологическое исследование в динамике, слизь из носа, содержимое пузырей методом бактериоскопии исследуют на наличие бледной трепонемы.

Очень важными косвенными методами диагностики и дифференцировки различных ВУИ являются *патоморфологическое исследование плаценты и гинекологическое обследование матери*. Выявление плацентита, идентификация при помощи иммунофлюоресцентных специфических антисывороток антигенов возбудителя подтверждает предположение о ВУИ и позволяет говорить также об этиологии. Согласно данным мировой литературы, у большинства детей от таких матерей инфекционного процесса нет, т.е. плацента — эффективный противoinфекционный барьер. Причем при плацентите лишь примерно в 10% случаев можно говорить об этиологии процесса, а в 90% — генез плацентита неясен.

Выявление гинекологом патологии половой сферы воспалительного характера, обнаружение в выделениях, мазках-отпечатках возбудителя при использовании специфических антисывороток также может подтвердить диагноз ВУИ у новорожденного.

В Санкт-Петербургском центре патологии новорожденных (ДГБ №1) при обследовании более 700 новорожденных с подозрением на ВУИ у 65,8% детей и их матерей выявлены антицитомегаловирусные антитела, относящиеся к иммуноглобулинам класса G и у 5,5% новорожденных — антицитомегаловирусные антитела, относящиеся к иммуноглобулинам класса M. Антитоксоплазменные антитела класса G обнаружены у 34,4% матерей и 22,6% обследованных детей, тогда как соответствующие антитела класса M выявлены у 0,9% больных новорожденных. Таким образом, 65,8% обследованных новорожденных имели материнские антицитомегаловирусные, 22,6% — материнские антитоксоплазменные антитела, у 5,5% — можно диагностировать внутриутробную цитомегалию и у 0,9% — врожденный токсоплазмоз. У матерей больных новорожденных антицитомегаловирусные и антитоксоплазменные антитела класса M выявляются вдвое чаще, чем у их детей. Это свидетельствует о том, что первичное инфицирование матери во время беременности указанными возбудителями не всегда приводит к инфицированию ребенка. С другой стороны, однократное отсутствие специфических антител, относящихся к иммуноглобулинам класса M в периоде новорожденное™, достоверно не свидетельствует об отсутствии антенатального инфицирования. Это справедливо для ВИЧ-инфекции, гепатита В. При подозрении на эти инфекции необходимо прибегнуть к методам выявления генома вируса или его антигенов в крови новорожденного ребенка.

Дифференциальный диагноз ВУИ проводят с неинфекционными эмбрио- и фетопатиями, постгипоксической энцефалопатией, внутричерепной родовой травмой, пневмопатиями, наследственной патологией, гипербилирубинемиями неинфекционной этиологии, первичными геморрагическими синдромами и самое главное — с сепсисом и приобретенными гнойно-воспалительными заболеваниями.

Лечение. При отсутствии у матери клиники острого инфекционного процесса *кормить* детей надо материнским молоком. Менее эффективно кормление донорским молоком и крайне нежелательно искусственное вскармливание.

Специфическая терапия при ВУИ возможна только после постановки нозологического диагноза, подтвержденного иммунологическими и/или микробиологическими исследованиями.

Токсоплазмоз. Специфическая терапия должна быть проведена в каждом случае врожденного токсоплазмоза или внутриутробного инфицирования токсоплазмами, даже в случае субклинического или латентного течения инфекции.

Препараты и дозы:

Пириметамин (дараприм, хлоридин, тиндурин) + сульфадимезин — 4–6-недельный курс. Оба препарата ингибируют синтез фолиевой кислоты, но на разных уровнях, т.е. действуют синергично. К сожалению, они, так же как и антибиотики, не оказывают выраженного влияния на внутриклеточные и инцистированные формы токсоплазм, а потому лечение при врожденном токсоплазмозе длительное. Хлоридин в первые 2 дня дают внутрь в нагрузочной дозе 2 мг/кг/сут., разделенной на два приема; далее — в дозе 1 мг/кг/сут. (в 2 дозах для приема внутрь) один раз в 2 дня, ибо период полувыведения препарата из организма — около 100 ч. **Сульфадимезин** назначают в дозе 50–100 мг/кг/сут. в 2 или 4 приема внутрь. Для предотвращения гематологической токсичности хлоридина и сульфадимезина три раза в неделю дают фолиевую кислоту внутрь или парентерально в дозе 5 мг (оптимально 10 мг лейковорина).

Спирамицин (антибиотик из группы макролидов) — 1–1,5-месячный курс в дозе 100 мг/кг/сут., разделенной на 2 приема, внутрь.

Кортикостероиды (преднизолон) в дозе 1,0 мг/кг/сут., разделенной на два приема, внутрь (утром и днем) назначают при доказанном активном воспалительном процессе до его стихания (в частности, до снижения уровня белка в ЦСЖ до 1 г/л или до визуального стихания хориоретинита). Прежде чем отменить препарат, дозу снижают постепенно.

В 4-м издании книги «золотого стандарта» J.S.Remington и J.O.Klein «Infection Disease of the Fetus and Newborn Infant» (1995) авторы рекомендуют сочетание пириметамина и сульфадиазина + фолиевая кислота назначать непрерывно в течение 2–6 мес., далее делать месячный перерыв и вновь возвращаться к аналогичному курсу (т.е. не чередовать с курсами спирамицина).

J.S.Remington и соавт. (1995) подчеркивают, что эритромицин обладает меньшей активностью против токсоплазм, чем спирамицин. В настоящее время другие препараты при врожденном токсоплазмозе не используют. Бисептол (бактрим) эффективен при экспериментальном токсоплазмозе, но в клинике эффект его не доказан. Клиндамицин также эффективен при экспериментальном токсоплазмозе, но его не рекомендуют назначать детям из-за высокой частоты побочных эффектов (язвенно-некротический энтероколит, токсико-аллергические реакции).

Показания для специфической терапии (Remington J.S., Desmonts G., 1990):

1. Очевидный токсоплазмоз (врожденный) — общая длительность специфической терапии 1 год: 4–6 нед. — комбинация хлоридина с сульфадимезином + фолиевая кислота 2 раза в неделю; в течение года — 4 курса, разделенных 1–1,5-месячными курсами спирамицина. При втором варианте длительность комбинированного назначения хлоридина и сульфадимезина — 6 мес, а далее (до 1 года) — месячные курсы этих препаратов, чередующиеся с курсами спирамицина. После

года лечения обычно необходимости в специфической терапии нет, но надо руководствоваться клинической картиной и результатами иммунологических исследований.

2. Очевидный токсоплазмоз (врожденный) с доказательствами активного воспалительного процесса (хориоретинит, менингоэнцефалит, генерализованная инфекция, желтуха): то же + кортикостероиды.

3. Субклинический врожденный токсоплазмоз, но доказанный иммунологически, — то же, что и при очевидном. Оптимально 6-недельный курс хлоридина + сульфадимезина и 6-недельный курс спирамицина и далее 4-недельные курсы хлоридина и сульфадимезина, чередующиеся с 6-недельными курсами спирамицина. И так — до 1 года.

4. Здоровые дети без убедительных серологических доказательств наличия инфекции, но с доказанным активным приобретенным токсоплазмозом у матери во время беременности: 4-недельный курс хлоридина и сульфадимезина, далее курс спирамицина и в дальнейшем — в зависимости от результатов исследований.

5. Здоровые дети с положительными результатами иммунологического обследования на токсоплазмоз: спирамицин в течение 1 мес. и далее курс хлоридина и сульфадимезина, в последующем — в зависимости от результатов обследования.

Побочные эффекты хлоридина: анорексия, рвота, диарея, боли в животе; тремор, атаксия, судороги; агранулоцитоз, апластическая или мегалобластическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения; многоформная эритема (синдром Стивенса—Джонсона), токсический эпидермонекролиз (синдром Лайелла).

Побочные эффекты сульфаниламидных препаратов: олигурия, анурия, кристаллурия, гематурия из-за токсического нефроза; тошнота, рвота, боли в животе, стоматит; гемолитическая анемия и повышение уровня непрямого билирубина в крови с увеличением риска ядерной желтухи; лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения; судороги; фотосенсибилизация и различные кожные сыпи; многоформная эритема и токсический эпидермонекролиз.

Необходимость длительного лечения врожденного токсоплазмоза J.S.Remington и соавт. (1995) обосновывают тем, что при явных его формах смертность до 5 лет составляет 12%; у 85% больных детей отмечается задержка или резкое отставание умственного развития; у 75% детей — судороги, параличи; у 50% — плохое зрение. При рано начатой терапии у детей даже с острым врожденным токсоплазмозом возможно нормальное развитие. Установлено, что при субклинических и латентных, но доказанных иммунологически, формах врожденного токсоплазмоза у 65—85% пациентов к 20 годам развивался хориоретинит и у 38% — неврологические последствия. У леченных же по вышеуказанной схеме пациентов частота развития хориоретинитов — менее 5%, неврологических последствий не было.

Несколько иной подход к показаниям (табл. 16.11) и длительности терапии при врожденном токсоплазмозе у экспертной группы Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ); он описан в издании «Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций» (ПДВУИ, М., 2001).

Таблица 16.11

Показания к терапии токсоплазмоза
(ПДВУИ, М., 2001)

Клиническая форма	Клинические и лабораторные показатели	Терапия
Острая (манифестная) форма: а) генерализованная; б) локализованная (гепатит, энцефалит, хориоретинит и др.)	Симптомы острого воспалительно-дегенеративного процесса. Динамика специфических Ig: IgM→IgG, высокий уровень специфических антител	Лечение назначить как можно быстрее
Остаточные явления токсоплазменного: а) хориоретинита; б) менингоэнцефалита и др.	Хориоретинит: пигментация, фиброз. Энцефалопатия: эписиндром, отставание в психомоторном развитии. Низкие уровни антител (реже средние и высокие) класса IgG	Специфическое лечение не показано. Осмотр окулиста 2 раза в месяц, но возможно обострение хориоретинита
Сочетанные варианты острого токсоплазмоза с другими инфекциями: а) перинатальными; б) постнатальными вирусно-бактериальными	Клиническая картина; высокие и средние титры антител класса IgM, затем низкоавидные IgG	Выбор первоочередной, а также комплексной терапии с учетом клинико-лабораторных показателей
Острое субклиническое инфицирование	Учесть акушерский анамнез. Антитела класса IgM у матери и ребенка	Лечение
Инфицированность в сочетании с неинфекционными заболеваниями: а) наследственными; б) онкогематологическими; в) аллергическими; г) экзопатологическими; д) гипертензионно-гидроцефальным синдромом и др.	Антитела класса IgG. Достоверно установлен диагноз неинфекционного заболевания	Специфическая терапия не показана
Инфицированность у практически здоровых детей	Чаще низкие и средние титры антител класса IgG. Могут быть и высокие	Лечение не проводится

В рекомендациях ПДВУИ указано, что оправдала себя схема применения препаратов пириметамина (суточная доза тиндурина 1 мг/кг, дают в 2 приема) и сульфаниламидов короткого действия (0,1 г/кг в 3–4 приема) циклами: 5 дней — тиндурина, сульфаниламид — 7 дней; 3 цикла с перерывами между ними 7–14 дней. Такой курс терапии по показаниям (хроническая форма, при иммунодефицитном состоянии, обострении хориоретинита и др.) повторяют через 1–2 мес. Имеются комбинированные препараты фансидар, метакельвин, содержащие в 1 таблетке по 25 мг пиримидина и 500 мг сульфадоксина. ПДВУИ рекомендуют один раз в 3 дня давать препараты фолиевой кислоты.

Как альтернативные препараты, ПДВУИ предлагают ко-тримоксазол (бак-трим), спирамицин, рокситромицин. Мы все же, исходя из своей клинической практики, рекомендуем придерживаться в лечении младенцев с острым врожденным токсоплазмозом рекомендаций J.S.Remington и G.Desmonts (1990). Такой же точки зрения придерживаются и большинство зарубежных авторов, в частности F.S.Cole в наиболее популярном руководстве по неонатологии в ГИТА «Avery's Disease of the Newborn» (1998).

Герпес-инфекция. При инфекционных процессах у новорожденных, обусловленных вирусами простого герпеса I и II типа, а также при врожденной ветрянке показана специфическая терапия как системная (ацикловир или вида-рабин), так и местная при поражении глаз. Специфическая системная терапия особенно показана при энцефалитах, но ее следует назначать даже если у ребенка имеются лишь пузырьковые высыпания на коже или герпетический стоматит, ибо катамнестические исследования показали, что у большей части этих детей (до 30% и более) в дальнейшем развиваются неврологические осложнения, т.е. какая-то часть детей переносит энцефалит бессимптомно или мало-симптомно.

Ацикловир (ациклогуанозин, зовиракс, виралекс) ингибирует ДНК-полимеразу вирусов простого герпеса I и II типа, ветряной оспы. Новорожденным при любой доказанной лабораторно форме герпеса оптимально вводить препарат внутривенно (в течение часа для предупреждения кристаллических преципитатов препарата в канальцах почек, обладающих токсическим эффектом) в суточной дозе 60 мг/кг, разделенной на 3 вливания через 8 ч, но недоношенным с массой тела менее 1500 г — 40 мг/кг на 2 введения. Длительность лечения 2—3 нед. в зависимости от эффекта. При герпетическом менингоэнцефалите — курс не менее 3 нед. Такой режим обеспечивает в цереброспинальной жидкости концентрацию ацикловира в 30—350 раз большую минимальной ингибирующей рост (МИК) вируса герпеса I типа и в 3—30 раз большую, чем МИК для вируса простого герпеса II типа. Длительность полувыведения препарата из крови — 2,1—4,8 ч (у новорожденных — около 5 ч), но при почечной недостаточности увеличивается до 19 ч. Ацикловир снижает летальность при герпетическом энцефалите с 65—75 до 20%, а тяжелые неврологические последствия энцефалита с 84 до 14%. Из желудочно-кишечного тракта всасывается медленно, на 15—30% принятой дозы. На вирус цитомегалии не влияет.

Побочные эффекты ацикловира у взрослых и детей старшего возраста: тремор, летаргия, кома, судороги; артериальная гипотензия; временная депрессия кроветворения; кожные сыпи; тошнота, рвота, диарея при приеме внутрь; гематурия, кристаллурия, повышение уровня креатинина в крови. У новорожденных побочные эффекты ацикловира не описаны.

Длительность специфического противорецидивного лечения антигерпетическими препаратами не установлена, поэтому рекомендуют руководствоваться результатами вирусологических исследований у больного.

Хотя прямой зависимости от титра противогерпетических антител тяжести неонатального герпеса не установлено, ряд авторов получил положительный клинический эффект при неонатальном герпесе при внутривенном введении *противогерпетического иммуноглобулина*.

Безопасных и клинически эффективных препаратов *интерферона* для лечения герпеса у новорожденных пока нет. При герпетическом поражении глаз местно используют глазные капли: 1% раствор йододиоксиуридина, 3% вида-рабина, 1–3% трифлюридина.

Цитомегалия. Сравнительно эффективным и безопасным методом лечения при цитомегалии может считаться лишь применение специфического антици-тотомегаловирусного иммуноглобулина фирмы «Биотест фарма» (ФРГ) — цито-текта. Вводят цитотект внутривенно в дозе 2 мл/кг массы тела каждые 2 дня или 4 мл/кг каждые 4 дня до очевидного обратного развития клинических симпто-мов цитомегалии. Обычный курс — не менее 5–6 введений. Побочные явления: рвота, тахикардия, кожные сыпи, артериальная гипотония, диспноэ, шок.

Ганцикловир (цивемин) — циклический аналог гуанозина, ингибирующий ДНК-полимеразу цитомегаловируса и тем самым его репликацию. Вводят вну-тривенно (в течение часа) в дозе 5 мг/кг 2 раза в день; курс 14–21 день, далее препарат дают внутрь в дозе 5 мг/кг/сут. Однако препарат очень токсичен, и побочные эффекты очень часты: у 50% леченых — нейтропения и тромбоци-топения (из-за миелотоксичности); кроме того, препарат обладает тератоген-ной, мутагенной и канцерогенной активностью. Поэтому у новорожденных ганцикловир применяют лишь при жизнеугрожающем течении болезни.

Хламидиоз. При конъюнктивите новорожденного — 0,5% эритромициновая глазная мазь (или 0,5% раствор левомицетина) не реже 5–6 раз в день + эрит-ромицин внутрь (эригран) или в свечах в дозе 50 мг/кг/сут., разделенный на 4 приема, в течение 14 дней. Причем английские неонатологи длительность курса эритромицина внутрь при хламидийной пневмонии (и даже конъюнкти-вите) определяют как 3 нед. (Sutherland S., 1992). Местная терапия (глазные капли, мази) не предотвращает носительства хламидий в носоглотке и разви-тия пневмонии. При пневмонии эритромицин надо вводить внутривенно в той же суточной дозе, разделенной на 3 вливания. В отечественной литературе есть сообщения о большей эффективности, чем эритромицин, при хламидиозе ази-тромицина (10 мг/кг/сут. внутрь однократно в течение 7 дней) или кларитро-мицина (7,5 мг/кг 2 раза в сутки внутрь в течение 10 дней), а также о целесооб-разности сочетания приема макролидов с курсами виферона 1 (5 дней 2 раза в день по свече, 5 дней перерыв и затем повторный курс). Согласно Red Book (2003) назначение внутрь эритромицина может провоцировать у детей до 6 нед. жизни развитие пилоростеноза. Такой связи нет при назначении внутрь ази-тромицина и кларитромицина.

Микоплазмоз. Показано назначение эритромицина (50 мг/кг/сут.) или ази-тромицина (5 мг/кг 1 раз в сутки внутрь, но в первый день — 2 раза в сутки; дли-тельность курса 5–10 дней), которые тормозят рост обеих микоплазм, переда-ваемых половым путем, — *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealiticum*. Рост обе-их микоплазм тормозят также левомицетин и особенно тетрациклины (докси-циклин, метациклин, тетрациклин), но ввиду осложнений их рекомендуют на-значать лишь при микоплазменных менингоэнцефалитах и тяжелых пневмо-ниях. Роль микоплазм в перинатальной патологии не вполне ясна. Все неона-тологи согласны с тем, что обсеменение *Ureaplasma urealiticum* очень широкое, и их можно обнаружить примерно у 50% детей с массой тела менее 1500 г. Они могут вызвать пневмонию, поддерживать хроническое течение легочной пато-

логии, но как часто это происходит — неизвестно. Большинство исследователей считает, что микоплазменное обсеменение — лишь проявление иммунологической недостаточности у ребенка, но не причина патологии. Не решен окончательно вопрос: надо ли в каждом случае выделения микоплазм у ребенка лечить его макролидами. Опыт показывает, что широкое использование эритромицина при пневмониях у недоношенных новорожденных (без доказательств микоплазменной или хламидийной инфекций, а лишь по клиническому предположению об этих инфекциях) приводит к увеличению смертности от сепсиса в отделениях.

При врожденном *сифилисе* или рождении ребенка от матери с активным сифилисом во время беременности проводят 10-дневный курс натриевой или новокаиновой соли пенициллина в суточной дозе 100 000 ЕД/кг, разделенной на 4 инъекции. Возможными альтернативами являются: прокаин-пенициллин в суточной дозе, вводимой водной инъекции, в течение 10 дней; введение этакенциллина или ретарпена 1 раз в неделю 2 раза; при непереносимости пенициллина — оксациллин, ампициллин, ампиоксвдозе ЮОЮЮЮмг/кг/сут., разделенной на 4 инъекции, в течение 10 дней или цефтриаксон в суточной дозе 50 мг/кг массы тела, вводимой один раз в сутки в течение 10 дней (ПДВУИ, 2001). Такой курс обеспечивает гибель трепонем. Однако если у ребенка есть клинические проявления врожденного сифилиса, то, конечно, такого курса недостаточно, и лечат его чередующимися курсами вышеупомянутых антибиотиков не менее 4 нед., а далее — по результатам динамики специфических тестов.

При бактериальных ante- и интранатальных ВУИ назначают антибиотики бактерицидного действия широкого спектра, вводя их разными путями — внутривенно, внутримышечно, при кишечной инфекции — внутрь. При *листериозе* наиболее эффективно сочетание ампициллина и гентамицина. Листерии могут быть чувствительны и к эритромицину, левомицетину. Цефалоспорины — неэффективны.

При *анаэробных инфекциях* назначают ванкомицин, метронидазол (внутривенный его препарат метрогил — по 7,5 мг/кг каждые 8 ч).

При *интранатальных бактериальных инфекциях* сразу же прибегают к комбинации антибиотиков пенициллинового ряда (обычно ампициллин) и аминогликозидов (обычно гентамицин) или цефалоспоринов II — цефуросксим (ке-тацеф) или III поколения — цефотаксин (клафоран).

Неспецифическая терапия при всех ВУИ индивидуальная и зависит от клинической картины.

Прогноз. При ранней диагностике и активном лечении ВУИ прогноз *quo ad vitam* (для жизни), как правило, благоприятен, *quo ad valitudinem completam* (для полного выздоровления) неясен, что понятно из данных схемы 16.1, где приведены лишь некоторые поздние осложнения. После перенесенной вирусной ВУИ возбудитель персистирует месяцы и годы, предрасполагая к самым разным заболеваниям (болезни соединительной ткани, почек и др.).

Профилактика. Подавляющее большинство ВУИ вызывается возбудителями, передающимися половым путем, поэтому медицинское образование и нравственное воспитание населения, исключение случайных половых связей — самые важные мероприятия в их профилактике.

Все, что изложено в соответствующем разделе главы «Аntenатальная патология», имеет отношение и к профилактике ВУИ. Особо важное значение имеет лечение инфекции мочеполовой системы у женщин детородного возраста до наступления беременности. Если во время беременности наступило обострение данной инфекции, то при лечении необходимо избегать препаратов, которые могут оказать повреждающий эффект на плод (см. гл. III). Соблюдение во время беременности элементарных санитарно-гигиенических правил, в том числе в половых отношениях, — также профилактика ВУИ. Во время беременности или незадолго до нее не следует заводить кошек или посещать семьи, где они есть, с целью профилактики токсоплазмоза. По этой же причине беременной женщине не следует пробовать на вкус термически не обработанный мясной фарш при приготовлении котлет.

В России при постановке на учет в женской консультации и в динамике наблюдения за беременной женщиной обязательны обследования на сифилис, токсоплазмоз, гепатит В и ВИЧ-инфекцию, а в ряде регионов (например, в Санкт-Петербурге) и на вагинальное инфицирование хламидиями, микоплазмами. За рубежом к числу обязательных относят обследование перед родами на наличие в родовых путях стрептококков группы В.

В частности, если у матери выявлен *стрептококк В в родовых путях*, то в родах ей надо парентерально назначать пенициллин или ампициллин, а если имеется бактериальный вагиноз и длительность безводного промежутка более 4 ч, вагинально вводят метронидазол. Центр Контроля и предотвращения болезней США (CDC, 2002) рекомендует при наступлении родов женщинам, у которых на 37-й неделе беременности и позднее обнаружен Strept. В в родовых путях, вводить внутривенно 5 мл пенициллина G или 2 г ампициллина и далее по 2,5 мл пенициллина G или по 1 г ампициллина каждые 4 часа до родоразрешения. Назначение пенициллина или ампициллина в течение 2–3 дней при выявлении стрептококка В в родовых путях у матери или безводном промежутке более 18 ч показано всегда, независимо от лечения матери.

Если у женщины доказана *свежая сифилитическая инфекция*, ее лечат так же, как и новорожденного, пенициллином.

При доказанной первичной *токсоплазменной инфекции* в первую половину беременности (желательно по появлению специфических IgM) назначают месячный курс лечения спирамицином (по 2,0 г в день в два приема). Это снижает перинатальную смертность и частоту внутриутробного токсоплазменного инфицирования примерно на 50%. В I триместре беременности применение хлоридина противопоказано ввиду его выраженной тератогенности. При первичном инфицировании токсоплазмами во второй половине беременности считается возможным для лечения токсоплазмоза у матери и профилактики врожденного токсоплазмоза назначение 3–4-недельного курса хлоридина (в первый день лечения — 50 мг, а в последующие — 25 мг/сут.) в сочетании с сульфадимезином (4 г/сут. в 4 приема внутрь) и фолиевой кислотой (ежедневно по 6 мг внутрь). Клинические анализы крови надо проводить 2 раза в неделю, следя за возможной миелотоксичностью лечения. Спирамицин дают при необходимости длительной терапии после курса хлоридина с сульфадимезином. Специфическое лечение должно быть прекращено за 3 нед. до родов. И все же все исследователи пришли к заключению, что специфическое лечение

во время беременности бывает крайне редко необходимым, а инфицирование токсоплазмами задолго до беременности ребенку, как правило, не угрожает.

Хламидии, обнаруженные любым способом в мазках из родовых путей, или доказанный иммунологически хламидиоз — показание для назначения беременной эритромицина в течение 7 дней (если эритромицин — основание, то по 500 мг внутрь 4 раза в день, а если эритромицин — этилсукцинат, то по 800 мг 4 раза в день внутрь). Оба препарата могут вызывать желудочно-кишечные расстройства, требующие снижения дозы и увеличения длительности лечения до 14 дней. Повреждающим эффектом на плод эритромицин не обладает. Безусловно, целесообразно одновременно лечить мужа беременной доксициклином или азитромицином, рокситромицином.

Микоплазмоз. Опыт Санкт-Петербургских акушеров, в частности Института акушерства и гинекологии имени Д.О.Отта, доказывает, что если у беременной в родовых путях обнаружены микоплазмы (*Hominis* и *Urealyticum*), то проведение 10-дневного курса эритромицина + местное вагинальное лечение в течение этого же срока препаратами тетрациклина или эритромицина приводит к двукратному снижению перинатальной смертности их детей по сравнению с детьми рандомизированной группы матерей, не получавших такой терапии.

Герпес. Общепринято, что если у женщины имеются первичные клинические проявления генитального герпеса, то целесообразно родоразрешение путем планового кесарева сечения (до отхождения околоплодных вод!). Если первичный клинический эпизод генитального герпеса имел место более чем за 6 нед. до родов, возможно разрешение через естественные родовые пути; для снижения риска обострения заболевания к моменту родов в таких ситуациях показано применение ацикловира в супрессивных дозах с 36 нед. беременности (ПДВУИ, 2001). Если у матери в анамнезе были проявления генитального герпеса, но они отсутствовали во время беременности или каким-либо способом доказано наличие вируса или его антигенов в родовых путях, то вопрос о пути родоразрешения решается индивидуально (ПДВУИ, 2001).

В настоящее время не доказаны польза местного (вагинального) применения противогерпетических средств во время беременности, так же как и целесообразность, тактика и безвредность для плода назначения ацикловира при обострениях генитального герпеса во время беременности. Нет убедительных данных и о пользе профилактического назначения ацикловира внешне здоровым детям, родившимся от матерей, перенесших во время беременности генитальный герпес. В то же время доказан положительный эффект лечения женщин с генитальным герпесом до беременности курсом специфической противогерпетической вакцинации.

Цитомегалия. Профилактика врожденной цитомегалии не разработана. Изучается целесообразность цитомегалической вакцинации женщин детородного возраста, не инфицированных вирусом цитомегалии.

Специфической *профилактикой врожденной краснухи* является вакцинация всех девочек в возрасте 12—13 лет, не болевших краснухой (конечно, если они не были вакцинированы ранее). За рубежом сейчас обычно против краснухи вакцинируют дважды. Есть следующая точка зрения (Enders G., 1998): учитывая, что при прививке против краснухи примерно у 5% женщин не происходит сероконверсии, у всех женщин, планирующих беременность, или на

ранних ее сроках, следует проконтролировать уровень противокраснушных антител и далее проанализировать уровни специфических противокраснушных IgG- и IgM-антител на 17-й неделе беременности для решения вопроса о тактике ведения беременной.

Сифилис. Если во время беременности на основе комплексных серологических реакций (РСК с кардиолипидным антигеном или с трепонемным антигеном) и специфических тестов (РИФ, РПГА, ИФА, РИБТ) диагностирован сифилис при беременности до 18 нед., проводят 10-дневный, а при большем сроке — 20-дневный курс терапии пенициллином или одним из препаратов бета-лактамов в полной суточной дозе.

Комплексная терапия дисбиозов влагалища и кишечных дисбактериозов у беременной женщины — существенное звено наряду с соблюдением асептики в родильной комнате, профилактики интранатальных бактериальных инфекций и кандидозов.

ПРОФИЛАКТИКА ПЕРЕДАЧИ ВИРУСА ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА ОТ МАТЕРИ РЕБЕНКУ

Общие сведения об эпидемиологии, диагностике и лечении ВИЧ-инфекции у детей изложены нами в главе XXIV учебника «Детские болезни» (СПб: Питер, 2002). Более подробную информацию о ВИЧ-инфекции у детей можно получить в книге А.Г.Рахмановой, Е.Е.Воронина и Ю.А.Фомина «ВИЧ-инфекция у детей» (СПб: Питер, 2003).

В настоящее время никто не сомневается, что в России наблюдается эпидемия ВИЧ-инфекции. Согласно данным В.В.Покровского и соавт. (2002), еженедельно в Российский центр борьбы со СПИДом поступает информация о 1000—1500 новых случаях заражения ВИЧ, а за весь период эпидемии в России зарегистрировано более 6000 ВИЧ-позитивных беременных. К сожалению, в дальнейшем цифры нарастания числа инфицированных увеличились. К середине 2003 г. в Санкт-Петербургском научно-практическом центре профилактики и лечения ВИЧ инфекции у женщин и детей МЗ РФ уже было зарегистрировано 460 ВИЧ-инфицированных детей (Рахманова А.Г., 2003). По данным ЮНЭЙДС, в мире ежедневно инфицируется ВИЧ 1600—18 000 новорожденных (около 600 000 в год), и к концу 2000 г. в мире умерло от СПИДа 3,8 млн. детей и 1,3 млн. живых детей были больны ВИЧ/СПИДом. В России же в 2000 г. было около 800 ВИЧ-инфицированных детей. 90% детей заразилось от своих матерей.

Как известно, перинатальная ВИЧ-инфекция является основным источником ВИЧ в педиатрической практике. Перинатальное ВИЧ-инфицирование подразделяют на:

- антенатальное (ВИЧ проникает через плаценту);
- интранатальное (во время родов ВИЧ может проникнуть трансплацентарно и через повреждения на коже при контакте с инфицированными материнской кровью или выделениями, либо в результате заглатывания материнской крови и других жидкостей);
- постнатальное при грудном вскармливании.

По данным многочисленных исследований, во время беременности, особенно во второй ее половине, заражение ВИЧ происходит в 15—23% всех случаев перина-

тального ВИЧ-инфицирования, во время родов — в 63—70% случаев и при грудном вскармливании, в зависимости от его продолжительности, — около 12% (Покровский В.В. и др., 2002), хотя, по данным Европейского бюро ВОЗ (2000), грудное вскармливание практически удваивает частоту ВИЧ-инфекции. Разработка и внедрение в практику профилактических мероприятий, направленных на снижение риска перинатальной передачи ВИЧ, позволили уменьшить число рождений ВИЧ-инфицированных детей от ВИЧ-инфицированных матерей с 25—50 до 2—10% и менее (табл. 16.12).

Факторы риска передачи ВИЧ представлены в таблицах 16.13—16.15.

Диагностика. Схема обследования детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, приведена в таблице 16.17, а лабораторные тесты и их интерпретация — в таблице 16.18.

Ребенок до 18 мес. считается инфицированным, если у него в двух или нескольких тестах получена культура ВИЧ, положительная ПЦР или выявлен р24-антиген ВИЧ. Ребенок, рожденный от ВИЧ-инфицированной матери, считается неинфицированным, если получены два или более негативных результатов ИФА на ВИЧ-антитела в возрасте от 6 до 18 мес. или один негативный результат — в возрасте старше 18 мес. при других отрицательных в отношении ВИЧ лабораторных тестах и нет СПИД-индикаторных болезней (Рахманова А.Г., Воронин Е.Е., Фомин ЮА, 2003).

Профилактика перинатального инфицирования ВИЧ, по данным Европейского бюро ВОЗ (2000), сводится к:

- первичной профилактике ВИЧ-инфекции у женщин репродуктивного возраста, а также предупреждению нежелательных беременностей у ВИЧ-положительных женщин;

Таблица 16.12

**Риск передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку
в зависимости от профилактических мероприятий**
(Европейское бюро ВОЗ, 2000)

Мероприятия	Риск передачи ВИЧ, %
Отсутствие любых вмешательств	30
Кесарево сечение и грудное вскармливание	23
Отказ от грудного вскармливания	20
Короткий курс зидовудина матери	20
Короткий курс зидовудина матери и грудное вскармливание	15
Короткий курс зидовудина матери и ребенку + ранний отказ от грудного вскармливания	10
Невирапин + оптимально замещающее грудное вскармливание питание	9
Длительный курс зидовудина матери	7,6
Короткий курс зидовудина + невирапина матери + оптимально замещающее грудное вскармливание питание	6,4
Длительный курс зидовудина матери + плановое кесарево сечение + оптимально замещающее грудное вскармливание питание	2

Таблица 16.13

Потенциальные факторы риска перинатальной ВИЧ-1 трансмиссии
(Lyne M., Wilfert C, 1999)

Материнские поведенческие факторы:

- незащищенный сексуальный контакт во время беременности,
 - курение,
 - наркомания
-

Пищевые/связанные с ВИЧ:

- низкий уровень витамина А,
 - продвинутая стадия заболевания
-

Иммунологические:

- низкий уровень CD4-лимфоцитов,
 - высокий уровень CD8,
 - низкий титр или низкая активность ВИЧ-1-специфических антител,
 - низкий ВИЧ-1-специфический клеточный иммунитет
-

Вирусологические:

- высокая вирусная нагрузка,
 - вирусный гепатит,
 - избирательная трансмиссия иммуноускользающих вирусных мутантов,
 - вирусный фенотип,
 - продукция синцития,
 - медленная/низкая репликация,
 - тропизм макрофагов
-

Плацентарные факторы:

- дифференцировка CD4-рецепторов, представляемых плацентарными клетками,
 - чувствительность плацентарных клеток к ВИЧ-1,
 - экспрессия цитокинов плацентарными клетками,
 - хориоамнионит,
 - сифилис и другие инфекции, передаваемые половым путем,
 - другие причины (курение, кокаин)
-

Факторы плода:

- незрелая функциональная иммунная комплементарность,
 - чувствительность лимфоцитов плода к ВИЧ-1-инфекции,
 - генетические,
 - HLA-гаплотип,
 - генотип ВИЧ-1
-

Факторы в родах:

Цервиковагинальные/маточные:

- цервиковагинальная вирусная нагрузка,
- ВИЧ-1-специфический иммунный ответ слизистой,
- ВИЧ-1 IgG, IgM, секреторный IgA,
- клеточный,
- микро/макро трансфузии крови от матери плоду.

Акушерские факторы:

- продолжительность разрыва мембраны,
- вид родоразрешения,
- инвазивные акушерские процедуры/мониторинг плода.

Факторы новорожденного:

- целостность кожи,
- уровень секреции желудочного сока,
- ВИЧ-1-специфический иммунный ответ,
- генотипические

Таблица 16.13 (продолжение)

Факторы грудного вскармливания:

- ассоциированная с клетками вирусная нагрузка в молоке,
- вирусная нагрузка вне клеток в молоке,
- время прикладывания, продолжительность вскармливания,
- ВИЧ-1-специфический локальный иммунный ответ (ВИЧ-1 IgG, IgM, секреторный IgA),
- неспецифическая защита (лактоферритин)

Таблица 16.14

Факторы, способствующие вертикальной передаче ВИЧ-инфекции
(Европейское бюро ВОЗ, 2000)

Вирусные	Уровень вiremии Генотип и фенотип вируса Вирусная резистентность
Материнские	Иммунологический статус Клиническое состояние Поведенческие факторы Антиретровирусное лечение
Акушерско-гинекологические	Состояние продолжительного разрыва плодной оболочки (более 4 ч) Характер родов Геморрагии Акушерские процедуры
Плода	Недоношенность Генетические факторы Множественная беременность
Новорожденного	Грудное вскармливание Факторы, касающиеся функции желудочно-кишечного тракта Незрелая иммунная система

Таблица 16.15

Факторы, влияющие на риск передачи ВИЧ инфекции от матери ребенку
(Европейское бюро ВОЗ, 2000)

Уровень вiremии матери. Чем выше концентрация вируса в крови у матери, тем выше риск перинатальной передачи ВИЧ.

Родоразрешение ВИЧ-положительной женщины путем планового кесарева сечения снижает риск передачи ВИЧ приблизительно в 2 раза.

Преждевременный разрыв/вскрытие плодного пузыря (более чем за 4 ч до родов) почти в 2 раза увеличивает риск передачи ВИЧ.

Снижение количества клеток CD4+ (см. табл. 16.16) свидетельствует об увеличении риска передачи ВИЧ.

Патология плаценты увеличивает риск передачи ВИЧ (внутриутробно).

Факторы, связанные с плодом (масса тела при рождении менее 2500 г или гестационный возраст менее 38 нед.), повышают риск передачи ВИЧ.

добровольному и конфиденциальному консультированию беременных женщин до и после анализа на ВИЧ, консультированию относительно возможности прерывания беременности и грудного вскармливания;

Таблица 16.16

Доверительные границы лимфоцитарного иммунофенотипа
(Европейское бюро ВОЗ, 2000)

Показатели		Возраст в месяцах					
		0-4	4-9	9-12	12-24	24-60	60- взрослые
CD3	5-й центиль	2070* 69**	2280* 57**	1870* 55**	1460* 53**	1610* 62*	887* 59**
	95-й центиль	6540* 87**	6450* 84**	5945* 83**	5440* 81**	4230* 80**	2331* 84*
CD4	5-й центиль	1460* 41**	1690* 36**	1355* 34**	1020* 31**	900* 35**	689* 33**
	95-й центиль	5110* 64**	4600* 61**	4100* 58*	3600* 54**	2860* 51**	1566* 39**
CD8	5-й центиль	650* 16**	720* 16**	645* 16**	570* 16**	630* 22**	262* 15**
	95-й центиль	2450* 35**	2490* 34**	2360* 36**	2230* 38**	1910* 38**	1066* 39**
CD4: CD8	5-й центиль	1,32	1,2	1,08	0,95	1,05	0,92
	95-й центиль	3,47	3,48	3,22	2,95	2,07	3,8
В-клетки	5-й центиль	680* 13**	635* 12**	1067* 17**	480* 15**	260* 12**	90* 5**
	95-й центиль	2890* 44**	2789* 42**	3275* 42**	2819* 40**	1510* 35**	543* 21**
Лимфоциты	5-й центиль	2920* 55**	3610* 45**	2895* 45**	2180* 44**	2400* 38**	1320* 23*
	95-й центиль	8840* 78**	8840* 79**	8555* 76**	8270* 72**	5810* 64**	3216* 47**
Число лейкоцитов	5-й центиль	4400	640	5650	4900	3900	3600
	95-й центиль	16 000	15 400	15 100	14 800	15 400	10 200

* Абсолютное количество клеток в 1 мкл крови.

** Процент от числа лимфоцитов.

назначению беременной профилактического лечения антиретровирусными препаратами при обнаружении у нее ВИЧ-инфекции, а также ее ребенку после рождения, безопасному родовспоможению (табл. 16.19);

уходу и помощи ВИЧ-инфицированным детям, женщинам и их семьям, в частности, к обеспечению необходимым детским питанием, медикаментами для профилактики и лечения оппортунистических инфекций.

Таблица 16.17

Схема обследования детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей
(Рахманова А.Г., Воронин Е.Е., Фомин Ю.А., 2003)

Обследование	Сроки (недели)										
	при рождении	1	2	3	4	6	9	12	15'	18	24
Физикальное обследование	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Антропометрия	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Оценка результатов физического и психомоторного развития	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Регистрация связанных с ВИЧ заболеваний	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Рентгенография органов грудной клетки	По клиническим показаниям										
Уровень СО4-лимфоцитов		+		+		+	+	+	+	+	+
ДНК ВИЧ	+										
РНК ВИЧ	После получения положительного результата исследования на ДНК ВИЧ										
Иммуноферментный анализ (ИФА) и иммунный блот (ИБ) анти-ВИЧ-антител класса IgG	+			+		+		+	+2	+3	+
Общий анализ крови	+			+		+		+	+	+	+
Биохимический анализ крови		+		+		+		+	+	+	+
Общий анализ мочи	+	+		+		+	+	+	+	+	+
Исследование на маркеры гепатитов В и С	+			+		+	+	+	+		
Содержание иммуноглобулинов (протеинограмма)						+					
Серологические исследования на сифилис, вирусы гепатитов В и С, простого герпеса, ЦМВ, токсоплазмоз	+			+		+		+	+		
Цитологическое исследование на ЦМВ слюны и мочи	+			+		+		+	+		

¹ Исследование проводится в случае выявления при предыдущем обследовании клинических и лабораторных признаков ВИЧ.

² Исследование проводится при положительном результате предыдущего исследования.

³ Исследование проводится при отрицательном результате предыдущего исследования.

⁴ Исследование является обязательным для снятия ребенка с учета (либо для начала антиретровирусной терапии).

Таблица 16.18

Лабораторные тесты и их интерпретация для диагностики ВИЧ-инфекции
(Рахманова А.Г., Воронин Е.Е. и Фомин Ю.А., 2003)

Лабораторные тесты	Интерпретация
Выделение ВИЧ в культуре	Специфичный, высоко информативный тест
Определение анти-ВИЧ-антител класса IgG	Положительный результат в первые 9 мес. жизни (ИФА, И Б) может быть обусловлен материнскими антителами
Определение антигена р24	Специфичность около 65%
Определение анти-ВИЧ-антител класса IgM	Тоже
Полимеразная цепная реакция	Высокоспецифична и чувствительна после 2 мес. жизни
Определение анти-ВИЧ-антител класса IgA	Высокочувствительный тест, но не в первые 2–3 мес. жизни
Поликлональная гипергаммаглобулинемия	С первых месяцев жизни, неспецифична
Лейкопения, тромбоцитопения	Тоже
Уменьшение количества CD4 ⁺ -лимфоцитов и соотношения CD4/CD8	Тоже

Таблица 16.19

Тактика родоразрешения для ВИЧ-инфицированных
(Европейское бюро ВОЗ, 2000)

Избегать длительного безводного периода, поскольку передача ВИЧ от матери ребенку возрастает при безводном периоде более 4 ч.

Не проводить амниотомии, если роды протекают без осложнений.

Избегать любой процедуры, при которой нарушается целостность кожных покровов, слизистых оболочек и повышается возможность контакта плода с кровью матери (инвазивного мониторинга).

Не проводить эпизиотомию или перинеотомию как рутинную методику.

Избегать наложения акушерских щипцов, вакуум-экстрактора.

Нежелательно проводить родовозбуждение и родоусиление.

Проводить санацию родовых путей на протяжении всего родового акта (лаваж 2% раствором хлорексидина каждые 2 ч).

Новорожденного желательно вымыть в дезинфицирующем (0,25% растворе хлорексидина) или мыльном растворе, избегать повреждений кожи и слизистых.

Кесарево сечение выполнять по акушерским показаниям или в плановом порядке, взвешивая риск и преимущества для матери и плода. Решение относительно операции кесарева сечения должно приниматься в индивидуальном порядке с учетом наличия доступных средств лечения, состояния здоровья матери и прогноза для плода.

При выборе метода ведения путем операции кесарева сечения рекомендуется внутривенное назначение азидотимидина (АЗТ) беременной за 3 ч до начала операции и новорожденному — АЗТ-сиропа на протяжении первых 6 нед. жизни, согласно протоколу 076. Операцию рекомендуется выполнить до начала родовой деятельности и разрыва плодных оболочек. Невирапин (вместо АЗТ) назначают за 4–8 ч до начала предполагаемой операции с последующим назначением сиропа новорожденному в первые 48–72 ч жизни. В послеоперационном периоде рекомендуется профилактика инфекционных осложнений путем назначения antimicrobных препаратов.

Эффективный метод профилактики вертикальной передачи ВИЧ — лишь назначение антиретровирусной терапии.

Схемы химиопрофилактики перинатальной передачи ВИЧ с доказанной эффективностью (Европейское бюро ВОЗ, 2000):

- длительный курс АЗТ (матери — с 14 нед. беременности, в родах; новорожденному — в течение первых 6 нед. жизни);
- короткий курс АЗТ без или в сочетании с ламивудином (матери — с 36 нед. беременности, в родах; новорожденному — в течение первой недели жизни);
- короткий курс АЗТ в сочетании с ламивудином (матери — в родах; новорожденному — в течение первой недели жизни);
- короткий курс невирапина (матери — в родах; новорожденному — в течение первой недели жизни).

А.Г.Рахманова — научный руководитель Центра профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у женщин и детей МЗ РФ, обобщая данные литературы и собственный опыт (2001), рекомендует, в соответствии с протоколом АСТГ 076, для профилактики передачи ВИЧ назначать противовирусную терапию:

- *до родов*: орально АЗТ — 300 мг 2 раза в день или 100 мг χ 5 раз в день, начиная с 14–34 нед. беременности вплоть до родов;
- *в период родов*: АЗТ — внутривенно в дозе 2 мг/кг в первый час, далее в дозе 1 мг/кг/ч вплоть до рождения ребенка;
- *новорожденному*: АЗТ орально в сиропе — 2 мг/кг массы тела каждые 6 ч в течение первых 6 нед. жизни, начиная с 8–12 ч после рождения. Если ребенок не может принимать препараты орально, АЗТ вводят внутривенно в дозе 1,5 мг/кг массы тела каждые 6 ч. В английской неонатальной фармакопее (Neonatal Formulary 3, BMJ, 2000) рекомендовано недоношенным детям гестационного возраста 32–36 нед. в первые 4 нед. жизни давать ту же дозу препарата каждые 8 ч, а детям гестационного возраста менее 32 нед. — каждые 12 ч. В.В.Покровский и соавт. (2002) считают, что «если химиопрофилактика не была начата ребенку в течение первых трех суток жизни, назначение ее в дальнейшем бессмысленно». Побочными эффектами зидовудина могут быть анемия, лейкопения; кроме того, препарат обладает гепатотоксическими свойствами.

Во время родов одним из вариантов химиопрофилактики является назначение невирапина — 200 мг однократно в начале родовой деятельности и новорожденному в одной дозе — 2 мг/кг в течение 72 ч от рождения. Такая профилактика целесообразна у женщин с впервые выявленной в роддоме ВИЧ-инфекцией. По данным А.Г.Рахмановой (2001), назначение невирапина в такой ситуации более эффективно, чем АЗТ.

Схемы химиопрофилактики передачи ВИЧ постоянно совершенствуются, в частности А.Г.Рахманова (2001) пишет, что, по данным литературы, полный курс лечения ВИЧ-инфицированных беременных осуществляется по следующей схеме: сочетание двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы — АЗТ + ламивудин с нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы, например невирапином, и ингибитором протеазы, например саквинаром, более эффективен в отношении вертикальной передачи ВИЧ, чем описанные выше длительный курс АЗТ или короткий курс невирапина.

Более подробную информацию о профилактике вертикальной передачи ВИЧ можно найти в книге А.Г.Рахмановой «Противовирусная терапия ВИЧ-инфекции. Химиопрофилактика и лечение ВИЧ-инфекции у беременных и новорожденных» (СПб: 2001), а о лечении детей с доказанной ВИЧ-инфекцией — в вышеупомянутой книге А.Г.Рахмановой и соавт. (2003).

Профилактика профессионального инфицирования ВИЧ не входит в задачу настоящего издания; она подробно изложена в руководствах и монографиях В.В.Покровского и соавт. (2000), А.Г.Рахмановой и соавт. (2000—2003) и др.