

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей –
филиал федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Е.М. Малкова, А.П. Помогаева,
И.П. Терещенко, З.А. Хохлова**

Краснуха: современное состояние проблемы

Томск
Издательство СибГМУ
2018

УДК 616.916.1/.4
ББК 55.142.16
К 782

Краснуха: современное состояние проблемы / Е.М. Малкова, А.П. Помогаева, И.П. Терещенко, З.А. Хохлова. – Томск: Издательство СибГМУ, 2018. – 331 с.

К 782
ISBN 978-5-98591-137-4

В монографии представлены результаты современных исследований по вирусологии, эпидемиологии, патогенезу и клинике врожденной и приобретенной краснухи. Представлены основные методы лабораторной диагностики. Проиллюстрирована динамика патологических изменений в органах, описаны ультраструктурные особенности патологических изменений при вирусной инфекции, вызванной вирусом краснухи.

Книга предназначена для вирусологов, педиатров, инфекционистов, патологов, студентов медицинских учебных заведений высшего образования.

УДК 616.916.1/.4
ББК 55.142.16

Рецензенты:

Ставский Е.А. – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск.

Самодова О.В. – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Архангельск.

Краснова Е.И. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск.

ISBN 978-5-98591-137-4

© Издательство СибГМУ, 2018
© Е.М. Малкова, А.П. Помогаева,
И.П. Терещенко, З.А. Хохлова, 2018

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ABK	– атриовентрикулярная коммуникация
BK	– вирус краснухи
BMI	– внутриматочная инфекция
BO3	– Всемирная организация здравоохранения
BПГ	– вирус простого герпеса
BПР	– врожденные пороки развития
BПC	– врожденные пороки сердца
BУИ	– внутриутробные инфекции
ГИЭ	– гипоксически-ишемическая энцефалопатия
ДМПП	– дефект межпредсердной перегородки
ДМЖП	– дефект межжелудочковой перегородки
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИА	– индекс авидности
ИФА	– иммуноферментный анализ
ЛА	– легочная артерия
ЛУ	– лимфатические узлы
МВПР	– множественные врожденные пороки развития
МПС	– мочеполовая система
МУ	– методические указания
мх	– митохондрии
ОАП	– открытый артериальный проток
ОДС	– опорно-двигательная система
ОРВИ	– острая респираторная вирусная инфекция
ОРЗ	– острые респираторные заболевания
ОТ-ПЦР	– обратная транскрипция – полимеразная цепная реакция
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
ПЦР-РВ	– полимеразная цепная реакция в реальном времени
РГ	– радиальный гемолиз

РИФ	– реакция иммунофлюоресценции
РН	– реакция нейтрализации
РНК	– рибонуклеиновая кислота
РСК	– реакция связывания комплемента
РТГА	– реакция торможения гемагглютинации
СВГ	– синдром Верднига–Гоффмана (Werdnig-Hoffmann)
СВК	– синдром врожденной краснухи
СД	– синдром Дауна
СЗРП	– синдром задержки развития плода
СП	– санитарные правила
УСВ	– угроза самопроизвольного выкидыша
ФПН	– фетоплацентарная недостаточность
цАМФ	– циклический аденозинмонофосфат
ЦМВ	– цитомегаловирус
ЦНС	– центральная нервная система
ЦПВ	– цитопатические вакуоли
ЭДТА	– этилендиамидтетраацетат
IgM	– иммуноглобулин класса М
IgG	– иммуноглобулин класса G
PCR	– полимеразная цепная реакция
Tg	– <i>Toxoplasma gondii</i>

ПРЕДИСЛОВИЕ

Более 40 лет прошло с момента появления последнего отечественного научного издания, посвященного краснухе. Монография О.Г. Анджапаридзе, Г.И. Червонского «Краснуха» вышла в свет в издательстве «Медицина» еще в 1975 г. Других серьезных научных изданий, посвященных данному инфекционному заболеванию в России не было.

За этот период времени, благодаря успехам вирусологии, иммунологии, патанатомии, клиническим исследованиям получены новые данные по этиологии, эпидемиологии, патогенезу и клинике врожденной и приобретенной краснухи. Проводится хирургическая коррекция пороков развития, вызванных вирусом краснухи. Включена в Национальный календарь профилактических прививок вакцинация против краснухи, позволившая резко снизить заболеваемость данной инфекцией.

Но, тем не менее, отмечается высокий процент числа детей с врожденными пороками развития, существенный вклад в появление которых по-прежнему вносит вирус краснухи. Трудность диагностики краснухи у беременных, отсутствие настороженности у специалистов разных профилей о возможных вариантах течения данной инфекции послужили основанием для написания данной монографии, в которой представлены как результаты комплексного исследования краснухи авторами, так и обобщенные данные отечественной и зарубежной литературы.

Книга предназначена для вирусологов, педиатров, инфекционистов, патологов, студентов высших учебных заведений.

Глава 1

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КРАСНУХИ

Из детских инфекций краснуха, ввиду ее яркой клинической картины, наиболее известна среди населения. Профессор Ю.В. Лобзин (2000) предлагает следующее определение этой нозологической единицы: **краснуха – острая вирусная болезнь, характеризующаяся мелкопятнистой экзантемой, генерализованной лимфаденопатией, умеренно выраженной лихорадкой и поражением плода у беременных [112].**

Согласно методическим указаниям «Эпидемиологический надзор за корью, краснухой и эпидемическим паротитом» (МУ 3.1.2.1177–02), клинический диагноз краснухи может быть установлен на основании совокупности симптомов, а именно неяркой розовой мономорфной мелкой пятнистой или пятнисто-папулезной сыпи на фоне нормальной или субфебрильной температуры, а также увеличения затылочных и заднешейных узлов; катаральные явления у больных краснухой отсутствуют или выражены слабо в виде легкой гиперемии ротоглотки и ринита [169].

Краснуха, известная также под названием «немецкой кори», была впервые описана как отдельное заболевание в немецкой литературе в 1814 г. [181, 356]. Англоязычное название «rubella» произошло от латинского, обозначающего «маленький красный». Краснуха, как первоначально полагали, была вариантом кори или скарлатины и называлась «третьей болезнью». Долгое время краснуха рассматривалась как «невинная» инфекция детского возраста [20].

В 1914 г. Hess постулировал вирусную этиологию этого заболевания, основываясь на экспериментах с обезьянами. Niго и Tosaka в 1938 г. подтвердили вирусную природу краснухи,

заражая детей фильтратами носоглоточных смывов от больных острой формой заболевания. Вирус краснухи был впервые изолирован в 1962 г. Parkman и Weller. Первые противокраснушные вакцины были лицензированы в 1969 г. [330].

Крупные эпидемии краснухи регистрировались в Новой Зеландии в 1898, 1938 и 1959 гг., на Фолклендских островах в 1911–1912, 1947–1948, 1952–1953 гг., в Исландии в 1940–1941 гг., в США в 1958 и 1964–1965 гг., в Австралии в 1939–1941 и 1958 гг., в Японии в 1966–1967 гг., в Болгарии в 1964, 1980 гг. [125, 277, 282, 381].

Особое внимание к этой «безобидной» детской инфекции было привлечено в 1941 г. Австралийский офтальмолог Н.М. Грегг установил связь между краснухой, поражающей матерей в начале беременности, и врожденными дефектами глаз и сердца плодов. В результате, впервые в истории, была показана роль вирусных заболеваний в формировании аномалий развития [187, 364].

После эпидемии краснухи в Австралии Н.М. Грегг обнаружил 78 детей с врожденными катарактами; у 68 из них матери болели краснухой в ранние сроки беременности. У большинства детей катаракты были двусторонними, и у 44 пациентов имелись признаки врожденного порока сердца. Дальнейшие исследования показали, что дети, рожденные от матерей, перенесших в первые месяцы беременности краснуху, *«часто малы, слабо упитаны и плохо развиваются»*. У них наблюдались три основных вида дефектов: катаракта центральной части хрусталика, поражение слуха, приводящее к глухонемоте в связи с полной потерей слуха из-за дегенерации слухового нерва, и сердечные пороки в виде незаращения межжелудочковой перегородки и персистенции боталлова протока [102]. Позже было установлено, что при краснухе наблюдаются и другие аномалии развития.

Открытие Н.М. Грегга стало широко известно в обществе, о чем свидетельствует тот факт, что особенности клинического течения заболевания и тератогенные свойства краснухи послужили основой сюжета известного детектива Агаты Кристи «Разбилось зеркало, звеня...» [Mirror Crack'd from Side to Side] (1962):

«— Краснуха, в сущности, очень легкая болезнь, — спокойно продолжала мисс Марпл. — Люди даже не всегда осознают, что больны ею. На теле выступает сыпь, которую очень легко скрыть пудрой, слегка поднимается температура, вот и все. Поэтому при разговоре о болезнях краснуха приходит на ум в самую последнюю очередь... Я же лично убеждена, что Хesia Бедкок болела именно краснухой, когда встретила на Бермудах с Мариной Грегг. И этот факт дает ответ решительно на все вопросы. Краснуха чрезвычайно заразна, передается легко. У этой болезни есть еще одна особенность. Если женщина переносит ее в первые четыре месяца ее беременности, то это может иметь весьма серьезные последствия для ее будущего ребенка. Он может родиться слепым или умственно неполноценным ...

Она повернулась к Джейсону Радду.

— Я ведь не ошибаюсь, мистер Радд: лет десять — двенадцать назад у вашей жены родился умственно неполноценный ребенок? Я слышала, что она до самого конца так и не оправилась от этого удара...

— Вы совершенно правы, — кивнул Джейсон Радд. — В самом начале своей беременности Марина перенесла краснуху. Позднее врачи говорили, что умственная отсталость ее ребенка — следствие этой болезни. Болезнь не была наследственной или чем-то в этом роде. Врачи пытались успокоить Марину, но их слова произвели обратное действие. Она стала мучительно думать, от кого она могла заразиться этой болезнью, но так ничего и не смогла припомнить.

— Именно так, — сказала мисс Марпл. — и она ничего не знала до того самого момента, пока в тот вечер по этой лестнице не поднялась совершенно незнакомая женщина и не открыла ей всю правду — причем сделала это с нескрываемым удовольствием ... Этим своим поступком она хвасталась всю жизнь...»

Эпидемия краснухи 1963–1965 гг. в США охватила не только детское, но и взрослое население. Было зарегистрировано 2,5 млн случаев краснухи, в том числе заболело 50 тыс. беременных женщин. Большое число беременностей во время эпидемии закончилось спонтанными абортами и мертворождениями, около 10% детей умерли в раннем возрасте. Примерно у 20 тыс. детей

отмечались различные аномалии развития, низкая масса тела при рождении. Не менее 20% детей, рожденных женщинами, перенесшими краснуху в первом триместре беременности, имели врожденную глухоту. Эта эпидемия привлекла внимание общественности и ученых к проблеме краснухи и стимулировала изучение вируса краснухи. В результате проведенных исследований была создана живая аттенуированная вакцина. В США программа вакцинации была начата в 1969 г., что привело к значительному снижению количества случаев врожденной краснухи [224, 304, 314].

В России государственная регистрация краснухи осуществляется только с 1969 г., врожденной краснухи – с 1991 г., а обязательная вакцинация против краснухи была введена в 1997 г.

С учетом значения данного заболевания для здравоохранения, а именно, тератогенного действия вируса, 48-я сессия Регионального европейского комитета ВОЗ в сентябре 1998 г. включила ее в число инфекций, борьба с которыми определяется программой «Здоровье для всех в XXI веке». Элиминация синдрома врожденной краснухи (СВК) была включена в число целей, достижение которых планировалось к 2000 году. На сессии было подчеркнуто, что *«основной задачей по элиминации СВК является защита женщин детородного возраста, а следующей задачей – прерывание краснухи у детей младшего возраста»*. В соответствии с этим решением частота СКВ к 2010 г. должна была снизиться до уровня 0,01 на 1000 родов живым ребенком [23, 91]. Для достижения этого удельный вес восприимчивых к краснухе женщин детородного возраста не должен превышать 7% [26].

Оптимистическая уверенность ВОЗ в том, что краснуха отвечает критериям болезней, которые могут быть ликвидированы, являются следующие положения:

- 1) вирус краснухи не сохраняется у животных или в окружающей среде, и человек имеет основное значение для поддержания передачи инфекции;
- 2) в настоящее время доступны точные диагностические тесты;
- 3) вакцины и существующие стратегии вакцинации являются эффективными и безопасными;
- 4) передача инфекции может быть прервана в большой географической зоне (например, стране) в течение длительного периода времени [316].

К сожалению, до настоящего времени краснуха встречается у людей, живущих на всех континентах, и, несмотря на вакцинацию населения в экономически развитых странах, эта инфекция еще далека от ликвидации. К тому же для развитых стран сохраняется угроза заноса краснухи из тех регионов, где вакцинация не проводится [375].

Краснуха – антропонозная инфекция, ее источником может быть больной приобретенной или врожденной краснухой, а также вирусоноситель. Кроме больных типичной (манифестной) формой, существенная роль в качестве источников инфекции принадлежит больным атипичной (стертой, бессимптомной) формой болезни. Ранее предполагали недлительную заразность больного приобретенной краснухой. В настоящее время установлена возможность выделения вируса в слизистом отделяемом верхних дыхательных путей за 13 дней до появления сыпи и в течение 21 дня после высыпания [93].

Иммунитет к краснухе формируется после перенесенного заболевания или после проведения иммунизации против краснухи согласно календарю прививок. Показателем наличия иммунитета к краснухе является присутствие в крови специфических иммуноглобулинов класса G (IgG) [119].

При определении сроков **заразности** необходимо учитывать форму болезни. Чем легче протекает заболевание, тем с меньшей частотой удастся обнаружить вирус, и тем быстрее он исчезает из организма. Так, вирус выделяется у 80% больных с наличием сыпи в течение не более 9 дней, а при отсутствии сыпи – у 50% и только в течение 4 дней. Часть лиц, контактных с больным краснухой, не заболевает, но становится вирусоносителями, способными заразить серонегативных детей и взрослых. Например, эпидемия краснухи на Фолклендских островах, возникшая в 1952–1953 гг., была связана с заносом вируса краснухи внешне абсолютно здоровыми вирусоносителями, вернувшимися домой с материка на каникулы после занятий в закрытых учебных заведениях. У детей с врожденной краснухой вирус может выделяться из организма с мокротой, мочой, калом в течение 1,5–2 лет после рождения [125].

В России в случае выявления больного краснухой или при подозрении на это заболевание, медицинские работники обязаны в течение 2 часов сообщить об этом по телефону и в течение 12 часов направить экстренное извещение установленной формы (№058/у) в орган, осуществляющий государственный санитарно-эпидемиологический надзор на территории, где выявлен заболевший [27, 119, 150, 167]. Каждый случай заболевания краснухой (или подозрения на это заболевание) подлежит регистрации и учету по месту его выявления в лечебно-профилактических, детских, подростковых, оздоровительных и других учреждениях, независимо от ведомственной принадлежности и форм собственности, а также в медицинских учреждениях, занимающихся частной медицинской практикой, в журнале учета инфекционных заболеваний (ф. №060/у).

Случаи краснухи подлежат регистрации в электронной Единой международной системе индивидуального учета (CISID).

При получении экстренного извещения специалисты территориальных органов, осуществляющих санитарно-эпидемиологический надзор, в течение 24 часов должны проводить эпидемиологическое обследование очага (очагов) инфекции: определить границы очага по месту проживания, работы, обучения, пребывания заболевшего (при подозрении на заболевание); круг лиц, бывших в контакте с заболевшим, их прививочный и инфекционный анамнез в отношении краснухи; осуществить контроль за проведением противоэпидемических и профилактических мероприятий в очагах.

Медицинские работники, изменившие или уточнившие диагноз, обязаны подать новое экстренное извещение на этого больного и в течение 12 ч отослать его в центр госсанэпиднадзора по месту выявления заболевания, указав измененный (уточненный) диагноз, дату его установления и результаты лабораторного исследования [169].

Формы эпидемического процесса при краснухе отличаются разнообразием. В крупных городах имеет место постоянная заболеваемость с сезонным зимне-весенним подъемом [105, 122, 126, 359]. По другим сведениям, максимальное число заболеваний регистрируется в марте-июне [112].

В целом система эпидемиологического надзора за краснухой сохраняет свое прежнее содержание и включает [169]:

- динамическое слежение за заболеваемостью (текущий и ретроспективный эпидемиологический анализ);
- динамическое слежение за иммунологической структурой населения (анализ состояния привитости, а также результатов выборочного серологического обследования отдельных возрастных групп населения);
- слежение за клиническим проявлением инфекций (учет различных форм и тяжести течения заболевания, частоты возникновения и характера осложнений, лабораторное подтверждение диагноза);
- оценка эффективности профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Для эффективного проведения эпидемиологического надзора необходимо четкое взаимодействие органов и учреждений здравоохранения с центрами госсанэпиднадзора, т. е. объединение специалистов разного профиля – эпидемиологов, инфекционистов, педиатров, иммунологов и вирусологов [168, 393].

Причинами сезонного подъема заболеваемости краснухой могут являться изменения восприимчивости хозяина, вирулентности и выживаемости вируса в воздухе [23, 151]. Эпидемический процесс поддерживается главным образом детьми в возрасте 7–14 лет [42].

При отсутствии вакцинации заболеваемость краснухой имеет волнообразный характер и проявляется с определенной периодичностью. Выявлено, что в крупных городах умеренное увеличение заболеваемости отмечалось каждые 3–5 лет (450–800 на 100000 населения). Периоды заболеваемости краснухой равные 4–7 годам описаны в обзоре J.M. Best (2007) [187]. В Китае эпидемии краснухи до введения вакцинации происходили приблизительно каждые 6–8 лет (1993–1994, 2001, и 2007 годы) [401].

Н.Л. Рогушиной (2010) для оценки многолетней динамики заболеваемости краснухой проводился ретроспективный эпидемиологический анализ наблюдений за эпидемическим процессом краснухи с 1979 по 2009 г. в Архангельской области. В довакцинальном периоде в Архангельской области эпидемический

процесс сопровождался периодами подъема и спада заболеваемости. Подъемы заболеваемости регистрировались каждые 4–5 лет. Чаще всего болели краснухой дети 3–6 и 7–14 лет [107].

Более значительное увеличение заболеваемости прослеживалось каждые 10–12 лет (до 1500–2000 на 100000 населения) [122, 123, 124, 204, 271, 363].

Во время крупных эпидемий интенсивно вовлекаются в процесс старшие возрастные группы детей и взрослые [56, 204, 277]. В межэпидемическое время наблюдаются спорадические случаи заболевания краснухой. В годы высокой заболеваемости среди больных преобладают девочки, в годы низкой заболеваемости – мальчики. Среди взрослых больных почти всегда больше болеют женщины, за исключением периодов повышенной воинской мобилизации мужчин [237]. У женщин, девушек и девочек краснуха протекает клинически более выраженно, чем у мужчин, юношей и мальчиков [121, 144]. Иногда вспышки краснухи регистрируются среди новобранцев солдат и моряков [237], в закрытых гражданских и военных учебных заведениях, в студенческих и рабочих общежитиях: именно там, где отмечается большая скученность молодых людей.

«Российская газета» от 27 февраля 2013 г. сообщила, что в Петербурге среди курсантов Государственного университета морского и речного флота им. адмирала Макарова выявили вспышку краснухи. Было зарегистрировано 14 случаев заболевания у молодых людей в возрасте от 19 до 25 лет. Клинические проявления краснухи характеризовались легким течением. Все заболевшие госпитализированы, ни у кого из инфицированных не было прививки против краснухи. Предполагалось, что курсанты заразились, когда возвращались с каникул из регионов России и других стран.

На сайте <http://info.sibnet.ru> сообщалось, что в Кемеровской области в феврале 2013 г. среди жителей Юрги было зарегистрировано сразу четыре случая краснухи. Профессиональная деятельность заболевших связана с пребыванием в воинских частях. Было установлено, что среди военнослужащих в январе 2013 г. регистрировались заболевания краснухой (19 случаев). В результате инфекция распространилась за пределы военного гарнизона, значительно расширив границы эпидемического очага.

Возникновению заболеваний краснухой у жителей Юрги способствовало отсутствие у них вакцинации.

В связи с «повзрослением» детских капельных инфекций в последние годы при анализе заболеваемости по контингентам особое внимание следует обратить на заболеваемость в подростковых и взрослых коллективах (учащихся средних и высших учебных заведений), а также медицинских работников и педагогов, среди которых риск заражения корью и краснухой значительно возрос [169].

При краснухе вспышки возникают в детских коллективах с низкой иммунной прослойкой при тесном и длительном контакте. Это может происходить в таких детских учреждениях, как детские ясли, дома ребенка, детские сады и комбинаты, школы, школы-интернаты, отделения больниц, также могут возникнуть очаги инфекции в семьях. Длительный инкубационный период, большое количество не диагностированных стертых и бессимптомных форм болезни способствуют продолжительности вспышек краснухи в детских коллективах от 5 до 11 месяцев [52, 269]. Нередко вспышка начинается с двух и более случаев, что говорит о невыявленном первоисточнике [85]. Следует обратить внимание, что в основном контакт с больными краснухой чаще всего имеют учителя, воспитатели, медицинские сестры, врачи. В настоящее время в этих профессиях чаще всего работают молодые женщины, их, безусловно, можно отнести к группе высокого риска рождения детей с СВК.

Согласно санитарно-эпидемиологическим правилам и нормативам «Профилактика кори, краснухи и эпидемического паротита», при выявлении очага инфекции в дошкольных организациях и общеобразовательных учреждениях, а также в организациях с круглосуточным пребыванием взрослых с момента выявления первого больного до 21 дня с момента выявления последнего заболевшего в коллектив не принимаются лица, не болевшие краснухой и не привитые против этой инфекции [119].

Г.Н. Сперанский еще в 1938 г. охарактеризовал краснуху как болезнь детских учреждений и указывал, что, появившись в них, она долго не прекращается: «...в *скарлатинном отделении* после занесения туда инфекции краснухи заболевания не прекращались больше полугода...».

Г.Н. Сперанский отмечал, что после возникновения краснухи в детском учреждении болеют не все дети: *«Возможно, что краснуха обладает такой же заразительностью, как корь, но у многих детей она протекает без явных симптомов, причем дети после нее приобретают иммунитет»* [132].

Основной механизм передачи вируса краснухи – воздушно-капельный. Заражение происходит от одного больного к другому или через предметы обихода и игрушки [20]. Обнаружение вируса краснухи в моче, кале предполагает возможность передачи инфекции контактным путем.

Источником инфекции является только человек. Это или больные клинически выраженной формой краснухи, или лица, у которых краснуха протекает атипично, без сыпи, а также дети с врожденной краснухой, в организме которых вирус может сохраняться в течение многих месяцев.

Однако, **контагиозность** краснухи меньше, чем кори, эпидемического паротита и ветряной оспы [56, 88 144, 268]. Случайного однократного контакта с больным краснухой обычно недостаточно для развития заболевания. Относительно невысокая контагиозность краснухи обусловлена слабой выраженностью таких катаральных симптомов, как кашель и насморк, которые обычно обеспечивают реализацию аэрозольного механизма передачи инфекции. В семьях и детских стационарах заболевают лишь дети, находящиеся с больным в одной комнате.

Источники инфекции – больные краснухой (или при подозрении на эту инфекцию) подлежат обязательной госпитализации в случаях тяжелого клинического течения заболевания. Независимо от формы течения заболевания госпитализируются лица из организаций с круглосуточным пребыванием детей или взрослых; лица, проживающие в общежитиях и в неблагоприятных бытовых условиях (в том числе коммунальных квартирах); при наличии в семье заболевшего лиц из числа декретированных групп населения.

Декретированные группы населения – это должностные лица и работники организаций, деятельность которых связана с производством, хранением, транспортировкой и реализацией пищевых продуктов и питьевой воды; воспитанием и обучением детей; коммунальным и бытовым обслуживанием населения.

В направлениях на госпитализацию больных краснухой, наряду с анкетными данными указываются первоначальные симптомы заболевания, сведения о проведенном лечении и профилактических прививках, а также данные эпидемиологического анамнеза.

Госпитализированные лица должны находиться в стационаре до исчезновения клинических симптомов, но не менее чем 7 дней с момента появления сыпи.

Допуск реконвалесцентов краснухи в организованные коллективы детей и взрослых разрешается после их клинического выздоровления [119].

За лицами, общавшимися с больными краснухой, устанавливается медицинское наблюдение в течение 21 дня с момента выявления последнего случая заболевания в очаге.

В дошкольных организациях и общеобразовательных учреждениях, а также в организациях с круглосуточным пребыванием взрослых организуется ежедневный осмотр контактных лиц медицинскими работниками в целях активного выявления и изоляции лиц с признаками заболевания.

Контактные лица из очагов краснухи, не привитые и не болевшие ранее, не допускаются к плановой госпитализации в медицинские организации неинфекционного профиля и социальные организации в течение всего периода медицинского наблюдения. Госпитализация таких пациентов в период медицинского наблюдения в медицинские организации неинфекционного профиля осуществляется по жизненным показаниям, при этом в стационаре организуются дополнительные санитарно-противоэпидемические (профилактические) мероприятия в целях предупреждения распространения инфекции.

Восприимчивость людей к краснушной инфекции высокая, что подтверждает почти всеобщая (до 80,0–90,0%) заболеваемость ею при заносах в неиммунные коллективы и изолированные поселения, где краснуха отсутствовала длительное время [94]. Временно невосприимчивыми к краснухе являются дети первого полугодия жизни вследствие непродолжительного врожденного иммунитета, ослабевающего и полностью исчезающего к году. Врожденный иммунный ответ отсутствует у тех детей, матери которых восприимчивы к краснухе (не болели или не были вак-

цинированы), поэтому такие новорожденные и дети первых месяцев жизни редко, но могут заболеть краснухой [121].

Высоко восприимчивыми к краснухе считаются дети в возрасте от 2 до 9 лет [42, 88]. Среди них регистрируется низкий процент имеющих иммунитет против краснухи. Восприимчивость детей старших возрастов и взрослых значительно ниже.

На сегодняшний день выделяется проблема **реинфекции** краснухи, ее диагностики и влияния на развитие СВК. Считалось, что заболевание краснухой оставляет стойкий иммунитет [20, 126]. Однако существовало мнение, что иногда после перенесенной краснухи не остается пожизненного иммунитета, и даже может возникнуть рецидив через 3–4 недели [132]. Мнение о напряженном пожизненном иммунном ответе после перенесенного заболевания опровергнуто появлением повторных заболеваний среди 2,5–6,0% болевших краснухой [93, 94, 332]. Реинфекция чаще всего наблюдается при тесном общении с больными в перенаселенных жилищах с неудовлетворительными санитарными условиями. Так, в 1960 г. во время вспышки краснухи в приюте для сирот в Огайо (США) 6,0% заболеваний были повторными [386, 392].

Признаками реинфекции, по лабораторным данным, могут считаться значительный прирост титра антител (в четыре раза) и индекса авидности по сравнению с ранним исследованием сыворотки на специфические противокраснушные антитела [188, 201, 262, 337].

Возможно, что повторное инфицирование вирусом краснухи может возникать при иммунизации после перенесенной краснухи или во время течения острой инфекции, когда иммунологическая реактивность снижается и становится недостаточной для предотвращения виремии. Реинфекция может также возникать в редких случаях частичной недостаточности иммунной системы, когда отсутствует способность к продукции антител для защиты от вируса [262]. Особенностью повторных случаев краснушной инфекции является более легкое течение, частое развитие бессимптомных форм. Это обусловлено наличием в крови противовирусных антител, а также бустер-эффектом при повторной стимуляции иммунной системы вирусным антигеном.

Бустер-эффект – феномен интенсивного развития иммунного ответа на вторичное попадание антигена [от англ. to boost, усиливать]. Его используют для получения лечебных и диагностических сывороток с высокими титрами антител (гипериммунные сыворотки) от иммунизированных животных. Бустер-эффект также применяют для быстрого создания невосприимчивости при повторных вакцинациях.

Иммунный ответ к краснухе приобретает после заболевания как манифестной, так и атипичной формами. Для точного суждения о состоянии иммунного ответа используются серологические методы исследования. Известно, что не только отсутствие антител, но и их низкий уровень не исключает вероятность заболевания краснухой [125].

В.Е. Поляков и соавт. (2004) приводят данные, что при обследовании студентов-первокурсников краснушные антитела отсутствовали лишь у 9,0% девушек и 11,0% юношей [95].

По данным НИИ вирусных препаратов, количество серонегативных женщин в некоторых районах России составляло более 30,0%, а в среднем по стране – 11,0% [23].

При исследовании специфического гуморального иммунитета к вирусу краснухи у беременных и молодых женщин в Архангельской области было показано вовлечение в эпидемический процесс взрослых, в том числе женщин детородного возраста. Группу риска по развитию синдрома врожденной краснухи составили 5,5% беременных и 7,2% молодых женщин [141].

Исследования в Турции (2003–2004 гг.) выявили 94,4% серопозитивных беременных женщин при изучении 803 образцов сыворотки крови, при этом авторы отмечают отсутствие зависимости сероконверсии от социально-демографических и экологических факторов. В различных районах Турции число серонегативных женщин варьировало от 5,6 до 18% [329].

Исследования китайских ученых, выполненные в 2006 г., показали, что приблизительно 20% из 623 женщин в возрасте 20–39 лет из городов Чунцин (Chongqing) и Пекин были восприимчивы к вирусу краснухи [284].

Серологические обследования в России выявили некоторые общие закономерности распространения краснухи среди населения. Уровень заболеваемости ею в значительной мере зависит от

плотности и подвижности населения. В городах с большим количеством общественных учреждений и значительной миграцией уровень коллективного иммунного ответа к краснухе выше, чем в сельской местности [82, 120]. В.Ф. Учайкин (2003) пишет, что, несмотря на высокую заболеваемость краснухой, около 20–50% взрослых людей остаются серонегативными. Следовательно, существует высокий риск для беременной женщины встретиться с вирусом, что может привести к поражению плода с вероятностью от 20 до 60% [145].

По данным Н.Л. Рогушиной и соавт. (2009, 2010), при обследовании в Архангельской области 500 беременных женщин противокраснушный иммунитет характеризовался наличием специфических антител у 92,8% обследованных; неиммунная прослойка составляла 7,2%. На перенесенную ранее краснуху указали 134 (27%) женщины. В исследованиях отмечается, что наиболее высокий уровень защиты имели подростки 15–18 лет (в этой группе удельный вес серонегативных составил 3,2%) [108, 109]. Проведение плановой иммунизации населения против краснухи привело к изменению возрастной структуры заболевших с вовлечением в эпидемический процесс лиц старше 14 лет [142].

Следует подчеркнуть следующие особенности краснушной инфекции, определяющие особенности эпидемиологического процесса при этом заболевании:

- относительно легкое клиническое течение;
- наличие стертых и бессимптомных форм;
- высокая контагиозность;
- длительное выделение вируса больными.

Все это способствует вовлечению в инфекционный процесс большого количества населения, часть из которого составляют беременные женщины [50, 222, 224, 331]. Хочется еще раз подчеркнуть, что именно для них инфицирование вирусом краснухи является наиболее опасным, в связи с высокой вероятностью развития врожденных уродств у плода. Известно, что в России остаются чувствительными к краснухе около 20% женщин репродуктивного возраста [131, 145]. Национальный научно-методический центр по надзору за корью в 2010 г. сообщает о контакте 4 беременных женщин (18–35 лет) с больными краснухой. Трое были

не привиты против краснухи, одна болела краснухой ранее. Их заболевание краснухой было подтверждено лабораторно, после чего три женщины решили прервать беременность.

Беременные женщины, находившиеся в очагах инфекции, подлежат медицинскому наблюдению и динамическому серологическому обследованию на наличие IgM и IgG к вирусу краснухи в целях предупреждения развития врожденных заболеваний новорожденных. Взятие проб крови у беременных проводится одновременно с взятием крови у первого больного в очаге.

Заболеваемость краснухой в России

В России заболеваемость краснухой начала учитываться регулярно с 1969 г. В Москве заболеваемость краснухой в 1969-1971 гг. колебалась от 105 до 364 на 100000 населения [94]. Однако заболеваемость краснухой учитывается далеко неполно. Это связано как с частыми диагностическими ошибками, допускаемыми в отношении инфекции, так и с наличием недоступных для клинического распознавания атипичных форм заболевания [97].

В России с 2000 по 2006 гг. (в условиях отсутствия производства отечественной противокраснушной вакцины) заболеваемость краснухой увеличивалась почти в два раза. С 2007 г. отмечается снижение данного показателя (табл.1.1).

Таблица 1.1

Заболеваемость краснухой в России

Год	Заболеваемость на 100 000 населения	Заболеваемость детей до 14 лет
2000	310,2	1471,4
2001	393,7	1801,9
2002	236,7	1158,8
2003	89,33	411,7
2004	101,8	432,8
2005	100,1	416,1
2006	92,62	386,5
2007	21,61	97,95
2008	6,79	27,89
2009	1,13	

На рис. 1.1 приведены данные по среднемугодулетней заболеваемости краснухой в Сибирском Федеральном округе в 2001–2005 гг. (по данным Роспотребнадзора РФ). Из приведенных данных видно, что в эти годы наибольшая заболеваемость краснухой отмечалась в Кемеровской и Томской областях.

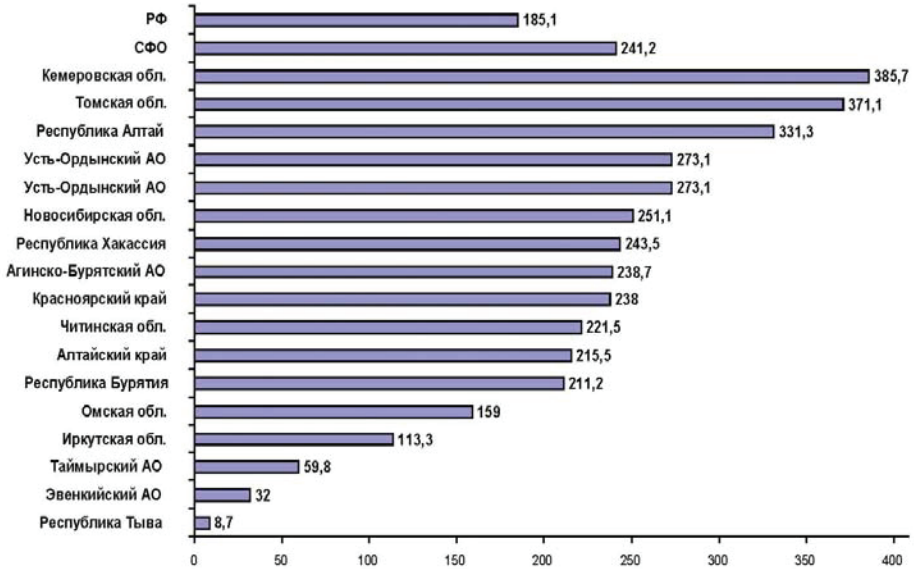


Рис. 1.1. Среднемугодулетний уровень заболеваемости краснухой на 100000 населения в субъектах Сибирского Федерального округа за 2001–2005 гг.

Не вызывает сомнения тот факт, что высокий уровень заболеваемости был связан с недостаточной вакцинопрофилактикой краснухи, что не позволяло контролировать данную инфекцию. К сожалению, существующая система эпидемиологического надзора за краснухой оказывается малоэффективной, поскольку слежение за ходом эпидемиологического процесса ориентировано только на регистрируемую заболеваемость, то есть на манифестные формы инфекции. В то время как по данным S.A. Plotkin (1967) и В.М. Семенова и соавт. (1990), от 30,0 до 70,0% заболеваний краснухой у взрослых протекает в бессимптомной форме [120, 333].

Заболеваемость краснухой в Томске и Томской области в 1992–2008 гг. отражала динамику заболеваемости в целом по РФ. В основном болели краснухой дети от 3 до 14 лет, в зимне-весеннем сезоне регистрировали 71,0% годовой заболеваемости. Периодически отмечались подъем и спад заболеваемости (табл. 1.2).

Таблица 1.2

Заболеваемость краснухой детей до 14 лет с 1992 по 2008 гг. в Томске и Томской области

Год	Томск		Томская область	
	Абс. число	Заболеваемость на 10 000 дет. населения	Абс. число	Заболеваемость на 10 000 дет. населения
1992	704	709,8	1279	546,3
1993	281	289,1	777	337,3
1994	196	198,3	843	370,3
1995	638	670,8	1024	461,1
1996	333	341,3	597	273,6
1997	215	230,6	382	182,6
1998	583	658,8	770	390,0
1999	599	644,0	1290	656,5
2000	3389	3668,9	6710	3548,0
2001	1720	1997,1	4692	2651,4
2002	435	524,1	614	363,9
2003	254	320,2	308	191,8
2004	1105	1424,5	2283	1479,7
2005	2298	3054,8	4688	3159,3
2006	497	688,6	878	581,6
2007	341	465,0	397	263,0
2008	22	30,04	29	18,41
Всего за 17 лет	13610	15915,9	27561	15475,0

Данные эпидемиологического отдела Центра гигиены и эпидемиологии Томской области, по заболеваемости краснухой детей представлены на рис. 1.2. Вакцинация против краснушной инфекции в Томске и Томской области проводится с 2001 г. Уровень заболеваемости краснухой у детей с 2006 г. учитывается до 17 лет включительно, с 2009 г. – до 18 лет. Данные за

2008 г. демонстрируют установление тенденции к снижению заболеваемости краснухой среди детей (табл. 1.3).

Таблица 1.3

Заболеваемость краснухой детей до 17 лет с 2006 по 2008 гг. в Томске и Томской области

Год	Томск		Томская область	
	Абс. число	Заболеваемость на 10 000 дет. населения	Абс. число	Заболеваемость на 10 000 дет. населения
2006	535	580,0	981	505,2
2007	358	349,6	417	214,7
2008	24	24,93	31	15,33
Всего за 3 года	913	954,5	1429	735,2

По данным эпидемиологического отдела Центра гигиены и эпидемиологии Новокузнецка, заболеваемость краснухой населения данного города прослежена за период 1996–2006 гг. (рис. 1.3, 1.4).

В Новокузнецке 2000, 2001 и 2005 гг. отличались значительным ростом заболеваемости краснухой. Интенсивный показатель в 2000 и 2005 гг. превышал 600 на 100 000, а в 2001 г. он был максимальным и составил 1376,5. Минимальные уровни заболеваемости регистрировались в 1999 г. (интенсивный показатель 30,6), а также в 1997 г. (интенсивный показатель 47,5 на 100 000) и в 2004 г. (интенсивный показатель 50,5).

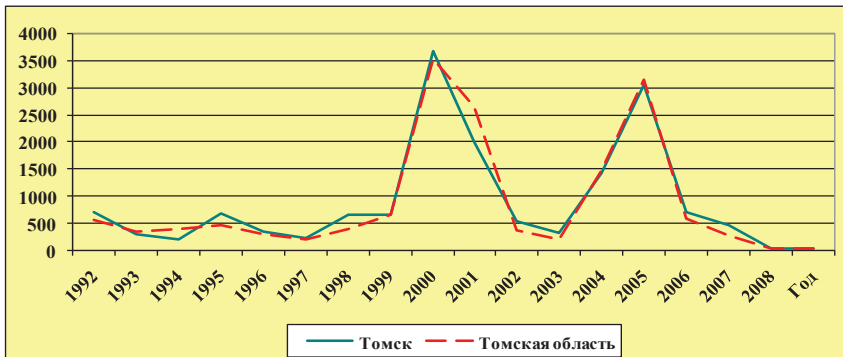


Рис. 1.2. Заболеваемость краснухой детей до 14 лет с 1992 по 2008 гг. в Томске и Томской области (на 10 000 детского населения)

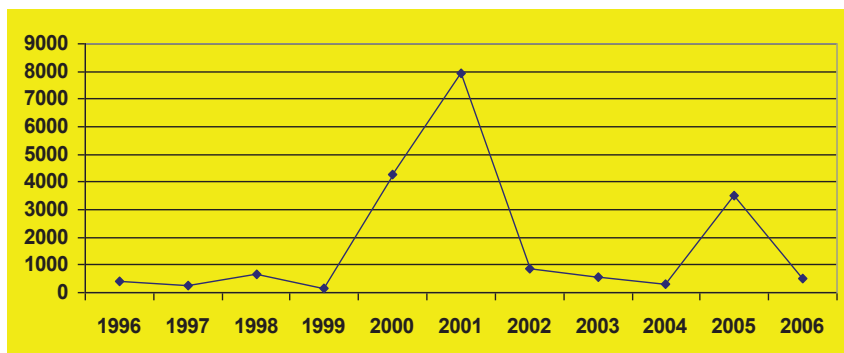


Рис. 1.3. Общая заболеваемость краснухой за 1996–2006 гг. в г. Новокузнецке (абсолютное количество больных)

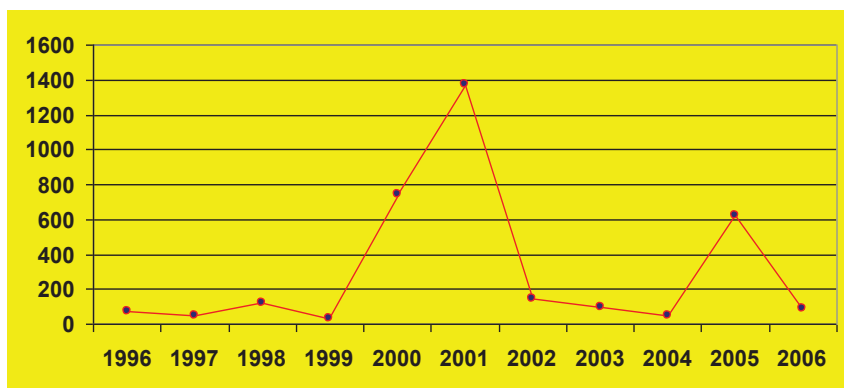


Рис. 1.4. Показатель заболеваемости краснухой (на 100 000 нас.) за 1996–2006 гг. в г. Новокузнецке

При анализе месячной заболеваемости просматривались некоторые различия периода 1996–2000 гг. и 2001–2006 гг. Так, в первой половине периода 1996–2000 гг. пики заболеваемости приходились на весенние месяцы. В 1997 и 2000 гг. отмечался второй подъем заболеваемости осенью (в октябре–ноябре). В 2000 г. этот подъем продолжился в декабре и в начале 2001 г. (рис. 1.5, 1.6.).

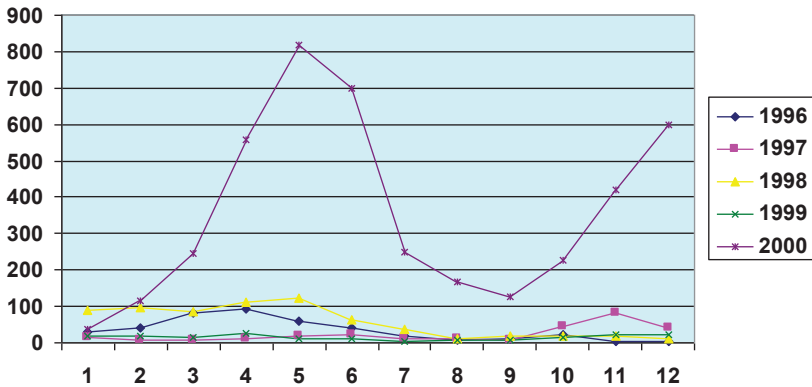


Рис. 1.5. Заболеваемость краснухой по месяцам (абсолютное количество) за 1996-2000 гг. в г. Новокузнецке

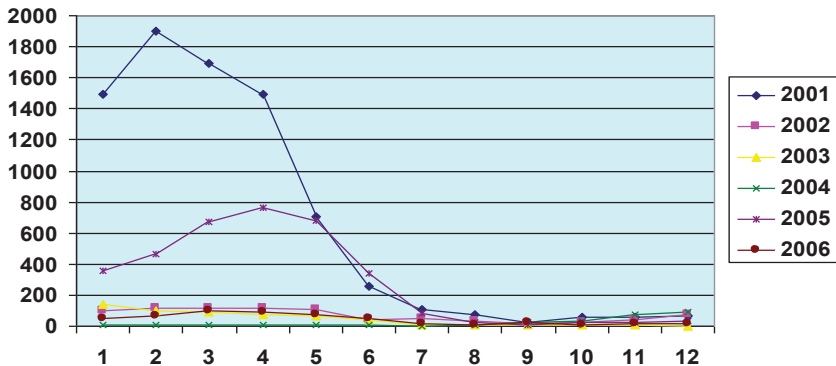


Рис. 1.6. Заболеваемость краснухой по месяцам (абсолютное количество) за 2001-2006 гг. в г. Новокузнецке

Наиболее значительный и продолжительный эпидемический подъем заболеваемости отмечался в Новокузнецке с февраля 2000 г. по август 2001 г. (19 месяцев) с пиком в феврале 2001 г. (всего 1901 случай заболевания). Во время этой волны в сентябре 2001 г., когда отмечалось минимальное количество больных, заболело 28 человек.

Во втором периоде заболеваемость достигала наибольшего уровня в зимне-весенние месяцы. Исключение составляет 2004 г.,

когда до сентября регистрировались единичные случаи краснухи с последующим постепенным повышением заболеваемости к концу года и продолжающимся подъемом заболеваемости в 2005 г., с пиком в апреле, постепенным снижением к августу (11 заболевших) и повторным повышением уже в сентябре.

Второй, менее значимый, подъем заболеваемости регистрировался с сентября 2004 г. по август 2005 г. с максимумом в апреле (764 заболевших). В течение всего периода наблюдения абсолютное большинство случаев заболевания (70–90%) приходилось на детей в возрасте до 14 лет.

При сопоставлении данных по Новокузнецку с показателями Томска и Томской области выявляются некоторые отличия. Так, первый эпидемический подъем в Томске начался раньше и был продолжительнее: уже в 1999 г. когда в Новокузнецке практически не болели краснухой, и, достигнув пика в 2000 г., сохранялся, в меньшей степени, в 2002 г. Похожая ситуация прослеживается и во второй эпидемический подъем заболеваемости: в Томске он охватывает 2004 г. (в Новокузнецке минимальный уровень) – 2005–2006 гг., в Новокузнецке – практически только один год.

Н.Л. Рогушиной (2010) проведена оценка многолетней заболеваемости краснухой в Архангельской области с 1979 по 2009 гг. и регистрация синдрома врожденной краснухи за период с 1991 по 2009 гг. [108]. Автор в динамике течения краснухи выделила два периода: довакцинальный и вакцинальный. Первый период включал временной интервал с 1979 по 1999 гг., второй – с 2000 по 2009 гг. В довакцинальном периоде в Архангельской области эпидемический процесс сопровождался периодами подъема и спада заболеваемости. Подъемы заболеваемости регистрировались каждые 4–5 лет, что подтверждало неуправляемый характер краснушной инфекции. В течение всего довакцинального периода на территории Архангельской области заболеваемость превышала общероссийскую за исключением 1987, 1994 и 1997 гг. Ежегодное снижение заболеваемости в Архангельской области зафиксировано с 2000 г., за исключением 2004 и 2007 гг. В 2008–2009 гг. достигнут уровень заболеваемости менее 1 на 100 000 населения. В целом многолетний показатель заболеваемости краснухой в довакцинальный период составлял 279,0 (180,9–429,9) против 59,7 (18,5–161,1) на 100 000 населения в

поствакцинальный. Проведение плановой иммунизации населения привело к изменению возрастной структуры заболевших с вовлечением в эпидемический процесс лиц старше 15 лет. Через 9 лет от начала кампании вакцинации против краснухи в этом регионе заболеваемость снизилась до значений менее 1 случая на 100 000 населения [142].

Уже на фоне проведения вакцинации и снижения заболеваемости краснухой в стране, в первые 6 месяцев 2010 г. Новосибирский региональный центр по надзору за корью и краснухой, курирующий 9 территорий, зарегистрировал 14 заболевших краснухой (показатель на 100 000 населения составил 0,11). Среди них было 3 ребенка до 14 лет и 11 взрослых. Приводятся данные о вакцинации одного из заболевших, два человека не смогли представить сведения о прививках. Все заболевшие были из очагов с одним случаем краснухи. Генотип вируса краснухи соответствовал 1h.

Проведенный при разработке программы «Профилактика кори и краснухи в период верификации их элиминации в Российской Федерации (2013–2015 гг.)» анализ заболеваемости краснухой в стране показал, что в результате массовых прививок заболеваемость этой инфекцией снижена за пять последних лет более чем в 250 раз (с 100,8 на 100 000 населения в 2005 году до 0,39 в 2010 г.).

В России в 2011 г. заболело краснухой 365 человек, показатель на 100 000 населения составил 0,25. На территории 42 субъектов Российской Федерации случаи краснухи не регистрировались, в 38 субъектах показатель заболеваемости краснухой был менее 1 случая на 100 000 населения. В 2012 г. наблюдается рост заболеваемости – за 10 месяцев заболели краснухой 951 человек, интенсивный показатель заболеваемости увеличился в 2,7 раза по сравнению с уровнем прошлого года и составил 0,67 на 100 000 населения. Долевое участие взрослого населения в общей заболеваемости составило в 2011 г. 88,5%, а в 2012 г. – 92%.

При оценке характера очагов краснухи в 2011–2012 гг. отмечено значительное преобладание очагов без распространения инфекции – 94–95%. Очаги регистрировались преимущественно во взрослых коллективах, среди студентов, в семьях, реже очаги регистрировались среди подростков.

Среди больных краснухой преобладали лица, не привитые против этой инфекции, и лица с неизвестным прививочным анамнезом: их доля в общей заболеваемости краснухой составила 87,4% – в 2011 г. и 90,7% – в 2012 г. Кроме этого в последние годы регистрировались лишь единичные случаи СВК (хотя исключить возможность недоучета этих случаев нельзя).

Основная опасность вируса краснухи заключается в его **тератогенном** эффекте, также, вирус краснухи рассматривается как патоген, способный вызвать развитие генерализованной внутриутробной инфекции [71, 312].

Известно, что одной из причин высокой частоты перинатальной заболеваемости и смертности в нашей стране является высокая частота соматической и инфекционной патологии у беременных [30]. Внутриутробные инфекции (ВУИ) представляют собой инфекционные процессы, вызываемые возбудителями, передающимися или к плоду от инфицированной матери до родов (антенатальные), или при прохождении ребенка по родовым путям (интранатальные) [27, 81]. В какой-то мере, рост числа ВУИ в последние годы связан с улучшением лабораторной верификации инфекций, но не исключено и истинное увеличение частоты данной патологии, обусловленное возрастанием инфицированности женщин фертильного возраста возбудителями, способными стать причиной инфицирования плода [117, 249, 360].

Вирус краснухи способен проникать через плаценту и реплицироваться в клетках развивающегося плода, вызывая врожденные пороки развития (ВПР) [178]. Возникающие аномалии развития, встречаются в различных сочетаниях, и тем самым обуславливают индивидуальные особенности течения врожденной краснухи у каждого конкретного больного [50, 68, 156, 213]. Следует отметить, что в настоящее время принято разделять понятия врожденной краснухи и синдрома врожденной краснухи (СВК) [204].

Стратегический план Европейского регионального бюро ВОЗ на 2005–2010 гг. определял ключевые стратегии и действия стран региона по совершенствованию национальных программ иммунизации и систем эпидемиологического надзора за краснухой. Основные задачи включали элиминацию эндемичной краснухи к 2010 г. у и предупреждение врожденной краснушной инфекции. Для количественной оценки рекомендовалось достиже-

ние показателя менее 1 случая синдрома врожденной краснухи на 100 000 живых новорожденных [113, 367]. ВОЗ определила, что уровень регистрации синдрома врожденной краснухи может быть равен 0,13% от общего числа больных краснухой.

Большинство детей с СВК выделяют вирус, который может быть изолирован из мочи и носоглоточных смывов в течение первого года жизни, несмотря на присутствие материнских иммуноглобулинов класса G (IgG) и выработку иммуноглобулинов класса M (IgM) самим ребенком [131, 107].

За рубежом, в тех странах, где давно проводится программа вакцинации против краснухи, число случаев краснушной инфекции и, соответственно, СВК в настоящее время минимально. По данным ВОЗ, частота СВК в развивающихся странах составляет 0,6–2,2 случая на 1000 родившихся живыми новорожденных [189, 331]. Европейское отделение ВОЗ зарегистрировало 97 случаев СВК в период с 2000 по 2003 гг. [189]. В мире в 2003 г. ВОЗ зарегистрировала более 100 000 случаев СВК [187]. Предполагаемое число случаев СВК в Китае в 2005 г. было около 20 000 [283]. С. Vauloup-Fellous с соавт. (2010) сообщает о 91 случае СВК во Франции, диагностированных в период с 1995–2009 гг. При этом в 97% случаев диагностика проводилась с определением РНК вируса в амниотической жидкости [383, 366].

В настоящее время достаточно трудно судить о распространенности СВК в нашей стране. Система в России не предусматривала обследование всех детей первого года жизни с врожденными пороками развития, соответствующими стандартному клиническому определению случая СВК, если мать ребенка в период беременности не перенесла краснуху [64].

В Российской Федерации представлены данные по Пермской области – 3,5 случая на 1000 родившихся новорожденных детей [358]. В 1991–2006 гг. из 11 территорий Северо-Западного федерального округа СВК был выявлен только на двух территориях – в Санкт-Петербурге (8 случаев за 15 лет) и Вологодской области (3 случая) [64].

Существует мнение, что в России от 15 до 65,8% врожденных пороков развития связаны с инфицированием плода вирусом краснухи, что показывает неудовлетворительную диагностику случаев врожденной краснухи (СВК) [172, 289].

В 2010–2012 гг. также регистрировались лишь единичные случаи СВК и не исключалась возможность недоучета клинических случаев [103].

Эпидемиологический надзор за краснухой и СВК должен быть достаточно высокого качества для обнаружения спорадических случаев и обеспечения адекватной информацией об эпидемиологии и генотипах вирусов, для выявления эндемичных или импортированных случаев. Эта информация должна собираться, анализироваться и передаваться эффективно и своевременно, чтобы быстро и правильно действовали органы здравоохранения [113].

Наверное, наиболее важным направлением эпидемиологического надзора за краснушной инфекцией является предупреждение заболевания краснухой беременных женщин, которые из-за тератогенного действия вируса краснухи отнесены к группе «риска».

Тактика мероприятий в отношении беременных женщин сводится к определению иммунного статуса к вирусу краснухи при первом ее обращении в женскую консультацию. Отсутствие этих сведений у беременной женщины служит основанием для обязательного серологического обследования на наличие специфических антител к краснухе в случае ее контакта с больным в очаге инфекции. Результаты серологического исследования используются при решении вопроса об исходе беременности [169].

Молекулярная эпидемиология краснухи

В последние годы ВОЗ уделяет особое внимание **молекулярной эпидемиологии краснухи** [78, 190]. Мониторинг, выделение и генотипирование циркулирующих штаммов вируса краснухи позволяет оценивать эффективность национальной вакцинации. Кроме этого, определение генотипа вируса краснухи необходимо проводить для подтверждения или исключения заноса возбудителя с другой территории. Следует отметить, что изучение вариабельности вируса краснухи на молекулярном уровне до настоящего времени проводится недостаточно интенсивно, хотя методология разработана на высоком уровне [175, 227, 400], но это связано с достаточно высокой стоимостью исследований.

Основными компонентами надзора за краснухой являются лабораторное подтверждение подозрительных случаев и проведение молекулярно-эпидемиологических данных.

Основная цель филогенетического анализа, который используется при проведении молекулярно-эпидемиологических исследований, это изучение эволюционного изменения последовательностей генов и белков или их частей, позволяющее восстановить эволюционные события (замен нуклеотидов, делеций и вставок) в предковых линиях вирусов. Для этого анализируются нуклеотидные последовательности вирусов, то есть изучается структура и функции РНК вируса краснухи и его эволюционные преобразования [215]. В результате выстраиваются парные и множественные выравнивания аминокислотных и нуклеотидных последовательностей, оценивается их филогенетическое родство, консервативность и вариабельность позиций белковых и нуклеотидных элементов.

Генетическая информация представляет собой инструмент для документирования передачи циркулирующих штаммов краснухи. Проводя молекулярно-эпидемиологические исследования можно выявить эндемичные вирусы, а также потенциальные источники его импортирования.

Успехи молекулярно-эпидемиологических исследований зависят от условий и качества сбора образцов и направления их в лаборатории, которые могут выполнять изоляцию вируса, ОТ-ПЦР и давать генетические характеристики, с использованием уникальных идентификационных номеров для каждого подозрительного случая, а также своевременной и точной отчетности о результатах. Поскольку вирусы могут преодолевать большие расстояния за короткое время, применение молекулярно-эпидемиологического метода зависит от наличия надежной глобальной базы данных. ВОЗ предлагает национальным референс-лабораториям представлять информацию о генотипе в Глобальную базу данных генотипов ВОЗ и GenBank [113].

Первые последовательности аминокислот в белках были расшифрованы (секвенированы) в 50-е годы, нуклеотидов в генах и РНК – в 60-е годы XX века. Массовое секвенирование началось только в 1977–1978 гг., став к настоящему времени рутинной технологической операцией. Результаты этих исследований накапливаются в международных компьютерных банках данных [104]. Там хранятся каждая расшифрованная последовательность и ее паспорт, в котором указаны различные сведения: об организме, из которого выделена последовательность; о документе, где она описана; о расположении на ней регуляторных участков и белках, которые она кодирует и т.д.

Основным инструментом филогенетического анализа является сравнение близких по структуре или по функции генов или белков, и прежде всего, сравнение их первичных последовательностей. Результатом филогенетического анализа, является дендрограмма – схема, на которой все исследуемые последовательности обозначены как точки, соединяемые «ветвями». Сходство последовательностей макромолекул лежит в основе молекулярно-филогенетических построений. В результате получают филогенетические деревья (дендрограммы). Число различий мономеров является мерой эволюционного расхождения (дивергенции). Филогенетическое дерево ясно показывает родство между вирусами, если анализируется большое количество изолятов. Длины ветвей дерева показывают расстояния между последовательностями, определяемое количеством сайтов, по которым различается данная пара последовательностей.

Достоверность результатов филогенетического анализа зависит от репрезентативности исследуемой выборки объектов по отношению к общей совокупности объектов данного класса [63].

Для генотипирования и филогенетического анализа вируса краснухи используется ген иммунологически наиболее важного белка E1 [226, 227, 273, 287, 346, 395]. В 2005 г. была создана номенклатура, которая основывалась на филогенетическом анализе нуклеотидной последовательности участка генома длиной 739 нуклеотидов (с 8731 до 9469), кодирующей фрагмент белка E1 – так называемое «окно 739». Предполагается, что существующие генотипы вируса краснухи возникли в виде географических изолятов, а на их изменения влияли только географические и демографические факторы.

На основании исследования нуклеотидных последовательностей вирусного генома, было показано существование двух филогенетических групп I и II, которые различаются по своим

нуклеотидным последовательностям на 5,5–10,3% [216, 272, 279, 356]. Каждая из этих групп делится на подгруппы с буквенным обозначением своего генотипа. Группа I разделена на генотипы 1a, 1B, 1C, 1D, 1E, 1F, 1g, а группа II включает в себя три генотипа: 2A, 2B, 2c.

В связи с тем, что работы по молекулярной эпидемиологии во всем мире проводятся достаточно интенсивно и постоянно накапливаются новые данные по первичным структурам генома штаммов и изолятов вируса краснухи, то количество генетических групп вируса краснухи уточняется и изменяется. В настоящее время исследователи рекомендуют анализировать SP-регион (или участок) генома вируса краснухи длиной 3261 нуклеотид (с 6481 по 9741), который кодирует три структурных белка: С, Е1 и Е2. В результате этого вирусные изоляты, которые относили ранее к предварительному генотипу 1g, теперь разделены на 4 группы: 1G, 1H (окончательные), 1i, 1j (предварительные). Обновленная классификация штаммов вируса краснухи, утвержденная ВОЗ, включает 9 окончательных (1B, 1C, 1D, 1E, 1F, 1G, 1H, 2A, 2B) и четыре предварительных генотипа (2c, 1a, 1i, 1j) [203].

В рекомендациях ВОЗ [395] по генотипированию штаммов вируса краснухи указано, что для определения нового генотипа необходимо:

а) наличие в базе данных нуклеотидных последовательностей не менее двух вирусных штаммов;

б) проведение филогенетического анализа двумя независимыми способами;

в) наличие высокого уровня поддержки узлов ветвления филогенетического дерева (не менее 80%), отделяющего представителей одного генотипа от других;

г) отличия внутри новой геногруппы и с другими группами должны быть подобны величинам различий внутри (и между) уже установленных групп;

д) филогенетические взаимоотношения должны быть подобны при построении филогенетических деревьев как по SP-участку, так и по участкам, кодирующим отдельные структурные белки, в частности Е1.

Важная особенность вируса краснухи – наличие одного серотипа, что облегчает разработку препаратов диагностического и

профилактического действия, поскольку снимает проблему выбора производственного штамма [3, 41]. Большинство изученных вирусов краснухи из Европы, Азии и Северной Америки образуют большую группу (генотип I) с максимальной дивергенцией на нуклеотидном уровне 5,0%.

Небольшая часть изолятов из Азии (Китай, Индия) образует отдельную группу, отличающуюся на 8-10% от генотипа I. Она отнесена к генотипу II. Ранее было выявлено, что в России, в частности, в Москве, на протяжении 30 лет циркулировали вирусы краснухи генотипа II, а один изолят был типичного европейского генотипа I [132]. За последнее время вирусы II генотипа были обнаружены в Италии, Израиле, Китае [400]. Увеличивающееся число представителей вирусов генотипа II повысило необходимость более тщательного филогенетического анализа.

В работе Z. Zhu и соавт. (2010) сообщается о выявлении в Китае 5 из 13 генотипов вируса краснухи: 1a, 1E, 1F, 2A, и 2B [401]. Филогенетический анализ последовательностей показал, что, по крайней мере, пять различных генотипов (1E, 1G, 1B, 2B, и 1h), присутствовали во Франции в 1995–2009 гг., но преобладал генотип 1E (87%) [382].

D.P. Zheng и соавт. (2005) сообщали о делении штаммов вируса краснухи на генотипы, географически распределяющиеся следующим образом: в Северной Америке, большинстве стран Западной Европы, в Японии, Новой Зеландии – штаммы I генотипа. В Индии встречаются штаммы только II генотипа. В Израиле, Италии, Южной Корее распространены штаммы I и II генотипов [400]. В России выделены штаммы III (II B) генотипа и генотипа I. В Китае циркулируют штаммы I, II и IV (II C) генотипов. Штаммы III (II B) генотипа выделены в России в 1967–1997 гг. Эта группа оставалась достаточно стабильной. За 30 лет дивергенция составила около 2,0% нуклеотидных замен. В это время вакцинация против краснухи в России не проводилась.

Распространение некоторых генотипов вируса краснухи (1C, 1B, 1j) географически ограничено, что позволяет спорадические случаи, вызванные этими генотипами в других местах, считать импортированными. Например, среди вирусов, циркулирующих в Южной Америке, вирусы II генотипа не были найдены, и, таким образом вирусы II генотипа, обнаруженные в этом ре-

гионе считаются завозными [396]. Произошедшие в США в 1981 г. изменения в генотипе 1a тесно связаны с совместным распространением других генотипов (1B, 1C и 1E). Генотипы, обнаруженные в США после 1981 г., соответствовали генотипам вируса краснухи, циркулирующих в соседних странах в период с 1981 по 2001 гг. Эти данные молекулярно-эпидемиологических исследований были использованы для совершенствования сертификации и ликвидации случаев приобретенной краснухи и СВК в США [205, 346].

Механизмы, с помощью которых новые генотипы вирусов укореняются, еще не совсем ясны. Так наряду с географически изолированными генотипами вируса краснухи, существует 1E генотип, который впервые был обнаружен в 1995 г. во Франции [383], а в настоящее время распространен на территориях многих стран: Англии, Италии, Германии, Украины, Белоруссии, Польши, России, Марокко, Канады, США, Суринама, Китая, Японии. Такое же широкое распространение может иметь и генотип 1G.

В случае низкого уровня охвата вакцинацией населения несколько генотипов вируса краснухи могут совместно распространяться среди невакцинированных людей [216, 400].

В 2004–2006 гг. на территории Западной Сибири в рамках проекта МНТЦ «Молекулярная идентификация изолятов вируса краснухи, циркулирующих в Западной Сибири» Государственным научным центром вирусологии и биотехнологии «Вектор» проводилось генотипирование изолятов вируса краснухи. Исследование охватывало крупные города: Новосибирск, Омск, Томск, Кемерово, Новокузнецк, Барнаул. Филогенетический анализ, проведенный на основе первичной структуры гена, кодирующего белок E1, показал, что большинство выделенных на территории Западной Сибири штаммов вируса краснухи принадлежали к генотипу 1g [90, 143, 173]. Детальный филогенетический анализ протяженной геномной последовательности SP-региона, кодирующей все три структурных белка вируса краснухи (С, E2 и E1), позволил уточнить результаты, полученные ранее при генотипировании данного штамма на основе нуклеотидной последовательности участка вирусного генома, кодирующей белок E1, и отнести его к генотипу 1H [126].

Вирус краснухи, относящийся к генотипу 1Н (RVi/Minsk.BLR/28.05/2), был впервые депонирован в базе данных GenBank в виде нуклеотидной последовательности SP-участка генома [127]. Интересно, что из всех имеющихся в базе данных нуклеотидных последовательностей (более короткий геномный фрагмент, кодирующий белок E1 или его часть), которые следует отнести к генотипу 1Н, самая ранняя дата изоляции указана для вируса из Франции (RVs/Lille.FRA/38/95). Следующие изоляты были из Красноярска (Rvs/Krasnoyarsk.RUS/17.04/), Новосибирска (RVi/Nsk1-4.RUS/24.04) и Новокузнецка (RVi/Nvk13-23.RUS/04) – 2004 г. В 2005 г. вирус краснухи этого генотипа был выделен в Кемерово и Томске, а также были депонированы структуры части генома вируса из Минска и Тайваня. В 2006 г. подобные геноварианты выявлялись в Новосибирске и Туле, в 2007 г. – Иркутске, Оренбурге, Москве, а в 2008 г. были обнаружены на Урале, в Рязани, Дагестане и Казахстане.

Таким образом, выявленный в 2004 г. вирус краснухи генотипа 1Н на территории Сибири, широко распространен на всей территории России, а также в других странах (Белоруссия, Казахстан, Тайвань). Нельзя утверждать, что вирус данного генотипа возник именно в Сибири и быстро распространился далеко за ее пределы, однако выявление нового генотипа вируса краснухи на огромной территории Евразии ставит ряд вопросов по поводу путей эволюции вируса краснухи, на которые еще предстоит ответить.

В 2010–2011 гг. определен генотипический пейзаж штаммов вируса краснухи, циркулирующих в разных регионах РФ. Подавляющее большинство штаммов идентифицированы как представители генотипа 1Н, близкородственные штаммам, циркулировавшим ранее в регионе СНГ (РФ, Казахстан, Беларусь) [103].

В целом можно утверждать, что мониторинг циркуляции вируса краснухи и изучение генетической изменчивости (генетического дрейфа) позволяет: а) оценивать глобальное распространение штаммов (генотипов); б) отслеживать пути распространения инфекции; в) подтверждать прерывание эндемичной циркуляции вируса; г) подтверждать завозной характер случаев и определять их происхождение; д) расследовать необычные случаи заболеваний и поствакцинальных реакций; е) выяснять эффективность мероприятий по контролю инфекции.

Глава 2

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ВИРУСА КРАСНУХИ

Вирус краснухи относится к семейству *Togaviridae*, роду *Rubivirus*. Впервые он был выделен в 1962 г. P.D. Parkman с соавт. [325]. Исследования свойств вируса краснухи продвигались медленно в связи с низким уровнем репликации и наработки вирусных частиц, отсутствием синхронной инфекции в зараженной клеточной культуре. Вирус краснухи – это маленький оболочечный вирус, который собирается в инфицированной клетке во взаимодействии с мембранами комплекса Гольджи [348]. Предполагается, что вирус краснухи, является рекомбинацией прогеномов альфавирусов, вируса человеческого гепатита Е и, возможно, вирусов растений.

В его состав входят закрытый оболочкой нуклеокапсид с геномом из одонитчатой РНК и структурные белки. Длина РНК вируса составляет 9762 нуклеотида [211, 308]. Вирусные частицы размером 60–70 нм в диаметре имеют плеоморфный внешний вид, на их поверхности расположены редкие ворсинки длиной 8 нм. Внутри вириона расположен экосаэдрический нуклеокапсид размером 30–35 нм (рис. 2.1).

С. Risco и соавт. (2003) при помощи электронно-микроскопического исследования показали в зараженных вирусом краснухи культурах клеток полиморфизм вирионов на мембранах комплекса Гольджи: гомогенно плотные частицы без нуклеокапсида, сосуществовали с менее плотными, зрелыми вирионами, которые содержали собранный нуклеокапсид. Гомогенные

частицы расценивались как форма-предшественник в процессе морфогенеза вируса, при этом зрелые вирионы обнаруживались в секреторных пузырьках и на внешней поверхности клеток. В зрелых вирионах фрагменты белка С визуализировались как плотные полосы, соединяющие оболочку с внутренним ядром. В зараженных клетках мембраны комплекса Гольджи располагаются близко к цитоплазматическим вакуолям. Это облегчает передачу вирусных геномов от цитоплазматических вакуолей к участкам сборки вируса краснухи на мембранах комплекса Гольджи [348].

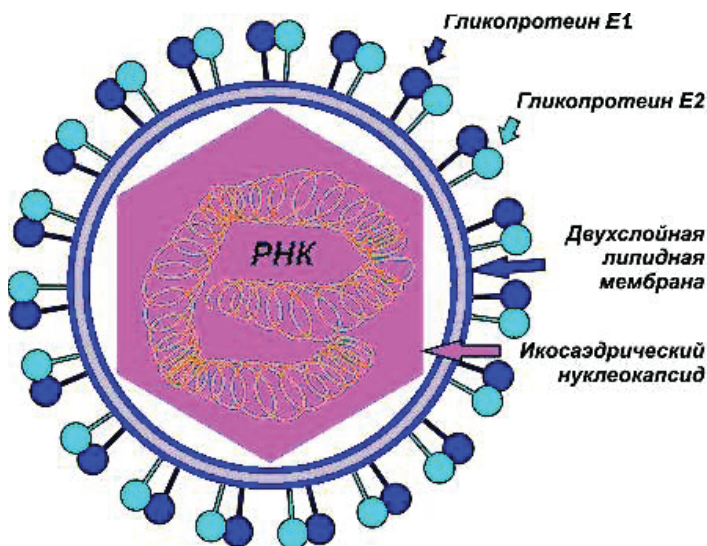


Рис. 2.1. Схематическое изображение вируса краснухи

В состав вируса входят 3 структурных белка (E1, E2, C). Первые два белка связаны с оболочкой вируса и локализованы на поверхности, белок C ассоциирован с РНК [225]. Гликопротеид E1 обладает гемагглютинирующими свойствами, E2 – играет важную роль при проникновении вируса в клетку [309]. Структурные протеины E1 и E2 ответственны за индукцию гуморальной (гемагглютинирующей, гемолизирующей и нейтрализующей) активности. Белок C содержит эпитоп, который вызывает клеточный иммунный ответ, обусловленный Т-клетками [265].

Размножение вируса начинается с прикрепления вируса к чувствительной клетке, в цитоплазме которой происходит репликация генома, синтез и созревание вирусных структурных белков, сборка вируса, и заканчивается этот процесс почкованием нового вируса от мембраны клетки хозяина. Краснушная инфекция вызывает разнообразные морфологические изменения в клетке хозяина, включая модификацию лизосом с появлением увеличенных структур, заполненных пузырьками, известными как цитопатические вакуоли (ЦПВ). Вирус краснухи синтезирует РНК на мембранах ЦПВ, образованных из измененных эндосом и лизосом [228, 280, 286, 287] и содержащих вирусные «комплексы репликации РНК», имеющих двуспиральную РНК [348] (рис. 2.2).

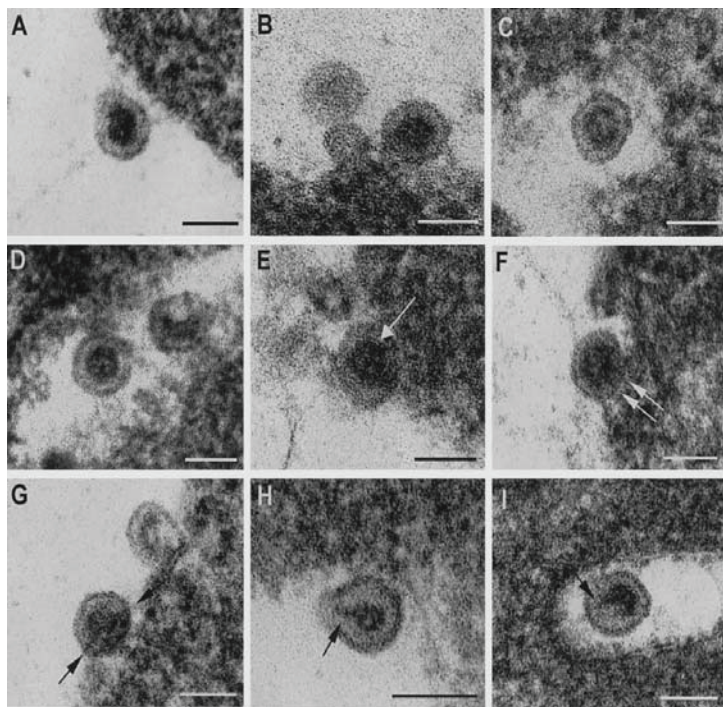


Рис. 2.2. Структурные детали во внеклеточных вирионах краснухи. Показаны различия в плотности внутреннего ядра вириона: (А и В) вирионы с более плотным капсидом и (С и D) внеклеточные частицы с менее плотными капсидами. (Е-І) показаны внутренние детали во внеклеточных вирионах. В (Е) утолщена оболочка капсида, в то время как в соединениях

капсида и оболочки (F) и (G) она выглядит светлой (стрелки). В деформированных частицах контакты становятся более выраженными (стрелки в H и I). Метод замораживания-замещения. Бары, 60 нм [348]

Для вируса краснухи характерно внутриклеточное персистирование с накоплением вирионов в инфицированной цитоплазме клеток, где они защищены от гуморального ответа. Хроническая инфекция, вызванная вирусом краснухи в культуре клеток, не поддается воздействию вируснейтрализующих антител и интерферона.

Вирус краснухи является вирусом с позитивным РНК геномом и, следовательно, используется в процессе трансляции как матричная РНК. В репликативном цикле матричная РНК является инициатором инфекционного процесса и служит для создания дочерних копий, обеспечивает синтез вирусных белков [1].

Идеальная среда для размножения вируса – это активно делящиеся клетки. В отличие от других тогавирусов вирус краснухи содержит нейраминидазу, что обуславливает его рецепцию к эпителию верхних дыхательных путей. Выявлен только один серотип вируса.

Вирус краснухи не имеет известных естественных хозяев кроме человека. Несмотря на рутинные программы вакцинации, которые проводятся в течение 30 лет, вирус сохраняется среди людей и остается важным человеческим болезнетворным микроорганизмом. Вирус краснухи патогенен для некоторых видов обезьян (бабуины, макаки, африканские зеленые мартышки). Он способен размножаться в организме мелких лабораторных животных (хорьков, крыс, кроликов, хомяков, морских свинок, мышей-сосунков).

В лабораторных условиях вирус размножается на следующих клеточных культурах: амниона человека, почек кролика (RK-13) и почек обезьян (Vero); но цитопатическое действие оказывает лишь на немногих культурах, в частности на культуре ВНК-21 (хомячковые). В пораженных клетках культуры отмечено цитопатическое действие вируса, дегенерация и появление гигантских многоядерных клеток [308]. Вирус краснухи агглютинирует эритроциты голубей, гусей; обладает гемолитическими свойствами.

Во внешней среде вирус быстро погибает при высушивании, неустойчив при комнатной температуре. При температуре $+50^{\circ}\text{C}$ он теряет 50% своей болезнетворной активности за 72 минуты. При низких температурах (-20°C или -70°C) он сохраняется до 90 дней, на сухом льду – до 1 года. Под влиянием ультрафиолетовых лучей, эфира, формалина, хлороформа, трипсина быстро инактивируется. Вирус краснухи стабилен при pH 6,8–8,1, но инактивируется при низких значениях pH [329]. Вирус сохраняет инфекционные свойства даже после 27 циклов замораживания и оттаивания, а также лиофилизации. Вирус резистентен к антибиотикам [95].

Репликация (размножение) многих вирусов связана с определенными внутриклеточными компартментами, называемыми вирусными фабриками. Вирусные фабрики представляют собой сложные структуры, которые формируются в инфицированной клетке, именно здесь вирусы осуществляют свой жизненный цикл. В целом, вирусные фабрики являются теми участками цитоплазмы клетки, где концентрируются компоненты вируса для его дальнейшей репликации и формирования генома вируса [311, 313]. Образование вирусных фабрик часто приводит к перестановке клеточных мембран, перестройке цитоскелета и активизации митохондрий. Одно из ранних событий в формировании вирусных фабрик – это сборка, так называемых, комплексов репликации. РНК-вирусы изменяют мембраны органелл, входящих в состав вирусной фабрики, для концентрации вирусных фрагментов и необходимых кофакторов. В комплексы репликации входят вирусная РНК-зависимая полимераз, дополнительные неструктурные белки, вирусная РНК и факторы клетки хозяина [303]. Исследования отдельных неструктурных белков показали, что комплекс репликации представлен неструктурными белками соответствующих органелл, а не РНК [354]. Эти комплексы имеют сложную организацию для эффективной репликации вирусного генома [217, 228, 285].

После воздушно-капельного заражения репликация вируса происходит на слизистой оболочке носоглотки и в регионарных лимфатических узлах, а через 5–7 дней с возникновением вирусемии распространяется по всему организму [330].

Оболочечные вирусы, к которым относится и вирус краснухи, используют разнообразные клеточные мембраны для поддержки процессов своего жизненного цикла. Вирус краснухи реплицируется внутриклеточно, происходит формирование больших комплексов через ассоциацию органоидов [347]. Эти

«фабрики» являются структурой для вирусного ответа и/или репликации, до сих пор недостаточно исследованы внутриклеточные сигналы, вовлеченные в их формирование. Одна из наименее понятых особенностей вирусных фабрик это то, как вирусные компоненты, физически закрепленные в отдаленных органеллах, эффективно передаются между ними (рис. 2.3).

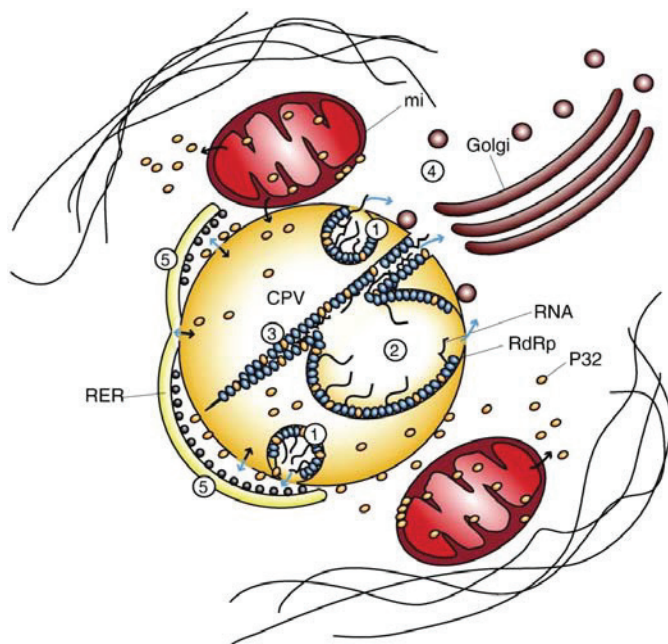


Рис. 2.3. Модель вирусной фабрики вируса краснухи. Цитоплазматические вакуоли (CPV) и органеллы клетки создают функциональные фабрики, которые будут работать следующим образом: вирусная РНК должна копироваться на везикулах (1), вакуолях (2) и жестких мембранах (3). Недавно синтезированные РНК-молекулы будут транспортироваться в комплекс Гольджи в виде рибонуклеопротеинов с помощью протеиновых молекул капсида для сборки новых вирусов (4) и гладкий эндоплазматический ретикулум (RER) для синтеза новых вирусных белков (5). Вновь образованные митохондрии обеспечивают энергию и ко-факторы, такие как р32, в то время как элементы цитоскелета строят клеточный каркас.

Структура вокруг вирусной фабрики: синие стрелки: движения РНК (RNP); черные стрелки: движения белков. CPV – цитопатическая вакуоль; RdRp – РНК-зависимая-РНК-полимераза, RER – шероховатой эндоплазматической сети; митохондриях [229]

Отличительной особенностью вируса краснухи является то, что репликация вирусной РНК происходит в ЦПВ [313]. Количество и размер цитопатических вакуолей, индуцированных вирусом краснухи, зависит от типа инфицированных клеток [347]. Чаще всего ЦПВ располагаются вблизи ядра клетки и имеют сложную структуру, предполагается, что они входят в состав вирусной фабрики, которая включает в себя шероховатый эндоплазматический ретикулум, митохондрии и аппарат Гольджи, расположенные вокруг измененных лизосом, которые и принято обозначать как ЦПВ. Эти структуры, вероятно, помогают вирусу краснухи уклоняться от защиты клетки хозяина при вирусной репликации и созревании новых вирусных частиц [348].

ЦПВ по своей структуре являются пузырьками и вакуолями, варьирующими по размерам и плотности, но также могут быть представленными вытянутыми структурами, окруженными снаружи двуслойной мембраной. Эти органеллы содержат активные комплексы репликации, которые транспортируют копированную РНК к местам сборки на мембранах комплекса Гольджи.

J. Fontana с соавт. (2010) при исследовании структуры вирусной фабрики показали, что ЦПВ содержат сложенные мембраны в виде твердых листов, маленьких пузырьков и больших вакуолей. Эти мембраны могли участвовать в процессе эндоцитоза. Эндоплазматический ретикулум и ЦПВ соединялись белковыми мостиками. Авторами было предположено, что митохондриальный белок р32 является компонентом ЦПВ, локализуется вокруг и внутри вакуолей, играя важную роль в работе всего репликативного комплекса [229].

Таким образом, репродукция вируса краснухи в клетке происходит следующим образом: вирусная РНК копируется в пузырьках внутри цитоплазматических вакуолей и на поверхности их мембраны (рис. 2.4). Вновь синтезируемые молекулы РНК транспортируются к аппарату Гольджи в виде рибонуклеопротеида с помощью молекул белка вирусного капсида для сборки новых вирусных частиц, а также к поверхности шероховатого эндоплазматического ретикула для синтеза новых вирусных белков. Входящие в комплекс митохондрии обеспечивают процесс энергией и кофакторами, такими, как белок р32.

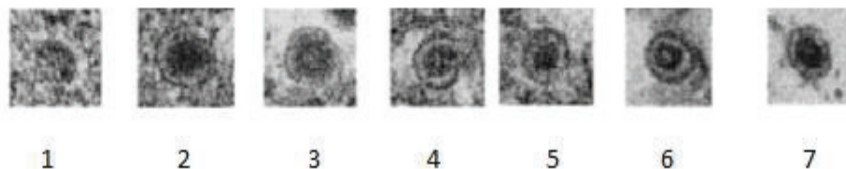


Рис. 2.4. Изменение структуры вируса краснухи в процессе созревания:

1 – арка созревания (фрагментация мембран), 2 – плотные частицы (комплекс Гольджи), 3 – «промежуточная» вирусная частица (комплекс Гольджи), 4 – «зрелая» вирусная частица (комплекс Гольджи), 5 – «зрелая» вирусная частица (цитоплазматические вакуоли), 6 – внеклеточный вирион, 7 – внеклеточный вирион со слиянием капсида и оболочки [348]

Взаимодействия между р32 и другими вирусными белками важны для развития вирусного ответа. Прикрепление р32 к капсуре вируса краснухи необходимо для транскрипции субгеномной РНК, в то время как экспрессия р32 увеличивает репликацию вируса краснухи по неизвестному пока механизму [185, 305]. Р32 был первоначально идентифицирован как белок, взаимодействующий со многими клеточными и вирусными белками [236].

Известно, что среди клеточных функций р32 участвует в процессах апоптоза. Несмотря на то, что большая часть белка расположена в матрице митохондрий, происходит циркуляция р32 между митохондриями и ядром, и часто взаимодействия между закодированными вирусными белками и р32 происходят вне митохондрий. Белок р32 локализуется снаружи от митохондрий и накапливается в цитозоле, переходя к ЦПВ. Он является структурным компонентом фабрики вируса краснухи, поскольку транслокация в ЦПВ происходит при отсутствии оболочки вируса.

Краснушная инфекция также производит существенное изменение морфологии и распределения митохондрий, которые принимают удлинённую форму или имеют повышенную электронную плотность и группируются вокруг ЦПВ преимущественно в перинуклеарной области [348].

Нуклеокапсид вируса краснухи собирается в ассоциации с мембранами и синхронизировано с почкованием вируса [379, 380].

Колокализация капсидного (С) белка и цитопатических вакуолей при РНК-репликации свидетельствует об участии белка С в репликации РНК [208].

Геномная РНК вируса краснухи содержит две длинные открытые рамки считывания. Первая из них – 5'-концевая рамка для неструктурных белков кодирует два неструктурных белка Р150 и Р90, участвующих в репликации вирусной РНК, и РНК-зависимую РНК-полимеразу, которая необходима для репликации вирусного генома [397]. Вторая – 3'-концевая рамка для структурных белков кодирует структурные белки: капсидный (С-белок) и два оболочечных гликопротеина Е1 и Е2 [214]. Неструктурные белки транслируются с геномной РНК, а структурные белки – с субгеномной РНК. Нетранслируемые области в геноме вируса краснухи включают: участок длиной в 40 нуклеотидов на 5' конце; последовательность длиной в 118 нуклеотидов находится во внутригенной области между открытыми рамками считывания; а также участок РНК длиной в 59 нуклеотидов на 3'-конце [224].

Неструктурные белки вируса краснухи синтезируются в виде полипротеина р200 с 5'-концевой открытой рамкой считывания. Расщепление (процессинг) полипротеина р200 на 2 белка р150 и р90 осуществляется вирус-кодированной папаинподобной тиловой протеазой [290].

На основании компьютерного анализа аминокислотных последовательностей в белке р200 была идентифицирована папаин-подобная цистеиновая протеиназа с каталитическими остатками Cys1152 и His1273 [214, 239]. Для установления границ домена П-Про внутри полипротеина, был применен метод трансфекции клеток мутантным вирусом с определенными делециями в участке генома, кодирующего белок р200. Полученные результаты позволили картировать домен протеиназы между остатками 1006-1508 неструктурного полипротеина [290].

П-Про разрезает полипротеин между Gly1301 и Gly1302. Последовательность участка разрезания была установлена путем прямого секвенирования С-концевого продукта процессинга [207]. Эксперименты по сайт-специфическому мутагенезу показали, что замена Gly1301 на аланин, валин или серин полностью подавляют процессинг *in vitro*. Напротив, Gly1300 или Gly1302 могут быть заменены на аланин без существенного ингибирования процессинга [208, 397].

Глава 3

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА КРАСНУХИ

3.1. Основные принципы лабораторной диагностики краснухи

В основе диагностики краснушной инфекции лежат клинико-эпидемиологические характеристики. Но при отсутствии данных о достоверном контакте с больным или об эпидемической вспышке, а также учитывая большое сходство краснухи с другими экзантемными заболеваниями, распознать ее трудно. Значительная доля бессимптомных, стертых и атипичных случаев заболевания определяют ведущую роль лабораторных методов в диагностике краснушной инфекции.

Клиническая диагностика приобретенной краснухи проводится на основании совокупности следующих клинико-эпидемиологических данных: наличия контакта с больным, появления сыпи, увеличения затылочных и заднешейных лимфатических узлов у пациента со слабо выраженными катаральными явлениями на фоне незначительных симптомов интоксикации, невысокой лихорадки [169].

Для лабораторной диагностики кори, краснухи и эпидемического паротита применяются вирусологический, серологический и молекулярно-биологический методы исследования [119, 198].

Лабораторная диагностика приобретенной краснухи основана на формировании иммунного ответа при развитии краснушной инфекции или контакте с вирусом, а также на обнаружении РНК вируса краснухи в биологических субстратах.

Под иммунным ответом понимают совокупность защитных реакций иммунной системы организма, направленных на ограничение распространения вируса и элиминацию возбудителя инфекции [43]. Адекватный ответ на инфекцию обеспечивается сложной цепью взаимодействий клеток-участников и множества растворимых медиаторов иммунитета, вырабатываемых в ходе иммуногенеза.

В настоящее время при изучении иммунопатогенеза инфекционных болезней в целом и краснухи, в частности, особое внимание обращают на состояние здоровья людей, проживающих в экологически неблагополучных районах. В большей степени это относится, конечно же, к детям. У них происходит более позднее созревание иммунной системы, и наблюдается существенный дисбаланс иммунного ответа, так как повреждающее действие продуктов, загрязняющих окружающую среду, направлено на медиаторы межклеточного взаимодействия (цитокины, интерлейкины) и на экспрессию мембранных рецепторов и собственных антигенов (эпитопов) клеток иммунной системы [43]. В связи с этим, вероятно, развитие неадекватного иммунного ответа при контакте с инфекционным агентом и результаты лабораторных исследований могут не соответствовать общепринятым канонам.

3.1.1. Гематологические показатели

До настоящего времени исследование общего анализа крови для диагностики инфекционных заболеваний никоим образом не утратило своего значения, какие бы современные методы не предлагала современная наука.

Показатели, отражающие состояние красного кровяного ростка (уровень гемоглобина и эритроцитов), при краснухе не отличаются от нормальных. В настоящее время анемия, возникающая у пациентов с инфекцией, воспалением, неоплазиями, хронической почечной недостаточностью и продолжающаяся более 1–2 мес, обозначается как анемия хронических заболеваний – «анемия воспаления», «цитокинопосредованная анемия». Характерной чертой этого типа анемии является сочетание пониженного уровня железа сыворотки с достаточными его запасами в организме [202, 389].

Безусловно, в случаях развития краснухи на фоне текущего

хронического заболевания также может выявляться анемия различного генеза.

При исследовании периферической крови у больных краснухой в периоде высыпания, как правило, выявляют умеренную лейкоцитопению, относительный лимфоцитоз, нередко со значительным количеством (10,0–15,0%) плазматических клеток [56, 95, 373]. Принято считать, что в типичных случаях подтверждающим лабораторным тестом краснухи может служить увеличение числа плазматических клеток в периферической крови.

Еще в 1926 г. профессор Вальтер Бирк (Walter Birk) писал: *«Картина крови при краснухе настолько характерна, что в сомнительных случаях решает диагноз, именно в крови появляются в увеличенном количестве плазматические клетки, то есть клетки лимфоидного характера с эксцентрически расположенным ядром, напоминающим по форме своей спицы колеса. Вокруг ядра протоплазма несколько светлее, в остальной части она окрашена в темно-голубой цвет (окраска по Giemsa). Встречаются также лимфоциты с ядром в форме колеса. Этим и еще присутствием эозинофилов в крови краснуха отличается от кори»* [20].

Во время изучения вспышки краснухи в Томске в начале 2000-х годов у детей, заболевших в возрасте до 7 лет типичной формой, в разгар заболевания отмечались лейкопения и относительный лимфоцитоз. При этом плазматические клетки обнаружены только в 4,0% наблюдений. У детей в возрасте старше 7 лет были выявлены лейкопения и лимфоцитоз на фоне повышения количества палочкоядерных нейтрофилов и увеличения СОЭ. Эти данные связывались с течением сопутствующих заболеваний: бактериальной инфекции (гайморита и фолликулярной ангины), а также ожоговой болезни на фоне краснухи. У детей с типичной формой краснухи в возрасте старше 7 лет обнаружены плазматические клетки в количестве, не превышающем 6,0% случаев (табл. 3.1) [76].

Таблица 3.1

Гематологические показатели у больных типичной формой краснухи в разгаре заболевания, $\bar{X} \pm m$ (Минакова Ю.В., 2010)

Показатель	Группа сравнения (контроль)		Больные типичной формой краснухи	
	В возрасте до 7 лет	В возрасте старше 7 лет	В возрасте до 7 лет	В возрасте старше 7 лет
Гемоглобин, г/л	126,0±0,9	129,3±0,8	125,0±3,0	122,8±2,0
Общее количество эритроцитов, *10 ¹² /л	3,9±0,1	4,4±0,1	4,3±0,2	4,1±0,1
Общее количество лейкоцитов, *10 ⁹ /л	5,9±0,1	6,1±0,2	4,1±0,1 p ₁ <0,05	3,9±0,1 p ₂ <0,05
Палочкоядерные нейтрофилы, *10 ⁹ /л	4,9±0,3	3,5±0,4	4,5±0,9	11,0±0,7 p _{2,3} <0,05
Сегментоядерные нейтрофилы, *10 ⁹ /л	58,7±0,5	57,8±1,6	45,2±2,0 p ₁ <0,05	36,7±1,1 p _{2,3} <0,05
Эозинофилы, *10 ⁹ /л	1,1±0,5	2,6±0,3	3,2±0,5 p ₁ <0,05	2,2±0,3
Лимфоциты, *10 ⁹ /л	29,8±0,9	31,0±1,8	42,1±2,1 p ₁ <0,05	38,0±1,3 p ₂ <0,05
Моноциты, *10 ⁹ /л	5,5±0,6	5,1±0,4	3,3±0,6 p ₁ <0,05	10,7±0,4 p _{2,3} <0,05
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	4,0±0,8 4,8±0,6	9,2±1,5 p ₁ <0,05	16,0±0,6 p _{2,3} <0,05	

Примечание: p₁ – статистически значимые различия между аналогичными показателями, детей в возрасте до 7 лет группы сравнения и больных типичной формой краснухи; p₂ – статистически значимые различия между аналогичными показателями, детей в возрасте старше 7 лет группы сравнения и больных типичной формой краснухи; p₃ – статистически значимые различия между аналогичными показателями, детей с типичной формой краснухи в возрасте до 7 лет и старше 7 лет.

При анализе данных эпидемической вспышки краснухи в Новокузнецке (2001 г.) показано, что гемограммы характеризовались лейкопенией (26,7% случаев), нормоцитозом (30,0%), лейкоцитозом (43,3%). Относительный лимфоцитоз (более 30%) выявлен в 56,7% наблюдений, СОЭ ускорилась до 10 мм/ч в 16,7%, а до 10–20 мм/ч – в 70%, и более 20 мм/ч – в 13,3% случаев [34]. Плазматические клетки в общем анализе крови не выявлялись.

Это не противоречило выводу, сделанному при анализе материала, полученного в Томске.

Аналогичные результаты получены при подъеме заболеваемости краснухой в 2005 г. в Новокузнецке, когда 66 пациентов были обследованы в условиях стационара [159]. Из них в инфекционную больницу для стационарного лечения или для уточнения диагноза поступили 46 пациентов и 20 человек были обследованы в связи с контактом с больными краснухой. По данным общего анализа крови, на 3–4 сутки заболевания в 70,0% случаев был зарегистрирован умеренный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом до 10–12%, сменяющийся к 5–7 дню умеренной лейкопенией, нейтропенией с относительным лимфоцитозом. У детей в 25,0% случаев были обнаружены плазматические клетки, но их число было не более 1–2%.

Таким образом, показано, что во время изученной эпидемической вспышки у детей с типичной формой краснухи в общем анализе крови выявляются лейкопения, относительный лимфоцитоз. Указанные изменения менее выражены при присоединении бактериальной флоры или течении сопутствующих заболеваний. Частота обнаружения плазматических клеток и их количество были значительно меньше, чем описано в литературе прошлого века. Так у детей, заболевших в 70-е годы XX века, в гемограмме на фоне лейкопении и относительного лимфоцитоза плазматические клетки выявлялись всегда и в большем количестве (до 18%), чем в настоящее время (4–6%) [86].

3.1.2. Комплекс современных методов диагностики

В целом комплекс современных методов диагностики включает количественное определение специфических иммуноглобулинов класса М (IgM) и иммуноглобулинов класса G (IgG) к вирусу краснухи, определение индекса авидности специфических IgG, выявление РНК вируса краснухи [198, 377]. Данный комплекс исследований является наиболее оптимальным для постановки диагноза и контроля за течением заболевания.

При интерпретации результатов лабораторного исследования следует учитывать контакт с больным краснухой и его продолжительность, а также **наличие в анамнезе вакцинации**.

Для лабораторной диагностики краснухи можно использовать следующие методы:

- 1) реакция связывания комплемента (РСК);
- 2) реакция нейтрализации (РН);
- 3) радиальный гемолиз (РГ);
- 4) латекс-агглютинация;
- 5) реакция торможения гемагглютинации (РТГА) – для выявления нарастания титров антител;
- 6) иммуноферментный анализ (ИФА) выявление специфических антител классов А, М и G (ELISA, иммуноблотинг (*Western blot*));
- 7) реакция иммунофлюоресценции (РИФ);
- 8) полимеразная цепная реакция (ПЦР);
- 9) вирусологический метод.

3.1.2.1. Серологическая диагностика

Наиболее широкое применение в лабораторной диагностике краснухи нашли методы, направленные на выявление сероконверсии, определения ранних IgM, а также нарастания титров специфических антител.

Выявление в сыворотке крови больного (лиц с подозрением на заболевание) специфических антител, относящихся к иммуноглобулинам класса М (IgM) методом иммуноферментного анализа (ИФА) является основанием для установления (подтверждения) диагноза «краснуха» [119, 219, 387].

Иммуноферментный анализ в настоящее время находит все большее распространение в клинико-лабораторной практике.

Иммуноферментный анализ (англ. enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) – это лабораторный иммунологический метод качественного или количественного определения различных соединений, макромолекул, вирусов и пр., в основе которого лежит специфическая реакция антиген-антитело. Выявление образовавшегося комплекса проводят с использованием фермента в качестве метки для регистрации сигнала. Это более чувствительный и менее трудоемкий анализ, чем РИФ и РТГА.

Недостатком иммунохимических методов анализа, являются ложноположительные и ложноотрицательные результаты. Сила иммунного ответа на определенные вирусные антигены, время регистрации и другие его особенности могут варьировать в зависимости от иммуногенетического статуса человека, его возраста, среды обитания, а также свойств вируса и других причин.

Иммунологическим маркером первичной инфекции, протекающей как в манифестной, так и в инapparантной форме является IgM к вирусу краснухи. Иммуноглобулины класса М обнаруживаются в первые дни заболевания на фоне появления сыпи, достигают максимального уровня на 2–3-й неделе и исчезают через 1–2–3 месяца (рис. 3.1). Тест на наличие IgM, специфических в отношении вируса краснухи, имеет большое значение при обследовании пациентов через 5–7 дней после начала заболевания.

Особенностью специфических противокраснушных IgM являются их длительная персистенция, а также вероятность полного отсутствия [74, 164, 192]. Нарушения выработки IgM при краснухе отмечаются в следующих случаях:

- реинфекции краснухи;
- при ложноположительных результатах, возникших за счет ревматоидного фактора, представляющего собой IgM против собственных иммуноглобулинов G человека; а также за счет антител, образующихся при различных системных заболеваниях, обменных нарушениях или приеме лекарственных препаратов;
- за счет существования антигенных перекрестов, как между белками различных вирусов (парвовирусная инфекция, инфекционный мононуклеоз), так и между вирусными и клеточными белками;
- у лиц с иммунодефицитом, новорожденных и детей раннего возраста, когда продукция антител к определенным антигенам может отсутствовать или носить необычный характер;
- при ложноотрицательных результатах, которые не исключены при постановке ИФА и обусловлены состояниями иммунодефицита, а также техническими ошибками при постановке реакции.

Надо помнить, что чувствительность метода ИФА иногда оказывается недостаточной для обнаружения антигенов с низким уровнем продукции. Во всех перечисленных случаях в диагно-

стике краснухи необходимо использовать другие методы, позволяющие определять стадию инфекционного процесса, без учета уровня противокраснушных IgM.

Рост IgG обычно определяется на 4–7-й день после появления симптомов, хотя нередко задерживается до 14-го дня. IgG-антитела появляются на фоне сыпи, их титр достигает максимума к 8–9-й неделе заболевания, они сохраняются длительное время.

Наращение титра специфических антител, относящихся к IgG, в 4 и более раза при одновременном исследовании в стандартных серологических тестах парных сывороток крови является основанием для постановки диагноза «краснуха» [119].

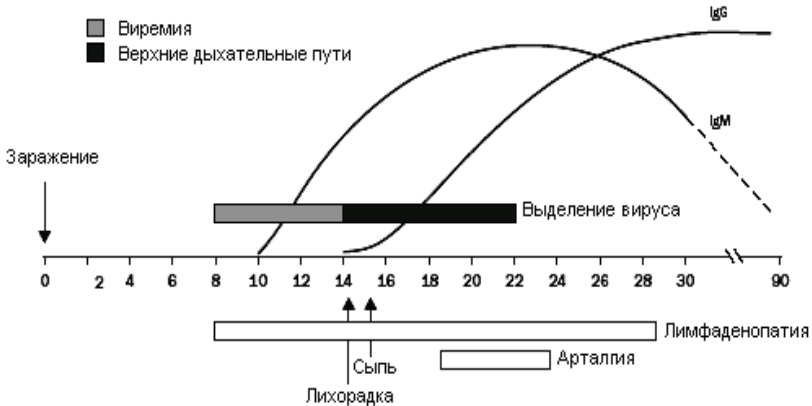


Рис. 3.1. Динамика маркеров краснухи при типичном течении первичной инфекции. Показаны типичные соотношения между клиническими, вирусологическими и иммунологическими признаками инфекции [181]

Наиболее активным иммуногеном у вируса краснухи является гликопротеин E1, имеющий в своей структуре области, ответственные за его инфекционную и гемагглютинирующую функции. IgG-антитела против структурных белков (протеина E1 и капсидного протеина) могут быть обнаружены в течение первых недель после инфекции или вакцинации методом иммуноблоттинга. В то время, как противокраснушные IgG-E2 антитела появляются только через 3–4 месяца после выздоровления [262].

Иммуноблоттинг (Western blot) – высокоспецифичный и высокочувствительный референтный метод, подтверждающий диагноз для пациентов с положительными или неопределенными результатами анализов, полученных при помощи РТГА или ИФА. Он позволяет определять антитела одновременно к нескольким отдельным антигенам возбудителя и основан на постановке ИФА на адсорбирующих мембранах, на которые в виде отдельных полос нанесены специфические белки, разделенные гелем-электрофорезом.

Измерение avidности краснушных IgG используется для распознавания острой, ранее перенесенной инфекции и реинфекции [198, 310]. После сенсибилизации иммунной системы антигеном вначале вырабатываются специфические IgG с низкой константой связывания с антигеном (низкой avidностью), с течением времени константа связывания растет. Таким образом, контроль avidности IgG позволяет оценить сроки инфицирования. Созревание IgG, отражающееся индексом avidности, является маркером острой инфекции [310, 317].

Индекс avidности в процентах рассчитывается как отношение оптической плотности, полученной при исследовании IgG в сыноворотке с белок-диссоциирующим агентом к оптической плотности, полученной в физиологических условиях.

Низкий коэффициент avidности характерен для ранней краснухи, увеличение avidности соответствует пост-инфекции!

Во время беременности первичная иммунологическая реактивность снижена вследствие угнетения функции лимфоидной ткани [152]. Контакт с больными краснухой беременной женщины является показанием для серологического обследования, вне зависимости от продолжительности данного контакта [187].

При обследовании беременных женщин надо учитывать, что, если специфические антитела класса G выявлены в сыворотке, полученной на протяжении инкубационного периода (14–21 день), это свидетельствует о том, что женщина имела иммунитет на момент контакта. Однако через 7–10 дней рекомендуется взять

еще одну пробу сыворотки, чтобы убедиться в отсутствии изменений в концентрации антител [296]. Определение avidности специфических IgG антител способствует выявлению острой формы вирусной инфекции, особенно у IgM-отрицательных женщин с недавней инфекцией и тех, у кого обнаруживают персистирующие IgM антитела. ИФА тест на avidность антител рекомендуется проводить беременным женщинам благодаря его доказанной высокой информативности и достоверности.

Отсутствие специфических IgM к краснухе и наличие высокоавидных IgG (или вестернблот IgG - E2 позитивный результат) в крови беременной женщины характерно для наличия иммунитета до контакта с больными.

Серонегативных женщин необходимо обследовать каждую неделю в течение месяца после последнего контакта с краснухой. **Если выявляются специфические IgM, то это свидетельствует об инфицировании беременной женщины и развитии заболевания.**

Маркеры первичной инфекции у беременных женщин не отличаются от общепринятых: либо 4-кратный прирост титра суммарных антител, либо антитела класса М, а также низкоавидные антитела класса G [164, 378]. В тех случаях, когда беременная женщина остается серонегативной, рекомендуется вакцинация после родов (окончания лактации).

Следует обратить внимание и на то, что у беременных женщин возможен ложноположительный результат при определении специфических противокраснушных IgM, а также эти антитела могут длительное время выявляться в сыворотке (многие месяцы и даже годы) после перенесенного заболевания или вакцинации [187, 371].

Нельзя ставить диагноз только по результатам одного анализа: выявления положительных IgM, поскольку лабораторные ошибки невозможно полностью исключить. В таких случаях следует использовать помощь референс-лабораторий, в которых при исследовании парных сывороток на наличие специфических IgM и IgG, могут дифференцировать наличие первичной инфекции, реинфекции или длительно персистирующих иммуноглобулинов класса М. Следует отметить, что специфические IgM можно обнаружить в крови эмбриона при кордоцентезе [192].

При заражении беременных женщин краснухой рекомендуют проводить пассивную иммунизацию специфическими иммуноглобулинами во II и III триместрах беременности, но ее эффективность будет достаточной только при введении препарата до появления сыпи. Человеческий иммуноглобулин вводят по 25 мл, предварительно разведя его в 100 мл 5% раствора глюкозы. Курс лечения составляет от 3 до 5 введений. Пассивная иммунизация не может полностью предотвратить рождение детей с врожденными аномалиями развития, характерными для краснухи [126].

Инфицирование плода в ранние сроки беременности относится к медицинским показаниям для ее прерывания. Однако следует знать, что при диагностике краснухи у беременной женщины и пренатальном выявлении пороков развития у плода **врач не имеет права рекомендовать прерывание беременности и настаивать на нем. Врач может только информировать семью о возможной угрозе плоду.** Данное положение четко сформулировано в рекомендациях Всемирной организации здравоохранения (1997):

«Врач обязан информировать женщину или супругов о всех клинически значимых результатах пренатальной диагностики. Выбор женщиной и (или) супругами, касающийся возможного исхода беременности пораженным плодом, должен быть принят с уважением и защищен в рамках законов и культуры страны; только супруги, а не профессионалы, должны делать такой вывод».

3.1.2.2. Молекулярно-биологическая и вирусологическая диагностика

В настоящее время все большее место в диагностике краснухи занимает полимеразная цепная реакция (ПЦР) [196, 211, 254, 384]. Молекулярно-биологический метод применяется в целях определения генотипа возбудителя краснухи, для чего на 1-3-й день с момента появления высыпаний у больного проводится отбор проб клинического материала (моча, носоглоточные смывы, ликвор) для исследований [119].

Выделение геномов инфекционных агентов с использованием ПЦР с каждым годом становится все более распространенным

методом лабораторной диагностики инфекционных заболеваний. ПЦР позволяет быстро и эффективно размножить присутствующий в клиническом образце определенный фрагмент генома вируса, существенно облегчая его детекцию. ПЦР обладает преимуществами перед другими методами лабораторной диагностики вирусных инфекций: биологической безопасностью, чувствительностью, возможностью определения латентного вируса [164].

ПЦР основана на изолированном умножении гена или его фрагмента (амплификация) при помощи фермента термостабильной ДНК-полимеразы и коротких олигонуклеотидных 20-30-членных праймеров комплементарных 3'-концевым последовательностям антипараллельных цепей ДНК гена. Метод ПЦР включает три стадии. На первой стадии при температуре 94°C происходит денатурация двойной цепи, исследуемой ДНК. На второй стадии (отжиг) два олигонуклеотида-праймера, строго специфичные к определенным участкам антипараллельных цепей вирусной ДНК, связываются с этими участками ДНК. На третьей стадии при температуре 70-72°C с участием термостойкой ДНК-полимеразы и дезоксинуклеотид-5'-трифосфатов происходит синтез новых цепей ДНК.

Инициация синтеза ДНК возникает в местах связывания олигонуклеотидов-праймеров с вирусной ДНК. Матрицей для синтеза служат исходные цепи ДНК вируса. После проведения ПЦР проводится электрофоретическая детекция специфической амплифицированной ДНК на полиакриламидном или агарозном гелях. Специфичность полосы амплифицированной ДНК подтверждается ее положением (размерами) по отношению к маркерным фрагментам и ДНК-стандарту.

Для диагностики краснухи в связи с особенностями вируса используется обратная транскрипция – полимеразная цепная реакция (ОТ-ПЦР). Суть метода сводится к превращению одноцепочечной молекулы РНК в комплементарную ДНК (кДНК) с последующей амплификацией одноцепочечной молекулы ДНК традиционным методом ПЦР.

Новой технологией в диагностике вирусных инфекций является полимеразная цепная реакция в реальном времени (ПЦР-РВ/Real-Time PCR). Принципиальной особенностью real-time PCR является возможность детекции накопления продуктов амплификации (специфических ДНК/РНК-мишеней) непосредственно во время проведения реакции. Поскольку кинетика накопления ампликонов напрямую коррелирует с числом копий исследуемой матрицы, возможна относительная и абсолютная количественная оценка ДНК или РНК инфекционных агентов в образце. Для детекции ПЦР-продукта используются красители, обеспечивающие флуоресценцию, прямо пропорциональную количеству ПЦР-продукта – репортерную флуоресценцию. Механизмы генерации репортерной флуоресценции различаются в зависимости от типа real-time PCR. Данный метод анализа позволяет отказаться от этапа электрофореза, что ведет к резкому уменьшению вероятности контаминации исследуемых образцов продуктами амплификации [257].

Вирус краснухи может выделяться у больного 1–2 недели, иногда даже дольше. В носоглотке вирус обнаруживается в течение недели, предшествующей появлению сыпи. Следовательно, дата первого выявления вируса может предшествовать появлению сыпи на 7–10 дней (рис. 3.1).

Материалом для проведения ОТ-ПЦР, в котором выделяют РНК вируса краснухи, являются: носоглоточные смывы, кровь или сыворотка крови, моча, спинномозговая жидкость, синовиальная жидкость. Материалом для ПЦР у беременных женщин могут служить ворсинки хориона, околоплодные воды (11–19 недель гестации), фетальная кровь и околоплодные воды (22–23 неделя гестации) [187, 296]. Для диагностики врожденной краснухи у беременных женщин могут использоваться эмбриональная кровь, полученная при кордоцентезе, а также амниотическая жидкость, взятая при амниоцентезе. Предпочтительно использовать амниоцентез, поскольку он менее агрессивен по отношению к плоду, чем эмбриональный забор крови.

И амниотическая жидкость, и эмбриональная кровь должны забираться на 7–8-й неделе после инфекции или контакта с краснухой и после 21-й недели беременности [221, 286].

Забор эмбриональной крови лучше проводить в пробирки с ЭДТА (ethylenediaminetetraacetic (EDTA)), чем с гепарином, который может блокировать проведение ПЦР.

При исследованиях, связанных с получением образцов околоплодных вод, плаценты или крови плода, очень важно объяснить матери все возможные риски для течения беременности и ребенка, а также имеющиеся ограничения использованных лабораторных методов. Никогда нельзя исключать получение ложноположительного или ложноотрицательного результата.

При вирусологическом исследовании образец клинического материала используется для заражения культуры клеток (Vero, RK-13). Материалом для выделения вируса служат отделяемое носоглотки, кровь, моча, испражнения; амниотическая, синовиальная и слезная жидкости.

Цитопатическое действие вируса краснухи наступает после его адаптации (рис. 3.2). Детекцию возбудителя в культуре ткани проводят методом иммунофлюоресценции, иммунопероксидазным методом, с помощью РТГА, ОТ-ПЦР.

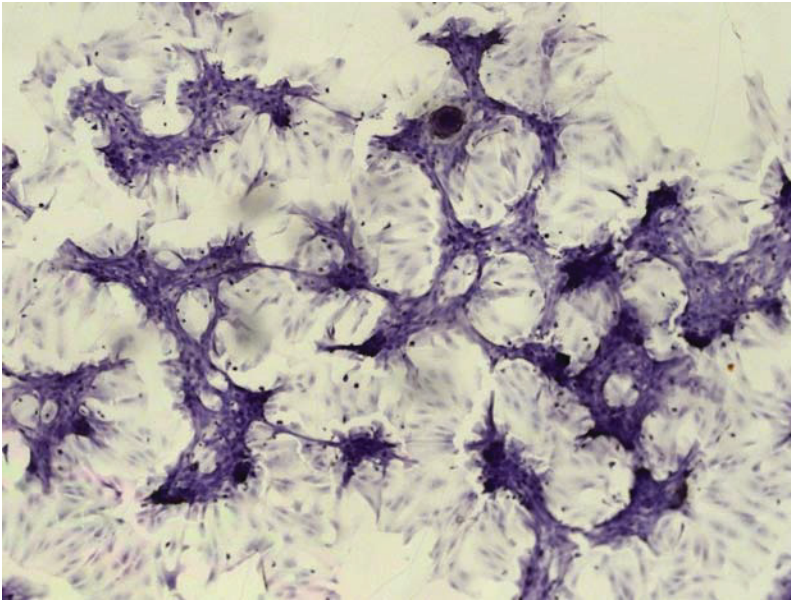


Рис. 3.2. Цитопатическое действие вируса краснухи на культуре клеток Vero. Докраска гематоксилином. Ув. 400

Иммунопероксидазный метод предназначен для определения местонахождения множества гистологически существенных антигенов и их маркеров. Методика использует немеченные первичные антитела, вторичные биотинизированные антитела и затем заранее сформированный авидин-биотиновый макромолекулярный комплекс с пероксидазой хрена. При использовании иммуногистохимического метода при изучении культуры клеток Vero, зараженной вирусом краснухи, детектирующая вирус метка выявлялась в цитоплазме клеток (рис. 3.3., 3.4.). В качестве метки наиболее часто используют диаминобензидинтетрагидрохлорид (DAB), дающий коричневое окрашивание при положительном результате реакции.

Вирусологические исследования высокоспецифичны и чувствительны, но требуют наличия специализированного оборудования и высококвалифицированного персонала, финансирования.

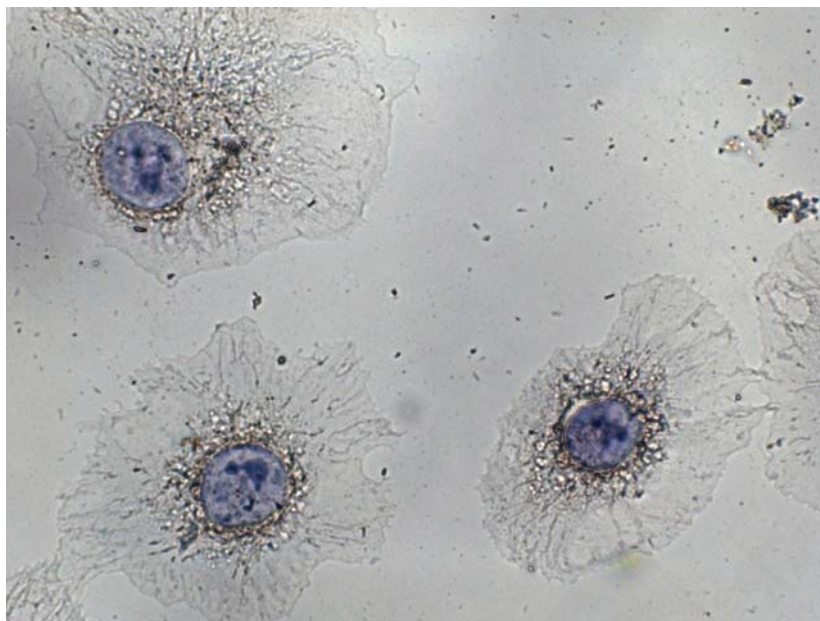


Рис. 3.3. Иммунопероксидазная реакция. Разобщенность и дегенеративные изменения клеток. Скопление вирусных частиц в цитоплазме окрашено коричневым цветом (DAB). Докраска гематоксилином. Ув. 1000

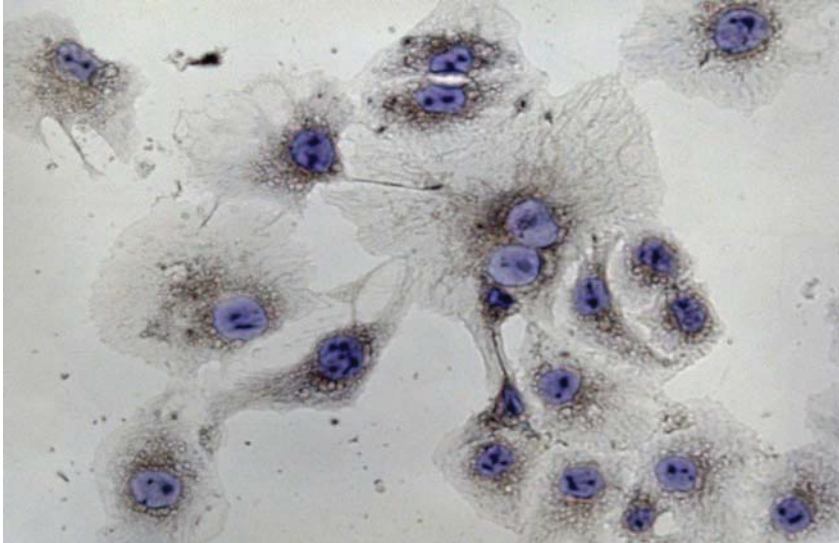


Рис. 3.4. Иммунопероксидазная реакция. Разобщенность и дегенеративные изменения клеток. Скопление вирусных частиц в цитоплазме окрашено коричневым цветом (DAB). Докраска гематоксилином. Ув. 400

3.2. Преимущества использования комплекса лабораторных методов при диагностике краснухи

Комплексное обследование с использованием ИФА и ОТ-ПЦР позволяет определять стадию заболевания и контролировать адекватность иммунного ответа [66, 72, 73], поскольку недостатки одного метода будут компенсироваться преимуществами другого. Сопоставление результатов ИФА и ПЦР с клиническими периодами заболевания позволило представить их в виде таблицы 3.2. Так, при выделении РНК вируса краснухи у пациентов с высоким титром и индексом авидности IgG возможны следующие варианты: 1) повторное инфицирование; 2) развитие персистирующей инфекции; 3) аномальный рост индекса авидности. Выявленное наличие IgM в сыворотке крови пациентов без наличия РНК вируса краснухи и наработки IgG требует обязательного повторного исследования для исключения ошибок лабораторной диагностики и изучения динамики заболевания.

Таблица 3.2

Соотношение результатов ИФА и ПЦР с клиническими периодами заболевания

Клиническая характеристика	Результаты ИФА и ПЦР диагностики
Продромальный период	IgM(-), IgG(-), PCR(+)
Начало заболевания	IgM(+), IgG(-), PCR(+) IgM(+), IgG(-), PCR(-)
Течение заболевания (период высыпаний)	IgM(+), IgG(+), ИА ↓, PCR(+) IgM(-), IgG(+), ИА ↓, PCR(+) IgM(+), IgG(+), ИА↓, PCR(-) IgM(-), IgG(+), ИА ↓, PCR(-)
Поздняя стадия заболевания	IgM(-), IgG(+), PCR(+)
Персистенция	
Другое инфекционное заболевание с синдромом экзантемы	IgM(-), IgG(+), PCR(-) IgM(-), IgG(-), PCR(-)

Примечание: ИА ↓ – низкий индекс avidности IgG.

Основанием для данных заключений послужило комплексное изучение краснухи в городах Западно-Сибирского региона (Новосибирск, Барнаул, Кемерово, Новокузнецк, Томск) с использованием клинического, иммунологического и молекулярно-биологического методов во время развития эпидемических вспышек 2004–2006 гг. [72]. Во время первого подъема заболеваемости было обследовано 245 человек, объединенных в дальнейшем в 2 группы: 1) пациенты с клиническим диагнозом краснуха – 155 человек; 2) контактные с больными краснухой – 90 человек без явных проявлений заболевания на момент забора проб. Среди контактных обследовано 79 учащихся и сотрудников средних и средних специальных учебных заведений, в которых были выявлены заболевшие краснухой. Особое внимание хотелось бы обратить на группу из 11 беременных женщин, контактировавших с больными краснухой на производстве или в семье.

Диагноз краснухи у больных устанавливался лечащими врачами и сотрудниками кафедр медицинских ВУЗов региона на основании совокупности клинико-эпидемиологических данных. На момент обследования среди заболевших, а также контактных лиц, не было привитых против краснухи, поскольку вакцинация против краснухи в регионе не была организована и не проводилась.

По возрасту больные краснухой распределились следующим образом: от 1 до 3 лет было 11 (7,1%) больных, от 4 до 6 лет – 24 (15,5%) ребенка, от 7 до 10 лет – 15 (9,7%) пациентов, и от 11 до 13 лет – 23 (14,8%) человека. Подростков в возрасте от 14 до 16 лет обследовано 62 (40,0%) человека, от 17 до 19 лет – 9 (5,8%). Старше 20 лет наблюдали 11 (7,0%) пациентов. Самому старшему больному было 32 года. Эти данные подтвердили положение о том, что во время крупных эпидемий в процесс интенсивно вовлекаются подростки и взрослые. Распределение больных краснухой по полу было следующим: мужской пол – 85 человек (54,8%), женский – 70 (45,2%).

В большинстве случаев диагностировали типичную форму краснухи. Краснуха протекала легко у 31,6% больных. В 67,1% наблюдений определялась средняя степень тяжести, характеризовавшаяся нарастанием симптомов интоксикации, лихорадкой, продолжавшейся до 5 суток, выраженным воспалением верхних дыхательных путей. Тяжелое течение с развитием энцефалита наблюдалось у двух пациентов (1,3%), оно сопровождалось усилением головной боли, ухудшением общего самочувствия, развитием коматозного состояния, судорогами. У больных с диагнозом краснушного энцефалита в дальнейшем наступило выздоровление, без тяжелых неврологических осложнений.

Подтверждение клинического диагноза использованными лабораторными методами было получено у 114 больных (73,5%). Отсутствие сероконверсии (отрицательные IgM и IgG) при выявлении РНК вируса краснухи, характерное для конца инкубационного периода и первых трех дней манифестации заболевания, выявлено у 37 больных (23,9%) (табл. 3.3).

Комплексное клинико-лабораторное наблюдение показало, что в остром периоде заболевания находились 22 пациента (14,2%), у них при наличии IgM и РНК вируса краснухи, сохранялись отрицательные значения IgG. Только положительные результаты IgM при всех других отрицательных результатах выявлены у 11 пациентов (7,1%), что также трактовалось как острый период заболевания.

Таблица 3.3

Результаты серологического и молекулярного биологического исследования у больных краснухой Западно-Сибирского региона (2004-2006 гг.)

Клиническая характеристика	Результаты исследования	Больные краснухой n=155
Продромальный период Начало заболевания	IgM(-), IgG(-), PCR(+)	37 (23,9%)
	IgM(+), IgG(-), PCR(+)	22 (14,2%)
	IgM(+), IgG(-), PCR(-)	11 (7,1%)
Течение заболевания	IgM(+), IgG(+), ИА <70, PCR(+)	14 (9,0%)
	IgM(-), IgG(+), ИА <70, PCR(+)	4 (2,6%)
	IgM(+), IgG(+), ИА <70, PCR(-)	11 (7,1%)
	IgM(-), IgG(+), ИА <70, PCR(-)	4 (2,6%)
Поздняя стадия заболевания	IgM(-), IgG(+), PCR(+)	11 (7,1%)
Персистенция		
Другое инфекционное заболевание с синдромом экзантемы	IgM(-), IgG(+), PCR(-)	5 (3,2%)
	IgM(-), IgG(-), PCR(-)	36 (23,2%)

Примечание: ИА <70 – индекс avidности меньше 70

Отсутствие РНК краснухи в данных наблюдениях объяснялось возможными нарушениями условий хранения и транспортировки биологического материала или отсутствием значительной вiremии или вирурии у пациента. В то же время при серологической диагностике не исключено получение ложноположительного результата о наличии IgM. В связи с этим выявление только положительных значений IgM, требует обязательного повторного обследования пациентов. Ведь в случае отсутствия лабораторной ошибки должно происходить нарастание титров IgM, а также появление IgG.

В период разгара заболевания получены варианты сочетаний серологических и молекулярно-биологических результатов:

- 1) положительные IgM, положительные IgG с низкой avidностью и положительные результаты ПЦР (14 случаев);
- 2) положительные IgM, положительные IgG с низкой avidностью и отрицательные результаты ПЦР (11 случаев);

3) отрицательные IgM, положительные IgG с низкой авидностью и положительные результаты ПЦР (4 случая).

Данные результаты оценивались как адекватный гуморальный иммунный ответ на течение инфекции, который наблюдался у 99 больных (63,9%).

У 36 больных (23,2%) все лабораторные исследования дали отрицательный результат, что свидетельствовало о вероятном течении какого-либо другого инфекционного заболевания, сопровождающегося экзантемой. В пяти случаях (3,2%) были выявлены IgG с высокой авидностью при отсутствии IgM и РНК вируса краснухи. Это указывало на ранее перенесенную краснушную инфекцию и течение другого инфекционного заболевания со схожей клинической симптоматикой в момент проведения обследования.

Однако в некоторых клинических наблюдениях при типичной клинической картине были получены результаты, не укладывающиеся полностью в общепринятые варианты сероконверсии при краснухе. В 11 случаях (7,1%) РНК вируса краснухи получена при отсутствии IgM и наличии IgG с высоким индексом авидности, что рассматривали как позднюю стадию заболевания или персистирование инфекции. Положительные результаты IgG с низким индексом авидности при других отрицательных показателях были у 4 больных (2,6%). Данное состояние может соответствовать варианту умеренного роста индекса авидности после элиминации вируса.

При обследовании 90 человек, контактировавших с больными краснухой, у 52,2% из них установлено наличие IgG с высоким индексом авидности, характерное для ранее перенесенной инфекции с формированием иммунитета к краснухе (табл. 3.4).

Среди обследованных преобладали подростки в возрасте 14–16 лет – 39 (43,3%) человек. В группу 11–13 лет входили 19 школьников (21,1%). В 11 случаях возраст составил 17–19 лет (12,2%). Старше 20 лет был 21 человек (23,3%), среди них 11 беременных женщин. Распределение по гендерному принципу было следующим: мужской пол – 46 человек (51,1%), женский – 44 (48,9%). Подростки 14–16 лет контактировали с больными краснухой в условиях общежитий, школьники – во время занятий.

Таблица 3.4.

Результаты серологического и молекулярного биологического исследования у подростков и беременных женщин, контактировавших с больными краснухой (Западно-Сибирский регион, 2004-2006 гг.)

Клиническая характеристика	Результаты исследования	Контактные с больными краснухой n=90	
		Подростки	Беременные женщины
Латентная или инаппарантная форма инфекции	IgM(+), IgG(-), PCR(+)	-	-
	IgM(-), IgG(-), PCR(+)	3	-
	IgM(+), IgG(-), PCR(-)	1	-
	IgM(+), IgG(+), ИА <70, PCR(+)	1	2
	IgM(-), IgG(+), ИА <70, PCR(+)	-	1
	IgM(+), IgG(+), ИА <70, PCR(-)	3	-
	IgM(-), IgG(+), ИА <70, PCR(-)	1	-
Поздняя стадия заболевания	IgM(-), IgG(+), PCR(+)	5	1
Персистенция			
Ранее перенесенная краснуха	IgM(-), IgG(+), PCR(-)	42	5
Отсутствие сероконверсии при контакте с больными краснухой	IgM(-), IgG(-), PCR(-)	22	2

Примечание: ИА <70 – индекс авидности меньше 70

Среди обследованных, контактировавших с больными, 24 человека (26,7%) не имели антител при отрицательных результатах ПЦР. Положительные результаты ПЦР были у 3 человек (3,3%) без клинических признаков инфекционного процесса и с отрицательными результатами серологического исследования (отсутствие IgM и IgG). Наличие IgM и IgG с низким индексом авидности и положительными результатами ПЦР – в 3 случаях (3,3%). Присутствие IgM и IgG с низким индексом авидности и отрицательные результаты ПЦР – в 3 наблюдениях (3,3%).

Отсутствие IgM, наличие IgG с низким индексом авидности и положительными результатами ПЦР – один случай (1,1%).

Только положительные результаты IgM при всех других отрицательных результатах выявлены у одного пациента. Таким образом, комплексный подход к обследованию контактных по краснухе пациентов позволил выявить субклиническое течение заболевания у 18 человек (20,0%). В 6 наблюдениях (6,7%) РНК вируса краснухи выявлена при отсутствии IgM и наличии IgG с высоким индексом avidности. Положительные результаты IgG с низкой avidностью при других отрицательных показателях были у одного подростка (1,1%).

Из 11 наблюдавшихся беременных женщин четыре случая потребовали более пристального внимания (табл. 3.4). Согласно современным требованиям (СП 3.1.2952-11) в случае появления у беременной клинических признаков краснухи, беременную предупреждают о наличии риска врожденной патологии плода. После лабораторного подтверждения диагноза решение о прерывании беременности женщина принимает самостоятельно.

В случае отсутствия у беременной клинических признаков краснухи дальнейшая тактика медицинского наблюдения за беременной определяется результатами серологического исследования методом ИФА, подтвержденными в вирусологической лаборатории.

В случае, если при первом обследовании у беременной выявлены специфические IgG при отсутствии IgM к возбудителю краснушной инфекции в концентрациях (титрах) 25 МЕ/мл и выше (условно защитных), обследование повторяют через 10–14 дней для исключения возможных ложноположительных результатов. Если при повторном исследовании выявлены специфические IgG и не обнаружены IgM к вирусу краснухи, то риск СВК исключается, и дальнейшее медицинское наблюдение за беременной женщиной по контакту в очаге краснушной инфекции не проводят.

В случае, если антитела IgG и IgM не обнаружены, беременной необходимо исключить контакт с больным краснухой и повторить обследование через 10–14 дней.

При отрицательном результате повторного исследования, через 10–14 дней проводят следующее (третье) серологическое обследование. В течение всего срока обследований за беременной продолжают медицинское наблюдение. Если при третьем обследовании

довании антитела не выявлены, то наблюдение за беременной прекращают, но предупреждают ее о том, что она восприимчива (серонегативна) к краснушной инфекции. Прививки против краснухи таким женщинам проводят после окончания периода лактации.

Если же при повторном обследовании выявлены специфические IgM антитела, при отсутствии антител IgG, то через 10–14 дней проводят следующее (третье) серологическое обследование, продолжая медицинское наблюдение за беременной. При выявлении IgG и IgM антител женщину предупреждают о риске СВК, о чем делается запись в медицинской документации, удостоверяемая подписями врача и беременной. Решение о прерывании беременности женщина принимает самостоятельно.

Если при первом обследовании в крови у беременной обнаружены специфические IgM и IgG антитела к возбудителю краснушной инфекции, беременную предупреждают о наличии риска врожденной патологии плода, о чем делается запись в медицинской документации, удостоверяемая подписями врача и беременной. Через 10–14 дней после первого обследования проводят повторное серологическое обследование с определением авидности IgG антител. При подтверждении диагноза (положительные IgM антитела к вирусу краснухи и низкий индекс авидности IgG), решение о прерывании беременности женщина принимает самостоятельно. В нашем случае все 4 беременные женщины выразили желание прервать беременность.

Среди обследованных пациентов с экзантемой лабораторный диагноз краснухи при схожих клинических признаках не подтвердился в 26,5% случаев. Отсутствие РНК вируса краснухи и специфических иммуноглобулинов наблюдалось у 60 человек (24,5%) в обеих группах исследования и регистрировалась незначительная активность в формировании иммунной прослойки при краснухе.

Безусловно, обращало на себя внимание выделение РНК вируса краснухи у пациентов с высоким титром и индексом авидности IgG (7,1%), что не исключало возможное повторное инфицирование или развитие персистирующей инфекции, а также вероятный аномальный рост индекса авидности.

Следует отметить, что возникают определенные трудности

при заборе для исследования повторных сывороток от больных и реконвалесцентов краснушной инфекции, связанные с относительной легкостью течения заболевания, ранней выпиской больных из стационара, а также их отказом от повторного обследования. Тем не менее многие пациенты или родители пациентов охотно идут на сотрудничество при повторном обследовании, особенно в тех случаях, когда получают грамотное разъяснение от лечащего врача и полную информацию о результатах исследования.

Анализируя получаемые данные, необходимо учитывать динамичные взаимоотношения вируса, инфицированных клеток и системы иммунитета, имеющие широкие адаптационные возможности. Не исключено влияние вируса краснухи на иммунный ответ в виде иммуносупрессорных реакций или развитие инфекции на фоне угнетения иммунного ответа, а также проводимой медикаментозной терапии сопутствующих острых или хронических заболеваний у пациентов [7, 361]. Иммунологические изменения при краснушной инфекции складываются из воздействия самого вируса на иммунокомпетентные клетки и специфической реакции больного на вирусный антиген [172]. Полноценность иммунитета определяется зрелостью и сбалансированностью регулирующих систем организма, возрастом и состоянием пациента на момент заболевания. В этой связи обнаружение пациентов с персистенцией РНК вируса краснухи имеет важное значение для выявления резервуара вируса в популяции, но одновременно может являться показателем иммуносупрессии.

В целом, полученные данные показали наличие определенных клинико-лабораторных особенностей течения краснухи в Западно-Сибирском регионе, не укладывающихся в классическое представление о течении инфекционного процесса. При этом выявлена гетерогенность развития специфического гуморального иммунного ответа, зависящая от состояния макроорганизма и, вероятно, особенностей вируса.

3.3. Комплексная диагностика краснухи

Рассмотрим более подробно возможности комплексной лабораторной диагностики краснухи в очагах инфекции разного ти-

па. При изучении современных проявлений краснушной инфекции больные манифестной формой заболевания наблюдались в семьях, организованных коллективах, а также при возникновении вспышек среди детей, госпитализированных в больницы, которые и представляли собой очаги краснухи разного типа. Одновременно в очагах краснухи проводилось обследование детей с катаральным синдромом и практически здоровых, но находившихся в тесном контакте с больными краснухой [76, 96, 97].

3.3.1. Особенности специфического иммунного ответа у больных краснухой в периоде разгара и в катамнезе заболевания

У больных типичной и атипичной формами краснухи в периоде разгара определялись IgM, IgG с низким индексом авидности и/или вирус краснухи (табл. 3.5, 3.6).

Таблица 3.5

Показатели специфического иммунного ответа у больных типичной формой краснухи в разгар заболевания и в катамнезе, $\bar{x} \pm m$
(Минакова Ю.В., 2010)

Показатель и период наблюдения		Возраст	
		до 7 лет	старше 7 лет
Концентрация IgM, ед.опт.пл.	Период разгара	0,21±0,08	0,21±0,04
	Через 1 мес	0,00±0,00	0,04±0,03 $p_1 < 0,05$
Концентрация IgG, ед.опт.пл.	Период разгара	1,78±0,19	0,91±0,24 $p < 0,05$
	Через 1 мес	1,74±0,12	2,17±0,22 $p_1 < 0,05$
	Через 3 мес	2,01±0,16	2,25±0,27 $p_1 < 0,05$
	Через 6 мес	-	2,48±0,25 $p_1 < 0,05$
	Через 12 мес	2,26±0,11	2,29±0,29 $p_1 < 0,05$
	Через 24 мес	-	2,96±0,21 $p_1 < 0,05$
Индекс авидности, %	Период разгара	32,30±7,87	14,93±3,78 $p < 0,05$
	Через 1 мес	96,70±1,02	82,49±2,71 $p_1 < 0,05$
	Через 3 мес	97,00±2,00 $p_1 < 0,05$	82,28±2,17 $p_1 < 0,05$
	Через 6 мес	-	82,28±2,84 $p_1 < 0,05$
	Через 12 мес	100,00±2,00 $p_1 < 0,05$	86,56±2,35 $p_1 < 0,05$
	Через 24 мес	-	83,30±2,08 $p_1 < 0,05$

Примечание: p – статистически значимые различия между аналогичными показателями детей с типичной формой краснухи в возрасте до 7 лет и старше 7 лет; p_1 – статистически значимые различия между величиной показателя в период разгара и другими периодами наблюдения внутри группы.

Уровень IgM в разгар болезни у больных типичной формой не зависел от возраста. Однако у пациентов с типичной формой заболевания в возрасте старше 7 лет достоверное снижение уровня IgM (в 5,3 раза) найдено через 1 месяц, а у детей до 7 лет они уже не определялись.

IgG в период разгара выявлялись у больных типичной формой обеих возрастных групп. У детей, заболевших в возрасте до 7 лет, их уровень в 2 раза был выше, чем у детей, заболевших в возрасте старше 7 лет ($p<0,05$). Уровень IgG у детей в возрасте старше 7 лет увеличивался на протяжении 6 месяцев (в 2,4; 2,5 и 2,7 раза соответственно). Через 12 месяцев он превышал в 2,5 раза, а через 24 месяца – в 3,3 раза показатель периода разгара болезни.

Индекс авидности повышался в группе пациентов, заболевших в возрасте до 7 лет, через 1, 3 и 12 месяцев соответственно в 2,9, 3,0, и 3,1 раза. В группе детей, заболевших в возрасте старше 7 лет, через 1, 3, 6 месяцев в 5,5 раз, через 12 и 24 месяца соответственно в 5,8 и 5,6 раз.

При сопоставлении показателей специфического иммунного ответа у детей, заболевших в возрасте до 7 лет и старше, (табл. 3.5, рис. 3.5, 3,6) найдены достоверные отличия только индекса авидности. В группе детей, заболевших в возрасте старше 7 лет, его значения были достоверно ниже (в 2,2 раза) в разгаре болезни по сравнению с детьми, заболевшими в возрасте до 7 лет. Статистически значимых различий содержания IgM, IgG, индекса авидности у пациентов обеих возрастных групп по срокам обследования не установлено.

Таким образом, у больных типичной формой краснухи в разгар болезни уровень IgM был одинаковый и не зависел от возраста. Сероконверсия развивалась быстрее у детей до 7 лет (через 1 месяц после заболевания IgM у них не определялись). Уровень IgG устанавливался выше у пациентов в возрасте до 7 лет, а через 1 месяц и позднее содержание IgG было выше у детей старше 7 лет ($p<0,05$). Индекс авидности регистрировался выше во все периоды наблюдения у детей до 7 лет, по сравнению с детьми старше 7 лет.

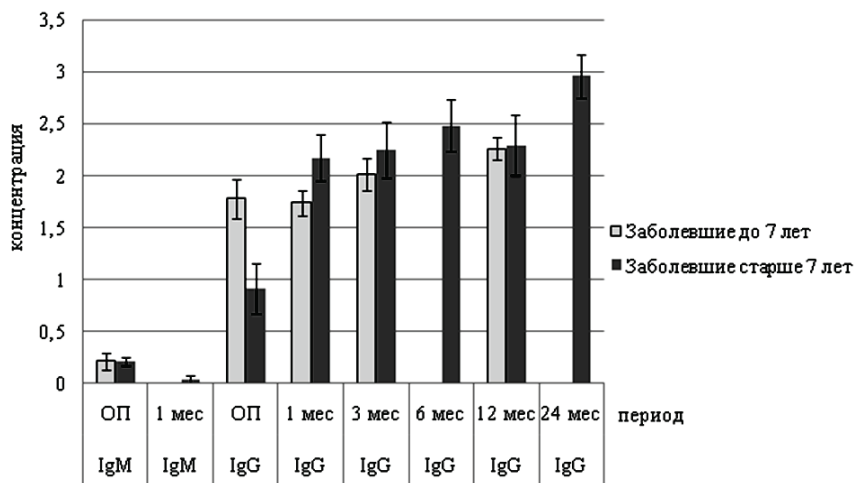


Рис. 3.5. Концентрация IgM и IgG в сыворотке крови у больных типичной формой краснухи в разгар заболевания и в катанезе (ОП – острый период, 1 мес. – через 1 мес., 3 мес. – через 3 мес., 6 мес. – через 6 мес., 12 мес. – через 12 мес., 24 мес. – через 24 мес.) [76].

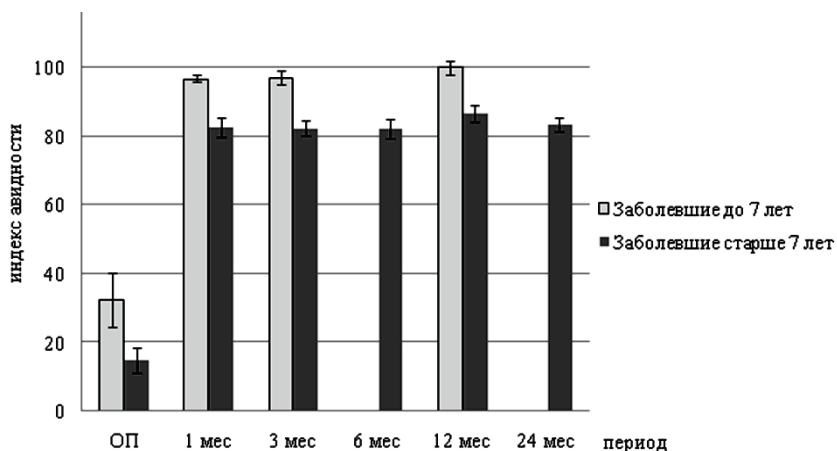


Рис. 3.6. Индекс avidности у больных типичной формой краснухи в разгар заболевания и в катанезе (ОП – острый период, 1 мес. – через 1 мес., 3 мес. – через 3 мес., 6 мес. – через 6 мес., 12 мес. – через 12 мес., 24 мес. – через 24 мес.) [76].

У больных стертой формой (см. табл. 3.6), заболевших в возрасте старше 7 лет, концентрация IgM через 1 месяц снизилась в 13,0 раз ($p < 0,05$) по сравнению с периодом разгара. Уровень IgG в данной группе детей повысился через 1 месяц – в 1,8 раза, через 3 месяца – в 1,9 раза, через 6 месяцев – в 1,9 раза, через 12 месяцев – в 2,2 раза, через 24 месяца – в 1,9 раза по сравнению с периодом разгара заболевания ($p < 0,05$). Индекс авидности увеличился спустя 1, 3, 6 и 12 месяцев соответственно в 2,7, 2,6, 2,7 и 2,6 раза ($p < 0,05$) по сравнению с периодом разгара болезни.

У больных бессимптомной формой краснухи, независимо от возраста, статистических различий содержания IgM, IgG не установлено. Через 1 месяц IgM не определялись у всех реконвалесцентов. В динамике отмечен существенный рост уровня IgG у детей обеих возрастных групп ($p < 0,05$) с особенностью: через 3 месяца у пациентов, заболевших в возрасте старше 7 лет, концентрация IgG была в 2 раза больше, чем у пациентов, заболевших в возрасте до 7 лет. Индекс авидности был в 2,3 раза выше в группе пациентов, заболевших в возрасте старше 7 лет, чем у пациентов, заболевших в возрасте до 7 лет. Среди детей младше 7 лет он нарастал через 1, 3 и 6 месяцев, соответственно, в 3,4, 3,6 и 2,7 раза относительно периода разгара болезни; а в группе пациентов, заболевших в возрасте старше 7 лет, увеличился в меньшей степени (через 1, 3, 6 и 12 месяцев в 1,5 раза).

Через 1 и 3 месяца у больных бессимптомной формой краснухи, независимо от возраста, статистических различий уровня индекса авидности не установлено. Однако через 6 месяцев у пациентов, заболевших в возрасте старше 7 лет, уровень индекса авидности был в 1,3 раза больше, чем у пациентов, заболевших в возрасте до 7 лет (табл. 3.6).

Таким образом, у больных атипичной стертой формой краснухи в возрасте старше 7 лет определялся высокий уровень IgM в разгар болезни со значительным снижением через 1 месяц ($p < 0,05$). IgG низкой авидности выявлялись в разгар болезни. Содержание их увеличивалось к 3 месяцам и сохранялось на этом уровне на протяжении 24 месяцев. Аналогичная динамика была и у индекса авидности.

Таблица 3.6

**Показатели специфического иммунного ответа у больных атипичной формой краснухи в разгаре заболевания и в катамнезе,
 $\bar{X} \pm m$ (Минакова Ю.В., 2010)**

Показатель и период наблюдения		Дети с бессимптомной формой		Дети со стертой формой
		до 7 лет	старше 7 лет	старше 7 лет
Концентрация IgM, ед.опт.пл.	Период разгара	0,07±0,001	0,03±0,001 $p_2 < 0,05$	0,39±0,14 $p_3 < 0,05$
	Через 1 мес	0,00±0,00	0,00±0,00	0,03±0,001 $p_1 < 0,05$
Концентрация IgG, ед.опт.пл.	Период разгара	1,33±0,35	1,58±0,22	1,30±0,36
	Через 1 мес	2,10±0,44	2,18±0,27	2,33±0,25
	Через 3 мес	1,45±0,40	2,80±0,30 $p_1 < 0,05$	2,45±0,41
	Через 6 мес	2,50±0,50	2,48±0,53	2,51±0,35
	Через 12 мес	-	2,63±0,46	2,83±0,45
	Через 24 мес	-	1,85±0,36	2,45±0,70
Индекс авидности, %	Период разгара	26,14±6,69	60,24±8,08 $p < 0,05$ $p_2 < 0,05$	33,10±9,11 $p_{2,3} < 0,05$
	Через 1 мес	88,07±3,47 $p_{1,2} < 0,05$	91,88±1,85 $p_1 < 0,05$	88,19±5,36 $p_1 < 0,05$
	Через 3 мес	95,00±4,02 $p_1 < 0,05$	91,50±2,94 $p_1 < 0,05$	87,17±5,95 $p_1 < 0,05$
	Через 6 мес	69,50±3,23 $p_1 < 0,05$	91,80±2,60 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	89,55±3,98 $p_1 < 0,05$
	Через 12 мес	-	92,50±2,23 $p_1 < 0,05$	86,80±5,34 $p_1 < 0,05$
	Через 24 мес	-	91,00±4,58	87,00±12,00

Примечание: p – статистически значимые различия между аналогичными показателями детей с бессимптомной формой краснухи в возрасте до 7 лет и старше 7 лет; p_1 – статистически значимые различия между аналогичными показателями детей в периоды наблюдения и в периоде разгара болезни; p_2 – статистически значимые различия между аналогичными показателями детей с атипичной и типичной формами краснухи (табл. 3.5) внутри возрастных групп; p_3 – статистически значимые различия между аналогичными показателями детей с атипичной стертой и бессимптомной формами краснухи в возрасте старше 7 лет.

У больных бессимптомной формой в разгар болезни уровень IgM регистрировался выше у детей до 7 лет, чем старше 7 лет. У всех больных через месяц наблюдалась сероконверсия. Через 3 месяца концентрация IgG была больше у детей старше 7 лет, чем до 7 лет ($p < 0,05$). Индекс авидности определялся выше у детей старше 7 лет ($p < 0,05$), достигая высоких цифр через 3 месяца, и сохранялся в дальнейшем на этом уровне по сравнению с детьми до 7 лет. У дошкольников к 6 месяцам наблюдения индекс авидности снизился по сравнению с его величиной через 1 и 3 месяца ($p < 0,05$).

У больных старше 7 лет со стертой формой краснухи по сравнению с больными бессимптомной формой концентрация IgM была выше ($p < 0,05$) в разгар болезни и через один месяц. Индекс авидности у больных стертой формой краснухи определялся выше в 2,2 раза по сравнению с больными типичной формой и в 1,8 раза ниже по сравнению с пациентами бессимптомной формой (табл. 3.6). Индекс авидности выше у детей в возрасте старше 7 лет ($p < 0,05$), достигает высоких цифр через 3 месяца, сохраняется на этом уровне на протяжении всего периода наблюдения в отличие от детей до 7 лет, у которых через 6 месяцев индекс авидности снизился ($p < 0,05$).

При сопоставлении показателей специфического иммунного ответа у пациентов типичной и атипичной бессимптомной формами оказалось, что у больных бессимптомной формой краснухи, заболевших в возрасте старше 7 лет, в разгаре болезни концентрация IgM (табл. 3.6) была достоверно ниже, чем у детей аналогичного возраста с типичной формой (табл. 3.5).

Таким образом, при сравнении показателей специфического иммунного ответа у детей до 7 лет с типичной и атипичной формами краснухи в разгар болезни обнаружен больший уровень IgM у детей с типичной формой, чем атипичной бессимптомной формой. Через месяц сероконверсия регистрировалась как у больных типичной, так и атипичной бессимптомной формой. Содержание IgG существенно не отличалось у детей с типичной и атипичной бессимптомной формой на протяжении всего периода наблюдения. Низкий уровень индекса авидности в периоде разгара у больных разными формами краснухи повышался через месяц, и сохранялся высоким в процессе наблюдения.

У детей в возрасте старше 7 лет в разгар болезни уровень IgM определялся выше у больных типичной формой, чем атипичной бессимптомной ($p < 0,05$), но без значимых различий с показателем больных стертой формой. Через месяц IgG сохранялись на одинаковом уровне у реконвалесцентов типичной и атипичной стертой формой, но не определялись у реконвалесцентов атипичной бессимптомной формой. Концентрация IgG в периоде разгара ниже у пациентов типичной формой, чем у больных обоими вариантами атипичной формы ($p > 0,05$). Через 1 месяц уровень IgG увеличился у всех реконвалесцентов независимо от формы и не имел существенных различий. Индекс авидности был ниже у больных типичной формой по сравнению с больными атипичной стертой и бессимптомной формами ($p < 0,05$), в дальнейшем увеличивался у всех детей этого возраста. Величина его не зависела от формы краснухи.

3.3.2. Результаты серологического и молекулярно-биологического исследования у больных типичной формой краснухи

Подтверждение клинического диагноза использованными лабораторными методами было получено у 30 больных (88,2%). Отсутствие сероконверсии (отрицательные IgM и IgG) при выявлении РНК вируса краснухи, характерное для конца инкубационного периода и первых трех дней манифестации заболевания, выявлено у трех больных (8,8%) (табл. 3.7).

В остром периоде заболевания находился один пациент (2,9%), у которого при наличии IgM и РНК вируса краснухи сохранялись отрицательные значения IgG. Только положительные результаты IgM при всех других отрицательных результатах выявлены у 5 пациентов (14,7%), что также можно трактовать как острый период заболевания. В динамике наблюдения у всех пациентов через 1 месяц появлялись IgG.

Таблица 3.7

**Результаты серологического и молекулярно-биологического
исследования у больных типичной формой краснухи**

Клиническая характеристика	Результаты исследования	Больные типичной формой краснухи	
		Абс. число детей (n=34)	%
Продромальный период Начало заболевания	IgM(-), IgG(-), PCR(+)	3	8,8
	IgM(+), IgG(-), PCR(+)	1	2,9
	IgM(+), IgG(-), PCR(-)	5	14,7
Течение заболевания	IgM(+), IgG(+), ИА <70, PCR(+)	1	2,9
	IgM(-), IgG(+), ИА <70, PCR(+)	0	0
	IgM(+), IgG(+), ИА <70, PCR(-)	11	32,4
	IgM(-), IgG(+), ИА <70, PCR(-)	9	26,5
Поздняя стадия заболевания Персистенция?	IgM(-), IgG(+), PCR(+)	0	0
Другое инфекционное заболевание с синдромом экзантемы (n=4)	IgM(-), IgG(+), PCR(-)	0	0
	IgM(-), IgG(-), PCR(-)	4	11,8

Примечание: ИА <70 – индекс авидности меньше 70

В разгаре заболевания получены следующие варианты сочетаний серологических и молекулярно-биологических результатов:

- 1) положительные IgM, положительные IgG с низкой авидностью и положительные результаты ПЦР (один пациент);
- 2) положительные IgM, положительные IgG с низкой авидностью и отрицательные результаты ПЦР (11 больных);
- 3) только положительные IgG с низким индексом авидности (9 детей).

Таким образом, адекватный иммунный ответ на антиген вируса краснухи установлен у 21 больного (61,8%).

У 4 больных (11,8%) все исследования дали отрицательный результат, что свидетельствовало о течении у них другого инфекционного заболевания, сопровождающегося экзантемой.

В то же время при типичной клинической картине были получены результаты, не укладывающиеся полностью в общепринятые варианты сероконверсии при краснухе. Положительные результаты IgG с низким индексом avidности при других отрицательных показателях были у 9 больных (26,5%). Данное состояние может соответствовать варианту умеренного роста индекса avidности после элиминации вируса (табл. 3.7).

3.3.3. Результаты комплексной диагностики краснухи в условиях специализированного стационара

Краснуха не относится к тем инфекционным заболеваниям, которые требуют обязательной госпитализации пациента и лечения его в условиях стационара. Однако во время эпидемических вспышек может возникнуть такая необходимость. Обращая внимание на достоверность результатов лабораторного исследования, следует отметить еще раз значение условий хранения полученных образцов и их транспортировки до лаборатории, проводящей исследование. Кроме этого определенное значение имеет и исследование разнообразных биологических субстратов, полученных от одного пациента, а также кратность проведенных исследований.

3.3.3.1. Результаты диагностики краснухи в инфекционном отделении

При подъеме заболеваемости краснухой в Томске в 2005 г. под наблюдением находилось 66 человек. В инфекционную больницу для стационарного лечения или для уточнения диагноза поступили 46 пациентов, а 20 человек были обследованы в связи с контактом с больными краснухой.

В результате лабораторного исследования диагноз был верифицирован одним из методов (ОТ-ПЦР или ИФА) у 36 человек (78,2%) из основной группы больных. Причем клиническая картина была типичной у 26 из них, а у 10 человек – атипичной. У всех больных с типичной клинической картиной при исследовании биологического материала была выделена РНК вируса крас-

нухи, а в сыворотке крови – противовирусные антитела класса М.

Обращал на себя внимание тот факт, что еще у 10 больных из основной группы (21,7%) нуклеиновый материал вируса краснухи был выделен в ОТ-ПЦР, однако IgM в сыворотке крови при этом не обнаруживались. Это, возможно, говорит либо об иммуносупрессии у данных пациентов, либо о низкой пороговой величине титра антител класса М в сроки забора крови (3-4 сутки от момента появления первых клинических признаков). У этих больных клиника заболевания была атипичной (температурная реакция, интоксикационный синдром и синдром полилимфаденита отсутствовали, и ведущим был синдром экзантемы). У 7 человек из этих 10 пациентов отсутствовали не только иммуноглобулины класса М, но и G.

У трех человек (из 10 с выделенной РНК в ОТ-ПЦР и отсутствием IgM в ИФА) были выявлены высокие титры IgG (1:400, 1:1800). Показатель авидности у всех больных был высок и составлял 58%-80%, что свидетельствует в пользу пастинфекции. Этот факт представляется интересным, так как свидетельствует в пользу возможной персистенции вируса в организме пациентов после перенесенной инфекции. Прежде всего, следует подчеркнуть эпидемиологический аспект, так как персистенция вируса в организме может сопровождаться выделением его в окружающую среду. Необходимо отметить, что за этими пациентами важно устанавливать динамическое наблюдение с повторным, и возможно, неоднократным лабораторным обследованием методами ИФА и ОТ-ПЦР с целью дальнейшего разграничения фаз инфекционного процесса (первичное инфицирование, реинфекция, реактивация, персистенция).

При обследовании 10 человек из основной группы с клиническими проявлениями, сходными с краснушной инфекцией, в 5 случаях была документирована пастинфекция (высокий титр Ig G при отсутствии Ig M в ИФА и РНК вируса в ОТ-ПЦР), а в 5 других случаях результаты исследования были отрицательными. Таким образом, в 21,7% случаев синдром экзантемы у пациентов из основной группы был обусловлен, по-видимому, другим этиологическим фактором.

Обследование всех больных с клиническими симптомами краснухи методами ИФА и ОТ-ПЦР позволило верифицировать

диагноз в 77,0% случаев. Для сравнения, в 2002 г., когда использовались только серологические методы (РПГА или ИФА), диагноз был подтвержден только в 56,5% наблюдений.

3.3.3.2. Значение используемого клинического материала для верификации краснухи

Во время вспышки краснухи в Новокузнецке в январе-мае 2006 г. в специализированный инфекционный стационар были госпитализированы пациенты с краснухой различной степени тяжести, и проведено исследование клинических образцов у 54 больных в возрасте от 13 до 30 лет [90]. В данном случае комплексное лабораторное исследование включало, помимо изучения образцов крови, анализ носоглоточных смывов (при поступлении и выписке больных из стационара) и мочи (1–2-й день появления сыпи).

Среди обследуемых было 35 пациентов мужского пола (средний возраст 15,9 лет) и 18 – женского (средний возраст 19,6 лет). В основном это были учащиеся средних специальных и высших учебных заведений, проживающие в общежитии. По результатам ИФА и ОТ-ПЦР установлено, что один больной переболел краснухой ранее, поскольку было выявлено наличие IgG в высоком титре с авидностью 95% при отсутствии антител класса М и вирусной РНК.

В 53 клинических наблюдениях данные лабораторных исследований как первичных, так и вторичных образцов подтвердили клинический диагноз. У 28 больных (52,8%) краснуха протекала в типичной форме, отмечалась средняя степень тяжести, и у 25 пациентов (47,2%) течение заболевания оценивалось как легкое. Исследования по выявлению маркеров краснушной инфекции в динамике показали, что в первые два дня экзантемы они отсутствуют у 35,8% пациентов, на 4–5-й день от начала высыпания – у 5,6% больных, а на 6-й день высыпания – у всех больных.

В первичных сыворотках крови (1–2-й день высыпания) у шести (11,3%) из 53 больных были выявлены антитела IgM, антитела класса G были обнаружены у пяти (9,4%) пациентов. Во вторичных сыворотках крови (3–7-е сутки от появления высыпаний на коже) обнаружены антитела IgM у 48 (90,6%) человек. При этом у 39 больных (73,6%) выявлены IgG с индексом авидности от 3 до 48%.

При рассмотрении специфических противокраснушных антител с учетом времени появления сыпи было установлено, что в 1–2-е сутки экзантемы IgM обнаруживаются у 11,6% больных, на 3–5-е сутки – у 90,6% больных, а на 6-е сутки у всех больных.

Антитела класса G выявлены на 1–2-е сутки экзантемы у 9,4% пациентов, на 3-и после появления сыпи – у 20,7% больных, на 4–5-е у 79,2% пациентов, на 6-й день – у 90,6% больных и на 7-й день – у 100% больных краснухой.

Методом ОТ-ПЦР в первичных (1-2-й день экзантемы) клинических образцах 31 больного краснухой (58,5%) детектирована вирусная РНК. Следует подчеркнуть, что у этих больных для выявления РНК вируса краснухи анализировали и кровь, и мочу, и носоглоточные смывы. Вирусная РНК выявлена в 26 носоглоточных смывах (83,9%), в 8 образцах крови (25,8%) и в 4 образцах мочи (12,9%). Только в одном наблюдении при отрицательном результате ОТ-ПЦР при исследовании крови и носоглоточного смыва, в моче выявлена РНК. Таким образом, для уточнения диагноза краснухи у больных в 1–2-е сутки высыпания целесообразно проводить в первую очередь анализ носоглоточных смывов методом ОТ-ПЦР, а затем – образцов крови. У 35,8% больных в первые двое суток экзантемы маркеров краснушной инфекции не обнаружено, что подтверждает необходимость для проведения повторного исследования клинических образцов у таких пациентов.

Анализ вторичных носоглоточных смывов на 3–7-й день заболевания методом ОТ-ПЦР показал, что 19 человек (35,8%) при выписке оставались потенциально заразными, так как у них была выявлена вирусная РНК. Результаты анализа приведены в таблице 3.8.

Таблица 3.8

Результаты детекции РНК вируса краснухи в носоглоточных смывах, взятых после исчезновения сыпи (Петрова И.Д. и др., 2007)

День от начала высыпания	Всего образцов	Положительные результаты ОТ-ПЦР	
		абсолютные цифры	проценты
3	5	2	40,0
4	22	10	45,5
5	14	6	42,8
6	11	1	9,1
7	1	0	0
Всего	53	19	35,8

Полученные данные показали, что период изоляции краснушных больных в условиях стационара должен быть продлен как минимум до седьмого дня после появления сыпи. Подобная рекомендация, как одна из мер профилактики краснухи, была дана акад. В.Ф. Учайкиным (1998).

3.3.4. Результаты обследования контактных детей

При обследовании 74 контактных детей в очагах краснухи, у 18 (24,3%) из них установлено наличие IgG с высоким индексом авидности, характерное для ранее перенесенной инфекции с формированием иммунного ответа (табл. 3.9) [77]. Среди контактных 25 человек (33,8%) не имели специфических антител при отрицательных результатах ПЦР. Они не заболели краснухой, хотя и не имели специфического иммунного ответа.

Без клинических признаков инфекционного процесса, и отсутствия IgM и IgG, но с положительными результатами ПЦР было 3 человека (4,0%). Через 1 месяц у одного из них маркеры краснушной инфекции отсутствовали. Данная ситуация отражала транзитное присутствие вируса краснухи без последующей выработки специфического иммунного ответа.

Наличие IgM и IgG с низким ИА и положительными результатами ПЦР – у двух детей (2,7%). Присутствие IgM и IgG с низким ИА и отрицательные результаты ПЦР – у 4 детей (5,4%). Отсутствие IgM, наличие IgG с низким ИА и положительными результатами ПЦР – один ребенок (1,4%). Только положительные результаты IgM при всех других отрицательных результатах выявлены у одного пациента (1,4%). В пяти наблюдениях (6,8%) РНК вируса краснухи получена при отсутствии IgM и наличии IgG с высоким индексом авидности. Положительные результаты IgG с низкой авидностью при других отрицательных показателях были у 15 человек (20,2%).

Таким образом, комплексный подход к обследованию контактных по краснухе пациентов позволил выявить атипичные формы заболевания у 30 человек (40,5%). У одного пациента, в возрасте старше 7 лет (мальчик 14 лет), регистрировалось транзитное нахождение вируса, без дальнейшей выработки специфического иммунного ответа.

Таблица 3.9

**Результаты серологического и молекулярно-биологического
исследования контактных детей в очагах краснухи**

Клиническая характеристика	Результаты исследования	Контактные с больными краснухой	
		Абс. число детей (n=74)	Проценты
Стертая или бессимптомная форма краснухи	IgM(-), IgG(-), PCR(+)	3	4,0
	IgM(+), IgG(-), PCR(+)	0	0
	IgM(+), IgG(-), PCR(-)	1	1,4
	IgM(+), IgG(+), ИА <70, PCR(+)	2	2,7
	IgM(-), IgG(+), ИА <70, PCR(+)	1	1,4
	IgM(+), IgG(+), ИА <70, PCR(-)	4	5,4
	IgM(-), IgG(+), ИА <70, PCR(-)	15	20,2
Поздняя стадия заболевания	IgM(-), IgG(+), PCR(+)	5	6,8
Персистенция			
Ранее перенесенная краснуха	IgM(-), IgG(+), PCR(-)	18	24,3
Отсутствие сероконверсии при контакте с больными краснухой	IgM(-), IgG(-), PCR(-)	25	33,8

Примечание: ИА <70 – индекс авидности меньше 70

В группе контактных лиц (20 человек), находившихся на лечении в стационаре с экзантемной инфекцией, у 19 обследованных обнаружены высокие титры IgG с показателем индекса авидности 90–100%, что является маркером краснушной пастинфекции и свидетельствует в пользу хорошей напряженности иммунитета. При этом отсутствовали маркеры острой инфекции (IgM в

ИФА и РНК в ОТ-ПЦР). У одного человека при первичном обследовании серологические маркеры были отрицательными, РНК вируса краснухи (ОТ-ПЦР) отсутствовала (вторые сутки контакта). Однако при повторном исследовании клинических образцов через 14 дней генетический материал вируса стал определяться при неизменной картине результатов ИФА. Данный пример является еще одной иллюстрацией возможной персистенции вируса краснухи в организме даже при отсутствии клинических проявлений.

Глава 4

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИБРЕТЕННОЙ КРАСНУХИ

Термином «приобретенная краснуха» обозначается заболевание, возникшее в детском, подростковом или взрослом возрасте. Практически он идентичен термину «краснуха» и используется только для разделения понятий «врожденная краснуха» и «приобретенная краснуха». Синонимом «приобретенной краснухи» является «постнатальная краснуха».

4.1. Классификация

Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), предусматривает следующие нозологические формы:

В 06 Краснуха (немецкая корь).

В 06.0 Краснуха с неврологическими осложнениями.

Краснушный: энцефалит (G 05.1); менингит (G 02.0); менингоэнцефалит (G 05.1).

В 06.8 Краснуха с другими осложнениями: артрит (M 01.4); пневмония (I 17.1).

В 06.9 Краснуха без осложнений.

Общепринятой клинической классификации краснухи не существует!

Отечественные авторы выделяют следующие клинические формы краснухи [94, 112]:

А. Приобретенная краснуха:

- типичная форма (манифестная): легкая, средней тяжести, тяжелая;

- атипичная форма (без сыпи);
- инаппарантная форма (субклиническая или бессимптомная).

Б. Врожденная краснуха:

- поражение нервной системы;
- врожденные пороки сердца;
- форма с поражением слуха;
- форма с поражением глаз;
- смешанные формы;
- резидуальные явления врожденной краснухи.

По клиническим проявлениям краснухи Л.В. Быстрыкова (1980) выделяет у детей три варианта болезни [28]:

- 1) с наличием сыпи;
- 2) с сыпью и лихорадкой;
- 3) с сыпью, лихорадкой и катаральными явлениями.

В практической медицине случаи краснухи подразделяются на «подозрительные», «вероятные» и «подтвержденные». «Подозрительным» считают случай острого заболевания, при котором имеется один или несколько типичных клинических признаков краснухи.

«Вероятным» считают случай острого заболевания, при котором имеются клинические признаки краснухи и эпидемиологическая связь с другим подозрительным или подтвержденным случаем данной болезни.

«Подтвержденным» считают случай краснухи, классифицированный как «подозрительный» или «вероятный», после лабораторного подтверждения диагноза. Лабораторно подтвержденный случай необязательно должен отвечать клиническому определению случая (атипичные, стертые формы). При отсутствии лабораторного подтверждения диагноза в связи с невозможностью проведения лабораторных исследований «вероятный» случай классифицируется как «подтвержденный».

Окончательный диагноз краснухи устанавливается на основании клинических данных при наличии лабораторного подтверждения диагноза (обязательного для краснухи) и/или эпидемиологической связи с другими лабораторно подтвержденными случаями данного заболевания [119].

4.2. Клиническое течение

Во время эпидемического подъема заболеваемости краснухи в Западно-Сибирском регионе (2000-2005 гг.) изучение клинических проявлений краснушной инфекции и анализ лабораторных (иммунологических и молекулярно-биологических) данных проводились в крупных городах: Новосибирске, Томске, Новокузнецке, Барнауле, Омске, Кемерово.

При постановке диагноза применялась классификация краснухи по типу, тяжести и течению [147]. По типу выделяли типичную и атипичную краснуху.

Для атипичной формы были характерны:

1) стертое течение – с наличием легчайших, слабо выраженных клинических проявлений в виде реакции лимфатических узлов (ЛУ), кратковременной субфебрильной температуры тела, гематологических изменений;

2) бессимптомное течение, при котором отсутствовали клинические и гематологические изменения.

Бессимптомную или стертую форму заболевания можно было установить только с использованием лабораторных методов (главу 3). Данные формы заболевания краснухой выявлялись по результатам ИФА и ОТ-ПЦР.

По тяжести заболевания краснуху подразделяли на легкую, среднетяжелую и тяжелую степени, течение могло быть гладким и негладким.

Краснуха обычно протекает как острое инфекционное заболевание, поэтому при типичной приобретенной (постнатальной) краснухе выделяются следующие периоды:

- инкубационный,
- продромальный (непостоянно),
- высыпания,
- реконвалесценции.

Инкубационный период длится от 11 до 24 дней (чаще 16–20 дней). У взрослых больных его продолжительность колеблется от 10–12 до 18–22 дней [56, 101, 137]. При использовании молекулярно-биологических и вирусологических методов выделить вирус из крови пациента можно уже с середины инкубационного периода (см. рис. 3.1). С этого момента больной человек представляет эпидемиологическую опасность, но наиболее заразен заболевший человек в продромальном периоде. Вирус от больного выделяется с секретами носоглотки, что и определяет воздушно-капельный путь передачи инфекции.

Продромальный период при краснухе – короткий, наблюдается непостоянно и отмечается чаще всего у взрослых [188]. В литературных источниках описывают его продолжительность от нескольких часов до 1–2 дней. В продромальном периоде появляются недомогание, вялость, утомляемость, плохое самочувствие, иногда головная боль, сонливость. Одновременно могут возникать легкие катаральные явления: заложенность носа или насморк, покраснение конъюнктив глаз, першение в горле, сухой кашель, гиперемия слизистой задней стенки глотки и дужек, энантема на мягком небе. Уже в этом периоде иногда увеличиваются и становятся болезненными затылочные и заднешейные лимфатические узлы.

Г.Н. Сперанский (1938) описывает продромальный период краснухи у детей в виде легкого назофарингита, конъюнктивита, небольшой температуры, незначительного недомогания и увеличения шейных, затылочных и других периферических лимфоузлов. Возможны вялость, утомляемость, головная боль, сонливость, иногда боли в мышцах и суставах. Автор указывает, что в большинстве случаев сыпь появляется без продромального периода [132].

Типичные формы краснухи могут быть неосложненными и осложненными. Осложнениями краснухи чаще являются артрит, энцефалит, тромбоцитопеническая пурпура (они будут рассмотрены отдельно). Кроме того, и акушерская патология может рассматриваться как осложнение краснушной инфекции.

Краснуха в типичной манифестной форме характеризуется следующими проявлениями [119]:

- непродолжительная мелкая пятнисто-папулезная сыпь, преимущественно на разгибательных поверхностях конечностей, спине и ягодицах;
- незначительный подъем температуры;
- отсутствие интоксикации;
- лимфоаденопатия, увеличение заднешейных лимфоузлов;
- редко – артралгия.

Для типичных форм краснухи принято выделять **период высыпания (или разгар заболевания)**, который длится 1–4 дня.

В наших исследованиях клиническое наблюдение за пациентами с типичной краснухой осуществлялось с 1–2-го дня болезни в течение всего периода проявления симптомов заболевания [76, 98]. Дети из очагов обследовались на 11–15-й день от начала контакта с больными. При подозрении на стертую форму осмотр осуществлялся до исчезновения проявлений катарального синдрома. Среди заболевших детей пациенты распределялись на две группы: в возрасте до 7 лет и старше 7 лет.

При анализе клинических наблюдений за больными с типичной формой краснухи (n=30) (табл. 4.1) было установлено, что типичная краснуха почти в 3 раза чаще регистрировалась у детей старше 7 лет.

Таблица 4.1

Возрастная характеристика пациентов типичной формой краснухи по периодам наблюдения (Минакова Ю.В., 2010)

Период наблюдения	Количество детей, больных краснухой				Всего
	0–3 лет	3–7 лет	7–14 лет	14–18 лет	
Период разгара	3	5	10	12	30
1 месяц	2	4	8	9	23
3 месяца	0	2	4	8	14
6 месяцев	0	0	3	9	12
12 месяцев	0	1	3	6	10
24 месяца	0	0	3	3	6

У 27 (90,0%) детей общее состояние в период разгара расценивалось врачами как легкой степени тяжести за счет умеренной

интоксикации, слабо выраженной температурной реакции и катарального синдрома. У трех (13,3%) пациентов отмечалась средняя степень тяжести заболевания, из них у двух (10,0%) пациентов, которые заболели краснухой, находясь в хирургическом стационаре (ожоги II, III степени), тяжесть определялась выраженной интоксикацией и катаральным синдромом, высокой и продолжительной лихорадкой, длительным синдромом экзантемы (один ребенок был младше 7 лет, второй старше 7 лет).

Клинически выраженный **синдром интоксикации** характеризовался лихорадкой, общей слабостью, вялостью. Объективным критерием интоксикации является повышение температуры тела. При краснухе температура колеблется в пределах 38–39 °С. Температура тела часто субфебрильная, реже – нормальная или выше 38°С. Лихорадка держится от 2 до 4 дней и лишь изредка дольше 5 дней. Интоксикация и температурная реакция при краснухе у детей обычно выражена слабо. Нередко температура тела может оставаться нормальной на всем протяжении болезни или повышаться до субфебрильной. Интервал между началом лихорадки и появлением органических поражений составляет менее 24 часов.

Основы учения об этиологии и патогенезе лихорадки были заложены в XIX веке после открытия зависимости образования тепла от интенсивности обменных процессов в организме человека. В 1902 году А.А. Лихачевым и П.П. Авровым было показано, что развитие лихорадки связано как с ростом теплопродукции, так и ограничением теплоотдачи [29]. Лихорадку различают по длительности (острая, подострая и хроническая), степени повышения температуры тела (субфебрильная – до 38 °С, умеренная - до 39° С, высокая – до 41° С, гипертермическая – свыше 41 °С) и типу температурной кривой (постоянная, послабляющая, неправильная или атипичная, изнуряющая, перемежающаяся, возвратная).

Самочувствие больных краснухой детей, за которыми мы вели наблюдение, страдало мало. Интоксикация отмечалась у всех больных, у 24 (80,0%) из них была легкой (рис. 4.1). У двух пациентов старше 7 лет, течение заболевания осложнилось развитием гайморита и фолликулярной ангины.

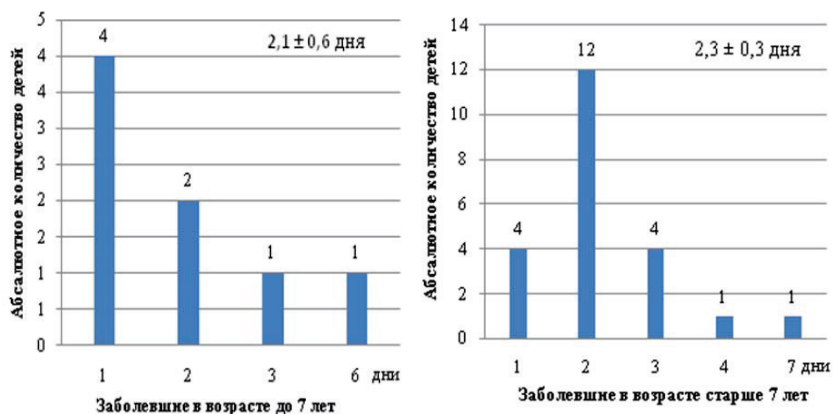


Рис. 4.1. Продолжительность синдрома интоксикации у больных типичной формой краснухи (период разгара) в зависимости от возраста на момент заболевания [76]

В группе детей, заболевших в возрасте до 7 лет, длительность синдрома интоксикации составила в среднем $2,1 \pm 0,6$ дня, минимальная продолжительность – один, максимальная – 6 дней. У 6 детей температура тела не превышала $38,0^{\circ}\text{C}$, а у двух детей – $39,0^{\circ}\text{C}$. Продолжительность лихорадки была $2,0 \pm 0,5$ дня, колебания ее – от 1 до 5 дней (табл. 4.2, рис. 4.2, 4.3). Различий в продолжительности синдрома интоксикации у детей обеих возрастных групп не было ($p > 0,05$). Различий в продолжительности лихорадки также не установлено, однако температура выше $38,0^{\circ}\text{C}$ регистрировалась чаще у детей старше 7 лет.

В целом, можно было сделать вывод о том, что **неосложненные формы типичной приобретенной краснухи** протекают легко или достигают средней степени тяжести, симптомы общей интоксикации выражены слабо.

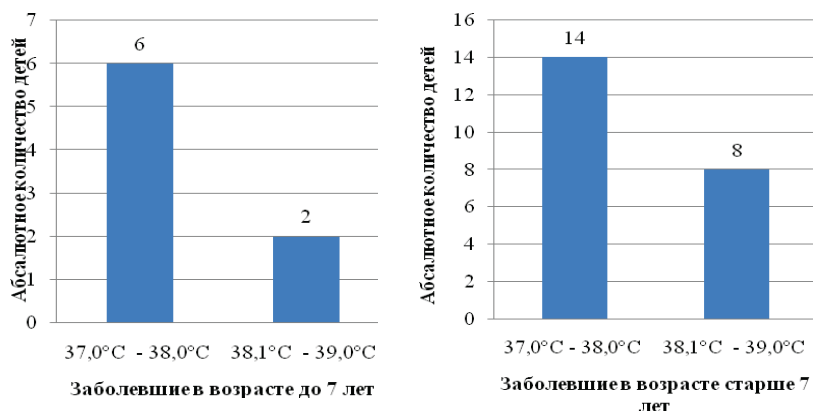


Рис. 4.2. Выраженность лихорадки у больных типичной формой краснухи (период разгара) в зависимости от возраста на момент заболевания [76]

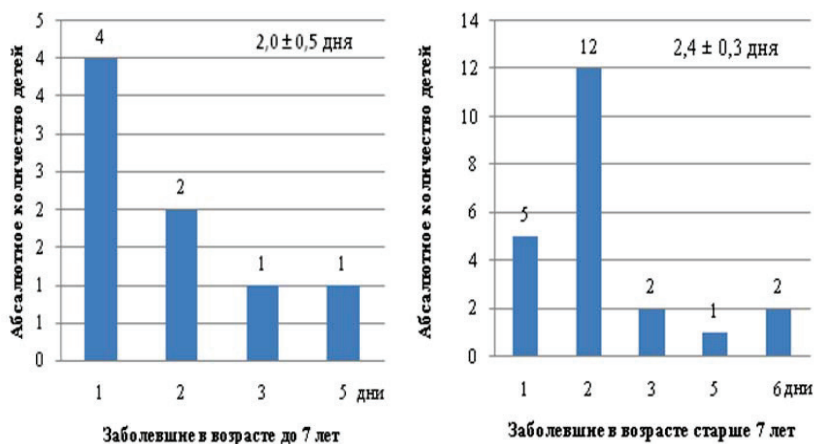


Рис. 4.3. Продолжительность лихорадки у больных типичной формой краснухи (период разгара) в зависимости от возраста на момент заболевания [76]

Таблица 4.2

Клиническая характеристика больных типичной формой краснухи в периоде разгара (Минакова Ю.В., 2010)

Показатель	Больные типичной формой краснухи	
	Абс. число больных (n=30)	Проценты
Температура тела		
Норма	0	0
До 38,0°C	20	66,7
38,1-39,0°C	10	33,3
Степень выраженности синдрома интоксикации		
Легкая	24	80,0
Умеренная	3	10,0
Выраженная	3	10,0
Степень выраженности катарального синдрома		
Легкая	24	80,0
Умеренная	4	13,3
Выраженная	2	6,7
Проявления катарального синдрома		
Склерит	20	66,7
Отек слизистой носа	21	70,0
Слизистое отделяемое из носа	14	46,7
Боли в горле	10	33,3
Першение в горле	8	26,7
Гиперемия задней стенки глотки	24	80,0
Характер сыпи		
Мелкопятнистая	26	86,7
Пятнисто-папулезная	2	6,6
Мелкоточечная	2	6,6
Количество сыпи		
Необильная	19	63,3
Обильная	11	36,7
Цвет сыпи		
Неяркая	20	66,7
Яркая	10	33,3
Локализация сыпи		
Лицо	24	80,0
Грудь	29	96,7
Спина	6	20,0
Живот	13	43,3
Руки	22	73,3
Ноги	8	26,7

Окончание табл. 4.2

Степень тяжести болезни		
Легкая	26	86,7
Средняя	4	13,3
Течение болезни		
Гладкое	26	86,6
Негладкое	4	13,3

Среди проявлений краснухи выделяют воспаление верхних дыхательных путей в виде ринита и фарингита, так называемый синдром острого воспаления слизистых оболочек дыхательных путей или **респиракторный синдром** [62].

Катаральные симптомы при краснухе отличаются слабой выраженностью, непостоянством и небольшой продолжительностью (2-3 дня). При этом появляется гиперемия конъюнктив (без светобоязни) и слизистой оболочки задней стенки глотки, заложенность носа, необильные слизистые выделения, чувство першения в глотке, редкий сухой кашель. У 80,0% больных типичной формой краснухи преобладала легкая степень выраженности катарального синдрома. По частоте встречаемости симптомов проявления катарального синдрома распределились следующим образом: гиперемия задней стенки глотки, отек слизистой носа, склерит, скудное слизистое отделяемое из носа, боль и першение в горле. Продолжительность катарального синдрома среди детей до 7 лет составила $2,4 \pm 0,5$ дня (минимальная продолжительность – один, максимальная – 5 дней), а в группе детей старше 7 лет, – $2,7 \pm 0,3$ дня (минимальная продолжительность – один, максимальная – 6 дней) (рис.4.4).

При краснухе к **органным поражениям** относят сыпь на коже и лимфаденопатию [62]. Безусловно, наиболее характерным проявлением краснухи является **экзантема**, именно она определила название заболевания. Часто сыпь появляется уже в первый день болезни, но может обнаруживаться на второй, третий и даже на четвертый день. В некоторых случаях именно сыпь считается первым симптомом заболевания, так как на легкое недомогание перед высыпанием больные часто не обращают внимания.

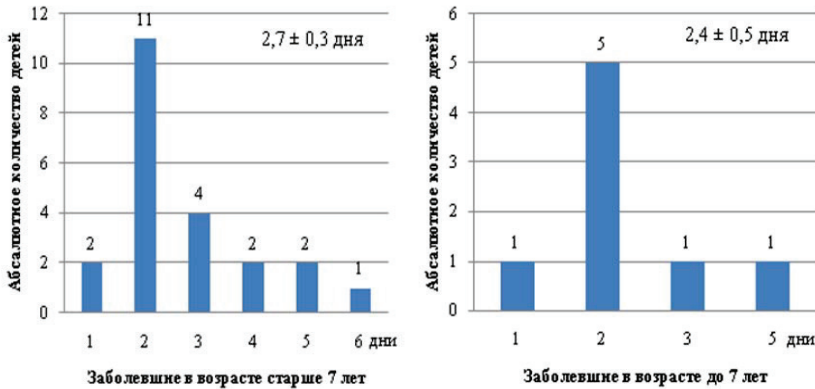


Рис. 4.4. Продолжительность катарального синдрома у больных типичной формой краснухи (периоде разгара) в зависимости от возраста на момент заболевания [76]

Сыпь, как правило, вначале появляется на лице, а затем в течение суток она распространяется на туловище и конечности [377]. Однако в отличие от кори при краснухе отсутствует этапность высыпания. Экзантема наиболее обильна на разгибательных поверхностях конечностей, на спине, пояснице, ягодицах и лучше всего видна после горячего душа или ванны. На лице сыпь менее выражена, чем на туловище (при кори наоборот). В отличие от скарлатины элементы сыпи расположены на фоне нормальной (негиперемированной) кожи.

Основным элементом краснушной экзантемы является маленькое пятно (диаметром 5–7 мм), не возвышающееся над уровнем кожи, исчезающее при надавливании на кожу или при растягивании ее. Типичной является мелкопятнистая сыпь, хотя у отдельных больных она может быть и крупнопятнистой (диаметр пятен 10 мм и более) (рис. 4.5). Наряду с пятнами могут встречаться плоские розеола диаметром 2–4 мм, реже наблюдаются папулы. Экзематозные элементы, как правило, раздельны, некоторые из них могут сливаться, образуя более крупные пятна с фестончатыми краями, но никогда не образуются обширных эритематозных поверхностей (как это бывает при кори или инфекционной эритеме), очень редко выявляются единичные петехии. Сыпь редко держится яркой более 24 часов и на третий день бледнеет. Высыпания полностью отсутствуют на ладонях и подошвах.

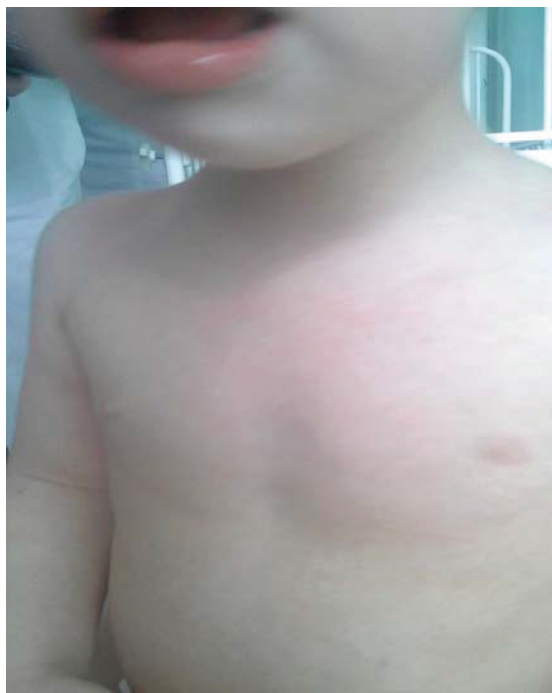


Рис. 4.5. Типичная сыпь у больного краснухой



Рис. 4.5. Мелкая пятнисто-папулезная сыпь на туловище у больного краснухой

При слабо выраженной экзантеме ее выявляют при помощи приема провокации сыпи. На руке путем легкого перетягивания с помощью манжетки от тонометра, жгута или руки создается венозный застой (при этом пульс должен прощупываться). Через 1-2 мин после пережатия сыпь станет более заметной. Крайне редко в области элементов сыпи отмечается легкий зуд, но обычно никаких субъективных ощущений в области экзантемы не бывает.

В наших исследованиях при типичном течении заболевания синдром экзантемы регистрировался у всех пациентов. Мелкопятнистая экзантема выявлялась часто (у большинства больных), пятнисто-папулезная и мелкоточечная – одинаково редко. Сыпь была необильной у 19 детей, обильной у 11. Преобладала неяркая окраска сыпи с локализацией на лице, груди, руках и животе. Сыпь сохранялась $2,8 \pm 0,5$ дня в группе детей, заболевших в возрасте до 7 лет, минимальная продолжительность – два дня, максимальная – 6 дней, а в группе детей, заболевших после 7 лет, – $3,0 \pm 0,3$ дня, минимальная продолжительность – два дня, максимальная – 7 дней (рис. 4.6). Значимых различий в продолжительности синдрома экзантемы у детей обеих возрастных групп не найдено. В целом, можно говорить о преобладании сыпи мелкопятнистой, необильной, неяркой с локализацией на лице, груди, верхних конечностях и животе.

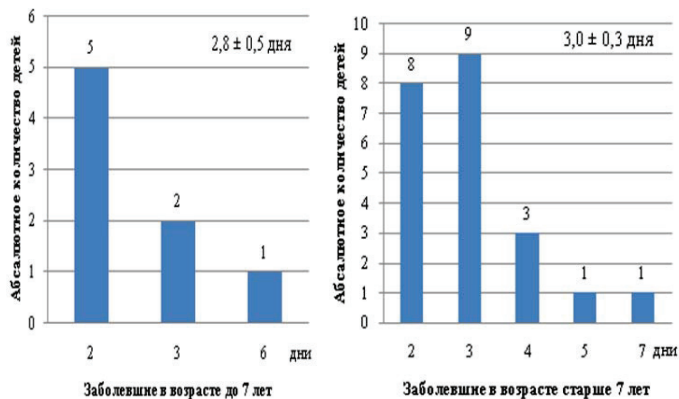


Рис. 4.6. Продолжительность синдрома экзантемы у больных типичной формой краснухи в зависимости от возраста на момент заболевания [76]

С первых дней болезни у пациентов появляется *генерализо-*

ванная лимфаденопатия, не зависящая от продромального периода и возникающая перед появлением сыпи. Полилимфоаденопатия может проявляться за 1–5 дней до высыпания, определяться в течение всего периода высыпания и еще несколько дней после него. Особенно характерно увеличение и болезненность заднешейных и затылочных лимфатических узлов (ЛУ), однако могут увеличиваться и околоушные, подчелюстные, реже подмышечные и подколенные ЛУ. Размеры увеличенных лимфатических узлов могут достигать от 1,5 до 3 см, поэтому отчетливо видны на глаз. При пальпации узлы эластичные, подвижные, не спаянные с окружающими тканями, имеют умеренную плотность и болезненность. Иногда у больных пальпируется селезенка. Лимфаденопатия в период разгара типичной формы краснухи регистрировалась нами у всех детей (табл. 4.3).

Таблица 4.3

Величина лимфатических узлов у больных типичной формой краснухи в период разгара (Минакова Ю.В., 2010)

Группы, размеры лимфатических узлов	Больные	
	Абс. число (n=30)	Проценты (%)
Затылочные		
От 0 до 0,5 см	4	13,3
От 0,5 до 1,0 см	21	70,0
От 1,0 до 2,0 см	5	16,7
Заднешейные		
От 0 до 0,5 см	0	0
От 0,5 до 1,0 см	13	43,3
От 1,0 до 2,0 см	17	56,7
Переднешейные		
От 0 до 0,5 см	12	40,0
От 0,5 до 1,0 см	14	46,7
От 1,0 до 2,0 см	4	13,3
Подчелюстные		
От 0 до 0,5 см	28	93,3
От 0,5 до 1,0 см	2	6,7
От 1,0 до 2,0 см	0	0
Околоушные		
От 0 до 0,5 см	22	73,3
От 0,5 до 1,0 см	8	26,7
От 1,0 до 2,0 см	0	0

Окончание табл. 4.3

Тонзиллярные		
От 0 до 0,5 см	8	26,7
От 0,5 до 1,0 см	12	40,0
От 1,0 до 2,0 см	10	33,3

Среди наблюдавшихся пациентов преобладало умеренное от 0,5 до 1,0 см увеличение затылочных и переднешейных ЛУ. Большая степень увеличения отмечена для заднешейных и тонзиллярных узлов (от 0,5 до 2,0 см).

Таким образом, клиническая картина типичной формы краснухи в наших наблюдениях характеризовалась слабо выраженными катаральными симптомами на фоне преимущественно субфебрильной температуры тела и без выраженного нарушения общего состояния; розовой мелкопятнистой сыпью без тенденции к слиянию и зуда, лимфаденопатией (преимущественное увеличение затылочных и заднешейных ЛУ). Тяжесть течения заболевания оценивалась в период разгара болезни по степени выраженности симптомов интоксикации и локальных проявлений. У двух (3,2%) из 30 пациентов, наблюдаемых в период разгара типичной краснухи, течение заболевания осложнялось развитием гайморита и фолликулярной ангины, у остальных детей было гладким.

Иллюстрацией типичной формы краснухи с гладким течением служит выписка из истории развития.

Андрей Ш., 9 мес. Ребенок заболел остро, появились беспокойство, заложенность носа, повышение температуры до 37,5 °С, мелкопятнистая сыпь на лице. К вечеру сыпь распространилась на грудь и руки. Установлено, что за 12 дней до заболевания был контакт с больным краснухой. Анамнез жизни неотягощен. Прививки проведены по возрасту. Ничем не болел. Объективно на второй день болезни: состояние удовлетворительное, самочувствие не нарушено, температура тела 37,3 °С. Мальчик активный. Кожные покровы бледно-розового цвета. На лице, груди и руках – мелкопятнистая сыпь, неяркая, необильная, без зуда. Носовое дыхание затруднено из-за отека слизистой, отделяемого нет. В зеве видна неяркая разлитая гиперемия задней

стенки глотки, небные миндалины не увеличены, налетов нет. Затылочные ЛУ величиной до 0,5 см в диаметре, заднешейные ЛУ – до 0,5 см множественные, слегка болезненные. Тонзиллярные ЛУ – до 0,5 см, единичные, безболезненные. Все ЛУ эластичные, подвижные, с окружающей тканью не спаяны. Со стороны других органов патологии не найдено. С учетом жалоб, данных анамнеза, объективного осмотра поставлен диагноз: Краснуха типичная, легкой степени тяжести, период разгара. Со второго дня болезни получал супрастин по 0,006 г (¼ таблетки) 2 раза в день, сосудосуживающие капли нафтизин в носовые ходы 3 раза в день. На 4 день болезни – состояние удовлетворительно. Сыпь исчезла без пигментации. Обследование: ИФА (2 день болезни): IgM положительные, IgG положительные с низким индексом avidности, при ОТ-ПЦР в сыворотке венозной крови найдена РНК вируса краснухи. Заключительный диагноз: Краснуха типичная, легкой степени тяжести, гладкое течение.

У **подростков и взрослых**, включая беременных женщин, заболевание протекает тяжелее. Продромальный период у них выражен отчетливее. При этом характерны: более высокая и продолжительная лихорадка (до 4 дней), выраженная интоксикация (часто сопровождается недомоганием, ознобом, разбитостью, болями в мышцах, бессонницей), конъюнктивит со слезотечением и светобоязнью, ринит, болезненность увеличенных лимфоузлов, обильная папулезно-петехиальная сливная сыпь [56]. У взрослых краснуха нередко сопровождается артралгиями, поражением суставов – артритами (припухание, возможно скопление выпота). Изредка наблюдаются парестезии. В одну из эпидемий, по данным R. Berhman и R. Kliegman (1997), у больных были частые жалобы на боли в яичках [193]. У некоторых пациентов в первые дни болезни выявляется гипотония, иногда – увеличение печени, несколько чаще бывает спленомегалия.

Стертая форма краснухи проявляется субфебрилитетом, либо небольшими катаральными явлениями со стороны верхних дыхательных путей, либо сыпью, напоминающей аллергическую сыпь, но отсутствуют выраженные симптомы интоксикации.

Мы наблюдали 10 детей старше 7 лет со стертой формой краснухи. Синдром интоксикации не выявлялся. Температура тела у всех пациентов была нормальной. Легкая степень выраженности катарального синдрома отмечена у 10 больных: склерит – у половины пациентов, отек слизистой носа – у 6 детей, скудное отделяемое слизистого характера из носа – у семи пациентов, першение в горле – у половины заболевших, гиперемия задней стенки глотки – у 6 детей. Длительность катарального синдрома составила $2,5 \pm 0,5$ дня, минимальная продолжительность – 2 дня, максимальная – 3 дня (рис. 4.7).

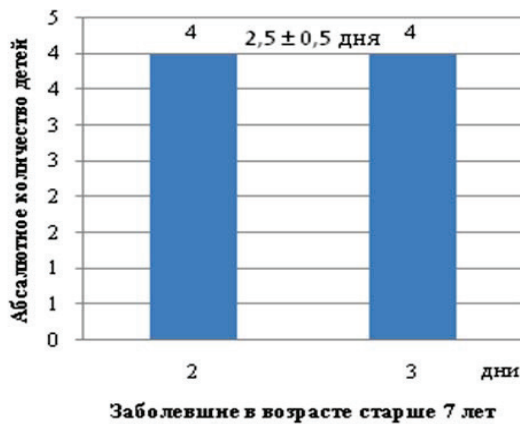


Рис. 4.7. Продолжительность катарального синдрома у детей старше 7 лет, больных стертой формой краснухи [76]

У семи больных пальпировались множественные заднешейные лимфоузлы размером до 0,5 см. Величина и количество других ЛУ шейной группы существенно не изменялась. Средняя продолжительность катарального синдрома не отличалась от таковой у больных типичной формой, но величина заднешейных ЛУ была меньше у пациентов со стертой формой.

Диагноз стертой формы краснухи подтвердился выявлением специфических маркеров инфекции при лабораторном обследовании.

Атипичная краснуха протекает легко, без экзантемы, она характеризуется незначительным катаральным воспалением верхних дыхательных путей и умеренно выраженной

лимфаденопатией. Если пациент отмечает контакт с больным, то в таких случаях можно предполагать развитие данного заболевания. Это особенно важно при диагностике краснухи у беременных женщин. Использование современных методов лабораторной диагностики позволило провести наблюдение 30 случаев атипичной формы краснухи (табл. 4.4). Атипичная стертая форма краснухи была установлена у 10 детей, бессимптомная – у 20. Все больные стертой формой имели возраст старше 7 лет. Бессимптомная форма выявлялась у детей обеих возрастных групп.

Таблица 4.4

**Возрастная характеристика пациентов с атипичной формой краснухи
(Минакова Ю.В., 2010)**

Период наблюдения	Количество детей, больных краснухой								Всего
	0-3 лет		3-7 лет		7-14 лет		14-18 лет		
	стер.	бесс.	стер.	бесс.	стер.	бесс.	стер.	бесс.	
Период разгара	0	4	0	3	6	9	4	4	30
1 месяц	0	4	0	2	6	7	4	3	26
3 месяца	0	1	0	0	4	4	3	2	14
6 месяцев	0	1	0	0	3	3	3	2	12
12 месяцев	0	0	0	0	2	4	3	2	11
24 месяца	0	0	0	0	1	1	1	2	5

Распознавание **инаппарантной (бессимптомной) краснухи** является сложной клинической задачей. Частота этой формы остается неясной. Описано, что при заражении 7 добровольцев лишь у двоих возникла клинически выраженная краснуха [112]. По данным других наблюдений установлено, что инаппарантное течение краснухи наблюдается в 5-6 раз чаще, чем клинически выраженное. Чаще всего инаппарантная форма краснухи регистрируется по достоверному нарастанию (четырехкратно и более) уровня специфических антител в крови пациента. Принято считать, что соотношение типичных и атипичных форм краснухи колеблется от 1:1–1:3 у детей до 1:3–1:8 у взрослых [94].

В наших исследованиях бессимптомная форма краснухи у 20 детей установлена на основании обнаружения в сыворотке крови IgM, IgG с низким ИА и положительных результатах ОТ-ПЦР, доказывающих наличие РНК вируса в организме ребенка.

В анамнезе все дети имели контакт с больными краснухой и не были иммунизированы против данной инфекции.

В целом, у больных атипичной стертой формой краснухи проявления заболевания соответствовали описанным ранее в литературе. Однако, частота встречаемости вариантов атипичной формы у детей в наших наблюдениях была существенно выше, чем указывалось ранее. Таким образом, можно утверждать, что клинический диагноз краснухи ненадежен, и необходимо его лабораторное подтверждение.

Стоит обратить внимание на то, что течение краснухи может усугубляться присоединением каких-либо других инфекционных (ОРВИ, ангина и др.) или обострением хронических заболеваний, имеющих у больного [151].

4.2.1. Клиника и показатели специфического иммунного ответа у больных типичной и атипичной формами краснухи в очагах краснухи

Для сопоставления клинических проявлений и показателей специфического иммунного ответа у больных типичной и атипичной формами краснухи обследовали следующих пациентов: 1) из семейных очагов (21 ребенок); 2) из организованных коллективов (42 подростка); 3) из соматического стационара (15 детей); 4) из хирургического стационара (19 пациентов) 4) из закрытых коллективов, лечившиеся в инфекционном стационаре (11 человек).

Семейные очаги краснухи. При обследовании пяти семейных очагов диагноз краснухи установлен у 19 человек. В возрасте до 7 лет было 8 больных, старше 7 лет – 11 больных. Типичная форма краснухи выявлена у 12 пациентов, атипичная – у семи. Заболевание характеризовалось интоксикацией легкой степени с субфебрильной температурой у 10 (52,7%) больных, фебрильной – у двух (10,5%), нормальной температурой у 7 (36,8%) больных. Продолжительность интоксикации составила 1–3 дня ($1,5 \pm 0,3$ дня). Катаральный синдром проявлялся заложенностью носа, скудным слизистым отделяемым, гиперемией задней стенки глотки, реже першением и болью в ротоглотке. Он сохранялся 2 – 4 дня ($2,6 \pm 0,3$ дня). У 11 больных с типичной формой заболевания наблюдалась необильная, мелкоточечная, неяркая мелкопят-

нистая сыпь. Только у одного больного сыпь была обильной. Лимфаденопатия выявлялась у всех пациентов. Преимущественно увеличивались в размерах затылочные узлы (от 0,5 до 1 см – у 11 больных, от 1 до 2 см – у двух больных), заднешейные (одинаково часто от 0,5 до 1 см и от 1 до 2 см) и тонзиллярные (от 0,5 до 1,0 см – у 10 детей, от 1 до 2 см – у 3 детей). Следует отметить, что лимфаденопатия сохранялась после исчезновения других симптомов болезни. Каких-либо различий в клинике краснухи у пациентов из различных семей не найдено. Заболевание одного ребенка старше 7 лет характеризовалось фебрильной температурой в течение двух дней, экзантемой в течение 4 дней и увеличением заднешейных ЛУ до 2 см. Легкая степень краснухи имела место у 11 детей, среднетяжелая – у одного. Заболевание протекало гладко у всех пациентов.

Стертая форма краснухи установлена у двух детей. Она проявлялась лишь умеренной лимфаденопатией, кратковременной экзантемой. Бессимптомная форма краснухи диагностирована у пяти пациентов по результатам комплексного лабораторного обследования.

Организованные коллективы. При осмотре контактных (42 человека) в очагах организованных коллективов выявлено 4 ребенка с типичной формой и 11 – с атипичной формой краснухи: 6 – со стертой и 5 – с бессимптомной. Возраст больных от 7 до 18 лет.

Регистрировалась легкая интоксикация у двух больных, умеренная и выраженная в единичных случаях. Продолжительность интоксикации составила 1-4 дня ($2,5 \pm 0,6$ дня). У 11 человек лихорадки не наблюдалась, одинаково часто регистрировалась субфебрильная (до $38,0^{\circ}\text{C}$) (у двух больных) и фебрильная (до $39,0^{\circ}\text{C}$) (у двух больных) температура, которая была связана с развитием гайморита или фолликулярной ангины, длительностью 1-6 дней ($3,5 \pm 1,2$ дня).

Катаральный синдром у пяти пациентов был легкой степени и у двух больных – выраженный. Продолжительность его составила 2-6 дней ($2,0 \pm 0,5$ дня). Одинаково часто выявляли склерит, отек слизистой носа, скудное слизистое отделяемое из носа, гиперемию задней стенки глотки, реже першение и боль в ротоглотке.

Преобладала мелкопятнистая сыпь (3 больных), реже мелкоточечная (один больной). Сыпь необильная, одинаково часто неяркая и яркая, располагалась на груди, конечностях, животе. Она сохранялась 2–5 дней ($2,0 \pm 0,6$ дня). Заднешейные и тонзиллярные ЛУ у пациентов с манифестной формой увеличивались до 2,0 см, околоушные до 1,0 см, затылочные, переднешейные, подчелюстные пальпировались не более 0,5 см без изменения свойств.

У детей со стертой формой краснухи выявлялся только слабо выраженный кратковременный катаральный синдром, пальпировались заднешейные, затылочные и тонзиллярные ЛУ не более 0,5 см, без изменения их свойств. У всех больных типичной формой краснухи была легкая степень тяжести. У двух детей имело место гладкое течение болезни, а у двух пациентов – негладкое (гайморит, фолликулярная ангина). Больные с негладким течением – подростки 15–16 лет.

Таким образом, в организованных коллективах форма заболевания (типичная, атипичная) и вариант течения (негладкое) определялись возрастом пациента.

Иллюстрацией типичной формы краснухи с негладким течением служит выписка из истории развития.

Инна Ш., 15 лет, заболела остро, поднялась температура тела до 38,0 °С, появились заложенность носа, першение в зеве, затем мелкопятнистая сыпь на лице, груди, верхних конечностях. В школе проведены ограничительные мероприятия в очаге краснухи. Выявлено, что 14 дней назад у девочки был контакт с одноклассником, больным типичной краснухой. Анамнез жизни неотягощен. Привита по возрасту. Болела ОРЗ 2–3 раза в год. В 4 года перенесла ветряную оспу. Краснухой не болела и не привита. Объективно в первый день болезни: состояние удовлетворительное, самочувствие не нарушено, температура тела 37,2 °С. Кожные покровы бледно-розового цвета. На лице, груди и руках – мелкопятнистая сыпь, неяркая, необильная, без зуда. Носовое дыхание затруднено из-за отека слизистой, скудного слизистого отделяемого. Зев: неяркая разлитая гиперемия задней стенки глотки, небные миндалины не уве-

личены, налетов нет. Затылочные ЛУ величиной до 0,5 см в диаметре, заднешейные ЛУ – до 1,0 см, множественные, слегка болезненные. Тонзиллярные ЛУ – до 0,5 см, безболезненные. Все ЛУ эластичные, подвижные, с окружающей тканью не спаяны. Со стороны других органов патологии не найдено. С учетом жалоб, данных анамнеза, объективного осмотра поставлен диагноз: Краснуха типичная, легкой степени тяжести, период разгара. С первого дня болезни получала тавегил по 1 мг 2 раза в день, сосудосуживающие капли – санорин в носовые ходы 3 раза в день.

На второй день болезни появились жалобы на подъем температуры тела до 39,0°C (получала парацетамол 200 мг), боли в горле. Объективно на второй день болезни: состояние средней степени тяжести, самочувствие нарушено, температура тела 38,2°C. Кожные покровы розового цвета, горячие. На груди и руках – мелкопятнистая сыпь уменьшилась, лицо чистое. Носовое дыхание затруднено из-за отека слизистой, скудного слизистого отделяемого. Зев: яркая разлитая гиперемия задней стенки глотки, небные миндалины увеличены до II степени, на правой миндалине видны фолликулы желтоватого цвета. Затылочные ЛУ величиной до 0,5 см, заднешейные ЛУ – до 1,0 см множественные, слегка болезненные. Тонзиллярные ЛУ – до 2,0 см, болезненные. Все ЛУ эластичные, подвижные, с окружающей тканью не спаяны. Со стороны других органов патологии не найдено. С учетом динамики жалоб, данных анамнеза, объективного осмотра поставлен диагноз: Краснуха типичная, легкой степени тяжести, негладкое течение. Осложнение: первичная ангина фолликулярная правосторонняя. Со второго дня болезни получала супракс по 400 мг 1 раз в сутки, местно гексарал 4 раза в день. ИФА (1 день болезни): IgM, IgG не определялись. ОТ-ПЦР: обнаружена РНК вируса краснухи. На фоне проводимого лечения состояние нормализовалось на 6-й день болезни, окончательно сыпь исчезла на 3-й день болезни.

Соматический стационар. Среди 15 контактных детей, находившихся в соматическом стационаре, диагноз краснухи верифицирован только четырем пациентам в возрасте старше 7 лет.

Типичная легкая форма заболевания регистрировалась у одного больного. Интоксикация была легкая, но температура повышалась до $39,0^{\circ}\text{C}$. Клинические симптомы: слабый отек слизистой оболочки носа, легкая гиперемия задней стенки глотки и першение в горле. Сыпь мелкопятнистая, необильная, неяркая с локализацией на лице и груди. Данные симптомы сохранялись в течение двух дней. Отмечалось увеличение затылочных и переднешейных ЛУ до 1 см, заднешейных, тонзиллярных до 2 см без изменения свойств. Лимфаденопатия сохранялась после исчезновения других симптомов болезни.

У пациента со стертой формой краснухи признаков интоксикации, экзантемы, лимфаденопатии не отмечено, катаральный синдром был выражен слабо и протекал кратковременно. Течение заболевания у обоих пациентов было гладким. Бессимптомная форма краснухи установлена у двух пациентов. Небольшая группа пациентов (всего 4 ребенка) с краснухой на фоне соматической патологии (заболевания желудочно-кишечного тракта, нервной системы) не позволила выделить какие-либо особенности ее течения.

Хирургический стационар. В хирургическом стационаре краснуха обнаружена у 15 детей, из 19 пациентов, имевших контакт с больными краснухой. Манифестная форма болезни установлена у 6 пациентов, стертая – у 2, бессимптомная – у 7 детей. В возрасте до семи лет наблюдалось 7 пациентов, старше семи лет – 8. У больных с манифестной формой краснухи интоксикация легкой степени была у 3 детей, умеренной – у 1, выраженной – у 2 пациентов. Продолжительность интоксикации составила 2–7 дней ($3,8 \pm 0,9$ дня). Температура повышалась до $38,0^{\circ}\text{C}$ у двух детей, до $39,0^{\circ}\text{C}$ – у 4 больных. Длительность лихорадки колебалась от 2 до 6 дней.

Катаральный синдром легкой и средней степени выявлялся одинаково часто, продолжительность его колебалась от двух до 5 дней ($3,2 \pm 0,6$ дня). При осмотре пациентов обнаруживали склерит, умеренный отек слизистой носа, скудное слизистое отделяемое, гиперемию задней стенки глотки. Больные жаловались на боли в ротоглотке. При осмотре преобладала мелкопятнистая сыпь (у 4 больных), реже пятнисто-папулезная (у двух больных).

Сыпь характеризовалась как преимущественно необильная, неяркая и локализовалась в основном на лице, груди, животе, реже на спине и конечностях. Длительность ее 2–7 дней ($3,8 \pm 0,9$ дня).

Лимфаденопатия легкой степени затылочных, заднешейных, переднешейных, тонзиллярных узлов регистрировалась у всех пациентов с манифестной формой краснухи. Легкая степень тяжести краснухи имела место у 4 больных, среднетяжелая – у двух. Стертая форма краснухи проявлялась лишь слабо выраженным кратковременным катаральным синдромом. Течение заболевания было гладкое. Однако из шести больных типичной формой краснухи у 5 пациентов отмечено сопутствующее заболевание – ожоговая болезнь I, II, III степени. У двух больных среднетяжелой формой первые четыре дня болезни температура держалась $39,0^{\circ}\text{C}$, сыпь пятнисто-папулезная сохранялась до 6-го дня болезни.

У одного пациента был ожог пламенем обеих голеней 14% – III А, Б степени; у второго – термический ожог кипятком лица, шеи, грудной клетки, правой верхней и нижней конечности 12% – I, II, III А степени, ожоговый шок I степени. Еще трое больных имели ожоги меньшей степени и небольшой процент поражения кожи. Ожоговая болезнь была в стадии обратного развития симптомов. Лишь у одного ребенка с ожогами II–III степени установлена бессимптомная форма краснухи. Другие пациенты хирургического стационара не имели повреждений кожного покрова и лечились по поводу перелома костей, аномалий развития костной системы.

Таким образом, у больных с ожоговой болезнью отмечались чаще манифестные формы краснухи, большая степень выраженности клинических симптомов болезни по сравнению с больными другими хирургическими заболеваниями.

При сопоставлении показателей специфического иммунного ответа больных типичной формой краснухи на фоне ожоговой болезни и без нее значимых различий у детей обеих возрастных групп не установлено (табл. 4.5).

Таблица 4.5

Показатели специфического иммунного ответа у больных типичной формой краснухи с хирургической патологией, $\bar{X} \pm m$
(Минакова Ю.В., 2010)

Показатель и период наблюдения		Больные типичной формой краснухи с ожоговой болезнью		Больные типичной формой краснухи без ожоговой болезни	
		до 7 лет (n=3)	старше 7 лет (n=2)	до 7 лет (n=5)	старше 7 лет (n=18)
Концентрация IgM, ед.опт.пл.	Период разгара	0,0±0,0 $p_1>0,05$	0,0±0,0 $p_{2,3}>0,05$	0,34±0,10	0,21±0,05
	Через 1 месяц	0,0±0,0 $p_1>0,05$	0,0±0,0 $p_{2,3}>0,05$	0,0±0,0	0,05±0,03
Концентрация IgG, ед.опт.пл.	Период разгара	1,48±0,14 $p_1>0,05$	1,59±0,14 $p_{2,3}>0,05$	1,97±0,28	0,72±0,25
	Через 1 месяц	1,70±0,10 $p_1>0,05$	1,60±0,01 $p_{2,3}>0,05$	1,80±0,32	2,26±0,26
	Через 3 месяца	-	-	2,01±0,16	2,25±0,27
	Через 6 месяцев	-	-	-	2,48±0,25
	Через 12 месяцев	-	-	2,26±0,0	2,29±0,29
	Через 24 месяца	-	-	-	2,96±0,0
Индекс avidности, %	Период разгара	36,67±11,8 $p_1>0,05$	22,00±4,00 $p_{2,3}>0,05$	29,52±11,24	11,87±3,85
	Через 1 месяц	96,77±1,62 $p_1>0,05$	95,00±0,0 $p_{2,3}>0,05$	96,60±1,60	80,45±2,98
	Через 3 месяца	-	-	97,00±2,00	83,28±2,17
	Через 6 месяцев	-	-	-	82,28±2,84
	Через 12 месяцев	-	-	100,0±0,0	86,56±2,35
	Через 24 месяца	-	-	-	83,30±0,0

Примечание: p_1 – статистически значимые различия между аналогичными показателями детей в возрасте до 7 лет с типичной формой краснухи без ожоговой болезни и с ожоговой болезнью; p_2 – статистически значимые различия между аналогичным показателем детей в возрасте старше 7 лет

с типичной формой краснухи без ожоговой болезни и с ожоговой болезнью; p_3 – статистически значимые различия между аналогичными показателями детей в возрасте до 7 лет и старше 7 лет с типичной формой краснухи с ожогами II-III степени.

Закрытые учреждения. В инфекционный стационар из закрытых учреждений поступило 11 детей в возрасте старше семи лет с типичной формой краснухи, из них у семи при использовании комплекса серологических и молекулярно-биологических методов клинический диагноз подтвердился. У одного пациента температура тела поднималась до $39,0^{\circ}\text{C}$, а у остальных – до $38,0^{\circ}\text{C}$. У всех больных развились синдромы интоксикации и катаральный (легкой степени выраженности). Длительность синдрома интоксикации и лихорадки не превышала 1–3 дня ($1,8 \pm 0,2$ дня). Продолжительность катарального синдрома составила 1–3 дня ($2,0 \pm 0,2$ дня). У большинства детей отмечался склерит, отек слизистой оболочки носа, слизистое отделяемое из носа, гиперемия задней стенки глотки, боли в ротоглотке, реже появлялось ощущение першения в горле. Увеличение затылочных, заднешейных и тонзиллярных ЛУ до 2,0 см выявлено у большинства пациентов. Преобладала мелкопятнистая сыпь, необильная, неяркая. Экзантема располагалась на лице, груди, конечностях, реже на спине, животе и сохранялась в течение 2–4 дней ($2,7 \pm 0,2$ дня). Отмечено: легкая степень тяжести и гладкое течение болезни.

Таким образом, в семейных очагах, организованных коллективах и лечебно-профилактических учреждениях регистрируются типичные, стертые и бессимптомные формы краснухи (рис. 4.8–4.12). Частота заболеваемости краснухой выше в очагах семейного типа и организованных коллективах, чем в очагах госпитального типа. В семейных очагах наблюдается типичная, преимущественно легкая форма краснухи. В организованных коллективах преобладает атипичная форма краснухи. У детей из организованных коллективов встречается типичная форма краснухи с негладким течением (гайморит, фолликулярная ангина). В хирургическом стационаре регистрируется типичная форма краснухи легкой и средней степени тяжести. У больных с ожоговой болезнью отмечается большая частота манифестных форм краснухи, большая степень выраженности клинических симптомов болезни по сравнению с больными другими хирургическими заболеваниями.

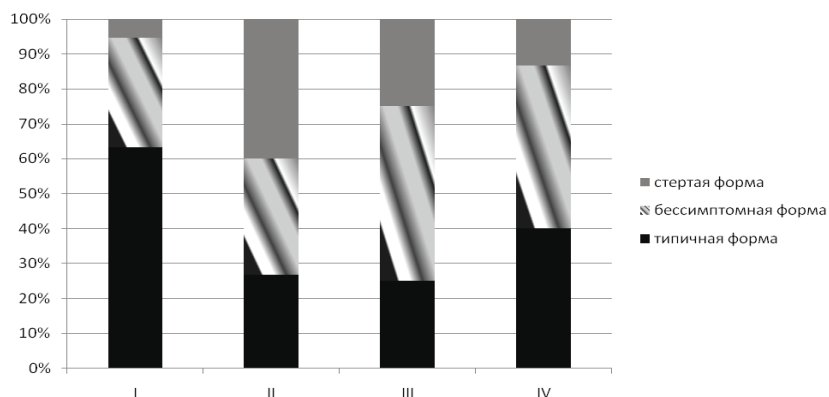


Рис. 4.8. Процентное соотношение форм краснухи в I – семейных очагах, II – в организованных коллективах, в госпитальных очагах: III – в соматическом стационаре, IV – в хирургическом стационаре [76]

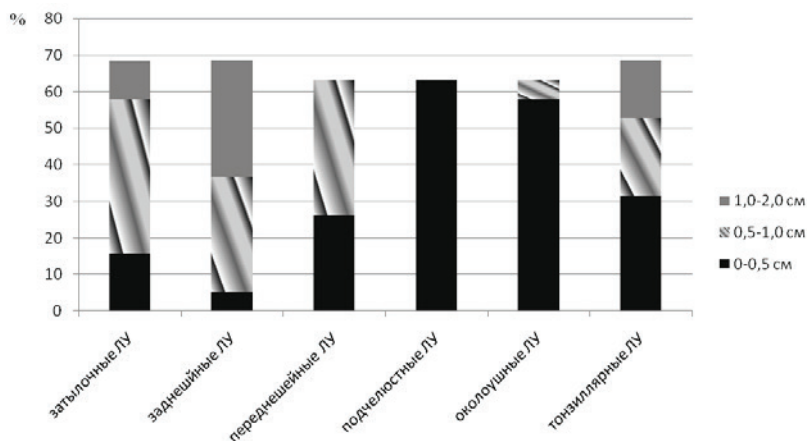


Рис. 4.9. Процентное соотношение величины ЛУ у пациентов из семейных очагов [76]

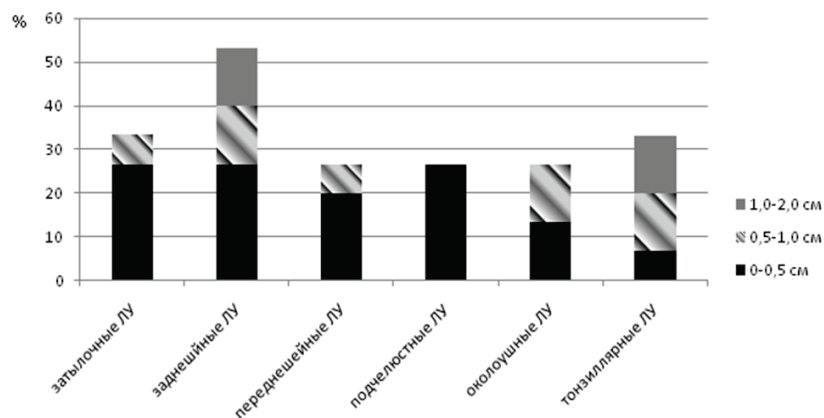


Рис. 4.10. Процентное соотношение величины ЛУ у пациентов из организованных коллективов [76]

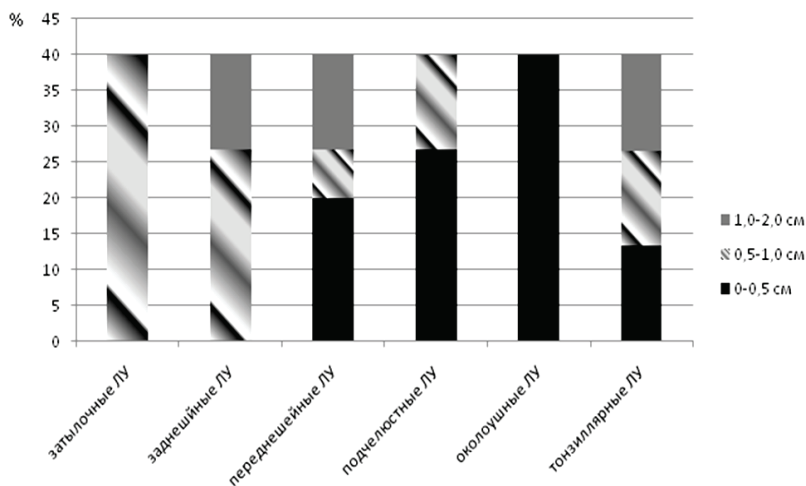


Рис. 4.11. Процентное соотношение величины ЛУ у пациентов из хирургического стационара [76]

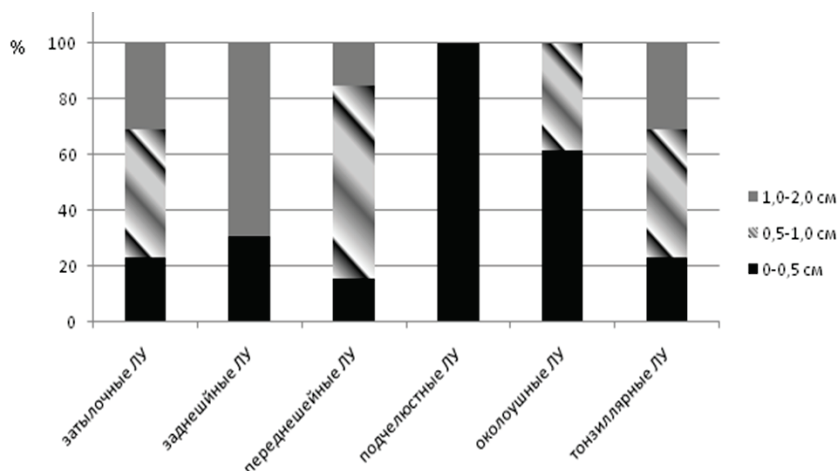


Рис. 4.12. Процентное соотношение величины ЛУ у пациентов из инфекционного стационара [76]

4.2.2. Клиническая характеристика больных краснухой в зависимости от места пребывания на лечении

В таблицах 4.6 и 4.7 представлена клиническая характеристика, больных типичной формой краснухи, лечившихся в стационаре по поводу соматического или хирургического заболевания и амбулаторно (стационар на дому).

В возрасте до семи лет все пациенты (8 человек) находились под наблюдением в больнице, а в возрасте старше семи лет – 14 детей были в стационаре и 8 детей – дома.

В группе госпитализированных детей до семи лет с типичной формой краснухи температура тела до 38,0°C была у 7 детей, до 39,0°C – у одного больного. Преобладала легкая степень интоксикации. Длительность синдрома интоксикации не превышала 1–6 дней ($2,1 \pm 0,6$ дня); продолжительность лихорадки 1–5 дней ($2,0 \pm 0,5$ дня).

Таблица 4.6

**Клиническая характеристика больных типичной формой краснухи в
периоде разгара в зависимости от места пребывания на лечении
(Минакова Ю.В., 2010)**

Показатель	Больные типичной формой краснухи					
	Дети до 7 лет, госпитализиро- ванные		Дети старше 7 лет, госпитализиро- ванные		Дети старше 7 лет, лечившиеся амбулаторно	
	Абс. чис- ло детей (n=8)	Про- центы	Абс. чис- ло детей (n=8)	Про- центы	Абс. чис- ло детей (n=14)	Про- центы
Температура тела						
Норма	0	0	0	0	0	0
До 38,0°C	7	87,5	6	75,0	8	57,1
38,1-39,0 °C	1	12,5	2	25,0	6	42,9
Степень выраженности синдрома интоксикации						
Легкая	6	75,0	7	87,5	10	71,4
Умеренная	2	25,0	1	12,5	2	14,3
Выраженная	0	0	0	0	2	14,3
Степень тяжести						
Легкая	7	87,5	7	87,5	11	78,5
Средняя	1	12,5	1	12,5	3	21,4
Степень выраженности катарального синдрома						
Легкая	6	75,0	8	100,0	71,4	
Умеренная	2	25,0	0	0	2	14,3
Выраженная	0	0	0	0	2	14,3
Проявления катарального синдрома						
Склерит	5	62,5	6	75,0	9	64,3
Отек слизи- стой носа	6	75,0	5	62,5	10	71,4
Слизистое отде- ляемое из носа	3	37,5	4	50,0	7	50,0
Боли в горле	1	12,5	5	62,5	4	28,6
Першение в горле	2	25,0	3	37,5	3	21,4
Гиперемия задней стенки глотки	5	62,5	7	87,5	12	85,7

Окончание табл. 4.6

Характер сыпи						
Мелкопятнистая	6	75,0	7	87,5	12	85,7
Пятнисто-папулезная	1	12,5	0	0	1	7,1
Мелкоточечная	1	12,5	1	12,5	1	7,1
Количество сыпи						
Необильная	7	87,5	2	25,0	10	71,4
Обильная	1	12,5	6	75,0	4	28,6
Цвет сыпи						
Неяркая	7	87,5	3	37,5	10	71,4
Яркая	1	12,5	5	62,5	4	28,6
Локализация сыпи						
Лицо	8	100,0	6	75,0	10	71,4
Грудь	8	100,0	8	100,0	13	92,9
Спина	2	25,0	1	12,5	3	21,4
Руки	4	50,0	8	100,0	10	71,4
Ноги	1	12,5	4	50,0	3	21,4
Живот	3	37,5	5	62,5	5	35,7
Течение болезни						
Гладкое	8	100,0	8	100,0	11	78,6
Негладкое	0	0	0	0	3	21,4
Место проживания						
Город	6	75,0	8	100,0	8	57,1
Село	2	25,0	0	0	6	42,9

Таблица 4.7

Величина лимфатических узлов у больных типичной формой краснухи в периоде разгара в зависимости от места проведения терапии (Минакова Ю.В., 2010)

Величина лимфатических узлов	Больные типичной формой краснухи					
	Дети до 7 лет, госпитализиро- ванные		Дети старше 7 лет, госпитализи- рованные		Дети старше 7 лет, лечившиеся амбулаторно	
	Абс. чис- ло детей (n=8)	Про- центы	Абс. чис- ло детей (n=8)	Про- центы	Абс. число детей (n=14)	Про- центы
Затылочные						
От 0 до 0,5 см	1	12,5	1	12,5	2	14,3
От 0,5 до 1,0 см	6	75,0	5	62,5	11	78,5
От 1,0 до 2,0 см	1	12,5	2	25,0	1	7,1

Заднешейные						
От 0 до 0,5 см	0	0	0	0	0	0
От 0,5 до 1,0 см	6	75,0	1	12,5	6	42,9
От 1,0 до 2,0 см	2	25,0	7	87,5	8	57,1
Переднешейные						
От 0 до 0,5 см	4	50,0	1	12,5	7	50,0
От 0,5 до 1,0 см	3	37,5	5	62,5	6	42,9
От 1,0 до 2,0 см	1	12,5	2	25,0	1	7,1
Подчелюстные						
От 0 до 0,5 см	7	87,5	100,0	13	92,9	
От 0,5 до 1,0 см	1	12,5	0	0	1	7,1
От 1,0 до 2,0 см	0	0	0	0	0	0
Околоушные						
От 0 до 0,5 см	8	100,0	1	12,5	12	85,7
От 0,5 до 1,0 см	0	0	5	62,5	2	14,3
От 1,0 до 2,0 см	0	0	2	25,0	0	0
Тонзиллярные						
От 0 до 0,5 см	3	37,5	1	12,5	4	28,6
От 0,5 до 1,0 см	3	37,5	5	62,5	1	7,1
От 1,0 до 2,0 см	2	25,0	2	25,0	6	42,9

У большинства пациентов устанавливалась легкая степень катарального синдрома. Продолжительность его составила 1–5 дней ($2,4 \pm 0,4$ дня). Катаральные симптомы проявлялись склеритом, отеком слизистой носа, гиперемией задней стенки глотки, реже слизистым отделяемым из носа, першением и болями в ротоглотке. Экзантема наблюдалась 2–6 дней ($2,8 \pm 0,5$ дня). Преобладала мелкопятнистая сыпь, неяркая и необильная, располагалась на лице и груди, реже на руках, животе, спине. У всех детей в возрасте до семи лет, пролеченных в стационаре, имела место лимфаденопатия. Затылочные, заднешейные, переднешейные и тонзиллярные ЛУ увеличивались у большинства детей умеренно – до 1,0 см. Легкая степень тяжести, гладкое течение болезни регистрировалась у 7 детей, средняя степень тяжести, гладкое течение – у 1 больного. Три четверти больных проживали в городе, остальные – в селах (табл. 4.6, 4.7) [77].

В группе госпитализированных детей, в возрасте старше 7 лет, с типичной формой краснухи отмечался подъем температуры тела до $38,0^{\circ}\text{C}$ у 6 больных, до $39,0^{\circ}\text{C}$ – у двух. Синдром интоксикации и катаральный синдром были слабо выражены у всех пациентов. Легкая степень тяжести установлена у большинства заболевших детей. Длительность синдрома интоксикации составила $2,0 \pm 0,2$ дня; продолжительность лихорадки 1–3 дня ($1,9 \pm 0,2$ дня), катарального синдрома $2,4 \pm 0,3$ дня. Катаральный синдром регистрировался в виде гиперемии задней стенки глотки, отека и слизистого отделяемого из носа, болей в ротоглотке. Мелкопятнистая, обильная, яркая сыпь сохранялась 2–4 дня ($3,1 \pm 0,3$ дня). У всех пациентов сыпь располагалась на груди и верхних конечностях, у большинства – на лице, животе, нижних конечностях. Затылочные, переднешейные, околоушные и тонзиллярные ЛУ увеличивались у большинства детей умеренно – до 1,0 см, заднешейные до 2,0 см. Легкая степень тяжести краснухи у 7 детей, средняя степень тяжести у 1 пациента, течение краснухи гладкое у всех детей. Все больные проживали в городе (см. табл. 4.6, 4.7).

В группе детей в возрасте старше 7 лет, лечившихся амбулаторно, с типичной формой краснухи установлен подъем температуры до $38,0^{\circ}\text{C}$ у 2/3 больных, до $39,0^{\circ}\text{C}$ – у остальных пациентов. У большинства детей была легкая степень синдрома интоксикации и катарального синдрома. Длительность синдрома интоксикации составляла 1–7 дней ($2,5 \pm 0,4$ дня); продолжительность лихорадки 1–6 дней ($2,6 \pm 0,5$ дня), катарального синдрома 1–6 дней ($2,9 \pm 0,4$ дня). У детей чаще отмечались гиперемия задней стенки глотки, склерит, отек и слизистое отделяемое из носа, реже боли в ротоглотке, першение. Сыпь сохранялась 2–7 дней ($3,0 \pm 0,4$ дня). Она была мелкопятнистая, неяркая и необильная. У большинства пациентов сыпь располагалась на лице, груди, верхних конечностях и на животе, у остальных на спине и нижних конечностях. Затылочные, переднешейные ЛУ увеличивались у большинства детей умеренно – до 1,0 см, заднешейные и тонзиллярные до 2,0 см. Степень тяжести краснухи легкая, течение гладкое. Пациенты проживали как в городе, так и в сельской местности (см. табл. 4.6, 4.7).

В группе детей, госпитализированных в возрасте до семи лет, с типичной и атипичной формами краснухи длительность синдрома интоксикации составила 2–6 дней ($3,7 \pm 1,2$ дня); лихорадки 2–5 дней ($3,3 \pm 0,9$ дня); катарального синдрома $3,3 \pm 0,9$ дня. Сыпь сохранялась 2–6 дней ($3,7 \pm 1,2$ дня), преимущественно мелкопятнистая, необильная, неяркая. Локализация сыпи на лице, груди, животе, реже на спине, конечностях. У всех детей в возрасте до 7 лет, пролеченных в стационаре, наблюдалась лимфаденопатия. Затылочные, заднешейные, тонзиллярные ЛУ увеличивались у большинства детей умеренно – до 1,0 см (табл. 4.8, 4.9).

В группе детей, госпитализированных в возрасте старше семи лет, с типичной и атипичной формами краснухи длительность синдрома интоксикации составила 1–7 дней ($2,5 \pm 0,4$ дня); лихорадки 1–6 дней ($2,6 \pm 0,4$ дня); катарального синдрома 1–5 дней ($2,8 \pm 0,3$ дня). Сыпь сохранялась 2–7 дней ($3,2 \pm 0,4$ дня), преимущественно мелкопятнистая, одинаково часто регистрировалась обильная и необильная, яркая и неяркая. Она располагалась на лице, груди, руках, верхних и нижних конечностях, редко на спине. Увеличение затылочных, переднешейных, околоушных и тонзиллярных ЛУ было умеренное (до 1,0 см) у 3/4 детей, значительное (до 2,0 см) – у 1/4 детей. Степень увеличения заднешейных ЛУ была значительная (до 2,0 см) – у 87,5% детей (табл. 4.8, 4.9).

В группе детей в возрасте до 7 лет, лечившихся амбулаторно, с типичной и атипичной формами краснухи длительность синдрома интоксикации составила 1–2 дня ($1,2 \pm 0,2$ дня); лихорадки $1,2 \pm 0,2$ дня; катарального синдрома $1,8 \pm 0,2$ дня. Сыпь сохранялась 2–3 дня ($2,2 \pm 0,2$ дня) мелкопятнистая, необильная, неяркая. Интоксикация и экзантема сопровождалась умеренным увеличением (до 1,0 см) затылочных, заднешейных, переднешейных и тонзиллярных ЛУ (табл. 4.8, 4.9).

Таблица 4.8

Клиническая характеристика больных с типичной и атипичной формами краснухи в периоде разгара в зависимости от места пребывания на лечении (Минакова Ю.В., 2010)

Показатель	Дети до 7 лет, госпитализированные		Дети старше 7 лет, госпитализированные		Дети до 7 лет, лечившиеся амбулаторно		Дети старше 7 лет, лечившиеся амбулаторно	
	Абс. число детей (n=8)	Проценты	Абс. число детей (n=18)	Проценты	Абс. число детей (n=8)	Проценты	Абс. число детей (n=26)	Проценты
Температура тела								
Норма	5	62,5	7	38,9	3	37,5	15	57,7
До 38,0°C	1	12,5	7	38,9	5	62,5	7	26,9
38,1-39,0°C	2	25,0	4	22,2	0	0	4	15,4
Степень выраженности синдрома интоксикации								
Легкая	1	12,5	10	55,6	5	62,5	8	30,8
Умеренная	1	12,5	0	0	0	0	2	7,7
Выраженная	1	12,5	1	5,6	0	0	1	3,8
Степень тяжести								
Легкая	2	25,0	10	55,6	5	62,5	9	34,6
Средняя	1	12,5	1	5,6	0	0	2	7,7
Степень выраженности катарального синдрома								
Легкая	1	12,5	12	66,7	5	62,5	15	57,7
Умеренная	2	25,0	1	5,6	0	0	1	3,8
Выраженная	0	0	0	0	0	0	2	7,7
Проявления катарального синдрома								
Склерит	1	12,5	6	33,3	4	50,0	14	53,8
Отек слизистой носа	1	12,5	8	44,4	5	62,5	13	50,0
Слизистое отделяемое из носа	1	12,5	6	33,3	2	25,0	11	42,3
Боли в горле	1	12,5	5	27,8	0	0	4	15,4
Першение в горле	1	12,5	5	27,8	1	12,5	6	23,1
Гиперемия задней стенки глотки	1	12,5	8	44,4	4	50,0	16	61,5

Характер сыпи								
Мелкопятнистая	2	25,0	9	50,0	4	50,0	10	38,5
Пятнисто-папулезная	1	12,5	1	5,6	0	0	0	0
Мелкоточечная	0	0	1	5,6	1	12,5	1	3,8
Количество сыпи								
Необильная	2	25,0	5	27,8	5	62,5	7	26,9
Обильная	1	12,5	6	33,3	0	0	4	15,4
Цвет сыпи								
Неяркая	2	25,0	6	33,3	5	62,5	7	26,9
Яркая	1	12,5	5	27,8	0	0	4	15,4
Локализация сыпи								
Лицо	3	37,5	8	44,4	5	62,5	8	30,8
Грудь	3	37,5	11	61,1	5	62,5	10	38,5
Спина	1	12,5	2	11,1	1	12,5	2	7,7
Руки	1	12,5	9	50,0	3	37,5	9	34,6
Ноги	1	12,5	5	27,8	0	0	2	7,7
Живот	3	37,5	6	33,3	0	0	4	15,4
Течение болезни								
Гладкое	2	25,0	10	55,6	5	62,5	9	34,6
Негладкое	1	12,5	1	5,6	0	0	2	7,7
Место проживания								
Город	5	62,5	17	94,4	6	75,0	16	61,5
Село	3	37,5	1	5,6	2	25,0	10	38,5

В группе детей в возрасте старше 7 лет, лечившихся амбулаторно, с типичной и атипичной формами краснухи длительность синдрома интоксикации составила 1-4 дня ($2,1 \pm 0,3$ дня); лихорадки 1-6 дней ($2,5 \pm 0,5$ дня); катарального синдрома 1-6 дней ($2,8 \pm 0,3$ дня). Сыпь сохранялась 2-5 дней ($2,9 \pm 0,3$ дня), преимущественно мелкопятнистая, необильная, неяркая, у 1/3 обильная и яркая. Умеренное (до 1,0 см) увеличение затылочных ЛУ имело место у большинства пациентов. Одинаково часто пальпировались заднешейные ЛУ величиной до 1,0 см и до 2,0 см, переднешейные ЛУ до 0,5 см и до 1,0 см. Тонзиллярные ЛУ были размером до 2,0 см у половины больных (см. табл. 4.8, 4.9).

Таблица 4.9

Величина лимфатических узлов у больных с типичной и атипичной формами краснухи в периоде разгара в зависимости от места пребывания на лечении (Минакова Ю.В., 2010)

Величина лимфатических узлов	Дети до 7 лет, госпитализированные		Дети старше 7 лет, госпитализированные		Дети до 7 лет, лечившиеся амбулаторно		Дети старше 7 лет, лечившиеся амбулаторно	
	Абс. число детей (n=8)	Проценты	Абс. число детей (n=18)	Проценты	Абс. число детей (n=8)	Проценты	Абс. число детей (n=18)	Проценты
Затылочные								
От 0 до 0,5 см	0	0	3	16,7	1	12,5	4	15,4
От 0,5 до 1,0 см	3	37,5	7	38,9	3	37,5	8	30,8
От 1,0 до 2,0 см	0	0	3	16,7	1	12,5	1	3,8
Заднешейные								
От 0 до 0,5 см	0	0	1	5,6	0	0	5	19,2
От 0,5 до 1,0 см	2	25,0	3	16,7	4	50,0	4	15,4
От 1,0 до 2,0 см	1	12,5	8	44,4	1	12,5	7	26,9
Переднешейные								
От 0 до 0,5 см	1	12,5	3	16,7	3	37,5	5	19,2
От 0,5 до 1,0 см	1	12,5	5	27,8	2	25,0	6	23,1
От 1,0 до 2,0 см	1	12,5	3	16,7	0	0	0	0
Подчелюстные								
От 0 до 0,5 см	25,0	10	55,6	5	62,5	11	42,3	2
От 0,5 до 1,0 см	1	12,5	1	5,6	0	0	0	0
От 1,0 до 2,0 см	0	0	0	0	0	0	0	0
Околоушные								
От 0 до 0,5 см	3	37,5	6	33,3	5	62,5	8	30,8
От 0,5 до 1,0 см	0	0	4	22,2	0	0	3	11,5
От 1,0 до 2,0 см	0	0	0	0	0	0	0	0
Тонзиллярные								
От 0 до 0,5 см	1	12,5	2	11,1	2	25,0	5	19,2
От 0,5 до 1,0 см	1	12,5	5	27,8	2	25,0	4	15,4
От 1,0 до 2,0 см	1	12,5	4	22,2	1	12,5	4	15,4

Таким образом, у детей в возрасте старше 7 лет, больных типичной и атипичной формами краснухи независимо от места терапии регистрировалось существенное увеличение

заднешейных и тонзиллярных ЛУ (до 2,0 см), умеренное – затылочных (до 1,0 см) в сочетании с обильной и часто яркой сыпью. У детей в возрасте до 7 лет этого не наблюдалось (см. табл. 4.8, 4.9).

4.3. Заболеваемость острыми респираторными инфекциями детей, перенесших типичную и атипичные формы краснухи

Для оценки состояния здоровья детей, переболевших краснухой, проведен анализ заболеваемости острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) за 6 месяцев до заражения вирусом краснухи и в течение 6 месяцев после выздоровления.

Кратность ОРЗ за 6 месяцев до заболевания краснухой и спустя 6 месяцев после него у пациентов с типичной и атипичными формами представлена в таблице 4.10. Краснушная инфекция способствовала существенному ($p < 0,05$) увеличению заболеваемости ОРЗ у пациентов в возрасте старше 7 лет, перенесших типичную форму краснухи.

Таблица 4.10

Заболеваемость острыми респираторными инфекциями детей, перенесших типичную и атипичные формы краснухи,

$\bar{X} \pm m$ (Минакова Ю.В., 2010)

Показатель	Больные типичной формой краснухи		Больные атипичной стертой формой краснухи	Больные атипичной бессимптомной формой краснухи	
	До 7 лет (n=8)	Старше 7 лет (n=22)	Старше 7 лет (n=10)	До 7 лет (n=7)	Старше 7 лет (n=13)
Кратность ОРЗ в течение 6 мес. до заболевания краснухой	1,4±0,5	1,6±0,2	1,7±0,3	1,9±0,4	1,5±0,2
Кратность ОРЗ в течение 6 мес. после заболевания краснухой	2,4±0,2	2,3±0,2 $p_1 < 0,05$	1,9±0,2	2,4±0,4	1,7±0,7

Примечание: p_1 – статистически значимые различия между аналогичными показателями детей до и после заболевания краснухой.

4.4. Корреляционная зависимость клинических и лабораторных показателей у больных типичной формой краснухи

Проведен корреляционный анализ клинических симптомов, синдромов и показателей специфического иммунного ответа у пациентов с типичной и атипичной формами краснухи. У детей до 7 лет, больных типичной формой краснухи в разгар болезни обнаружена положительная корреляция между группами заднешейных, переднешейных ЛУ и ИА ($p < 0,05$, рис. 4.13; 4.14).

У пациентов старше 7 лет с типичной формой краснухи значимой корреляционной связи между клиническими симптомами и показателями специфического иммунного ответа не установлено. Однако у них найдена корреляция между содержанием IgG в сыворотке крови и ИА ($p < 0,05$, рис. 4.15).

Какой-либо зависимости между клиническими симптомами, показателями специфического иммунного ответа у больных типичной формой в возрасте до 7 лет не определялось.

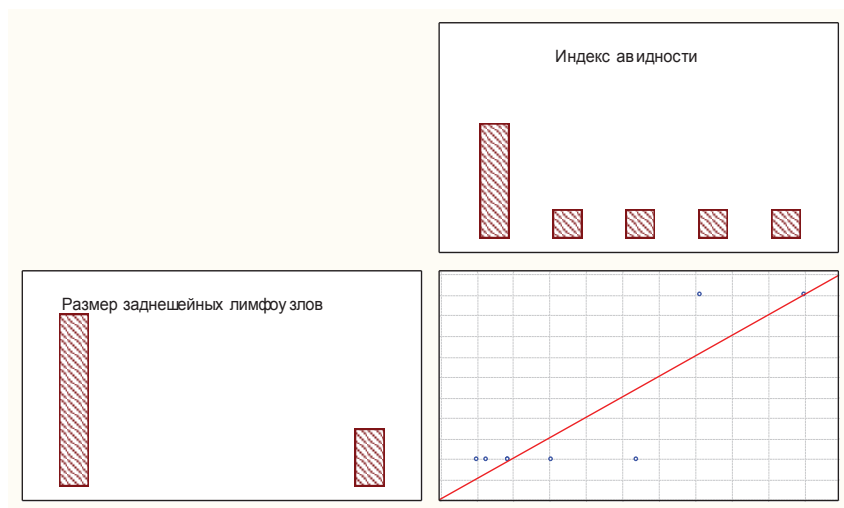


Рис. 4.13. Корреляционная зависимость между размером заднешейных лимфоузлов и индексом avidности у больных в возрасте до 7 лет с типичной формой краснухи в разгар болезни ($R=0,76$; $p < 0,05$) [76]

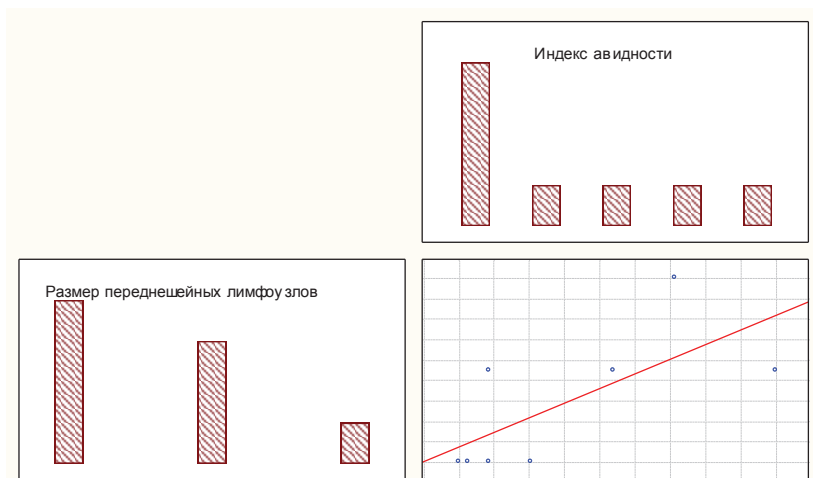


Рис. 4.14. Корреляционная зависимость между размером переднешейных лимфоузлов и индексом avidности у больных в возрасте до 7 лет с типичной формой краснухи в разгар болезни ($R=0,73$; $p<0,05$) [76]

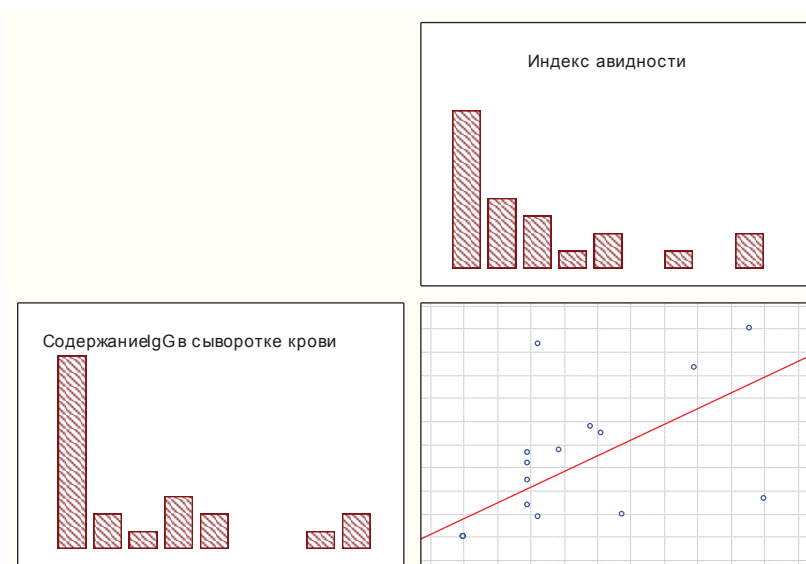


Рис. 4.15. Корреляционная зависимость между содержанием IgG в сыворотке крови и индексом avidности у больных в возрасте старше 7 лет с типичной формой краснухи в разгар болезни ($R=0,85$; $p<0,05$) [76]

4.5. Сравнение показателей специфического иммунного ответа у больных краснухой, проживающих в городской и сельской местностях

В зависимости от места проживания больных краснухой (город или сельская местность) была выдвинута гипотеза о различном реагировании иммунной системы [77]. В первую очередь учитывался факт, что жители города в большей степени подвержены воздействию неблагоприятных факторов среды обитания.

При исследовании специфического иммунного ответа у детей в возрасте до 7 лет с типичной формой краснухи, проживавших в городе и сельской местности, существенных различий показателей не найдено (табл. 4.11), возможно, вследствие малочисленности наблюдений. В возрастной группе старше 7 лет содержание IgM через 1 месяц было существенно выше у сельских жителей по сравнению с городскими. Различий со стороны других показателей в периоды наблюдений не установлено (табл. 4.12). У одного подростка с типичной формой краснухи, проживающего в сельской местности в течение 6 месяцев определялись IgM.

Таблица 4.11

Показатели специфического иммунного ответа у больных типичной формой краснухи в разгаре заболевания и в катамнезе в возрасте до 7 лет, $\bar{X} \pm m$ (Минакова Ю.В., 2010)

Показатель и период наблюдения		Больные типичной формой краснухи		
		Дети, которые проживали в городе (n=6)	Дети, которые проживали в селе (n=2)	p
Концентрация IgM, ед.опт.пл.	Период разгара	0,24±0,11	0,13±0,13	p>0,05
	Через 1 месяц	0,0±0,0	0,0±0,0	p>0,05
Концентрация IgG, ед.опт.пл.	Период разгара	1,75±0,22	1,88±0,56	p>0,05
	Через 1 месяц	1,80±0,13	1,50±0,0	p>0,05
	Через 3 месяца	2,00±0,16	-	-
	Через 6 месяцев	-	-	-
	Через 12 месяцев	2,26±0,0	-	-
	Через 24 месяца	-	-	-

Окончание табл. 4.11

Индекс авидно- сти, %	Период разгара	23,67±6,38	57,80±15,80	p>0,05
	Через 1 месяц	95,88±0,78	100,00±0,0	p>0,05
	Через 3 месяца	97,00±2,00	-	-
	Через 6 месяцев	-	-	-
	Через 12 месяцев	100,0±0,0	-	-
	Через 24 месяца	-	-	-

Примечание: p – статистические значимые различия между аналогичными показателями у жителей сельской местности и городской.

Таблица 4.12

Показатели специфического иммунного ответа у больных типичной формой краснухи в разгаре заболевания и в катамнезе в возрасте старше 7 лет в зависимости от места жительства,

$\bar{X} \pm m$ (Минакова Ю.В., 2010)

Показатель и период наблюдения		Больные типичной формой краснухи		
		Дети, которые проживали в городе (n=16)	Дети, которые проживали в селе (n=6)	p
Концентрация IgM, ед.опт.пл.	Период разгара	0,23±0,05	0,17±0,09	p>0,05
	Через 1 месяц	0,01±0,01	0,18±0,13	p<0,05
Концентрация IgG, ед.опт.пл.	Период разгара	0,69±0,23	1,50±0,58	p>0,05
	Через 1 месяц	2,00±0,24	2,73±0,40	p>0,05
	Через 3 месяца	2,23±0,32	2,35±0,51	p>0,05
	Через 6 месяцев	2,48±0,32	2,47±0,36	p>0,05
	Через 12 месяцев	2,39±0,30	1,44±0,0	p>0,05
	Через 24 месяца	2,96±0,0	-	-
Индекс авидности, %	Период разгара	12,56±3,92	21,28±9,27	p>0,05
	Через 1 месяц	82,73±2,77	81,70±8,19	p>0,05
	Через 3 месяца	82,68±2,24	86,30±8,70	p>0,05
	Через 6 месяцев	80,50±3,32	87,63±5,08	p>0,05
	Через 12 месяцев	85,35±2,29	96,20±0,0	p>0,05
	Через 24 месяца	83,30±0,0	-	-

Примечание: p – статистические значимые различия между аналогичными показателями у жителей сельской местности и городской.

В возрастной группе детей старше 7 лет, больных атипичной стертой формой краснухи, через 6 месяцев концентрация IgG была в 1,7 раза меньше (p<0,05) у жителей села, чем города. В другие периоды наблюдения существенных различий не установлено (табл. 4.13).

Таблица 4.13

Показатели специфического иммунного ответа у больных атипичной стертой формой краснухи в разгаре заболевания и в катаннезе в возрасте старше 7 лет в зависимости от места жительства, $\bar{X} \pm m$ (Минакова Ю.В., 2010)

Показатель и период наблюдения		Больные атипичной стертой формой краснухи		
		Дети, которые проживали в городе (n=7)	Дети, которые проживали в селе (n=3)	p
Концентрация IgM, ед.опт.пл.	Период разгара	0,24±0,18	0,72±0,05	p>0,05
	Через 1 месяц	0,0±0,0	0,09±0,09	p>0,05
Концентрация IgG, ед.опт.пл.	Период разгара	1,41±0,50	1,03±0,40	p>0,05
	Через 1 месяц	2,15±0,30	2,76±0,47	p>0,05
	Через 3 месяца	2,74±0,51	2,07±0,71	p>0,05
	Через 6 месяцев	3,18±0,08	1,85±0,40	p<0,05
	Через 12 месяцев	3,41±0,16	2,44±0,69	p>0,05
	Через 24 месяца	3,15±0,0	1,75±0,0	p>0,05
Индекс avidности, %	Период разгара	39,71±12,39	17,67±1,45	p>0,05
	Через 1 месяц	96,10±1,46	69,73±13,14	p>0,05
	Через 3 месяца	96,18±2,25	75,17±10,57	p>0,05
	Через 6 месяцев	95,00±2,65	84,10±6,53	p>0,05
	Через 12 месяцев	97,50±1,502	79,67±5,54	p>0,05
	Через 24 месяца	99,00±0,0	75,00±0,0	p>0,05

Примечание: p – статистические значимые различия между аналогичными показателями у жителей сельской местности и городской.

При сопоставлении показателей специфического иммунного ответа у детей до 7 лет, больных атипичной бессимптомной формой краснухи, существенных различий по периодам наблюдения в зависимости от места проживания не установлено вследствие ее малочисленности (4 и 3 человека).

В возрастной группе старше 7 лет, больных атипичной бессимптомной формой краснухи в разгар болезни концентрация IgG была существенно ниже у жителей сельской местности по сравнению с горожанами. Аналогичные изменения установлены для ИА через 1 и 12 месяцев от начала заболевания (табл. 4.14).

Таблица 4.14

Показатели специфического иммунного ответа у больных атипичной бессимптомной формой краснухи в разгаре заболевания и в катамнезе в возрасте старше 7 лет в зависимости от места жительства, $\bar{X} \pm m$ (Минакова Ю.В., 2010)

Показатель и период наблюдения		Больные атипичной бессимптомной формой краснухи		
		Дети, которые проживали в городе (n=11)	Дети, которые проживали в селе (n=2)	p
Концентрация IgM, ед.опт.пл.	Период разгара	0,0±0,0	0,0±0,0	p>0,05
	Через 1 месяц	0,0±0,0	0,0±0,0	p>0,05
Концентрация IgG, ед.опт.пл.	Период разгара	1,79±0,19	0,43±0,43	p<0,05
	Через 1 месяц	2,30±0,31	1,67±0,53	p>0,05
	Через 3 месяца	2,89±0,35	2,38±0,0	p>0,05
	Через 6 месяцев	2,82±0,52	1,13±0,0	p>0,05
	Через 12 месяцев	2,94±0,42	1,05±0,0	p>0,05
	Через 24 месяца	2,21±0,01	1,13±0,0	p>0,05
Индекс авидности, %	Период разгара	63,92±7,40	40,00±40,0	p>0,05
	Через 1 месяц	94,03±1,13	83,30±5,10	p<0,05
	Через 3 месяца	93,90±2,08	79,50±0,0	p>0,05
	Через 6 месяцев	93,50±2,53	85,00±0,0	p>0,05
	Через 12 месяцев	94,00±2,02	85,00±0,0	p<0,05
	Через 24 месяца	94,00±6,00	85,00±0,0	p>0,05

Примечание: p – статистические значимые различия между аналогичными показателями у жителей сельской местности и городской.

Таким образом, у жителей села в возрасте старше 7 лет с атипичной бессимптомной формой краснухи имела место низкая концентрация IgG в разгаре болезни, низкий ИА через 1 и 12 месяцев (p<0,05), а у больных атипичной стертой формой – концентрация IgG низкая через 6 месяцев (p<0,05) по сравнению с горожанами. Другие показатели были одинаковыми.

В целом, проведенные комплексные исследования позволили установить, что симптоматика краснухи у детей, больных типичной формой, характеризуется легкой степенью интоксикации и катарального синдрома, лимфаденопатией шейной группы ЛУ

легкой и средней степени выраженности, преимущественно мелкопятнистой, необильной неярко сыпью с локализацией на лице, туловище, верхних конечностях. Возраст способствует большей частоте фебрильной лихорадки. По сравнению с данными А. И. Ольховикова (1992), у наших пациентов часто регистрировались высыпания на груди, животе, редко на спине, поражение глаз в виде склерита, а не конъюнктивита [85].

У больных атипичной стертой формой краснухи проявления заболевания соответствовали описанным ранее в литературе. Однако, частота встречаемости вариантов атипичной формы у наблюдавшихся детей существенно выше, чем сообщалось ранее, за счет использованного комплекса лабораторных методов.

В семейных очагах, организованных коллективах и лечебно-профилактических учреждениях регистрируются типичные, атипичные стертые и бессимптомные формы краснухи. Частота заболеваемости краснухой выше в очагах семейного типа и организованных, чем в госпитальных (хирургический стационар). В семейных очагах устанавливается типичная, преимущественно легкая форма краснухи. В организованных коллективах преобладает атипичная форма краснухи. У детей из организованных коллективов наблюдается типичная форма краснухи с негладким течением, осложнения – присоединение бактериальной флоры (гайморит, фолликулярная ангина). В хирургическом стационаре выявляется типичная легкой и средней степени тяжести краснуха. У больных с ожоговой болезнью имеет место большая частота манифестных форм краснухи, большая степень выраженности клинических симптомов болезни по сравнению с больными другими хирургическими заболеваниями. Регистрируется увеличение ЛУ до 2,0 см: заднешейных, затылочных, переднешейных и тонзиллярных в семейных очагах, хирургическом и инфекционном стационаре. Околоушные и подчелюстные ЛУ остаются неизмененными.

4.6. Осложнения краснухи

4.6.1. Поражение суставов

При приобретенной краснухе наиболее частым осложнением являются поражения суставов. Хотя существует мнение, что

поражение суставов при краснухе является не осложнением, а проявлением заболевания [330].

По данным А. П. Казанцева и Н.И. Поповой (1980), артриты как осложнение краснухи у взрослых больных наблюдаются чаще, чем у детей (у 30,0% мужчин, у 5,0-6,0% женщин) [50]. По данным О.Г. Анджапаридзе и Г.И. Червонского (1975), краснушные артралгии и артриты чаще встречаются у лиц женского пола, как у девочек-подростков, так и у женщин (6,0–15,0%) [2]. По данным J.M. Best (2007), поражения суставов встречаются у 70% женщин постпубертатного возраста, но относительно редки в препубертатном периоде у детей и у мужчин. Во время вспышки краснухи на Бермудских островах весной 1971 г. отмечались поражения суставов у 25,0% заболевших детей в возрасте до 12 лет, у 50,0% больных старше 12 лет и у 80,0% больных старше 30 лет [187].

Чаще всего отмечается следующая локализация воспалительного процесса: пястно-фаланговые и межфаланговые суставы, реже – коленные и локтевые, а также межпозвонковые соединения [2, 377].

Клинически отмечаются боль в перечисленных суставах, их покраснение, припухлость, выпот в суставную полость. Припухлость и болезненность суставов появляются через 1–2 дня после исчезновения сыпи и держатся 5–10 дней. По другим данным, такое осложнение чаще развивается через одну неделю после появления сыпи, держится не более одной недели и затем самопроизвольно исчезает. Есть мнение, что клинические проявления обычно продолжаются 3–4 дня, но могут сохраняться в течение 1 месяца [187]. Иногда обратное развитие затягивается на месяцы [95].

Тяжесть симптомов варьирует от транзиторной тугоподвижности суставов до артрита, который сопровождается болью, отеком и ограничением подвижности. В большинстве случаев артралгия исчезает в течение 1-2 недель без остаточных явлений. Изредка возможны рецидивы. В литературе обсуждается проблема участия вируса краснухи в патогенезе некоторых форм хронического артрита [197, 362, 365]. В частности, существует мнение о том, что осложнения, связанные с поражением суставов при краснухе, не влияют на развитие хронических артритов [176, 187].

В наших наблюдениях в одном из семейных очагов краснухи кроме детей заболела мать ребенка, больного типичной краснухой. Женщине было 36 лет, до 21 года она проживала в Казахстане, с ее слов краснушной инфекцией ранее не болела (амбулаторная карта, отражающая детский период развития утеряна). Через две недели после контакта с больным сыном у нее появилась слабость, вялость, присоединилось повышение температуры тела до 39 °С, мелкопятнистая сыпь, увеличение (до 2 см) и болезненность затылочных и шейных ЛУ. Эти симптомы сохранялись до 6 дня болезни. На 7 день болезни отмечалась артралгия локтевых, коленных и межфаланговых суставов кистей, которая сохранялась до 20 дня болезни. Женщине с учетом клиники и лабораторных данных (определялись IgM, IgG с низким ИА, но при ОТ-ПЦР РНК вируса не обнаружена) был поставлен диагноз: Краснуха типичная, средней степени тяжести, течение гладкое. В отличие от детей, больных краснухой, у пациентки в течение 13 дней сохранялась артралгия трех групп суставов.

4.6.2. Тромбоцитопеническая пурпура

Более редкое осложнение – тромбоцитопеническая пурпура (частота осложнения 1:3000) [187, 356], чаще встречается у детей по сравнению со взрослыми.

Тромбоцитопеническая пурпура появляется через несколько дней и даже недель после краснушного высыпания и исчезает при нормализации количества тромбоцитов. Она характеризуется петехиальной или более крупной геморрагической сыпью на коже, кровотечением из десен, гематурией.

Геморрагические проявления могут быть вторичными тромбоцитопениями или сосудистыми повреждениями. Изредка встречаются желудочно-кишечное, мозговое или внутрипочечное кровоизлияния. Продолжительность таких осложнений составляет от нескольких дней до месяцев, большинство пациентов выздоравливает.

4.6.3. Поражение центральной нервной системы

Наиболее тяжелым проявлением краснухи являются поражения центральной нервной системы. Среди них по основному клиническому синдрому выделяют следующие формы пораже-

ний: менингеальную, менингомиелитическую, энцефалитическую и энцефаломиелитическую [37]. Перечисленные формы протекают обычно тяжело или очень тяжело [8, 121]. Эти поражения ЦНС относятся к группе вторичных вирусных менингитов (менингоэнцефалитов) и могут являться как проявлением манифестной формы самого заболевания, так и его осложнением [61].

Первое описание краснушного энцефалита было сделано в 1881 г. В 1921-1923 гг. появились сообщения о различных синдромах поражения нервной системы при краснухе – энцефалите, энцефаломиелите, восходящем миелите с летальным исходом. В Советском Союзе первое описание краснушного энцефалита относится к 1943 г. В 50-е годы было зарегистрировано более 100 случаев энцефалита при краснухе [171].

Краснушный энцефалит встречается с частотой один случай на 5000-7000 заболеваний краснухой [61, 112]. По данным других авторов, частота энцефалита при краснухе составляет 1 на 4000-13000 случаев [146, 151]. Для краснушного поражения ЦНС характерно вовлечение в процесс мозговых оболочек, так что чаще приходится констатировать менингоэнцефалит.

Отмечено, что менингоэнцефалит развивается преимущественно у лиц среднего возраста. Однако есть сообщения о заболеваниях детей [166, 167, 171]. По данным В.Ф. Учайкина (2003), среди детей, поступивших в стационары с диагнозом энцефалит, доля вызванных вирусом краснухи составляет 16% [145]. Существует мнение, что энцефалиты развиваются у детей всех возрастных групп, но у старших детей преобладают менингиты [95].

Описанный как у детей [165], так и у взрослых, энцефалит возникает на 3-4 сутки высыпания, но может развиваться и на 1-15 день болезни или на 1-12 дней предшествовать появлению сыпи [163, 225].

Возможно развитие краснушного энцефалита без высыпания – диагноз в этих случаях ставится на основании результатов серологического исследования. Иногда появление неврологической симптоматики сопровождается вторичным высыпанием. Связь между тяжестью краснухи и развитием неврологических расстройств не выявлена.

Начало энцефалита при краснухе всегда острое, с высокой лихорадкой, рвотой, генерализованными тонико-клоническими

судорогами, нарушениями глазодвигательной иннервации, быстрой потерей сознания. Для детей младшего возраста характерны судороги и нарушение сознания, а для старших – галлюцинации, бред, делирий. Перечисленные клинические проявления связаны с острым развитием отека и набухания мозга. Быстро присоединяются двигательные нарушения в виде гиперкинезов различного характера, реже центральные парезы, наблюдаются поражения черепных нервов, мозжечковые, дизэнцефальные, бульбарные нарушения, атаксия, гипертермия, центральные расстройства дыхания и сердечно-сосудистой деятельности. Возможно развитие отека головного мозга. Почти у всех больных отчетливо выражен менингеальный синдром. Описаны миелиты и полирадикулоневриты. В отдельных случаях развиваются психотические нарушения, вплоть до картины острого психоза [95, 163].

До настоящего времени иммунопатологические механизмы краснушного энцефалита остаются малоизученными. Несмотря на то, что вирус краснухи обладает определенным нейротропизмом, появляющиеся неврологические осложнения связывают с развитием инфекционно-аллергических механизмов и в меньшей степени с непосредственным воздействием самого вируса на нервную систему [171].

Предполагается, что развитие энцефалита при краснушной инфекции является следствием гипериммунного ответа на антигены вируса. Известно, что иммунопатологические реакции – обязательный компонент любого иммунного ответа, но их сила существенно варьирует – от компенсированных изменений до летальных поражений – в зависимости от свойств антигена и генетически детерминированной реактивности человека [159].

Изменения в ликворе характеризуются повышением давления цереброспинальной жидкости, незначительным лимфоцитарным плеоцитозом при несколько увеличенном уровне глюкозы и белка.

При краснушных энцефалитах больные погибают к исходу третьих суток с момента появления признаков поражения центральной нервной системы. Хотя заболевание протекает остро и заканчивается критическим падением температуры с обратным развитием неврологических симптомов, прогноз поражения центральной нервной системы при краснухе серьезный, поскольку лишь у 30,0% переболевших не наблюдается остаточных измене-

ний со стороны ЦНС. Ю.В. Лобзин с соавт. (2003) приводит данные о высокой летальности краснушного менингоэнцефалита, достигающей 15–20% [61].

В качестве примера приводим клиническое наблюдение краснушного менингоэнцефалита.

Молодой человек, 18 лет, перенес краснуху, осложнившуюся острым менингоэнцефалитом, с явлениями отека головного мозга, судорожным и гипертензионным синдромом, комой (IV ст.). Из анамнеза известно, что больной не состоял в явном контакте с заболевшими краснушной инфекцией, однако, учился в высшем учебном заведении, где были установлены карантинные мероприятия относительно данной инфекции. Заболевание началось 12.01.05 года, с головной боли и чувства рези в глазах, принимал анальгетики, отмечал улучшение состояния. На третьи сутки заболевания повысилась температура до 37,1–37,2 °С, появилась мелкоточечная сыпь на лице. На следующий день сыпь распространилась на все тело, появился зуд на коже, температура повысилась до 38,1 °С. 18.01.05 осмотрен врачом поликлиники, выставлен диагноз: Краснуха?, рекомендована консультация врача-инфекциониста. 19.01.05 состояние ухудшилось – появилась спутанность сознания, бред. Был доставлен в Городскую клиническую инфекционную больницу №8 г. Новокузнецка, но от госпитализации отказался. Однако, 20.01.05 в 01:30 у больного начались судороги тонического характера в мышцах конечностей, которые продолжались в течение 1–2 мин. В экстренном порядке он был доставлен в реанимационное отделение Городской клинической больницы №1. При поступлении: сознание спутанное, бредит. На коже лица, туловища – обильная мелкоточечная сыпь. Неврологический статус: зрачки D=S. Движения глазных яблок – плавающие. Язык со следами прикуса. Гипотония в конечностях S>D. Тонус слева увеличен до II–III степени. Сухожильные рефлексы оживлены, D=S. Ригидность затылочных мышц на III поперечных пальца, положительный симптом Кернига. Выставлен диагноз: менингоэнцефалит неясной этиологии с очагом в левой гемисфе-

ре; правосторонний гемипарез, судорожный синдром. Больной находился в реанимационном отделении с 20 по 27.01.05, где проводилось комплексное обследование. Больному были проведены следующие исследования: люмбальная пункция (данные анализа цереброспинальной жидкости: цитоз-69 клеток, сегментоядерных нейтрофилов 58%, лимфоцитов 42%, белок 0,148 г/л), электроэнцефалография (очаги патологической эпилептической активности не обнаружены), лучевая диагностика поражения головного мозга с использованием ядерно-магнитного резонанса (патологических изменений не найдено). При осмотре глазного дна выявлена дистоническая ангиопатия. Также пациенту были сделаны клинические и биохимические анализы крови и мочи, рентгенограмма грудной клетки, ЭКГ. Методом ИФА были выявлены антитела к вирусу краснухи в крови: IgM в титре 1:800, IgG в титре 1:200 с индексом авидности 14%. В сыворотке крови методом ОТ-ПЦР обнаружена РНК вируса краснухи (генетический материал других инфекционных агентов найден не был). На основании эпидемиологического анамнеза, клинической картины и данных инструментального и лабораторного исследований, был установлен диагноз: острая краснуха, осложненная менингоэнцефалитом. В реанимационном отделении больной получал комплексное лечение: гормональную, противосудорожную, инфузионную, иммунокорригирующую, дегидратационную, антибактериальную терапию, витаминотерапию. Находился на управляемом дыхании с 20–23.01.05. С 23.01.05 отмечена положительная динамика в развитии заболевания, 25.01.05 экстубирован, сознание ясное, сохранялись явления правостороннего гемипареза. Для дальнейшего долечивания был переведен в отделение неврологии, где находился в течение 14 дней. Выписан из стационара в удовлетворительном состоянии, без остаточных проявлений со стороны нервной системы, под наблюдение невролога по месту жительства.

Описанный случай не противоречит данным литературы, из которых следует, что краснушный менингоэнцефалит протекает остро. После критического падения температуры, в большинстве

случаев, наблюдается быстрое обратное развитие симптомов. Неврологические симптомы, несмотря на тяжесть в остром периоде, имеют благоприятный прогноз.

Краснуху в настоящее время относят к нейроинфекциям, способным принимать хроническое течение (краснушный энцефалит). При этом заболевании наблюдается низкий уровень интерлейкинов из-за слабого их синтеза или снижения экспрессии рецепторов к этим медиаторам. В результате подавления секреции, блокады или ослабления чувствительности инфицированных клеток к цитокинам может снизиться экспрессия HLA и других иммуновспомогательных молекул на поверхности зараженных клеток. При краснухе одним из механизмов иммуносупрессии является недостаточность ИЛ-1 и ИЛ-3 [6].

Существуют данные о редкой возможности развития при краснухе синдрома прогрессирующего панэнцефалита [35, 330].

4.6.4. Другие осложнения краснухи

Среди других осложнений описывают развитие после краснухи синдрома Guillain-Barre, гепатита [377], конъюнктивита, болей в яичках или орхита [329, 355].

Интересными представляются сообщения, в которых показана связь между интраокулярным синтезом антител к вирусу краснухи и развитием гетерохромного циклита (увеита) Fuchs, включающего иридоциклит, кератит и атрофию радужной оболочки [338, 353]. У 10-18% пациентов авторы методом РТ-ПЦР выделили РНК вируса краснухи из слезной жидкости. Вирус краснухи в данном случае может быть аллергенным стимулом для активации В-клеток. Данный патологический процесс расценивался как локальный иммунный ответ на инфекцию, причем не только краснушную, но и герпесвирусную (ВПГ, ЦМВ) или вирусную микст-инфекцию.

Существуют данные о развитии кардита после перенесенной краснухи [15, 18]. В настоящее время неревматические кардиты описываются как иммунопатологические феномены, при этом внедрение вируса в клетку имеет значение в патогенезе кардита лишь в сочетании с нарушением иммунитета. Патогенное действие иммунных факторов может быть направлено непосредственно на сократительный аппарат миокарда, сосудистую стенку

или соединительнотканые структуры. У детей нередко все компоненты поражаются одновременно.

Острые кардиты возникают на фоне или вскоре после перенесенной вирусной инфекции. Существенное значение в возникновении кардитов занимает предшествующая сенсibilизация организма (повторные инфекционные заболевания) и/или аллергическая настроенность организма. Клинические проявления миокардита у детей варьируют от бессимптомного или субклинического течения без выраженных кардиальных симптомов до тяжелой острой сердечной недостаточности и внезапной смерти (синдром внезапной смерти детей грудного и более старшего возраста) [15]. Диагностика острого миокардита основывается на динамике клинических симптомов, на основании кардиомегалии, остро или подостро начавшейся и прогрессирующей застойной сердечной недостаточности, выявленных после инфекционного процесса или, когда причина неясна при наличии патологических изменений ЭКГ, Эхо-КГ, повышения кардиоспецифических ферментов.

В наших наблюдениях среди осложнений у детей чаще всего регистрировались синуситы (3 человека) и катаральные отиты (2 человека).

4.7. Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз краснухи проводится со всеми заболеваниями, сопровождающимися наличием сыпи (табл. 4.15)

Наибольшие трудности возникают при дифференцировании краснухи с *корью* и *скарлатиной*. В отношении этих заболеваний чаще всего и допускаются диагностические ошибки. В последние годы, с ростом заболеваемости *псевдотуберкулезом*, нередко приходится проводить дифференциальную диагностику краснухи и с этой инфекцией.

Кроме того, краснуху иногда приходится дифференцировать с инфекционным мононуклеозом, энтеровирусными инфекциями, аллергическими сыпями.

Инфекционный мононуклеоз может сопровождаться появлением пятнистой или пятнисто-папулезной сыпи, напоминающей экзантему при краснухе. Сходство дополняют наблюдающиеся при мононуклеозе симптомы интоксикации и полиаденита. Отличием от краснухи служат кратковременность наличия экзантемы и ее изменчивость с быстрой сменой одних элементов другими. Кроме того, при инфекционном мононуклеозе температурная реакция более выраженная и длительная. Полиаденит также значительнее в основном в виде переднешейного, подчелюстного. Характерным является гепатолиенальный синдром. В анализе крови появляются атипичные мононуклеары.

Энтеровирусные инфекции ЕСНО и Коксаки иногда могут протекать с мелкопятнистой сыпью, напоминающей краснушную. Отличием энтеровирусных инфекций является более острое начало с выраженной лихорадкой и другими симптомами интоксикации (головная боль, рвота, менингеальные явления). Сыпь появляется позже, чем при краснухе, на 3–4-й день болезни, нередко уже на фоне нормальной температуры и улучшения общего состояния. Исчезает сыпь или быстрее, чем при краснухе (через 1–2 дня), или же держится более продолжительное время (5–6-й дней).

Для энтеровирусных инфекций характерен полиморфизм клинических проявлений (в виде герпетической ангины, менингита, увеличения размеров печени, диареи). Учет этого обстоятельства особенно помогает при расшифровке этиологии вспышек в детских коллективах. Различна и сезонность данных заболеваний. Наибольшая заболеваемость краснухой наблюдается в зимне-весенний период, энтеровирусными инфекциями – в летне-весенний.

Аденовирусная инфекция, протекающая иногда с наличием сыпи, может приобретать некоторое сходство с краснухой. В отличие от нее аденовирусная инфекция характеризуется постепенным развитием симптомов, более длительными и выраженными проявлениями интоксикации и особенно катарального воспаления верхних дыхательных путей с обильным экссудативным компонентом. При аденовирусной инфекции наблюдается выраженный полиаденит, иногда гипертрофия миндалин и даже ангины с гнойным выпотом, могут быть пленчатый конъюнктивит,

увеличение размеров печени, диарея. Сыпь в противоположность другим симптомам болезни может быть выражена слабо и держится кратковременно.

Аллергические сыпи также могут вызывать затруднение в диагностике краснухи. Однако они чаще имеют характер пятнисто-папулезных, с примесью уртикарных элементов, характеризуются большой изменчивостью формы и величины, иногда приобретают вид причудливых узоров, могут появляться и исчезать то на одном, то на другом участке тела. Назначение противогистаминных препаратов быстро снимает кожные проявления. В диагностике помогают данные анамнеза о приеме непосредственно перед заболеванием медикаментов или каких-либо пищевых продуктов, к которым наблюдалась повышенная чувствительность и в прошлом. Необходимо также учитывать склонность больного к аллергическим реакциям.

Инфекцию, вызванную *парвовирусом В19*, часто невозможно отличить клинически от краснухи, поскольку лихорадка, экзантема и суставные симптомы появляются при обеих инфекциях [183]. Парвовирус В19 не является тератогенным, но его присутствие связывается с высоким уровнем выкидышей, особенно во втором триместре беременности, и реже, с водянкой плода. Кроме того, краснуха и парвовирус В19 могут циркулировать совместно.

Человеческий *вирус герпеса 6 типа* может также вызывать сыпь и лихорадку у детей, которые нуждаются в дифференциальной диагностике.

Во многих случаях тропические *альфавирусы и флавивирусы* могут вызывать краснухоподобные заболевания. Лихорадка Денге (флавивирус) является наиболее широко распространенной в мире арбовирусной инфекцией, и его распространение увеличивается [181].

В тропических странах необходимо проводить дифференциальную диагностику с лихорадками, сопровождающимися экзантемой: лихорадка Западного Нила, Chikungunya, Росс Ривер и Sindbis. Не следует забывать и о стрептококковой инфекции.

Распознавание типичных случаев краснухи во время эпидемической вспышки в коллективе не представляет трудностей. Диагноз спорадических случаев, особенно при атипичном тече-

нии, довольно сложен. Учитывая наличие различных вариантов краснушной инфекции и ее большое сходство с рядом заболеваний, особенно с корью, для точной диагностики, наряду с тщательным клиническим дифференцированием, необходимо шире использовать специфические методы лабораторной диагностики в виде РТГА с краснушным и коревым антигенами, ИФА, ПЦР. Кроме этого, в диагностике помогает характерная картина периферической крови (лейкопения, относительный лимфоцитоз, увеличение числа плазматических клеток).

Таблица 4.15
Основные дифференциально-диагностические признаки краснухи и сходных заболеваний

Признаки	Краснуха	Корь	Скарлатина	Инфекционный мононуклеоз	Энтеровирусная инфекция	Аллергическая сыпь
Начало болезни и начальные симптомы	Малозаметное, с появления сыпи	Постепенное, с катаральных явлений, интоксикации	Острое с повышением температуры, боли в горле, рвоты, появления сыпи	Острое, с повышением температуры, увеличения лимфатических узлов, печени, селезенки	Острое, с повышением температуры, головной болью, рвотой	Острое, с появлением сыпи
Время появления сыпи	1-й день болезни, реже – 2-й	3-4-й день болезни	1-2 день болезни	2-5-й день болезни	3-5-й день болезни, редко 1-2-й день	Первые часы болезни
Характеристика сыпи	Мелкая и среднепятнистая, с однократным временным высыпанием, без пигментации, с преимуществом локализованной локализацией на разгибательных поверхностях	Средняя и крупная, пятнисто-папулезная, с этапным распространением и пигментацией	Мелкоточечная с преимущественной локализацией на сгибательных поверхностях	Полиморфная, без излюбленной локализации, эфемерная	Пятнистая, пятнисто-папулезная, часто высыпает уже на фоне угасания симптомов	Пятнисто-папулезная, с уртикарными элементами, с изменчивостью размеров и форм

Окончание табл. 4.15

Катаральные явления	Непостоянные, слабые, кратковременные	Отчетливые, усиливающиеся, максимумно выражены на 1-2-й день высыпания	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют или слабо выражены	Отсутствуют
Слизистые оболочки рта	Чистые, редко единичные элементы мелкопятнистой энантемы	Гиперемизированы, энантема, пятна Филатова-Коплика	Чистые	Чистые	Чистые	Чистые
Зев	Чистый или слабо гиперемизирован	Гиперемизирован	Гиперемия яркая, отграниченная	Гиперемия разлитая, увеличение миндалин с налетами в лакунах	Слабо гиперемизирован, иногда герпетические высыпания	Чистый
Реакция лимфатических узлов	Увеличение затылочных изаднейших	Микрополиаденит	Переднейший лимфаденит	Увеличение преимущественно шейных лимфоузлов	Умеренное увеличение шейной группы лимфоузлов	Полиаденит
Интоксикация	Отсутствует или слабо выражена, кратковременна	Значительная, в течение 5-7 дней	Соответствует форме болезни, в течение 2-3 дней	Умеренная, длительная	Умеренная или значительная, не длительная	Слабая, при синдроме Лайела – значительная

4.8. Патологическая анатомия и патогенез краснухи

Мы не располагаем собственными наблюдениями летальных исходов приобретенной краснухи. Литературные данные о патологоанатомических изменениях при краснухе носят разрозненный характер и малочисленны.

Летальных исходов при типичном течении заболевания практически не бывает, поэтому патологическая анатомия краснухи мало известна, особенно это относится к первичному очагу инфекции. Однозначной оценки летальности при краснухе не существует. Смертельные исходы у детей младшего возраста возможны при наличии сопутствующих заболеваний, либо развитии менингоэнцефалита. В литературе приводятся данные о том, что летальность при осложнениях в прежние годы была высокой – до 20–25% [37, 61]. В имеющихся единичных патоморфологических наблюдениях в легких обнаруживали умеренно выраженные воспалительные изменения со слушиванием альвеолоцитов, подвергшихся гигантоклеточному метаморфозу [161].

При краснушных энцефалитах отмечается отек ткани мозга, точечные кровоизлияния и периваскулярная лимфоплазмочитарная инфильтрация. В.А. Цинзерлинг и соавт. (1987) описывают патоморфологическую картину краснушного энцефалита в виде умеренного васкулита с выраженными нарушениями гемодинамики, проявляющихся в виде периваскулярного и перицеллюлярного отека [160]. Воспалительно-инфильтративный процесс носит рассеянный или очаговый характер [171]. Возможно появление перивенозной демиелинизации. Таким образом, первичным при краснухе является поражение сосудов. Вторичными по отношению к сосудистым нарушениям становятся периваскулярный и перицеллюлярный отек, набухание и дистрофические изменения нервных клеток [161].

Известно, что вирус краснухи при естественной инфекции проникает в организм через слизистые оболочки дыхательных путей, хотя в эксперименте на добровольцах удавалось вызвать заболевание при интрадермальном введении вируса [112].

Проникший в организм человека вирус сначала инфицирует эпителиальные клетки верхних дыхательных путей посредством рецептор-медиаторного эндоцитоза [181, 377]. Затем он распространяется и реплицируется в лимфоидной ткани носоглотки и верхних дыхательных путей, после чего вирусемия приводит к генерализованной инфекции, вовлекая многие органы, включая плаценту [181].

Вирусемия и распространение вируса, ассоциированного с лимфоцитами, продолжается в течение 5–7 суток после заражения [178]. Гематогенно вирус разносится по всему организму, он обладает дерматотропными свойствами, вызывает изменения лимфатических узлов, которые увеличиваются уже в конце инкубационного периода.

Таким образом, главными мишенями инфекции являются органы лимфатической системы, кожа, слизистые оболочки респираторного и урогенитального тракта, синовиальная ткань суставов, иногда – периваскулярная ткань в головном мозге, а при беременности – плацента [126].

Вирус краснухи адсорбируется на клетках, имеющих соответствующие рецепторы (эндотелий слизистых оболочек и капилляров кожи). Вирус, связанный с рецептором на поверхности клетки, распознают сенсibilизированные лимфоциты, клетки-киллеры. В результате комплекс антиген-рецептор разрушается, что ведет к повреждению мембраны клетки. Этот процесс сопровождается выходом вирусных частиц, которые реплицируются в клетке, а также высвобождением биологически активных веществ типа гистамина и серотонина [93].

В главе, посвященной лабораторной диагностике краснухи, мы рассматривали процессы, при которых инфицирование вирусом краснухи приводит к образованию специфических антител. В процессе заболевания образуются вируснейтрализующие, тормозящие агрегглютинацию и комплиментсвязывающие антитела. Вирусемия заканчивается благодаря запуску различных клеточных иммунных защитных реакций и появлению гуморальных антител в сыворотке и носоглотке, приводящих к нейтрализации вируса путем образования иммунных комплексов и их дальнейшей элиминации.

В целом, иммунные реакции при развитии краснушной инфекции являются проявлением физиологической реактивности организма больного. Известно, что иммуногенная реактивность пациентов связана с особенностями деятельности иммунной системы и отражает реагирование на антигенные воздействия [110]. Факторы, изменяющие индивидуальную реактивность, трансформируют естественно протекающие иммунные реакции, делая их повреждающими или имеющими как отрицательное, так и положительное значение.

Среди разнообразных нарушений деятельности иммунной системы, приводящих к изменению реакции организма на антигенные стимулы, которые можно рассматривать как типовые формы нарушений, при заболевании краснухой можно выделить следующие.

Во-первых, возможно развитие иммунной толерантности, при этом иммунная система утрачивает способность реагировать на антиген выработкой специфических антител и иммунных лимфоцитов.

Во-вторых, не исключено заболевание краснухой пациентов с иммунными дефицитами. В этом случае иммунная система не обладает способностью реагировать на краснушный антиген или утрачивает данную способность.

И, в-третьих, иммунная система может бурно реагировать на антиген образованием антител и иммунных лимфоцитов, что свойственно аллергии.

Сегодня считается общепринятым, что в развитии атопии существенное значение могут иметь вирусные инфекции. В частности, вирусы Эпштейн-Барр, краснухи и цитомегаловирус рассматриваются как агенты, предрасполагающие к атопии [193]. Они снижают активность Т-супрессоров у лиц с атопией в отличие от здоровых людей. У детей с атопией антитела к данным патогенам накапливаются в высоких титрах, хотя в отношении других вирусов такой закономерности не наблюдается.

Следует отметить и такую особенность вируса краснухи, как возможность развития аутоиммунных процессов после перенесенного заболевания. Вирус краснухи оказывает на иммунную систему достаточно сильное воздействие, что позволяет его рассматривать как триггерный фактор при развитии аутоиммунных заболеваний [244, 256].

Анализируя полученные нами результаты, необходимо учитывать динамичные взаимоотношения вируса, инфицированных клеток и системы иммунитета, имеющие широкие адаптационные возможности. Не исключено влияние вируса краснухи на иммунный ответ в виде иммуносупрессорных реакций или развитие инфекции на фоне проводимой медикаментозной терапии сопутствующих острых или хронических заболеваний у пациентов [7].

Условия Западной Сибири можно рассматривать как экологически неблагоприятные, поскольку население проживает в крупных промышленно развитых городах. Дисбаланс иммунного ответа у населения, проживающего в экологически неблагоприятных районах, вполне закономерен [43].

Иммунологические изменения при краснушной инфекции складываются из двух основных компонентов: 1) воздействия самого вируса на иммунокомпетентные клетки; 2) специфической реакции больного на вирусный антиген [151]. Полноценность иммунного ответа определяется зрелостью и сбалансированностью регулирующих систем организма, возрастом и состоянием здоровья пациента на момент заболевания. В этой связи обнаружение пациентов с персистенцией РНК вируса краснухи имеет важное значение для выявления резервуара вируса в популяции, а также является показателем определенной иммуносупрессии. В то же время известно, что в первые дни экзантемы серологическая диагностика дает положительный результат только в 50,0% случаев [372].

Таким образом, рассматривая иммунологическую реактивность организма при заболевании краснухой как частный вариант способности организма дифференцированно отвечать на воздействие факторов внешней среды, предполагается, что данный процесс определяет особенности течения и исходы болезни. Отклонения реактивности, проявляющиеся изменением ее характера и выраженности при краснушной инфекции, служат отражением воздействия многих экзогенных и эндогенных факторов.

В целом, патогенез приобретенной краснухи может быть представлен в виде следующей схемы (рис. 4.16).

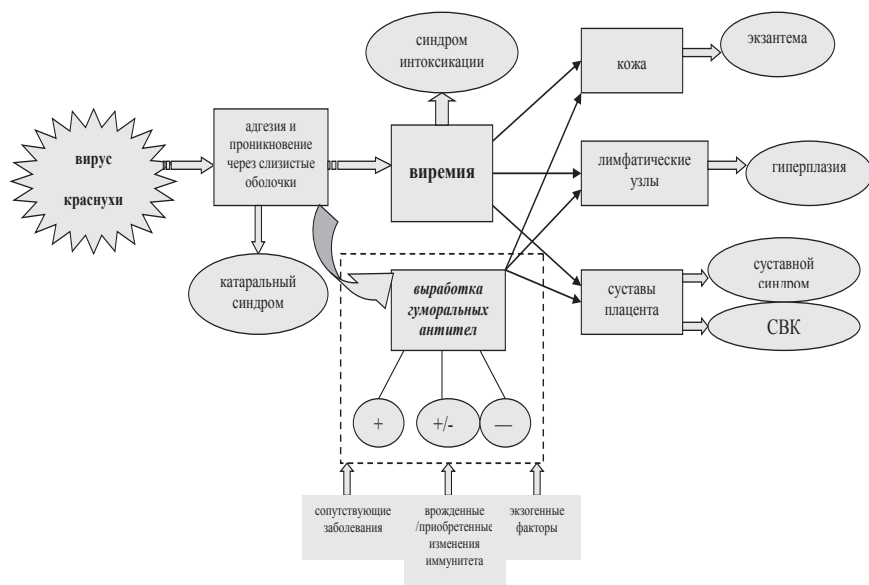


Рис. 4.16. Патогенез приобретенной краснухи

4.9 Лечение краснухи

В настоящее время существует несколько способов контроля вирусных инфекций [111].

Неспецифический тип контроля обеспечивается препаратами неспецифического действия (интерфероны, их индукторы и иммуностропные препараты) и является наиболее эффективным, его противовирусный спектр широкий, но длительность действия короткая.

Специфический тип контроля обеспечивается вакцинацией, его эффективность и длительность эффекта высокая, но спектр узкий.

Химический тип контроля реализуется химиопрепаратами, его активность узкая, а длительность высокая.

У подавляющего числа детей и взрослых, заболевших краснухой, манифестные формы не имеют тяжелого течения, поэтому госпитализация в стационар не требуется. Больные неосложнен-

ной краснухой лечатся в домашних условиях. В связи с этим противовирусные препараты, как правило, не применяются. Для назначения антибиотиков показаний нет.

Больные краснухой должны соблюдать постельный режим в течение всего периода клинических проявлений, а затем – полупостельный режим в течение 3–7 дней [145]. Назначают симптоматическое лечение. Рекомендуются обильное питье, пища, обогащенная витаминами.

Больной краснухой подлежит изоляции на 7 дней с момента высыпания [89]. Контактные дети разобщению не подлежат.

В настоящее время для лечения вирусных инфекций используют противовирусные препараты – вещества, обладающие антивирусной активностью [40].

У больных краснухой патогенетическими лекарственными средствами являются препараты неспецифического действия: интерфероны, их индукторы и иммуностропные препараты. Применение этих лекарственных веществ наиболее оправдано в группах часто и длительно болеющих детей.

Интерфероны относятся к цитокинам, представлены семейством белков, обладающих антивирусной, иммуномоделирующей, противоопухолевой активностью. Это позволяет относить интерфероны к факторам естественного иммунитета, полифункциональным биорегуляторам широкого спектра и гомеостатическим агентам.

Индукторы интерферона – это группа высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений, способных активировать систему интерферона, стимулируя в клетках организма синтез эндогенных интерферонов. При этом образуется смесь интерферонов ($\alpha/\beta/\gamma$), которые обладают противовирусным действием, регулирующих синтез цитокинов.

Термином «иммуномодуляторы» обозначают группу лекарственных средств, которые при приеме в терапевтических дозах восстанавливают функцию иммунной системы. Основным критерием для назначения иммуностропных препаратов, мишенью которых являются фагоцитирующие клетки, является клиническая картина заболевания, проявляющаяся инфекционным процессом, трудно поддающимся адекватному противoinфекционному лечению.

Симптоматическое лечение, в первую очередь, включает применение жаропонижающих средств. В педиатрической практике необходимо придерживаться рекомендаций ВОЗ «Лечение лихорадки при острых респираторных инфекциях у детей» (1993).

В выборе лекарств для детей важно ориентироваться на препараты с наименьшим риском возникновения побочных эффектов. В настоящее время антипиретические препараты назначают в тех случаях, когда аксиллярная (измеренная в подмышечной области) температура у ребенка превышает $38,5^{\circ}\text{C}$. Парацетамол и парацетамолсодержащие препараты являются средством выбора для симптоматического лечения лихорадки у детей.

Механизм действия жаропонижающих средств обусловлен их влиянием на синтез простагландинов, которые увеличивая концентрацию цАМФ в гипоталамусе, способствуют повышенному поступлению кальция в клетки и их активации. В результате действия простагландинов усиливается теплопродукция и снижается теплоотдача за счет стимуляции сосудодвигательного центра и сужения периферических сосудов. Действие антипиретиков приводит к уменьшению теплопродукции и увеличению теплоотдачи, они также оказывают ингибирующее влияние на синтез эндогенных пирогенов в полиморфноядерных лейкоцитах, моноцитах и ретикулоцитах.

У большинства детей субфебрильная лихорадка не вызывает нарушения общего состояния. В связи с этим, учитывая физиологическую роль лихорадки, не всегда целесообразно добиваться полной нормализации температуры. Поэтому, если ребенок остается активным, то назначение и прием жаропонижающих препаратов будет преждевременным. Врачу следует наблюдать за течением заболевания, а не проводить антипиретическую терапию, только для уменьшения тревоги родителей. Существуют определенные показания для снижения температуры при достижении ее показателей 38°C у детей, это – хронические заболевания легких, сердца, нервной системы, судорожные состояния в анамнезе, возраст младше 2 месяцев.

Парацетамол действует также эффективно, как и нестероидные противовоспалительные средства, такие как ацетилсалициловая кислота и ибупрофен, однако он не вызывает повреждения

слизистой оболочки желудка и других побочных эффектов. Родители должны всегда строго следовать инструкции по применению препарата. Разовая доза парацетамола составляет у детей 10–15 мг/кг, суточная – до 60 мг/кг. Прием препарата можно повторять до 4 раз в сутки, без риска возникновения побочных эффектов. Действие парацетамола наступает через 30–60 минут и продолжается в среднем 4 часа.

Метаболизм парацетамола зависит от возраста ребенка. У новорожденных преобладает образование парных эфиров с серной кислотой (сульфатов). Образовавшиеся метаболиты и парацетамол у новорожденных детей выводятся почками медленнее, чем у взрослых. При повторном и неконтролируемом введении препарата в неонатальном периоде может наблюдаться его кумуляция.

У взрослых парацетамол метаболизируется в сульфат или глюкуронид, небольшие количества выводятся в неизменном виде, а 4% препарата под влиянием цитохрома р450 и глутатиона превращаются в конъюгат меркаптуровой кислоты, которая является гетатотоксическим веществом. У детей в возрасте до 12 лет в результате незрелости цитохрома р450 и преобладания сульфатного пути метаболизма не происходит образования токсических веществ. В случае передозировки парацетамола необходимо провести промывание желудка и назначить специфический антидот – N-ацетилцистеин.

Ибупрофен может быть антипиретиком второго ряда для контроля лихорадки у детей и применяться в случае непереносимости или ограниченной эффективности парацетамола. Ибупрофен применяется у детей в дозе от 5 мг/кг до 20 мг/кг/сут, начинает действовать в течение 30–60 мин с пиком эффективности через 2–3 часа.

В педиатрической практике необходимо ограничивать применение ацетилсалициловой кислоты (аспирина) и метамизола (анальгина). Аспирин может вызывать развитие синдрома Рея, летальность при котором превышает 50%, а анальгин – анафилактический шок и агранулоцитоз с летальным исходом [29]. Президиум Фармакологического Государственного Комитета РФ (25.03.1999 г., протокол №2) внес дополнение в инструкцию по применению ацетилсалициловой кислоты в раздел противопока-

зания: острые вирусные инфекции у детей до 15 лет. С 26.10.2000 г (протокол №12) отпуск препаратов, содержащих метамизол, детям до 18 лет производится только по рецептам; сам прием не должен продолжаться более 3 дней.

При возникновении менингоэнцефалита требуется срочная госпитализация больного в специализированный стационар. В условиях стационара проводят комплексное лечение, включающее противосудорожные, дезинтоксикационные, дегидратационные, противовоспалительные и гормональные средства.

Этиотропная терапия проводится препаратами рекомбинантного интерферона (виферон в свечах, лейкоинтерферон, интрон А, роферон-А, реинтерферон-липид и др.). Показанием к назначению их являются формы постнатальной краснухи, протекающие с поражением ЦНС, а также все случаи врожденной краснухи с признаками активно текущей инфекции, с наличием в сыворотке крови противокраснушных IgM. Дозы препаратов рекомбинантного интерферона и продолжительность курса лечения регламентируются тяжестью процесса и динамикой восстановления утраченных функций [124, 146].

Контроль за эффективностью лечения осуществляется по динамике исчезновения клинических симптомов и результатам серологического исследования. Исчезновение из крови противокраснушных IgM указывает на завершенность активной инфекции. У больных врожденной краснухой вслед за исчезновением IgM возможно повторное их обнаружение, вследствие реактивации инфекции. Такие больные должны быть повторно госпитализированы и пролечены препаратами рекомбинантного интерферона или стимуляторами интерфероногенеза.

Реабилитация реконвалесцентов осложненной краснухи и лечение пороков развития должны проводиться в условиях специализированного стационара [146].

4.10. Профилактика краснухи

Снижение числа людей, восприимчивых к краснухе, возможно путем проведения вакцинопрофилактики [17, 148, 149, 170, 207].

Полная элиминация вируса краснухи из человеческой популяции возможна при сочетании двукратной схемы вакцинации детей в возрасте 12–16 месяцев и 6 лет с вакцинацией против краснухи девушек-подростков, ранее (не менее 6 месяцев назад) получивших лишь одну дозу вакцины, и женщин детородного возраста [58].

Повышенная заболеваемость в той или иной возрастной группе детей свидетельствует о недостаточной их защищенности от инфекции, а также о недостаточной иммунологической эффективности вакцины и нарушениях при проведении вакцинопрофилактики на местах [169]. Состояние иммунитета населения к краснухе, во-первых, оценивается по уровню охвата вакцинацией и ревакцинацией живой краснушной вакциной детей в декретированном возрасте, во-вторых, по результатам выборочного серологического обследования привитых в индикаторных группах населения. Поскольку эффективность вакцинопрофилактики определяется прежде всего охватом детей прививками, необходим строгий учет числа одно- и двукратно привитых. Критерием эпидемиологического благополучия при краснухе является выявление среди обследуемых групп населения в среднем не более 7% лиц, «серонегативных» к вирусу краснухи.

К индикаторным группам относятся привитые дети 3–4 лет (детские сады и комбинаты), 9–10 лет (школьники 3–4 классов), 15–17 лет (учащиеся школ, средних специальных учебных заведений) и 23–25 лет (доноры, студенты последних курсов высших учебных заведений).

Для обеспечения популяционного иммунитета к краснухе, достаточного для предупреждения распространения инфекции среди населения, охват прививками населения на территории муниципального образования должен составлять:

- вакцинацией и ревакцинацией против краснухи детей в декретированных возрастах – не менее 95%;
- вакцинацией против краснухи женщин в возрасте 18–25 лет – не менее 90%.

В целях максимального охвата прививками против краснухи населения в Российской Федерации проводится работа по выявлению лиц, не болевших и не привитых против этих инфекций, среди труднодоступных слоев населения (мигрантов, беженцев,

вынужденных переселенцев, кочующих групп населения) и их иммунизации в соответствии с национальным календарем профилактических прививок [119].

Важным аспектом эпидемиологического надзора за краснухой является объективная оценка эффективности вакцинации, которая возможна только при проведении серомониторинга. Серологическое обследование дает наиболее точную информацию о состоянии противокраснушного иммунитета в популяции [106]. Первостепенное значение имеют результаты серологического обследования двух возрастных групп – 9–10 и 15–17 лет, по которым судят об эффективности проводимой иммунизации. Критерием защищенности от краснухи является определение в сыворотке крови обследуемых специфических антител в титре не менее 25 МЕ/мл.

Проблема формирования поствакцинального и постинфекционного иммунитета к краснухе сохраняет свою актуальность до настоящего времени [106, 125, 149]. До сих пор остается нерешенным вопрос о повторной иммунизации против краснухи при низких значениях специфических антител к этой инфекции [148]. Установлено, что лица с минимальным уровнем защиты имеют высокий риск повторной инфекции, частота которой может составлять 14,0–18,0% [54]. Все выявленные «серонегативные», в т. ч. ревакцинированные, подлежат прививке, которая регистрируется в соответствующей прививочной документации (ф. № 63), равно как и результаты серологического обследования.

Противокраснушные вакцины начали лицензироваться с 1969 г. и проводимые в развитых странах программы вакцинации позволили значительно снизить заболеваемость краснухой.

Три вакцины против краснухи были созданы в Соединенных Штатах в 1969 г.: HPV-77: DE-5 (эмбрион утки), HPV-77: DK-12 (почка собаки), и GMK-3: RK53 Cendevax (почка кролика). HPV-77: DK-12 была позже запрещена, потому что появилось большое количество жалоб после проведения прививки этим штаммом. В 1979 г. лицензировался штамм RA 27/3 (человеческий диплоидный фибробласт) (MERUVAX-II, Merck), и все другие штаммы перестали использоваться. RA 27/3: вакцинный живой аттенуированный вирус. Он был изолирован в 1965 г. в Институте Wistar от зараженного краснухой абортированного эмбриона. Вирус был

аттенуирован 25–30 пассажами в культуре ткани человеческих диплоидных фибробластов. Вакцинный материал не содержит белков яиц птиц [205].

Вакцина против краснухи доступна с 1970 г. и является весьма эффективной. Многие европейские страны проводят вакцинацию против краснухи с 80-х годов XX века [233]. Китай начал плановую вакцинацию против краснухи только в 2007 г. [401].

По данным ВОЗ, более 95% людей, прошедших вакцинацию одной дозой, имеют защиту от клинических краснухи и виремии, по крайней мере, 15 лет [113]. Последующие исследования показали, что одна доза вакцины дает долгосрочную защиту на протяжении всей жизни [334]. В странах с высоким уровнем охвата вакцинацией, заболеваемость краснухой снизилась значительно, что указывает на возможность ликвидации заболевания.

С учетом международного опыта борьбы с краснухой с 1997 г. двукратная иммунизация против этой инфекции входит в Национальный календарь прививок Российской Федерации. В настоящее время согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. N 125н первая вакцинация против краснухи проводится в 12 месяцев, ревакцинация в 6 лет. Иммунизация против краснухи проводится детям от 1 до 17 лет, не болевшим, не привитым или привитым однократно против краснухи, а также девушкам от 18 до 25 лет, не болевшим и не привитым ранее. Эффективность иммунизации против краснухи будет достаточной при охвате прививками 80% населения. В связи с отсутствием отечественной вакцины для профилактики краснухи показатели охвата прививками в первые годы внедрения вакцинации были низкими, а плановая иммунизация детей была затруднена и полностью зависела от объема закупок импортных вакцин за счет средств Федерального бюджета [149,172]. В 1999–2000 гг. охват вакцинацией детей в возрасте 24 месяца составил 9,9–16,6%, в 2006 г. этот показатель достиг 98% [48].

Дополнительные мероприятия по иммунизации должны быть направлены на группы населения, которые имеют недостаточный уровень иммунитета для прерывания эндемичной краснухи. К ним относятся учащиеся школ и студенты, в том числе призывники и работники медицинских учреждений. Уязвимые группы населения должны быть определены путем оценки суще-

ствующих эпидемиологических данных о краснухе, по оценке анамнеза вакцинации, а в некоторых случаях, с помощью серологических исследований.

Иммунизация против краснухи преследует основной целью профилактику заболевания у беременных женщин, которое создает угрозу инфицирования плода и рождения ребенка с СВК. Всемирной организацией здравоохранения заявлено, что врожденную краснушную инфекцию можно предотвратить с помощью комбинированной вакцины против кори и краснухи в обычной двукратной вакцинации в рамках программы иммунизации, но необходимо достижение и поддержание высокого уровня охвата прививками восприимчивого населения, включая женщин детородного возраста [395].

В России зарегистрированы следующие вакцины:

- 1) Meruvax 2 – против краснухи;
- 2) Biovax 2 – против краснухи и паротита;
- 3) MMR – против краснухи, паротита и кори (фирма Merk Sharp Dohme, США);
- 4) Rudivax – против краснухи (фирма Aventis Paster, Франция);
- 5) Priorix – против краснухи, кори и паротита (фирма Glaxo Smith Kline, Великобритания).

Для активной профилактики краснухи применяют аттенуированный прививочный вирус краснухи (RA27/3), который входит в состав MMR – вакцины против кори, эпидемического паротита и краснухи, предназначенной для иммунизации детей с 12-месячного возраста. Моновакцины («Рудивакс») используются для селективной иммунизации девочек в возрасте 13 лет и женщин групп риска, не болевших краснухой.

Ответ на вакцинацию с использованием вируса краснухи RA 27/3 подобен ответу на инфекцию, но уровень антител ниже. Эффективность вакцинации составляет 85–95%.

Вакцинация краснухи обычно хорошо переносится, хотя может встречаться некоторое увеличение лимфатических узлов, возможно появление неспецифических симптомов и сыпи на 10–30-й дни после прививки. Неспецифические симптомы интоксикации обычно появляются приблизительно у 60% женщин постпубертатного возраста, но редко бывают у детей.

Данные изменения обычно сохраняются в течение менее 7 дней и не

приводят к хроническим повреждениям суставов. При вторичной вакцинации признаки заболевания встречаются крайне редко.

Приблизительно 95% вакцин вызывает иммунный ответ. Антитела в сыворотке начинают обнаруживаться на 10-28-й дни после прививки, но их появление может иногда отсрочиваться до 8-й недели. Поэтому подтверждение сероконверсии (обнаружение специфических IgG) желательно провести через 8 недель после вакцинации. Иммуноглобулины класса М у 70% вакцинированных появляются между 3 и 8-й неделями после прививки и могут сохраняться в течение нескольких лет [319]. Вакцинация не будет эффективной во время параллельной инфекции, при присутствии пассивно приобретенных антител, полученных от матери, или при переливании крови или введении иммуноглобулина. После вакцинации специфические IgG сохраняются более 20 лет. Вирус вакцины выделяется из носоглоточных смывов с 6 по 29-й дни после вакцинации, однако при этом вакцинируемый не считается заразным для других людей [190].

У женщин, планирующих беременность, необходимо определять наличие специфических иммуноглобулинов. В частности, это обуславливается тем, что реинфекция чаще возникает после вакцинации, чем после заболевания краснухой [386].

Беременность является абсолютным противопоказанием для введения вакцин против краснухи, поскольку в этом случае используют живую вакцину и возможен тератогенный эффект [246]. Однако до настоящего времени случаев врожденной краснухи с аномалиями развития органов, связанных с вакцинацией, в научной литературе не описано. Мы имеем опыт наблюдения в течение 15 лет девочки, мать которой была вакцинирована против краснухи на 6-й неделе беременности. Ребенок растет и развивается нормально, аномалий развития не выявлено.

Следует предупреждать молодых женщин при вакцинации о нежелательной беременности в течение 3 месяцев после вакцинации. Хотя в США, Великобритании и Канаде этот срок определен в 1 месяц, а во Франции – 2 месяца. Серонегативных женщин рекомендуют прививать сразу после родов, несмотря на то, что вакцинный вирус определяется в грудном молоке и может передаваться ребенку [190], хотя это положение до сих пор носит дискуссионный характер.

Другими противопоказаниями к вакцинации являются лихорадочные заболевания, первичные и выраженные вторичные иммунодефициты, злокачественные опухоли, гиперчувствительность к аминогликозидам, необычная реакция на первичную вакцинацию. Вакцинировать можно больных ВИЧ-инфекцией, которые не имеют иммунодепрессии [205, 206]. Для вакцины MMR дополнительным противопоказанием является аллергия к куриным яйцам. Вакцинация против краснухи не должна проводиться в течение 3 месяцев после введения иммуноглобулина или переливания препаратов крови, так как находящиеся в них антитела могут нейтрализовать вирус вакцины и препятствовать формированию иммунитета [146].

Вакцинация против краснухи способствует развитию продолжительного иммунитета. Несмотря на успехи программ вакцинации, в настоящее время показан значительно меньший уровень выработки антител при вакцинации, чем при перенесенной инфекции [210], что увеличивает риск реинфекции при вакцинации [230]. Таким образом, возможна и реинфекция, и инфицирование после вакцинации. В этих случаях краснуха течет, чаще всего, бессимптомно и выявляется по подъему титров антител после контакта с больным, что документируется при помощи ИФА. Такие случаи более часто встречаются у лиц с поствакцинальным иммунитетом. Системы эпидемиологического надзора за побочными реакциями после иммунизации должны обнаруживать, мониторировать и реагировать на предполагаемые случаи поствакцинальных осложнений своевременно.

В целях оценки состояния популяционного иммунитета к краснухе проводятся исследования напряженности иммунитета у привитых лиц. Выявленные по результатам серологического мониторинга неиммунные к краснухе лица подлежат иммунизации [119].

В рамках реализации программы элиминации краснухи предусматривается подготовка медицинских работников по вопросам диагностики, эпидемиологии и профилактики краснухи, а также санитарное просвещение населения, включающее доведение до населения подробной информации о краснухе, основных клинических симптомах данного заболевания и мерах профилактики с использованием средств массовой информации, листовок, плакатов, проведением бесед в коллективах и очагах заболевания.

Глава 5.

ВРОЖДЕННАЯ КРАСНУХА

Врожденная краснуха – это инфекционный процесс, обусловленный вирусом краснухи, способным вызывать при внутриутробном заражении пороки развития и хроническую инфекцию, в том числе, медленную инфекцию ЦНС в виде подострого склерозирующего панэнцефалита, а при постнатальном заражении – острого демиелинизирующего энцефалита [131]. Врожденная краснуха чаще всего протекает как генерализованная инфекция с поражением многих органов и систем [140, 146].

Заболевание плода возникает при развитии инфекции у беременной. Наиболее серьезные осложнения вызывает вирус краснухи при заболевании женщины в первые месяцы беременности, точнее в первые 12 недель беременности [153, 178], соответствующие эмбриональному периоду развития. Трансплацентарное повреждение эмбриона происходит при развитии виремии у матери, когда вирус приводит к разрушению клеток или нарушению митозов [330].

Санитарные правила и нормативы (СП 3.1.2952-11]) дают следующую характеристику врожденной краснушной инфекции: *«она возникает при внутриутробном инфицировании плода вирусом краснухи, которое может приводить к выкидышу, внутриутробной смерти или рождению ребенка с синдромом врожденной краснухи»*. В этом же документе СВК также определяется как один из возможных исходов внутриутробного заражения вирусом краснухи, особенно в первом триместре беременности. Врожденные дефекты, ассоциированные с СВК, включают заболевания сердца, поражения глаз (катаракта, снижение остроты зрения, нистагм, косоглазие, микрофтальмия, врожденная глаукома), снижение слуха, задержку умственного развития.

Особого внимания заслуживает факт отсутствия прямой зависимости между тяжестью перенесенной матерью краснухи и поражением плода [16]. Вероятность трансформации внутриутробного инфицирования в инфекционный процесс (ВУИ) зависит не только от характеристик возбудителя и генотипа плода, но и от исходного иммуно-эндокринного статуса матери. Иммунодефицитное состояние беременной может быть обусловлено витамино- и/или минералдефицитами, эндокринной и соматической патологией. Острые инфекции, наличие у беременной очагов хронической инфекции, особенно в урогенитальной сфере, эндотоксинемия, в частности при декомпенсированной патологии желудочно-кишечного тракта могут привести к срыву иммунологической толерантности. До конца не ясно, каким конкретно дефектом иммунитета определяется манифестация инфицирования в инфекционный процесс, поскольку он развивается не у всех детей [155]. Не следует забывать и то, что внутриутробные вирусные инфекции часто имеют смешанную этиологию, которая значительно затрудняет диагностику заболевания и его лечение [65, 67, 85, 154].

Физиологическая беременность является примером естественной трансплантации, при которой фетоплацентарный комплекс можно представить как гомотрансплантант, оказывающий влияние на клеточные и гуморальные звенья иммунитета: снижение содержания Т-лимфоцитов, повышение содержания В-лимфоцитов, с дальнейшим купированием дисбаланса при нормально протекающей беременности. В случае развития патологических состояний во второй половине беременности данный дисбаланс сохраняется и прогрессирует [128, 238].

Как любая внутриутробная инфекция врожденная краснуха может протекать остро, субклинически с неспецифической симптоматикой, а также латентно, что затрудняет поставку правильного диагноза. Частота выявления вируса краснухи у новорожденных детей с ВУИ, в период, когда в России не проводилась вакцинация против краснухи, колебалась от 36,7 до 63,7%, причем отмечалась подавляющая роль генерализованной краснушной инфекции среди причин смерти детей первых 7 суток жизни [84, 271].

5.1. Эпидемиология синдрома врожденной краснухи

При существующем уровне заболеваемости приобретенной краснухой, согласно оценкам ВОЗ, число случаев СВК составляет 0,13% от общего числа заболеваний. При эпидемических вспышках краснухи количество заболевших СВК может составить 0,6–2,2 случая на 1000 детей, родившихся живыми [212, 283]. Подсчитано, что ежегодно в стране, где регистрируется от 150 до 500 тысяч больных краснухой, рождается до 450 детей с пороками развития краснушной этиологии.

Однако в России, несмотря на высокую заболеваемость краснухой, в 2000–2002 г. регистрировались единичные случаи этой патологии [172]. По официальным данным Роспотребнадзора в 2009 г. зарегистрирован 1 ребенок с синдромом врожденной краснухи (в 2008 г. – 5 детей, в 2007 г. – 8) [<http://www.rosmedportal.com>]. В России не предусмотрено обследование всех детей первого года жизни с врожденными пороками развития, клинически соответствующими СВК, если мать ребенка в период беременности не перенесла краснуху.

Как уже отмечалось, впервые связь между краснухой и возникновением врожденных пороков развития обнаружил Н.М. Грегг в 1941 г. Имеются предположения, что вирус краснухи в австралийской эпидемии был более вирулентным, чем вирус, вызвавший эпидемию в США (1963–1965 гг.), поскольку после эпидемии в США частота поражения детей при заболевании матерей краснухой во время беременности не превышала 10–20% [102]. После проведения активной программы вакцинации в развитых странах опасность рождения детей с врожденной краснухой сохраняется среди женщин-иммигрантов, а также в некоторых религиозных общинах, где вакцинация не проводится [206, 350, 376]. В литературе сообщается о таких наблюдениях в религиозных сектах Нидерландов и Канады [245].

В Великобритании программа вакцинации начала проводиться с 1971 г., но до 1988 г. носила выборочный характер, в связи с этим 2–3% беременных женщин сохраняли восприимчивость к вирусу, и ежегодно рождалось до 50 детей с СВК. При изменении программы вакцинации и использовании вакцины MMR в период с 1991 по 2002 г. родилось 40 детей с врожденной

краснухой [376]. При этом две трети из матерей не были уроженками Великобритании, а половина из них была инфицирована в других странах. Исследования в Великобритании и Швеции показали, что 3–4% младенцев, матери которых перенесли краснуху в первые 12 недель беременности, имели продолжительность жизни не более 2 лет [248].

5.2. Клинические проявления врожденной краснухи

Вследствие внутриутробного инфицирования вирусом краснухи возможны следующие исходы беременности:

- самопроизвольный выкидыш,
- мертворождение,
- поражение плаценты,
- поражение плода и плаценты (рубеолярная эмбриопатия),
- рождение ребенка с пороком развития (единичным или множественными),
- рождение здорового ребенка,
- рождение ребенка с клиническими формами заболевания.

Принято считать, что клинические проявления врожденной краснухи включают задержку внутриутробного роста и низкий вес при рождении, экзантему, аномалии опорно-двигательного аппарата, пороки сердца, отсутствие дифференциации кортиевого органа и полукружных каналов, различные поражения центральной нервной системы [50, 138, 224, 299, 351].

Выявление при врожденной краснухе тромбоцитопении, гепатоспленомегалии, интерстициальной пневмонии, миокардита или очагов некроза миокарда, поражения костей в области метафиза, привело к введению понятия «расширенный синдром краснухи» [81]. В иностранной литературе данные симптомы и синдромы относят к перманентным проявлениям СВК [187].

При описании клинических проявлений синдрома врожденной краснухи особое внимание уделяется порокам развития.

Классическая триада Грегга включает врожденную нейро-сенсорную глухоту, врожденную катаракту обоих глаз и врожденный порок сердца, чаще всего в виде дефекта межжелудочковой перегородки [16]. Но на современном этапе развития методов

молекулярной диагностики список возможных пороков развития, ассоциированных с СВК, значительно расширяется.

Нередко клинические проявления внутриутробной инфекции бывают поздними, и верификация ее возможна только по данным лабораторного исследования [152, 398].

Основными признаками, позволяющими диагностировать врожденную краснуху, являются недоношенность, симптомы интоксикации, петехии, анемия, менингоэнцефалит (парезы, параличи), гепатоспленомегалия, желтуха, нарушения сердечной деятельности, внутриутробная пневмония с респираторными нарушениями, поражения глаз (иридоциклиты, катаракта, участки депигментированной сетчатки) [174]. Наличие классической триады Грегга (поражение сердца, глаз и глухота) не оставляет сомнений в диагнозе синдрома врожденной краснухи, но встречается достаточно редко.

Различный иммунный статус беременных женщин, особенности циркулирующего штамма, а также сроки заражения могут изменить классическое течение СВК. Критерии постановки диагноза синдрома врожденной краснухи в настоящее время не однозначны [50, 68, 178, 181, 196, 222]. Ребенок может родиться в срок, в удовлетворительном состоянии, с достаточной оценкой по шкале Апгар, с нормальными показателями массы тела. Но, антенатально протекавший инфекционный процесс, с вовлечением всех органов и систем, или его незавершенное течение определит ухудшение состояния ребенка после рождения в течение первых суток или недель жизни.

При рождении ребенка с пороками развития клиническая картина определяется локализацией и сложностью порока (наличие изолированного или МВПР). При хромосомной патологии характерным дополнением к клинической картине будет специфический фенотип новорожденного.

Сравнивая данные, представленные в литературе, и данные наших исследований, можно высказать предположение об особенностях и своеобразии течения клиники краснушной инфекции на современном этапе (рис. 5.1).

В большинстве наблюдений клиническое течение заболевания у новорожденных детей соответствовало генерализованной форме внутриутробной инфекции и не имело каких-либо специ-

фических признаков, позволяющих диагностировать наличие врожденной краснухи без использования современных лабораторных методов исследования. В первую очередь, следует отметить увеличение частоты поражения центральной нервной системы и формирования ВПС, а также пороков опорно-двигательного аппарата. При этом не отмечено изменений гемограмм и появления экзантемы. Намного реже встречались поражения глаз. Важно помнить, что в неонатальном периоде трудно судить о поражении органов слуха и прогнозировать умственное развитие детей.

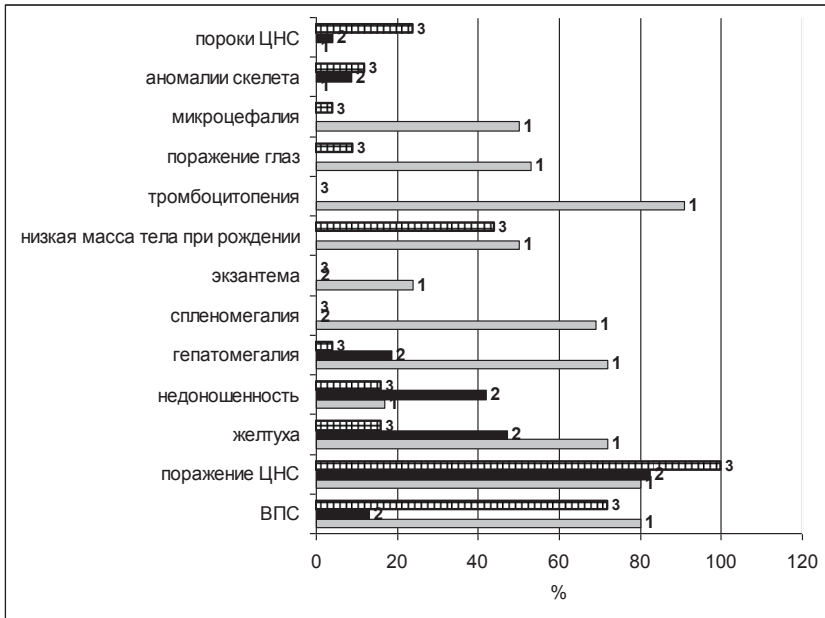


Рис. 5.1. Сравнение данных об особенностях течения краснушной инфекции у новорожденных детей. 1 – по данным А.П. Казанцева, Н.И. Поповой (1980); 2 – по данным Л.Л. Нисевич и соавт. (1992); 3 – собственные данные И.П. Терещенко (2007).

Геморрагический синдром вследствие тромбоцитопении при врожденной краснухе развивается в первые часы жизни ребенка и нередко определяет тяжесть состояния и прогноз. Известно, что 35% детей с тромбоцитопенической пурпурой, низким весом при рождении и пороками сердца умирают в первые

18 месяцев жизни [187]. Предполагается, что основной причиной тяжелой тромбоцитопении выступают илиснижение костномозговой продукции тромбоцитов, или гетероиммунный конфликт, спровоцированный вирусом; не исключена возможность транзиторного гипо- или амегакариоцитоза [116]. Возможно непосредственное токсическое влияние инфекционного агента на костный мозг.

При врожденной краснухе описывают симптом «черничного кекса»: распространенное высыпание на коже темно-синих или пурпурно-фиолетовых пятен и папул, напоминающих вкрапления черники в тесте. Пятна и папулы представляют собой очаги экстрамедуллярного кроветворения в дерме и характерны для тяжелого течения СВК [92].

Поражение глаз может включать катаракту, глаукому, коллобому, ретинопатию (с характерным изменением сетчатки – «соль с перцем»), атрофию глазного нерва [242, 255, 288].

Поражение хрусталика определяется прямым цитопатическим действием вируса краснухи и имеет короткий чувствительный период, связанный с защитным действием капсулы хрусталика [288].

Конъюнктивит характеризуется серозными выделениями, слезотечением, светобоязнью, резко выраженной гиперемией конъюнктивы. При врожденной краснухе конъюнктивит кратковременный, имеет благоприятный исход.

Спектр **неврологических синдромов**, сопровождающих врожденную краснушную инфекцию, обусловлен внедрением и репликацией вируса в тканях головного мозга [225]. Нередко при рождении обнаруживается микроцефалия, которая совпадает с маленьким весом и ростом ребенка, таким детям свойственны нарушения поведения, замедление моторики, развитие бульбарного или псевдобульбарного синдромов. Встречается развитие гидроцефалии.

В первые месяцы жизни ребенка поражение нервной системы влияет на его поведение: повышается сонливость или, напротив, развивается резкое беспокойство; присоединяются гиперкинезы, параличи или парезы, а в дальнейшем возможно снижение интеллекта, выраженное в различной степени [163].

Постнатальные нарушения нервной системы иногда не диа-

гностируются сразу после рождения [89], поскольку клинически проявляются неспецифическими симптомами в виде уже перечисленных, а также нарушений мышечного тонуса, сонливостью или возбудимостью, гиперкинезами, судорогами, параличами. Данные симптомы характерны для таких структурных изменений в центральной нервной системе, свойственных врожденной краснухе, как продуктивно-некротический энцефалит, продуктивный лептоменингит, некрозы с формированием кист и кальцификатов, продуктивный васкулит и мелкие очаги пролиферации глии, локализованные в белом веществе [162, 179]. Преимущественная зона кальцификации охватывает базальные ганглии, особенно зрительные бугры. Желудочковая система расширяется не всегда.

Таким образом, поражение нервной системы при врожденной краснухе определяется течением хронического менингоэнцефалита или же связано с гипоксическим поражением вследствие сосудистых нарушений. При поражении нервной системы на ранней стадии развития ребенка становятся очевидными признаки низкой коммуникабельности с уменьшенной степенью активности. Олигофрения, моторные нарушения, патологические установки и гиперкинезы, эпилептические припадки выявляются у детей позднее, по мере прогрессирования заболевания. У некоторых пациентов развивается шизофреноподобный синдром. Аутизм у пациентов с СВК развивается с частотой до 6% [131].

Очаговые симптомы поражения ЦНС являются следствием фокального разрушения нервной ткани при сосудистых повреждениях. В результате возникают тяжелые поражения слуха периферического (50-75%) или центрального характера. Они характеризуются двусторонним поражением, симметричностью и абсолютной потерей слуха [223]. Нарушения слуха объясняются также органотропностью возбудителя и воздействием вируса краснухи на плод в различные периоды гестации. Например, заражение на четвертом месяце беременности может привести к глухоте ребенка, и, по данным некоторых авторов, у 50,0% детей до 3 лет, матери которых перенесли краснуху в первом триместре беременности, встречается снижение слуха [81, 214].

Отмечающаяся при врожденной краснухе глухота часто может сочетаться с вестибулярной дисфункцией [163, 307, 342].

В целом, среди причин глухоты чаще всего рассматривают-

ся: низкая масса тела при рождении (недоношенность), врожденные инфекции (краснуха, токсоплазмоз, цитомегалия, сифилис, герпес), воздействие токсинов (включая ототоксические антибиотики), гипербилирубинемия, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, пороки развития лицевого нерва, длительная ИВЛ под высоким давлением [92]. Такое разнообразие этиологических факторов не всегда позволяет выявить основную причину, в результате которой ребенок родился или стал глухим.

Вторичные иммунодефициты могут возникать внутриутробно под влиянием краснушной инфекции. Но не все первичные дефекты иммунитета проявляются у новорожденных, поскольку от матери через плаценту поступают IgG, а через грудное молоко ребенок получает не только иммуноглобулины, но и другие клеточные и гуморальные факторы иммунитета. В-клеточные иммунодефициты клинически проявляются через 3-6 мес. после рождения и позже, когда катаболизируются иммуноглобулины матери. Основная клиническая картина иммунодефицитов – это развитие различных форм гнойно-воспалительных заболеваний.

В принципе любая вирусная инфекция может индуцировать иммунодефицит, так как многие вирусы поражают клетки системы иммунитета.

Фетальный гепатит – воспалительное заболевание печени инфекционного происхождения. Проникновение вируса к плоду происходит трансплацентарно в III триместре беременности. К моменту рождения в печени могут развиваться нарушения, сопровождающиеся поражением гепатоцитов, крово- и лимфообращения, изменением проницаемости стенки желчных капилляров с образованием в них желчных тромбов, создающих холестаз. В крови увеличивается концентрация прямого и непрямого билирубина.

Симптомы заболевания могут проявляться при рождении, когда развивается желтуха с сероватым оттенком, увеличивается и уплотняется печень, нарушается общее состояние ребенка (плохой аппетит, срыгивания, низкая прибавка массы тела, вздутие живота, вялость). При типичном течении неонатального гепатита на 2-3 неделях жизни появляется ахоличный стул, который периодически может быть окрашен. У отдельных больных развивается печеночная недостаточность, отмечается выраженная интоксикация, сонливость, временами резкое беспокойство, судоро-

ги, отказ от груди, повторная рвота, мышечная гипотония и гипорефлексия. При интенсивной желтухе нарастает дефицит протромбинового комплекса, что обуславливает геморрагический синдром. Моча становится интенсивно окрашенной, оставляющей след на пеленке.

Для фетального рубеолярного гепатита характерно сочетание с пороками сердечно-сосудистой системы, катарактой, снижением слуха, неврологическими нарушениями [294]. Не следует исключать и того, что проявлением или исходом фетального гепатита могут быть гипоплазия или атрезия желчевыводящих путей [276].

При субклинической форме врожденной краснухи ребенок не имеет клинических признаков заболевания, но у него выявляются РНК вируса краснухи и специфические для этой инфекции IgM. Однако такой ребенок заразен. Через несколько месяцев может развиваться тяжелое, часто летальное заболевание, которое проявляется характерной экзантемой, диареей, интерстициальной пневмонией, гипогаммаглобулинемией, поражением ЦНС в виде острого энцефалита [181].

В некоторых случаях первые клинические симптомы (снижение слуха, отставание в физическом и нервно-психическом развитии, двигательные расстройства, сахарный диабет) появляются у детей после 7 лет [263].

Наиболее тяжело протекает **подострый склерозирующий панэнцефалит**, начало которого относится к первым годам жизни ребенка. Заболевание описано в 1974 г. (П. Лебон и Ж. Лион), его этиология подтверждена выделением вируса краснухи из мозга и крови больного. Оно встречается в основном у мальчиков и характеризуется прогрессирующим нарушением интеллекта и двигательными расстройствами [324]. Начало болезни постепенное, первые симптомы проявляются замедлением речи, которая постепенно становится невнятной, появляются миоклонические подергивания мышц (больше лица), прогрессирует слабоумие. Одновременно повышается мышечный тонус, развивается клонус стоп, появляется атаксия, парезы, присоединяются эпилептические припадки и панагнозия. Прогноз заболевания неблагоприятный с летальным исходом через 1,5–2 года.

В последние годы высказывается мнение о ведущей роли

краснушной инфекции в формировании медленных инфекций с прогрессивным течением, развитии рассеянного склероза, иммунодефицитных состояний, сахарного диабета, нервно-мышечных дистрофий и пр. [91].

К отсроченным проявлениям врожденной краснухи относится **инсулинзависимый сахарный диабет**, выявляемый у детей с СВК и обусловленный вирусным и аутоиммунным поражением клеток поджелудочной железы. Наблюдение в катамнезе за детьми после эпидемии 1939–1941 гг. в Австралии показало, что приблизительно у 20% из них развивался диабет на третьем десятке жизни [298]. Дальнейшие наблюдения за группой австралийских пациентов в возрасте 60 лет показали увеличение доли диабета 2 типа, 19% пациентов в катамнезе имели заболевания щитовидной железы, 73% – раннюю менопаузу, и 13% – остеопороз, что было значительно больше, чем в общей австралийской популяции [231].

Аналогичные данные получены у младенцев с СВК после эпидемии краснухи 1963–1964 гг. в США: у 12–14% из них развился диабет. Часть пациентов (20%) имела цитотоксические поверхностные антитела к островковым клеткам поджелудочной железы, что позволило предположить вероятность более позднего развития у многих из них диабета 1 типа [235]. Присутствие этих антител ассоциировалось с HLA-DR2 гаплотипом, характеризующим аутоиммунный феномен.

Причиной **врожденного миокардита** могут быть один или несколько инфекционных агентов: токсоплазмоз, гепатиты В и С, сифилис, хламидиоз, гонококковая инфекция, листериоз, ВИЧ-инфекция, ветряная оспа, энтеровирусная инфекция, краснуха, цитомегаловирусная инфекция, герпес (Herpes simplex virus). Это объясняется кардиотропностью вирусов и несовершенством иммунологической защиты новорожденных и детей раннего возраста, предрасположенных к данному заболеванию [15].

Повреждение миокарда у новорожденных является результатом как прямого, так и опосредованного цитотоксического воздействия. В остром периоде заболевания основное поражение миокарда развивается за счет прямого вирусного поражения кардиомиоцитов. На фоне анатомо-физиологических особенностей миокарда новорожденных происходит быстрое дезадаптивное

ремоделирование миокарда с развитием сферичности, кардиомегалии с нарушением функции левого желудочка, быстрой декомпенсации кровообращения, нарушений ритма. Клинически для новорожденных детей характерны акроцианоз или общий цианоз, одышка, утомляемость при кормлении вплоть до анорексии, потливость, слабость и адинамия.

Сердечная недостаточность, как ведущий клинический симптом врожденного миокардита, выявляется внутриутробно или в родильном доме в первые 72 часа жизни, часто манифестирует на фоне внутриутробного генерализованного инфекционного процесса в сочетании с поражением многих органов и систем [15, 290].

Эндомиокардиальный фиброэластоз – врожденное заболевание неясной этиологии, начинающееся во внутриутробном периоде, характеризуются значительным утолщением эндокарда, обусловленным фиброзом, кардиомегалией и застойной сердечной недостаточностью. Считается, что фиброэластоз не является самостоятельным заболеванием, а представляет собой неспецифическую реакцию эндокарда на любой миокардиальный стресс, в качестве которого могут выступать гемодинамические перегрузки из-за врожденных пороков сердца и сосудов и их сочетаний, вирусные или бактериальные агенты, генетические aberrации, гипоксия, кардиомиопатии и т. д. Клинические проявления варьируют. На первом плане стоят кардиомегалия и рано появляющаяся декомпенсация кровообращения у новорожденных, чаще – у детей грудного возраста (до 6 месяцев). Признаки тяжелой застойной недостаточности могут развиваться у ранее клинически здорового ребенка, манифестация и прогрессирование могут обнаруживаться на фоне рецидивирующих легочных инфекций. Симптомы заболевания могут носить постоянно прогрессирующий характер или протекать с периодами ремиссии. Прогноз неблагоприятен [15].

К числу **редких** проявлений СВК можно отнести дисфункции щитовидной железы, аномалии дерматоглифики, недостаточность гормона роста, выраженную миопию.

Для улучшения качества диагностики врожденной краснухи ВОЗ рекомендовано считать у детей в возрасте до 1 года случаев, «подозрительным» на СВК, появление одного или нескольких

симптомов: врожденного заболевания сердца, глухоты, поражения глаз (катаракта, снижение остроты зрения, нистагм, косоглазие, микрофтальмия, врожденная глаукома) и наличие в анамнезе матери контакта с больным краснухой или подтверждение перенесенной краснухи в период беременности.

Клинически подтвержденный случай СВК, согласно рекомендациям ВОЗ, регистрируется у ребенка до года, у которого выявляются два симптома из группы А: врожденное заболевание сердца, врожденная глаукома, катаракта, пигментная ретинопатия, дефект слуха, или один симптом из группы А и один симптом из группы В: пурпура, спленомегалия, микроцефалия, отставание в развитии, менингоэнцефалит, остеопороз, желтуха в первые 24 часа после рождения.

Лабораторно подтвержденный случай СВК устанавливается у ребенка до года с подозрением на СВК, у которого обнаружены антитела к вирусу краснухи класса М (IgM). Латентная форма врожденной краснушной инфекции предполагается при наличии краснушных антител класса М у ребенка (новорожденного), не имеющего клинических симптомов, характерных для СВК, мать которого в период беременности перенесла краснуху или экзантемное заболевание, похожее на нее [113].

Следует рассматривать врожденную краснуху как заболевание с прогрессирующим течением, вызванным персистенцией вируса, а также нарушением иммунного ответа. Дефектный лимфопролиферативный иммунный ответ может сохраняться у ребенка до 2–3 лет [320]. Полиорганность поражения плода обеспечивается существованием хронической инфекции, формированию которой способствуют недостаточное интерферонообразование, неполноценность клеточного иммунитета, длительная ишемия тканей плода вследствие поражения сосудов плаценты. В то же время многие патологические состояния, связанные с СВК могут диагностироваться у детей только в двухлетнем возрасте или даже позже: это могут быть нарушения слуха, дефекты глаз, диабет, нарушения поведения и, конечно же, прогрессирующий склерозирующий панэнцефалит [22, 297].

5.3. Патологическая анатомия и патогенез врожденной краснухи

Изменения плаценты. В острый период заболевания беременной женщины краснухой в плаценте развиваются очаговые некротические villi и эндартерииты [217, 317, 374]. Степень поражения ворсин может быть различной: в одних случаях наблюдаются очаговые некрозы трофобласта на отдельных участках ворсин, в других же – весь трофобласт ворсины подвергается некрозу, а вокруг ворсин происходит выпадение фибрина, и скапливаются полинуклеары. В сосудах ворсин некротизируются эндотелий. В просветах сосудов определяются эритроциты с признаками гемолиза, стенки сосудов инфильтрированы лимфоцитами.

При завершении острого процесса в плаценте выявляются диссеминированные очаговые поражения; бессосудистые, фиброзированные и деформированные ворсины, а также признаки прогрессирующего поражения ворсинчатого хориона. Характер структурных изменений в последе при поражении вирусом краснухи является типичным для гематогенной инфекции [232], но в отдельных случаях при выделении вируса из ткани плаценты ее структура не менялась.

В целом в первую половину беременности прослеживается тенденция к гипоплазии плаценты и неспецифическим повреждениям, аналогичным другим вирусным инфекциям. При плацентах второй половины беременности преобладают некротический и пролиферативный villi. В плаценте возникают очаговые альтеративные изменения: пикноз ядер синцитиотрофобласта со скоплением вокруг этих участков распадающихся материнских лейкоцитов; набухание клеток мезенхимы и эндотелия. Местами в венах пуповины и аллантаиса выявляются мелкие участки некроза эндотелия [161, 162].

Поражение плода. При инфицировании плода в первом триместре беременности возможно проникновение возбудителя в любой орган, который может быть вовлечен в инфекционный процесс и содержать вирус краснухи [374]. Вирус проникает к плоду через хорион во время виремии у матери и распространяется материнскими, инфицированными и десквамированными эндотелиоцитами и эпителиоцитами по системе фетального кро-

вообращения к органам плода. При этом не происходит развития воспалительного процесса, так как не регистрируется иммунного ответа плода. Предполагается, что в повреждении эмбриона играют роль следующие механизмы: индуцированное вирусом краснухи нарушение деления клеток, индуцированный вирусом апоптоз, вмешательство вируса в клеточный цикл и, как результат, развивающийся некроз тканей [181, 281].

J.M. Best и G. Enders (2007) указывают, что после инфицирования в первом триместре беременности вирус персистирует весь гестационный период, и очаги инфекции могут сохраняться несколько лет [191]. В частности, вирус краснухи выделялся из носоглоточных смывов, спинномозговой жидкости и мочи младенцев через 23 месяца. Новорожденные дети с СВК выделяют большое количество вируса и соответственно являются заразными.

Поражение плода на ранней стадии гестации объясняется размножением вируса после проникновения через плаценту в незрелых клетках нервной системы. Вирус непосредственно попадает в ЦНС, поражая различные отделы: менингеальные оболочки, головной и спинной мозг. Вирус краснухи оказывает здесь повреждающее действие не за счет цитопатогенного воздействия, а при замедлении или прекращении дифференцировки клеток мозга вследствие ингибирования митоза [253]. Размножение вируса краснухи происходит в эндотелии мозговых сосудов с последующим их сужением, разрушением вен и артерий и образованием очагов некроза в мозговой ткани. При краснушных эмбриопатиях в нервной ткани морфологически обнаруживаются ангиопатия и цитоллиз нейронов при развитии слабой воспалительной реакции.

Цитопатическое воздействие вируса краснухи первично направлено на стенки кровеносных сосудов или эндокард. В процессе эмбриогенеза инфицирование органа и/или ишемическое его повреждение могут инициировать те патологические процессы, которые составят клинические проявления заболевания. Повреждение фетальной сосудистой системы становится причиной задержки развития плода. В связи с высокой вероятностью развития ВПС краснуха у женщины во время беременности является показанием для эхокардиографии плода.

Во втором триместре беременности снижается чувствительность тканей к повреждению вирусом краснухи, что связано с развитием иммунного ответа плода и наличием материнских иммуноглобулинов класса G. Но при инфицировании эндотелия, даже при наличии специфических антител, повреждение органов прогрессирует [388]. Чаще всего при СВК наблюдаются функционирующий артериальный проток, периферический стеноз легочной артерии, ДМЖП, ДМПП [92].

В целом, можно утверждать, что тератогенное влияние вируса краснухи на плод в сроки формирования соответствующих органов проявляется болезнью данного органа с последующим пороком его в результате неспособности эмбриональных тканей к регенерации.

Цитодеструктивное действие вируса краснухи проявляется лишь в хрусталике глаза и улитке внутреннего уха. В других органах и тканях вирус нарушает рост клеток либо своим прямым действием на них, либо за счет изменения генетического аппарата клеток. При этом избирательно поражаются те органы и системы, которые находятся в критическом периоде развития [93].

Изменения у новорожденных детей. У новорожденных детей при рубеолярной фетопатии в головном мозге обнаруживается ангиоматоз и продуктивно-некротические процессы с формированием кист и кальцификатами.

В глазном яблоке отмечается продуктивно-некротический эндоофтальмит с отслойкой сетчатки, очагами некроза, продуктивный увеит, гомогенизация волокон хрусталика с образованием в нем кист, десквамацией и пролиферацией эпителия.

В печени развивается гигантоклеточный гепатит с очагами некроза, холестазы, интерстициальным фиброзом.

В легких имеются признаки интерстициальной пневмонии с гигантоклеточным метаморфозом альвеолоцитов.

В вилочковой железе и кроветворных органах присутствуют персистирующие очаги эмбрионального кроветворения [168].

Вирус краснухи способен длительно персистировать в клетках мозга во время всего гестационного периода и после рождения и может вызвать развитие хронически-прогрессирующего заболевания в виде подострого склерозирующего панэнцефалита с летальным исходом [225, 243]. При этом заболевании доказано

выделение вируса из ткани мозга и крови при наличии высоких титров специфических антител в ликворе и крови [291]. При подостром склерозирующем панэнцефалите обнаруживаются альтеративные и деструктивные процессы в нервных клетках, образование глиальных узелков в коре мозга, астроцитоз.

При субклинической форме врожденной краснухи в различных органах выявляются диффузные ангиопатии с пролиферацией эндотелия и периваскулярными муфтами из гемосидерофагов, а также характерные изменения клеток, в которых обнаруживаются эозинофильные цитоплазматические включения, пикноз ядер или кариорексис, некроз. Воспалительная реакция вначале выражена слабо (небольшие лимфоидноклеточные инфильтраты), в дальнейшем по мере усиления процессов в сосудах, инфильтраты увеличиваются в количестве [163, 168]. Подострому или субклиническому течению врожденной краснушной инфекции способствует пролонгированное воздействие вируса и незрелость иммунной системы.

5.4. Пороки развития при врожденной краснухе и сочетанном внутриутробном инфицировании

Как уже упоминалось, наиболее важным аспектом патогенеза краснушной инфекции является внутриутробное инфицирование и формирование пороков развития плода.

Под термином «врожденный порок развития» (ВПР) понимают стойкие морфологические изменения органа или всего организма, выходящие за пределы вариаций их строения и возникающие внутриутробно в результате нарушения развития эмбриона, плода или после рождения ребенка, как следствие нарушения дальнейшего формирования органов [86].

Врожденные пороки являются частыми и нередко тяжелыми страданиями, занимающими одно из первых мест в структуре детской заболеваемости и инвалидности, а также перинатальной и ранней детской смертности [11, 38, 247]. В России структуру смертности детей до 1 года более чем на 40% определяют болезни перинатального периода, свыше 20% – врожденные аномалии, и еще около 13% – болезни органов дыхания [12]. Показатели популяционной частоты пороков колеблются в широких пределах,

не имея в последние годы тенденции к снижению и составляя в отдельных странах от 20 до 60 на 1000 рожденных [4].

Более чем в 60% случаев этиология ВПР неизвестна, и первичная профилактика невозможна. Приблизительно 20% случаев являются моногенными дефектами, 5-10% хромосомными аберрациями и 2-10% вызываются вирусными инфекциями [270, 339].

Актуальность и социальная значимость проблем внутриутробных инфекций и ВПР требует изучения их этиологической структуры в различных группах новорожденных, уточнения степени риска инфицирования и частоты персистенции инфекции. В течение последних лет прослеживается отчетливая тенденция к увеличению доли ВПР среди патологических состояний перинатального периода от 19,4 до 42,8%.

В России в 1998 г. доля врожденных аномалий развития составила 8,9% в структуре заболеваемости новорожденных, в 2000 г. – 38,7% [55]. После введения системы мониторинга ВПР совокупная частота их по всем территориям РФ составила 16,6 на 1000 рождений, но при этом наблюдалось значительное колебание частот по регионам (от 7,3 до 40,1 на 1000 рождений) [5, 38]. В Новосибирске в структуре перинатальной и младенческой смертности пороки развития выходят на первое место. По данным объединенной детской прозекутуры Новосибирска, в 1996 г. ВПР среди умерших детей составили 13,0%, в 2004 г. – 23,4%.

По данным хирургического отделения МДКБ №1 Новосибирска, увеличение числа врожденных аномалий, требовавших проведения коррекции, приходится на 2004 и 2010 гг. (рис. 5.2), что коррелирует с повышением заболеваемости краснухой в Российской Федерации [129]. Стойкая тенденция к повышению частоты пороков развития имеет, безусловно, мультифакториальную природу, но и отражает современные особенности течения краснушной инфекции: отсутствие сезонности, смена генотипов, ошибки в диагностике, вследствие большого количества атипичных и бессимптомных форм, отсутствие настороженности к СВК. ВПР у новорожденных детей представляют собой проблему, часто требующую проведения хирургической коррекции и длительного лечения. В дальнейшем в этой группе пациентов формируется высокий уровень заболеваемости, способствующий инвалидизации [21].

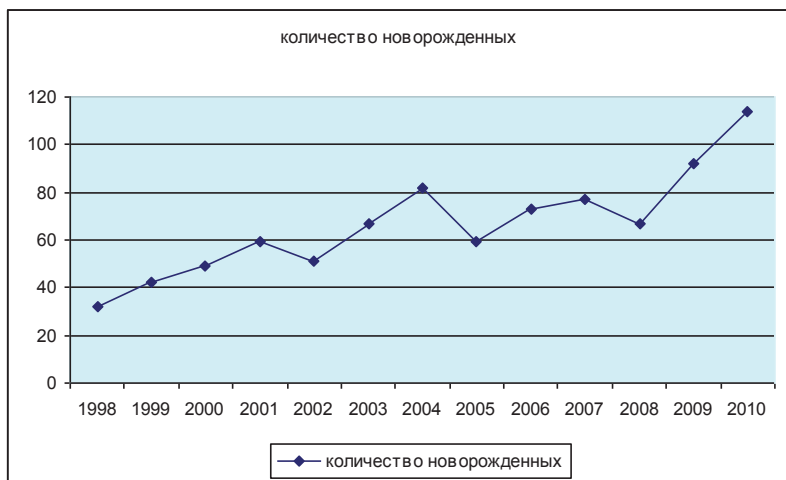


Рис 5.2. Количество новорожденных детей с врожденными пороками развития (по данным детского хирургического отделения г. Новосибирска в 1998–2010 гг.) [129].

Предупреждение и своевременная профилактика СВК является одним из приоритетных направлений стратегии по уменьшению числа врожденных аномалий развития [213, 340]. Вероятность формирования дефектов развития зависит от сроков беременности при инфицировании вирусом краснухи (рис. 5.3) [272, 356]. Риск внутриутробного заражения вирусом составляет 80–90,0% при инфицировании в первые 11 недель беременности, 50,0% – в течение 11–20 недель и 37,0% – во второй половине беременности.

Множественные дефекты развития возникают при инфицировании матери в первые 8 недель беременности. При инфицировании в первые 12 недель гестации у плода развивается генерализованная и персистирующая форма инфекции [187]. При инфицировании на 17–18 неделях беременности характерны поражения органов слуха.

Е. Miller с соавт. (1982) утверждают, что при субклиническом течении краснухи у матери риск формирования пороков развития меньше [302]. Существуют данные, что случаи инфицирования плода снижаются во втором триместре и снова возрастают в третьем, что, по-видимому, связано с неспецифическими

изменениями в плаценте, возникающими на поздних сроках гестации. Но даже если плацента не повреждена, вирус с током крови способен адсорбироваться на околоплодных оболочках с последующим инфицированием околоплодных вод и плода [50].

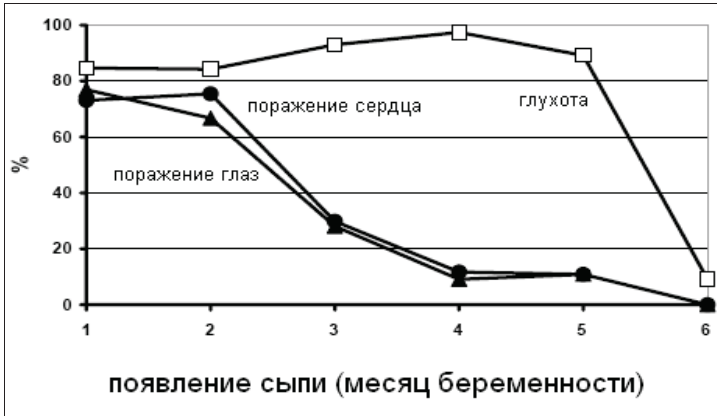


Рис. 5.3. Зависимость трех основных органных поражений при СВК от стадии инфекции (появления сыпи) и гестационного срока [272].

▲ – поражение глаз, ● – поражение сердца, □ – глухота.

Клиническое наблюдение и обследование проведено 58 новорожденным детям с врожденными аномалиями развития [139]. Учитывая роль краснушной инфекции в невынашивании беременности, внутриутробной гибели плода, были проанализированы протоколы патологоанатомического исследования и изучены тканевые фрагменты 72 плодов и новорожденных детей, по данным, предоставленным Городской детской прозектурой г. Новосибирска. Среди них: 31 плод с гестационным возрастом 18–27 недель, 10 мертворожденных детей и 31 ребенок с ВПР, умерших в неонатальном и раннем младенческом периодах.

Для проведения анализа клинического и патоморфологического материала были сформированы 2 группы. В основе разделения был определен принцип распространенности в организме первичных врожденных пороков. В связи с этим в I группе анализировались изолированные пороки, локализованные в одном органе (92 ребенка), а во II группе – множественные пороки развития, локализованные в органах двух и более систем (38 детей) (рис. 5.4).

Для систематизации выявленной патологии была использована наиболее распространенная классификация ВОЗ [138].

В I группу с изолированными пороками развития в соответствии с международной классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ X), были включены новорожденные со следующими пороками развития:

- с пороками сердца (атриовентрикулярные септальные дефекты, дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородки, персистирующими фетальными коммуникациями) – 36 человек;

- с пороками развития нервной системы (спинномозговые грыжи, гидроцефалия, микроцефалия, микрогирия, акrania, анэнцефалия, гидроцефалия с синдромом Верднига-Гоффмана, синдром Арнольда-Киари) – 30 детей;

- с пороками развития опорно-двигательной системы 8 новорожденных (6 детей с аномалиями скелета и 2 ребенка с пороком развития лицевого скелета: расщелиной твердого и мягкого неба);

- с пороками развития желудочно-кишечного тракта и передней брюшной стенки (врожденная кишечная непроходимость на различных уровнях, диафрагмальная грыжа, эмбриональные грыжи пупочного канатика) – 8 детей;

- с пороками почек 10 человек (3 детей с аномалиями количества, 1 ребенок с аномалией формы, 1 – с аномалией дифференцировки: поликистоз почек, с гидронефротической трансформацией – 5 человек).

Во II группу наблюдения включены дети с множественными врожденными пороками развития (МВПР) органов и систем. В структуре множественных врожденных пороков высока доля доминантных, хромосомных и сцепленных с полом заболеваний, а мутационная компонента составляла не менее 40% [57]. У 9 новорожденных исследовался клинический материал, в 29 случаях проведена диагностика секционного материала.

Наличие у плода пороков развития является частой причиной самопроизвольных выкидышей на различных сроках и мертворождения, а также показанием для искусственного прерывания беременности [168]. Из 31 случая в 19,4% наблюдений отмечались самопроизвольные выкидыши на сроках 18–27 недель, прерывание беременности по медицинским показаниям было прове-

дено в 77,4% случаев, после диагностирования порока развития плода при ультразвуковом исследовании, в двух случаях беременность была прервана по социальным показаниям.

При изучении анамнеза обращали внимание на воздействие химических, физических или инфекционных факторов на течение настоящей беременности, наличие генетических и хромосомных болезней в семье. В результате сведений о патологическом влиянии на организм родителей физико-химических факторов, генетических и хромосомных заболеваний не обнаружено ни в одном случае.

В исследование не включали беременных с тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями, эндокринными, аутоиммунными заболеваниями, иммуноконфликтной беременностью, с неблагоприятным воздействием лекарственных препаратов, которые сами по себе могли привести к акушерской патологии, пороку развития, либо затруднить молекулярно-биологическое исследование.

Формирование пороков развития и связанные с ними проблемы, такие как невынашивание беременности, мертворождение и неонатальная смертность некорректно рассматривать изолированно только в связи с краснушной инфекцией. Поэтому дополнительно исследовалось наличие наиболее распространенных патогенов, способных длительно персистировать в организме женщины, и обладающих потенциально тератогенными свойствами (вирус простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типа, цитомегаловирус (ЦМВ), *Toxoplasma gondii* (Tg)). Предполагалось, что в случае лабораторно подтвержденного внутриутробного инфицирования, только комплексное рассмотрение клинической картины заболевания, позволит выделить особую роль вируса краснухи в патогенезе развития ВПР и определить необходимые диагностические, эпидемиологические и профилактические мероприятия в каждом конкретном случае.

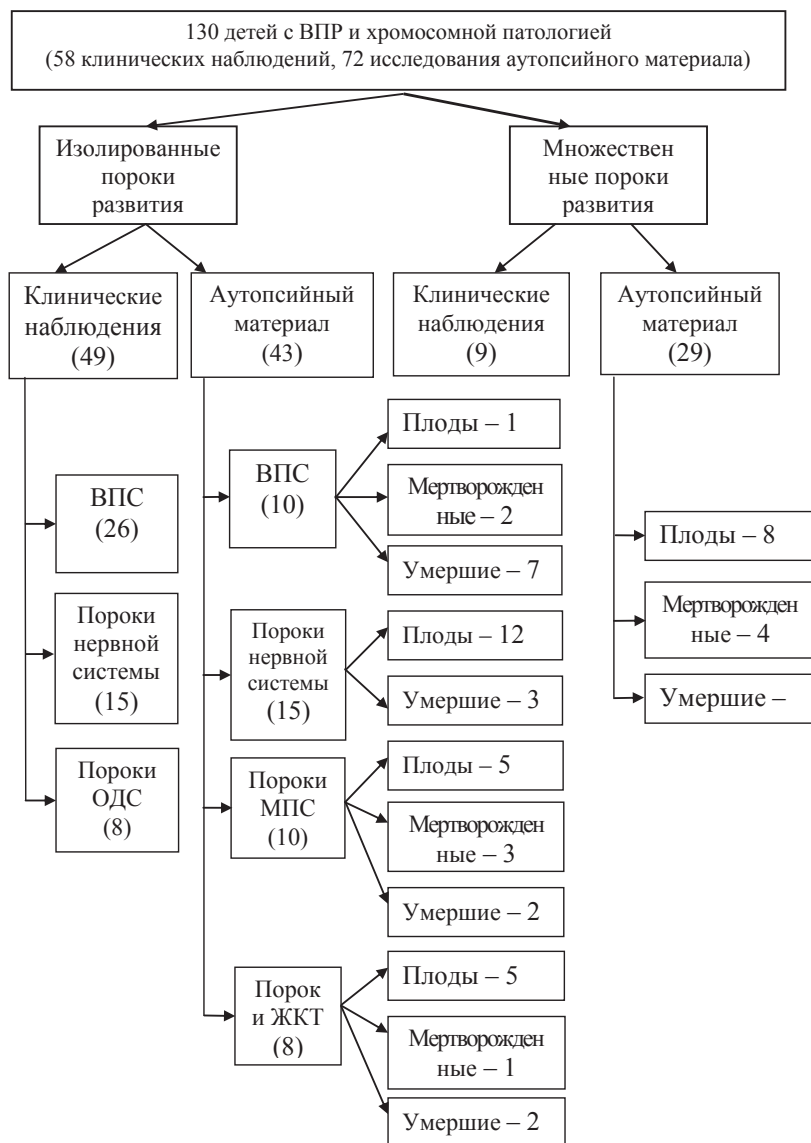


Рис. 5.4. Схема формирования групп исследования в зависимости от распространенности первичного порока развития и материала молекулярно-биологической диагностики

Примечание: ВПС – врожденные пороки сердца, ОДС – опорно-двигательная система, МПС – мочеполовая система, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт [138]

5.4.1. Клиническая и молекулярно-биологическая характеристика внутриутробных инфекций у детей при изолированных пороках развития

В группе I всего обследовано 92 ребенка с изолированными пороками развития, из них врожденные пороки сердца наблюдали в 39,1% случаев, пороки нервной системы – в 32,6%, пороки развития почек – в 10,9%, пороки желудочно-кишечного тракта и пороки опорно-двигательной системы по 8,7% случаев.

При анализе течения заболевания в данной группе пациентов уделялось внимание таким изменениям состояния здоровья матерей, которые могли привести к нарушениям в процессах эмбриогенеза и повреждениям в системе мать-плацента-плод.

Средний возраст матерей, родивших детей с изолированными пороками развития, составил $24,4 \pm 1,1$ лет ($p < 0,05$) и не имел различий при анализе топической локализации ВПР. Все матери отрицали контакт с химически-агрессивными веществами, ионизирующим излучением. В семьях среди родственников, как по линии матери, так и по линии отца не отмечалось врожденной патологии, наследственных заболеваний.

Основным условием для развития ВУИ принято считать наличие очага инфекции у матери. Наиболее высокий риск для поражения плода представляют первичные инфекционные процессы у женщин. При проведении анализа акушерско-гинекологического анамнеза у 44,6% этой группы выявлены различные воспалительные заболевания репродуктивной системы и органов малого таза: эндометрит, аднексит, периаднексит, сальпингит, сальпингоофорит, цистит, эрозии шейки матки, кольпит, вульвовагинит. Воспалительные заболевания наблюдали у матерей, родивших детей с пороками развития нервной системы в 53,3%. Наличие повторных беременностей, медицинских аборт, самопроизвольных выкидышей в анамнезе существенно повышает риск развития воспалительных заболеваний половых органов. Первая беременность была у 42 женщин (45,7%), вторую беременность в анамнезе имели 27 человек (29,3%) и 3 и более беременностей – 23 женщины (25,0%).

Следует отметить тот факт, что не все будущие матери посещали врачей или состояли на учете в женской консультации, а часть женщин начинала обследование только во второй половине беременности.

Патологические состояния во время беременности, изменяющие маточно-плацентарное и плодово-плацентарное кровообращение, приводят к гипоксии и повышают риск проникновения возбудителя к плоду. При инфекциях матери на плод воздействуют не только возбудители, но и токсичные продукты, образующиеся при нарушении метаболизма, а также гипертермия и гипоксия тканей, сопровождающие развитие острых респираторных заболеваний. На контакт во время беременности с больными манифестными формами острых респираторных вирусных инфекций и собственное заболевание указали 18,3% женщин.

Признаки течения хронической внутриматочной инфекции (ВМИ) выявлены у 91,3% обследованных женщин. Угрозу прерывания на протяжении всей беременности диагностировали у 90,2% человек. Н.П. Шабалов (2012) справедливо указывает, что пролонгация беременности несет в себе риск прогрессирования инфекционно-воспалительного процесса и повышает риск неблагоприятного неврологического прогноза и церебрального паралича [155].

Течение настоящей беременности, осложненное анемией легкой и средней степени тяжести, наблюдали в 14,1% случаях. Тяжелой степени анемии среди женщин, родивших детей с пороками развития, не было. При выявлении фетоплацентарной недостаточности (ФПН), особенно на ранних сроках гестационного периода, отмечались характерные гемодинамические нарушения в плодово-плацентарном звене кровообращения.

Фетоплацентарная недостаточность – это клинкоморфологический симптомокомплекс, возникающий как результат сочетанной реакции плода и плаценты на различные нарушения состояния материнского организма [75]. Основными проявлениями фетоплацентарной недостаточности являются гипоксия и внутриутробная задержка роста плода, которые ведут к нарушению развития или повреждению его центральной нервной системы, сопровождаются снижением адаптации в раннем неонатальном периоде, а в последующем приводят к нарушению психомоторного и интеллектуального развития детей [134]. У беременных с ФПН на фоне генитальных инфекций в три раза чаще возникает гипоксия плода и задержка внутриутробного роста.

Любая внутриутробная инфекция сопровождается повреждением плацентарных мембран с отложением в тканях иммунных комплексов, что ведет к дезинтеграции функциональной системы мать-плацента-плод, нарушению течения окислительно-восстановительных процессов и формированию плацентарной недостаточности. Кроме того, инфекционный процесс оказывает прямое токсическое влияние на развитие эмбриона и плода [24, 134].

Недостаточность маточно-плацентарного кровообращения вызывает изменения водно-солевого обмена как в материнском, так и в плодовом организмах, уменьшение массы плода и его жизненно важных органов [128].

Современные представления об осложнениях гестационного периода рассматривают их как нарушения адаптации при нормально протекающей беременности. При этом пусковым механизмом синдрома дезадаптации является диффузионно-перфузионная недостаточность маточно-плацентарного кровообращения и экстрагенитальная патология матери [128]. Системные нарушения гемодинамики и микроциркуляции приводят к циркуляторной и гистотоксической гипоксии.

При изучении особенностей течения гестационного периода у матерей, родивших детей с изолированными пороками развития, в 82 случаях (89,1%) диагностирована фетоплацентарная недостаточность.

Показателем высокого риска вертикальной передачи инфекционных возбудителей является внутриутробная гипоксия плода, создающая благоприятные условия для репликации возбудителей ВУИ, проникающих к плоду во время беременности. Хроническая внутриутробная гипоксия была диагностирована у всех женщин, родивших детей с изолированными пороками развития (во время беременности или в родах). Задержка внутриутробного развития плода была выявлена только у 18 беременных во время УЗ-обследования, что указывает на высокие компенсаторные возможности плода в условиях хронической гипоксии. Четверть беременностей в данной группе закончилась самопроизвольным выкидышем или была прервана по медицинским и социальным показаниям. В двух случаях причиной согласия на прерывание беременности был контакт с больным манифестной формой краснухи. Подтверждение данного факта и выделение РНК вируса краснухи выполнено только у одного плода. При патологоана-

томическом исследовании этих плодов выявлена гидроцефалия, пороков развития других органов не обнаружено.

При молекулярно-биологическом исследовании секционного материала 23 плодов, моноинфекции, как возможная причина формирования ВПР, определялись в 47,8% случаев. Изолированно РНК вируса краснухи была выделена в 1 случае из ткани миокарда у мертворожденного ребенка с пороком сердца (стеноз легочной артерии).

В остальных наблюдениях выделялся нуклеиновый материал одновременно нескольких возбудителей ВУИ. В аутопсийном материале РНК вируса краснухи определялась у плодов, имеющих пороки нервной системы, в одном случае в сочетании с ДНК ЦМВ, в одном – с ДНК ЦМВ и ДНК Тg, а также у плода с пороком развития желудочно-кишечного тракта в сочетании с ДНК ВПГ. У двух детей детектирована ДНК ЦМВ и ВПГ 1 типа, у одного – нуклеиновый материал одновременно трех возбудителей ВУИ (ДНК ЦМВ, ДНК ВПГ 1 типа, ДНК Тg). Отрицательный результат получен только у двух плодов с изолированными пороками развития (рис. 5.5).

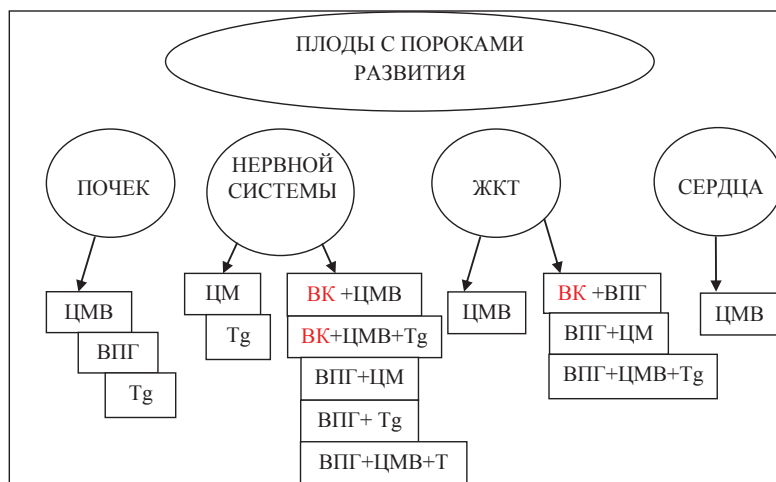


Рис. 5.5. Структура возбудителей ВУИ по результатам исследования секционного материала плодов (n=23)

Примечание: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ВК – вирус краснухи, ЦМВ – цитомегаловирус, ВПГ – вирус простого герпеса, Тg – токсоплазма.

Порок развития плода на фоне течения внутриутробной гипоксии в условиях внутриматочной инфекции значительно ухудшает возможность вынашивания беременности, а возникающий комплекс патологических изменений может привести к антенатальной гибели плода. Внутриутробные вирусные инфекции остаются одними из значимых причин мертворождения в развитых странах, особое внимание уделяется краснухе и группе герпес-вирусов, а также парвовирусу В19, вирусу лимфоцитарного хориоменингита (LCMV) [343]. Внутриутробная гибель плода была диагностирована в 4 случаях по данным ультразвукового исследования с последующим проведением операции индуцированных родов.

В качестве клинического примера приводится следующее наблюдение.

Мальчик Б. Матери 24 года, соматически здорова, беременность непланируемая. Срок беременности 35-36 недель. Ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне угрозы самопроизвольного выкидыша в течение всего гестационного периода. Во второй половине беременности отмечены хроническая внутриматочная инфекция, хроническая внутриутробная гипоксия плода, хроническая фетоплацентарная недостаточность. Женщина поступила в родильный дом с жалобами на боли внизу живота. При обследовании выявлено отсутствие сердцебиения плода, ультразвуковым методом подтверждена антенатальная гибель. Проведена операция кесарева сечения по экстренным показаниям. Обнаружена частичная отслойка нормально расположенной плаценты с ретроградной гематомой объемом 300 мл. Роды мертвым плодом мужского пола массой 2600 г, длиной 47 см.

При патологоанатомическом исследовании зарегистрирована антенатальная асфиксия плода: аспирация околоплодных вод в легкие, жидкая кровь в полостях сердца и сосудах, кровоизлияния в серозных оболочках и паренхиме внутренних органов. Выявлено наличие порока развития: двухстороннее удвоение почек с гидронефрозом справа. При морфологическом исследовании плаценты обнару-

жена хроническая плацентарная недостаточность, компенсированный продуктивный плацентит.

При исследовании секционного материала методом ПЦР из ткани печени выделена ДНК ВПГ 1 типа, из ткани почек ДНК ВПГ 1 типа и ДНК ЦМВ. Из образцов головного мозга выделена РНК вируса краснухи и ДНК ВПГ 1 типа.

Таким образом, в данном клинико-морфологическом наблюдении у плода имело место течение сочетанной инфекции. Выделение ДНК герпесвирусов из ткани аномально развитого органа позволило предполагать их тератогенное воздействие на формирование почки. Детекция одного патогена, в данном случае ВПГ 1 типа, из двух органов отражала течение генерализованной инфекции у плода. В данном случае микст-инфекция (герпетическая и краснушная) послужила причиной осложненного течения гестации, антенатальной гибели плода и определила неблагоприятный исход данной беременности.

Осложненное течение беременности, патологические роды, акушерские пособия, связанные с этим, вызывали нарушения жизнеобеспечения плода, приводящие к расстройству функций отдельных органов и систем, определяющих развитие гипоксии. Отклонения в нормальном течении родового акта, на фоне внутриматочного инфицирования, течения хронической гипоксии в двух случаях привели к интранатальной гибели плода.

Выделение нуклеиновых кислот возбудителей из тканей плодов и мертворожденных детей предполагает развитие генерализованной инфекции во внутриутробном периоде, результатом которой могут быть пороки развития органов. Роды являются критическим периодом, при котором развитие инфекционного процесса у плода может вызвать даже условно патогенная микрофлора влагалища, протекающая без клинических проявлений у матери [100].

В исследовании в г. Новосибирске в 55 случаях роды были самопроизвольными, в 14 наблюдениях – оперативными по показаниям как со стороны матери (ослабление и/или дискоординация родовой деятельности, кровотечения, патология плацентации, обострение генитальных инфекций, хориоамнионит в родах),

так и со стороны плода (острая или хроническая внутриутробная гипоксия, аномалии положения плода).

Роды были первыми у 76,8% матерей, повторными – у 23,2% женщин. Длительный безводный период, превышающий 12 часов, отмечен в трех наблюдениях. Это значительно увеличивало вероятность интранатального инфицирования. Большую опасность для ребенка представляли кровотечения во время родов, усугублявшие состояние острой гипоксии плода. Отслойка нормально расположенной плаценты произошла у трех рожениц. Обвитие пуповины, ухудшающее состояние пуповинного кровотока, осложнило течение родов в 5 случаях. Среди осложнений интранатального периода были выявлены слабость и дискоординация родовой деятельности, преждевременное излитие околоплодных вод, длительный безводный период.

Родоразрешение на сроке 29-31 неделя произошло в 4 случаях, 32-34 недели – в одном, 35-37 недель – у 12 женщин. Доношенными родились 52 ребенка. В состоянии асфиксии извлечено 4 ребенка, из них двое детей с пороками сердца и два новорожденных с пороками развития ЦНС. Большинство детей родилось без клинических признаков асфиксии. Состояние при рождении отражало процессы адаптации к внеутробной жизни, его оценка в проведенных наблюдениях зависела от имеющегося порока развития. В тяжелом состоянии родилось 19 детей, в основном это новорожденные с тяжелыми пороками ЦНС (10 человек) и с тяжелыми пороками сердца (6 новорожденных). Общее состояние было расценено как средней степени тяжести у 34 детей (54,0%), в удовлетворительном состоянии родилось 10 человек (15,9%).

ВУИ, по данным литературы, приводят к нарушению развития плода, примерно половина детей рождается с низким весом [82, 85]. По данным О.В. Антонова (2007) клиническое наблюдение за новорожденными детьми с пороками развития свидетельствует об увеличении в настоящее время средних показателей массы и длины тела при рождении у детей с ВПР. Средние значения массы и длины тела составили $3357,48 \pm 9,13$ г и $51,75 \pm 0,06$ см. Наибольший размах колебаний значений массы тела (от 980 до 5300 г) отмечен у новорожденных детей с ВПС [5]. В нашем исследовании средняя масса при рождении составила $2910,13 \pm 100,1$ г ($p < 0,05$).

На момент поступления в отделения патологии новорож-

денных и недоношенных детей все дети имели признаки интоксикации: кожные покровы бледно-серого цвета или с мраморным рисунком, отмечались плохая прибавка массы тела, вялое сосание, синдром рвоты и срыгивания.

Общее состояние всех детей уже через 12-24 часа после рождения становилось тяжелым. Развивались признаки инфекционного токсикоза, внутриутробная пневмония с дыхательной недостаточностью, изменялись гемодинамические показатели. Среди новорожденных с ВПС состояние ухудшалось за счет поражения сердечно-сосудистой системы и развития кардиоваскулярных расстройств.

5.4.2. Врожденные пороки сердца при сочетанном внутриутробном инфицировании

Пороки сердца могут возникнуть при воздействии вируса в течение первого месяца беременности, хотя такие пороки, как стеноз атриовентрикулярного отверстия, деформации клапанов и хорд возникают в период действия вируса в более поздние сроки (после 3-го месяца гестации) [18, 50, 138]. При врожденной краснухе описываются, кроме септальных дефектов и открытого артериального протока, стеноз легочной артерии, синдром гипоплазии левого желудочка и коарктация аорты [18, 318, 356].

Врожденные пороки сердца (ВПС) представляют собой весьма обширную и разнородную группу заболеваний, в которую входят как относительно легкие формы, так и состояния, несовместимые с жизнью ребенка [18, 25].

По данным А.А. Баранова и соавт. (2015), общая распространенность ВПС составляет 8 на 1000 родов (5,6–15,32 в зависимости от страны) и 7,2 на 1000 живорожденных. Общая частота нехромосомных ВПС составляет 7 на 1000 родов, из которых 3,6% составляют перинатальные потери, 20% диагностируются пренатально, 5,6% беременностей прерывается в связи с выявленной аномалией плода. Сложные нехромосомные пороки сердца составляют 2 на 1000 родов. Исходом в 8,1% случаев становится перинатальная смерть, 40% диагностируются внутриутробно, 14% становятся причиной прерывания беременности [14].

Около 12% ВПС ассоциируются с хромосомными аномалиями (7% с синдромом Дауна, 2% с синдромом Эдвардса и 1% с

синдромом Патау), составляя 0,97 случаев на 1000 родов. ВПС, ассоциированный с синдромом Дауна, встречается в 3–19% всех педиатрических ВПС в зависимости от страны (3–4% Италия, Франция, Швейцария, 15–19% Ирландия и Мальта). Таким образом, нехромосомные ВПС составляют 6,5 случаев на 1000 живых новорожденных [14, 274].

Наиболее частые врожденные пороки сердца – это дефект межжелудочковой перегородки (50% всех ВПС), дефект межпредсердной перегородки, клапанный стеноз легочной артерии и открытый артериальный проток. Цианотичные пороки сердца составляют 15% всех ВПС и 1/3 критических ВПС. Самым частым цианотичным пороком сердца является тетрада Фалло. Критические пороки периода новорожденности составляют 25% всех ВПС. Обструктивные поражения выводного отдела левого желудочка составляют примерно 6% всех ВПС. Среди них наиболее часто встречается клапанный стеноз аорты (71-86% пациентов). Транспозиция магистральных артерий составляет приблизительно 3% всех ВПС и 20% среди цианотичных пороков [14].

В настоящем исследовании в структуре ВПС преобладали атриальные септальные дефекты (33,3%) и атрио-вентрикулярные септальные дефекты (21,2%) (табл. 5.1). У детей с подтвержденной ВУИ по результатам молекулярно-биологического исследования отмечалось затяжное течение пневмонии с развитием дыхательной недостаточности, изменением гемодинамических показателей, застоем в малом круге кровообращения. Объективно отмечались нарушения сердечного ритма (тахикардия, брадикардия, атриовентрикулярные блокады), расширение границ относительной сердечной тупости, тенденция к артериальной гипотензии, пастозность подкожной клетчатки.

При проведении исследований ВПР в Омске в 1998-2005 гг. также было отмечено существенное преобладание удельного веса новорожденных детей с пороками сердца, инфицированных вирусом краснухи ($30,39 \pm 4,55\%$ против $4,90 \pm 2,13$ в контрольной группе; $p < 0,001$), что подтвердило важную роль этого вируса в генезе ВПС.

Таблица 5.1

Распределение новорожденных с ВПС в зависимости от локализации порока и результатов ПЦР (n=33)

Локализация порока	Количество новорожденных	
	положительные результаты ПЦР	отрица- тельные результаты ПЦР
Атриовентрикулярные септальные дефекты (АВК, ДМПП+ДМЖП)	3	4
Вентрикулярные септальные дефекты	3	1
Атриальные септальные дефекты	9	2
Открытый артериальный проток	0	1
ДМПП+стеноз ЛА	1	2
ДМПП+аномальный дренаж легочных вен	1	0
ДМПП+аплазия левых отделов сердца	0	1
Коарктация аорты	2	0
ДМЖП+общий артериальный ствол	1	0
Субклапанный фиброэластоз	1	0
Всего (процент в группе)	21 (63,7%)	11 (33,3%)

Примечание: ДМПП – дефект межпредсердной перегородки; ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки; АВК – атриовентрикулярная коммуникация; ЛА – легочная артерия.

При клиническом обследовании детей установлено, что наличие инфекционного процесса не вызывало классических симптомов заболевания, характерных для синдрома врожденной краснухи. Для серопозитивных детей с ВПС были характерны полиорганные поражения, что при отсутствии у матери указания на контакт с инфекционным больным затрудняло диагностику классического СВК по клиническим критериям и требовало дополнительного лабораторного подтверждения [5].

5.4.3. Поражение нервной системы и внутриутробные вирусные инфекции

При внутриутробном инфицировании наиболее уязвимой становится нервная система плода и новорожденного. Неврологические нарушения, связанные с инфекционным поражением нервной системы, часто выходят на передний план. В клинической картине заболевания они могут в большей степени доминировать, чем последствия сформированного порока развития.

В клинике у всех без исключения детей был выставлен диагноз гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы, в структуре этой нозологии гипертензионно-гидроцефальный синдром был диагностирован у 44 новорожденных (69,8%), синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости у 53 детей (84,1%), миотонический синдром – у 6 (9,5%) новорожденных.

Наиболее тяжелые неврологические расстройства с выраженным нарушением ликвородинамики наблюдали у детей с изолированными пороками нервной системы. Неблагоприятное влияние каких-либо факторов на мозг в период его развития зависит от степени тяжести повреждения, его длительности, специфического биологического влияния вредоносного агента и определенной стадии развития, во время которой это воздействие оказывается. Особенно важно знать причины, вызвавшие аномалии, связанные с воздействиями окружающей среды, поскольку их развитие можно предупредить [39, 265, 266].

Доля нарушений развития ЦНС составляет более 30% всех пороков, обнаруживаемых у детей. ВПР ЦНС являются следствием нарушения одного или нескольких основных процессов развития мозга: образования нервной трубки, разделение ее краниального отдела на парные образования, миграции и дифференцировки нервных клеточных элементов [138]. Частым врожденным пороком спинного мозга являются дизрафические состояния (*spina bifida*), которые связаны с незакрытием медуллярной трубки. Обычно это дефекты задних отделов позвоночника в виде аплазии дужек и остистых отростков.

Положительные результаты ПЦР получены у 83,3% ново-

рожденных с пороками развития нервной системы. Основные нозологические формы пороков представлены в таблице 5.2.

Основными клинико-неврологическими нарушениями у детей с изолированными пороками нервной системы были различные изменения сознания, судорожный синдром, глазодвигательные расстройства, бульбарные и псевдобульбарные парезы, центральные тетрапарезы и парапарезы. Тяжесть неврологических нарушений у детей со спинно-мозговой грыжей осложнялось течением восходящей инфекции с развитием менингеального синдрома.

Гидроцефалия клинически характеризовалась увеличением размеров головы, расхождением швов и родничков, наблюдались спастические парезы, нарушения координации, тремор конечностей и подбородка. Диагноз подтверждался наличием вентрикуломегалии по данным нейросонографии. В ряде случаев обнаруживались перивентрикулярные кальцификаты.

Таблица 5.2

Структура пороков развития нервной системы у новорожденных детей с положительными результатами ПЦР (n=18)

Вид порока	Количество больных
Спинномозговая грыжа	6
Гидроцефалия	7
Микроцефалия	1
Синдром Верднига-Гофмана ¹	2
Синдром Арнольда-Киари ²	1
Микрогирия, гидроцефалия, анофтальмия	1

Примечание:

¹Синдром Верднига-Гофмана (Werdnig-Hoffmann) – наследственная спинальная прогрессирующая мышечная атрофия.

²Синдром Арнольда-Киари (Arnold-Chiari) – симптомокомплекс у больных с аномалиями мозга (перемещение вниз мозжечка и продолговатого мозга с расстройствами динамики ликвора и гидроцефалией): окклюзионная гидроцефалия, мозжечковые расстройства с атаксией и нистагмом, признаки сдавления ствола мозга и спинного мозга – параличи черепных нервов, приступы судорог, диплопия, гемианопсия.

5.4.4. Значение врожденных вирусных инфекций в формировании демиелинизирующих нейропатий

Синдром Верднига-Гоффмана (Werdnig-Hoffmann) (СВГ) принято определять как инфантильную форму наследственной спинальной прогрессирующей мышечной атрофии с аутосомно-рецессивным наследованием [59, 251]. Заболевание было описано в 1891 г. G. Werdnig, и в 1893 г. J. Hoffmann [258, 390]. Частота данного синдрома составляет 1 на 10000 населения [322]. Клинические проявления заболевания при острой инфантильной мышечной атрофии появляются с первых часов и дней жизни, требуют проведения интенсивной терапии и часто заканчиваются летально в течение первых трех лет жизни ребенка.

Среди теорий возникновения этого синдрома существует предположение о первичном поражении передних рогов спинного мозга с последующей денервационной нейропатией или с первичной патологией мышц [251, 369]. Согласно данным литературы, этиология спинальной мышечной атрофии не выяснена, однако установлена делеция гена 5q12-13, вовлеченного в реализацию спинальных мышечных атрофий, названного «survival motor neuron gene» (SMN) [264, 300, 370, 391]. Для детей с врожденным СВГ характерно преобладание периферических немиелинизованных нервных волокон или волокон с утраченной миелиновой оболочкой [251].

Среди причин возникновения различных демиелинизирующих заболеваний широко обсуждается действие вирусных инфекций [35, 99, 241]. В частности, известно развитие острого рассеянного энцефаломиелита (аутоиммунного воспалительного заболевания ЦНС) после перенесенной краснухи.

Связь СВГ с врожденной краснухой косвенно подтверждается тем, что при его описании упоминаются различные пороки развития: гидроцефалия, атрофия и гипоплазия мозжечка, крипторхизм, гемангиома, дисплазия тазобедренных суставов, косопласть и прочие, которые ранее упоминались в публикациях, посвященных краснухе [74, 186, 241, 328].

Предположение о том, что такое демиелинизирующее заболевание как СВГ, особенно его врожденная форма, может быть связано с течением внутриутробной вирусной инфекции послужило основанием для проведения углубленного комплексного исследе-

дования клинического и секционного материала. С момента описания синдрома до настоящего времени в литературе приводятся лишь единичные описания патоморфологических изменений в тканях головного и спинного мозга, а также в пораженных мышцах [241, 251, 275]. Предполагалось участие механизма апоптоза в развитии нейродегенерации при СВГ [252]. Описывалось увеличение количества мотонейронов в ткани спинного мозга [157, 327]. Чаще для установления клинического диагноза исследовалась спинно-мозговая жидкость и определялся в сыворотке крови уровень креатинфосфокиназы, а для патоморфологического анализа использовались биоптаты атрофированных мышц [328, 335]. Приводим выписку из истории болезни пациента с СВГ.

Мальчик К. родился от второй беременности, первая беременность закончилась медицинским абортom. Гестационный период протекал на фоне нейро-циркуляторной дистонии по гипертоническому типу, с угрозой прерывания. Женщина перенесла острое респираторное заболевание при сроке беременности 16 недель, этиология заболевания не уточнялась. Матери 24 года. Роды первые, в 40 недель, срочные, самопроизвольные, осложненные дистонией шейки матки, субфебрилитетом в родах. Масса последа 700 г. Масса тела при рождении 3660 г, длина 53 см. Ребенок родился без асфиксии, оценка по шкале Апгар 7/9 баллов. Состояние при рождении оценивалось как средней степени тяжести, и было обусловлено неврологической симптоматикой, миотоническим синдромом, гипотонией, гипорефлексией, эндотоксикозом, дыхательной недостаточностью I степени по смешанному типу. Следует отметить, что развитие синдрома дыхательных расстройств является характерным признаком СВГ [Giannini A. et al., 2006]. С первых суток жизни наблюдалась петехиальная экзантема. На 7 сутки ребенок был переведен в отделение патологии новорожденных. Состояние при поступлении в стационар тяжелое: выраженные признаки инфекционного токсикоза, дыхательная недостаточность, неврологическая симптоматика. Диагноз: Внутриутробная инфекция, двухсторонняя пневмония тяжелой степени тяжести, дыхательная

недостаточность II ст. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия, гипертензионно-гидроцефальный синдром, синдром диффузной мышечной гипотонии.

При рентгенологическом исследовании легких выявлена двухсторонняя пневмония, при ультразвуковом исследовании сердца – добавочная хорда полости левого желудочка, по данным нейросонографии – расширение мозговых цистерн до 8 мм. ПЦР проводили с использованием наборов «Вектохлами-ДНК-ампли-100», «Векто-ЦМВ-ДНК-ампли-100», «Векто-ВПГ-ДНК-ампли-100», «Векто-Рубелла-РНК-ампли-100», «ВектоТоксо-ДНК-ампли-100», «ВектоУро-ДНК-ампли-100», «ВектоМико-ДНК-ампли-100» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). ДНК *Ch. trachomatis*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *T. gondii*, вируса простого герпеса I типа, цитомегаловируса не были выявлены. Методом ОТ-ПЦР в крови обнаружена РНК вируса краснухи.

При проведении электромиографии выявлено поражение мотонейронов спинного мозга на уровне C_2-S_8 и C_2-L_4 и их аксонов. Установлен диагноз: Спинальная амиотрофия Верднига-Гофмана, врожденная форма, тяжелое течение. Проводилась инфузионная, антибактериальная, нейрометаболическая терапия. С 18 дня жизни у ребенка наблюдалось прогрессирующее снижение мышечного тонуса. На 20-й день жизни угас сосательный рефлекс, с 2-го дня отсутствовали активные движения, появилось парадоксальное дыхание, проводилась ИВЛ. С 29 дня состояние ребенка стало крайне тяжелым, нарастала дыхательная недостаточность, с последующим развитием легочно-сердечной и затем полиорганной недостаточности. Мальчик умер в возрасте 1 мес 3 дней.

Патологоанатомический диагноз: Спинальная амиотрофия Верднига-Гофмана, врожденная форма: дистрофия, некроз двигательных нейронов спинного мозга, поперечно-полосатых мышечных волокон. Ателектазы в легких, серозно-десквамативная пневмония. Жировая дистрофия гепатоцитов, дистрофические изменения паренхиматозных органов. Причиной смерти ребенка явилась легочно-сердечная недостаточность.

Для молекулярно-биологического, микроскопического и ультраструктурного исследования были предоставлены образцы спинного мозга (передний участок, медиальная и задняя части шейного утолщения, передняя и задняя части поясничного утолщения), а также фрагменты мышечной ткани. Методом ОТ-ПЦР при использовании праймеров Vosma [196, 197] из образцов ткани передней части шейного утолщения выделена РНК вируса краснухи.

При микроскопическом исследовании ткани спинного мозга показано, что границы серого и белого вещества практически не различались (рис. 5.6). Количество нейронов в передних рогах спинного мозга было уменьшено (рис. 5.7).

Среди нейронов спинного мозга различались: 1) крупные гиперхромные овальные нейроны с нечетким ядром, имевшим неправильную форму, с выраженным перичеселлюлярным отеком; 2) уменьшенные в размерах, овальные (даже ближе к прямоугольной форме), с крупным гиперхромным ядром, нечеткой цитоплазматической мембраной, множественными цитоплазматическими вакуолями и крупными гиперхромными включениями; 3) крупные, неправильной формы, с большим светлым ядром, неравномерным распределением хроматина, вакуолизированной цитоплазмой; 4) крупные с маленьким пикнотичным ядром, просветленной за счет множественных мелких вакуолей цитоплазмой; 5) очень крупные, неправильной формы с крупным ядром треугольной формы, с крупными скоплениями хроматина, и гиперхромной цитоплазмой; 6) очень крупные со светлыми овальными ядрами и крупными неравномерно распределенными скоплениями хроматина; 7) треугольной формы с деформированным и фрагментированным ядром и гиперхромными округлыми включениями в цитоплазме.

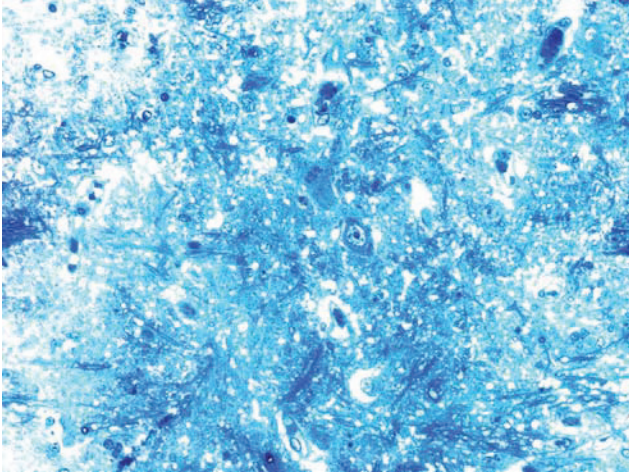


Рис. 5.6. Передний участок шейного утолщения спинного мозга. Граница серого и белого вещества спинного мозга. Единичные нейроны с признаками дистрофии. Множественные оптически прозрачные участки ткани, связанные с некротическими изменениями и отеком. Полутонкий срез. Азур II. Ув. 400. (Малкова Е.М. , 2016)

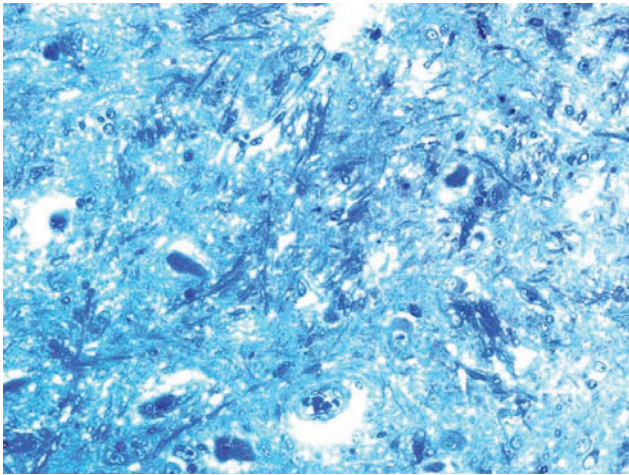


Рис. 5.7. Передний участок шейного утолщения спинного мозга. Нейроны различаются по форме и размерам, выражены дистрофические изменения. Перикаллярный и периваскулярный отек. Неравномерное распределение профилей нервных волокон. Полутонкий срез. Азур II. Ув. 400. (Малкова Е.М., 2016)

В белом веществе спинного мозга отмечалось неравномерное распределение профилей миелиновых нервных волокон. Просветы волокон имели неправильную форму, их контуры деформировались. На парафиновых и полутонких срезах выявлялось множество оптически прозрачных участков. В том числе и за счет формирования множественных крупных очагов некроза. В целом, дистрофические изменения астроцитов проявлялись в виде эксцентрического расположения ядер и появления крупных вакуолей в цитоплазме или же в виде изменения оптической плотности цитоплазмы и пикноза ядер. Цитоплазма окрашивалась неравномерно за счет крупных оптически прозрачных участков, а также очагов с мелкозернистым или стекловидным содержимым. Ядра принимали неправильную форму, ядрышки не визуализировались, хроматин распределялся неравномерно вдоль ядерной мембраны.

В олигодендроцитах форма ядер варьировала от круглых и овальных до вытянутых с неровными контурами. В ядрах хроматин распределялся в виде множественных круглых образований. Часто ядра олигодендроцитов выглядели оптически прозрачными, ядрышки не визуализировались. В цитоплазме находили множественные вакуоли. Количество клеток микроглии незначительно увеличено на отдельных участках, они диффузно распределяются в ткани белого и серого вещества спинного мозга.

Просветы крупных сосудов, расположенных в области мозговых оболочек, свободны, паретически расширены, округлой или неправильной формы. Ядра эндотелиальных клеток выступают в просвет неравномерно, а в некоторых эндотелиальная выстилка отслаивалась. На отдельных участках артериальные и венозные сосуды переполнены эритроцитами. Периваскулярные пространства значительно расширены. В сером веществе сосуды и капилляры полнокровны, стенки сосудов выглядели утолщенными, выражен периваскулярный отек (рис. 5.8). Эритроциты в капиллярах агрегировались в виде монетных столбиков.

Для определения локализации краснушного антигена в тканях парафиновые срезы были использованы для иммуногистохимической реакции со специфической сывороткой, содержащей противокраснушные иммуноглобулины класса G. Локализация краснушного антигена была выявлена в виде гранул хромогена

диффузно распределенных в сером веществе, эпендиме спинномозгового канала, в цитоплазме нейронов и эндотелиальных клеток. При светооптическом исследовании обращало на себя внимание умеренное увеличение числа и диффузное распределение в ткани лимфоцитов.

Полученные результаты были подтверждены электронно-микроскопическим исследованием, при котором в ткани спинного мозга на фоне деструкции нейронов был обнаружен вирус краснухи. Вирусные частицы локализовались как в цитоплазме сохранившихся олигодендроцитов, так и диффузно в деструктивно измененной ткани спинного мозга (рис. 5.9). При ультраструктурном исследовании обращали на себя внимание множественные электронно-прозрачные участки, диффузно распределенные как в сером, так и в белом веществе спинного мозга. Количество клеток в ткани спинного мозга было уменьшено.

В норме ядра нейронов содержат хроматин деконденсированного типа, часть цитоплазмы занимает вещество Ниссля, которое представлено уплощенными цистернами гранулярного эндоплазматического ретикулума, содержащего свободные и прикрепленные к мембранам рибосомы и полирибосомы. Количество органелл в нейронах незначительно — это, помимо гранулярного эндоплазматического ретикулума, свободные рибосомы, равномерно распределенные в цитоплазме митохондрии, нейрофибриллы, аппарат Гольджи и секреторные гранулы. Единичные астроциты, обнаруженные в изученных образцах ткани спинного мозга, имели крупное ядро с маргинальной локализацией хроматина. Часть хроматина располагалась в виде скоплений на фоне электронно-прозрачной нуклеоплазмы. В цитоплазме выявлены очаги парциального некроза, митохондрии с деструкцией наружной мембраны и крист (их фрагментацией и деструкцией). Сохранились единичные профили гранулярной эндоплазматической сети, наблюдалось скопление рибосом.

Среди олигодендроцитов принято выделять крупные светлые, мелкие темные и промежуточные формы, которые, по сути, отражают трансформацию олигодендроцитов в процессе их жизни. Однако при СВГ дифференцировать тип клеток не представлялось возможным.

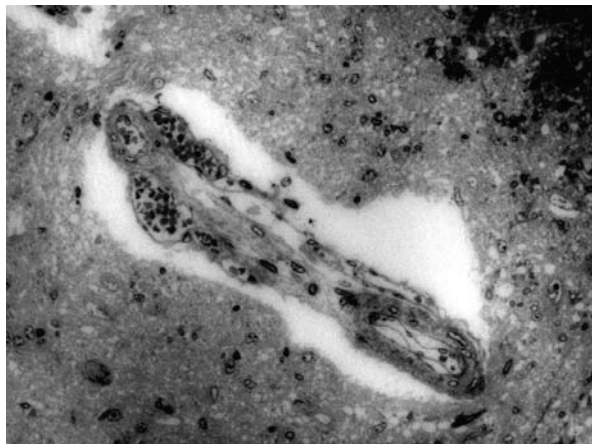


Рис. 5.8. Передний участок шейного утолщения спинного мозга. Сосуды с неравномерно утолщенными стенками. Отслойка эндотелиальной выстилки сосудов. Периваскулярные отек и кровоизлияния. Полутонкий срез. Азур II. (Малкова Е.М., 2016)

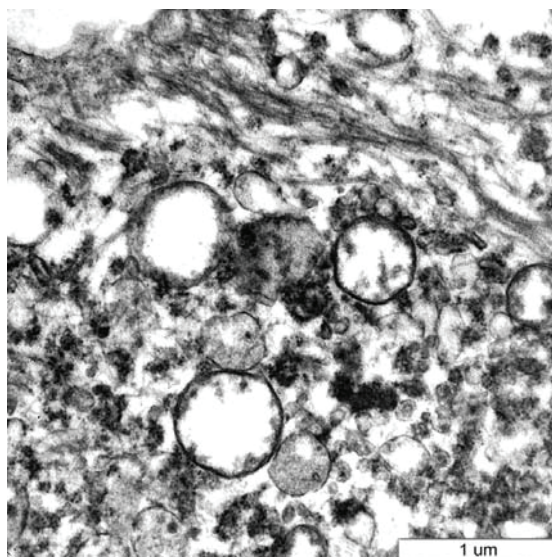


Рис. 5.9. Передний участок шейного утолщения спинного мозга. Цитоплазма олигодендроцита, содержит множественные вирусные частицы. В митохондриях сохранена только наружная мембрана. Электронограмма. (Малкова Е.М., 2016)

При СВГ в нейронах отмечен выраженный отек цитоплазмы и деструкция клеточных органелл и цитоплазматической мембраны. Обращало на себя внимание распределение хроматина в ядрах, сохранившихся олигодендроцитов, в виде множественных круглых скоплений. В очагах тканевого распада прослеживались неоднородные изменения митохондрий, в которых на фоне набухания отмечалась деструкция и фрагментация крист. Фрагменты гранулярного цитоплазматического ретикулума и комплекса Гольджи характеризовались скоплениями зернистого осmioфильного вещества (вирусные фабрики). Общая картина патологических изменений нейропиля характеризовалась тем, что на фоне деструктивно измененной ткани визуализировались круглые ядра олигодендроцитов, при этом контуры цитоплазматической мембраны клетки не просматривались. Хроматин в ядрах олигодендроцитов конденсировался преимущественно маргинально, а также располагался в виде небольших круглых конгломератов на фоне электронно-прозрачной нуклеоплазмы (рис. 5.10). Встречались и фрагменты ядер олигодендроцитов.

Деструктивно измененные участки ткани спинного мозга содержали многочисленные митохондрии в виде очаговых скоплений, часть из которых сохраняла регулярное расположение крист, тогда как в других митохондриях кристы разрушались, а сам матрикс был просветлен. Отдельные митохондрии имели неправильную, деформированную форму и увеличенные размеры. Очаговые скопления крупных митохондрий содержали органеллы овальной, округлой, вытянутой или причудливой формы. Нарушалась целостность наружной мембраны митохондрий и упорядоченное расположение крист. В матриксе локализовались крупные частицы с электронно-плотной оболочкой.

Обращает на себя внимание большое количество вакуолей, содержащих круглые частицы размером 60-80 нм, в некоторых из них просматриваются центральные электронно-плотные структуры овальной или округлой формы (реже – треугольное или электронно-плотное хлопьевидное вещество). На фоне разрушенной ткани вирусные частицы различной степени зрелости локализуются не только в вакуолях, но и располагаются диффузно, формируя крупные скопления (рис. 5.11, 5.12).

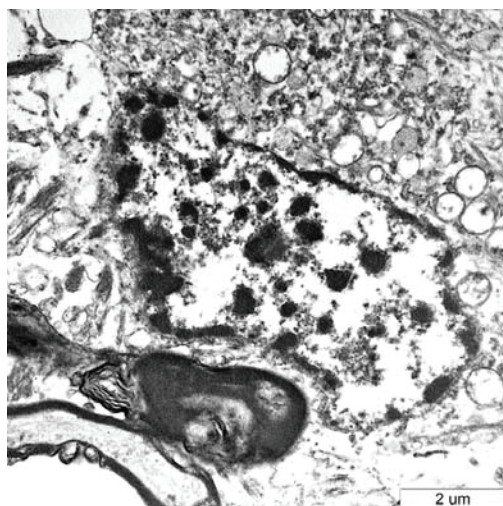


Рис. 5.10. Передний участок шейного утолщения спинного мозга. Ядро олигодендроцита с характерным расположением хроматина. Цитоплазма заполнена вирусными частицами. Деформация профилей миелиновых волокон, расслоение миелиновых оболочек, изменение структуры осевых цилиндров. Электронограмма (Малкова Е.М. , 2016)

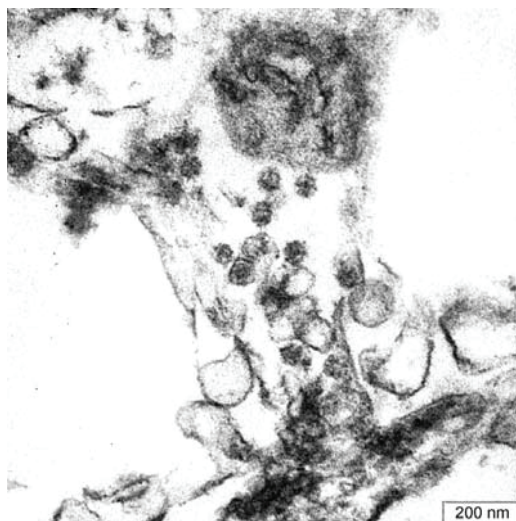


Рис. 5.11. Передний участок шейного утолщения спинного мозга. Множественные вирусные частицы в очаге деструкции. Электронограмма (Малкова Е.М. , 2016)

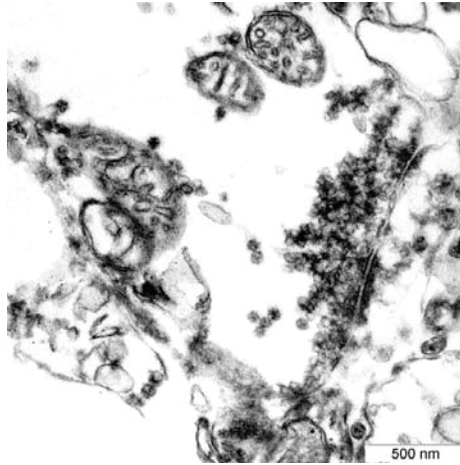


Рис. 5.12. Передний участок шейного утолщения спинного мозга. Множественные вирусные частицы, сохранившиеся митохондрии в очаге парциального некроза. В митохондриях сохранена только наружная мембрана. Электронограмма (Малкова Е.М. , 2016)

Цитоплазма эндотелиальных клеток проявляла неравномерную осмиофильность. Люминарная цитоплазматическая мембрана утрачивала свою целостность. Ядро полулунной формы с конденсированным хроматином. Митохондрии круглые, для них характерно сохранение наружной мембраны и фрагментация крист. Эритроциты в просвете агрегированы. В цитоплазме эндотелиальных клеток находились вирусные частицы.

Миелин, по своей сути, является особым видом клеточной мембраны, окружающей отростки нервных клеток (преимущественно аксоны центральной и периферической нервной системы). Основные функции миелина – это питание аксона, изоляция и проведение нервного импульса, а также опорная и барьерная функции [36]. Миелин в нервной системе вырабатывается олигодендроцитами и, соответственно, изменение конфигурации миелиновых волокон зависит от состояния этих клеток. Уникальной морфологической особенностью миелина является то, что он формируется в результате спиралевидного обвития отростков олигодендроцитов в центральной нервной системе и шванновских клеток на периферии, вокруг аксонов нейронов. В целом, миелин представляет собой своеобразную мембрану, состоящую из липидного бислоя и белков, связанных с ним. При этом первоначально волокно охватывается двумя слоями плазматической

мембраны, которые затем подвергаются процессу миелинизации и формируют главную плотную линию миелинового волокна, возникающую при слиянии плазматических мембран олигодендроцитов, между которыми расположены липидные слои слившихся участков [157]. В норме миелин состоит из сплошных концентрически расположенных темных линий, отделенных друг от друга светлыми промежутками. Двойная мембрана спирально многократно закручивается вокруг аксона. Темная линия образуется при слиянии внутренних листов клеточной мембраны, а светлая – наружных. Внутренние листы состоят в основном из липидов, а наружные – из белков [36]. Миелинизация начинается в сером веществе около тел нейронов и продвигается вдоль аксона в белое вещество. При формировании миелина в центральной нервной системе один олигодендроцит имеет связи с несколькими сегментами миелина нескольких аксонов. При этом к аксону примыкает отросток клетки, расположенной на некотором расстоянии от аксона, а внешняя поверхность миелина соприкасается с внеклеточным пространством [166].

Липиды миелина представлены фосфолипидами, гликолипидами и стероидами. Белки составляют до 20% сухой массы миелина. Они бывают двух видов: белки, расположенные на поверхности, и белки, погруженные в липидные слои и пронизывающие мембрану насквозь. Описано более 29 белков миелина. Основной белок миелина, протеолипидный белок, и миелин-ассоциированный гликопротеин составляют до 80% массы белка, выполняя структурную, стабилизирующую, транспортную функции, обладают выраженными иммуногенными и энцефалитогенными свойствами.

Для нашего наблюдения важно отметить, что миелинизация нервных волокон начинается на ранних стадиях эмбриогенеза (16 нед) и завершается только после рождения. При этом общее количество миелина увеличивается от рождения до взрослого состояния. Разрушение миелина является универсальным механизмом реакции нервной ткани на повреждение. В основе демиелинизирующих заболеваний лежит разрушение нормально синтезированного миелина под влиянием внешних или внутренних воздействий [36].

Для миелиновых волокон была свойственна гетерогенность толщины миелиновой оболочки, неравномерное распределение миелиновых волокон, изменение контуров образований (рис. 5.13, 5.14), вариабельность размеров (диаметров) волокон. Миелиновые волокна расслаивались и фрагментировались, утрачивалась их осмиофильность. Профили миелиновых волокон принимали причудливую форму, спиралевидно закручивались, их внутренняя структура нарушалась. При расслоении миелиновых

мембран появлялись мелкие и крупные вакуоли. Количество слоев в миелиновых волокнах варьировало. Создавалось впечатление о «вспененном» состоянии миелинового слоя. В просветах отдельных волокон находились дополнительные миелиновые образования, имеющие неправильную форму, или тонкие миелиновые структуры и их фрагменты.

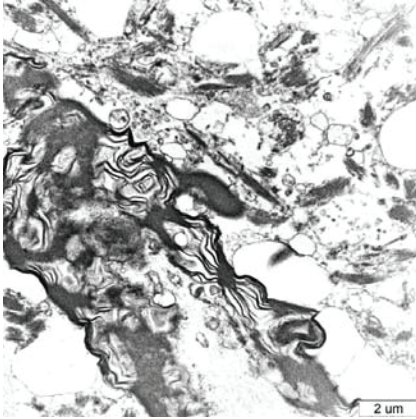


Рис. 5.13. Передний участок шейного утолщения спинного мозга. Деформация профилей миелиновых волокон, расслоение миелиновых оболочек, изменение структуры осевых цилиндров. Электронограмма (Малкова Е.М. 2003)

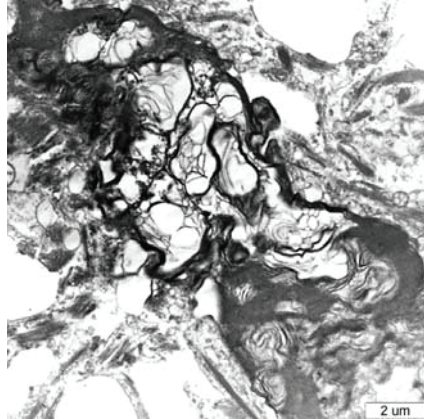


Рис. 5.14. Передний участок шейного утолщения спинного мозга. Деформация профилей миелиновых волокон, расслоение миелиновых оболочек («вспененные» миелиновые оболочки), изменение структуры осевых цилиндров. Электронограмма (Малкова Е.М., 2003)

В просветах деформированных миелиновых волокон осевые цилиндры содержали крупные вакуоли. Их матрикс выглядел неравномерным. Нередко в одном волокне присутствовало и мелко- и крупнозернистое вещество. Входящие в состав осевого цилиндра нейротрубочки и нейрофиламенты, а также кристы митохондрий подвергались деструкции. Часть митохондрий сохраняла четкие упорядоченные кристы на фоне уплотненного матрикса. Аксоплазматические пузырьки, являющиеся участками гладкого эндоплазматического ретикулума, увеличивались.

В целом, структура осевых цилиндров миелиновых волокон нарушалась за счет появления неравномерно распределенных оп-

тически прозрачных вакуолей и изменения электронной плотности аксона. В осевых цилиндрах появлялись и гигантские митохондрии, сохраняющие двуслойную наружную мембрану. Расположение крист выглядело неупорядоченным, образовывались электронно-прозрачные полости с неровными контурами и электронно-плотные структуры неправильной формы, что позволяло говорить о гетерогенности митохондрий. Обращали на себя внимание осевые цилиндры с утраченной миелиновой оболочкой. В просветах миелиновых волокон крупные оптически прозрачные вакуоли занимали до $2/3$ площади просвета волокна, они ограничивались тонкими миелиновыми волоконцами. Вирусные частицы локализованы вдоль фрагментированных миелиновых структур. В части миелиновых волокон прослеживалось формирование выростов неправильной формы, направленных в толщу осевого цилиндра.

Представленная в данном наблюдении демиелинизация является одним из универсальных механизмов реагирования нервной системы на патологическое воздействие. В современных классификациях патология миелинизации подразделяется на две основные группы – миелинопатии и миелинокластии [166, 167]. Миелинопатии связаны с биохимическим дефектом строения миелина и генетически обусловлены. В основе миелинокластических (или демиелинизирующих) заболеваний лежит разрушение нормально синтезированного миелина под влиянием или внешних, или внутренних факторов. Данные понятия достаточно условны, поскольку первые клинические проявления миелинопатий связаны с воздействием внешних факторов, а миелинокластии с большей вероятностью развиваются у предрасположенных лиц [36]. Разрушение миелина может происходить при токсическом воздействии (например, монооксидом углерода) и вирусных инфекциях олигодендроцитов (например, прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия) на фоне иммуносупрессии. В настоящее время непосредственная причина демиелинизации не установлена, что связано, скорее всего, с тем, что у этого патологического процесса, вероятно, существует множество этиологических факторов. Как ключевой фактор рассматривается аутоиммунный механизм [166, 167]: воздействие пускового фактора приводит к выработке антител против миелина собственной нервной системы, при этом активируются системы комплемента и противовоспалительных цитокинов. Аутоантитела, взаимодействуя с клеточными рецепторами, функционально связанными с проведением возбуждения по нервам, опосредуют процесс демиелинизации.

Следует отметить, что в представленном наблюдении в ткани спинного мозга не выявлено выраженной воспалительно-клеточной инфильтрации. Отсутствие интенсивной лимфоцитарной инфильтрации спинного мозга исключало аутоиммунный характер поражения.

В биоптатах мышечной ткани различают следующие изменения при СВГ: 1) наличие незрелых клеток, характеризующихся большим количеством сателлитных клеток и структурами похожими на миофибриллы; 2) прогрессивно дегенеративные изменения миоцитов с постепенно увеличивающейся интенсивностью [251]. Авторы отмечают, что патологический процесс развивается в фетальном периоде и приводит к прекращению миогенеза.

При исследовании образцов мышечной ткани в описываемом клинико-морфологическом наблюдении преобладали деструктивно измененные мышечные волокна. При этом на фоне неравномерно выраженной атрофии мышечных волокон выявлена репродукция вируса краснухи в цитоплазме эндотелиоцитов капилляров и перицитах (рис. 5.15, 5.16). Просветы капилляров не были изменены, также не выявлены деструктивные изменения в структуре эндотелиальных клеток. По данным Y. Kobayashi с соавт. (1983), при СВГ не характерны патологические изменения капилляров мышечной ткани в виде набухания эндотелиоцитов и уменьшения просветов капилляров [275].

Таким образом, проведенное молекулярно-биологическое и электронно-микроскопическое исследование позволило выявить наличие РНК вируса краснухи у больного СВГ в образцах крови и ткани спинного мозга, а также вирусных частиц в деструктивно измененных олигодендрocyтах спинного мозга и эндотелиальных клетках атрофированных мышц. Эти данные свидетельствуют о течении генерализованной вирусной инфекции (виремии) у новорожденного ребенка с СВГ. Следует отметить, что прослеживаются и определенные эпидемиологические признаки, позволяющие подтвердить инфекционный генез патологического процесса: выявление заболевания во время эпидемической вспышки краснухи, перенесенная в 16 недель гестации, вирусная инфекция у матери признаки инфекции у матери в родах (повышение температуры) и у ребенка сразу после рождения (пневмония). В целом, можно предположить, что СВГ является одним из клинических проявлений врожденной краснухи.

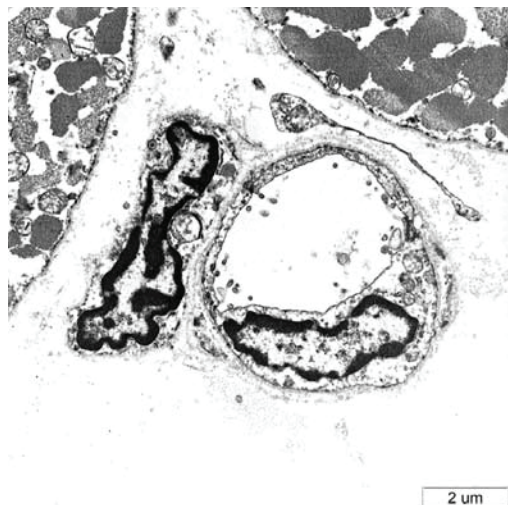


Рис. 5.15. Дельтовидная мышца. Вирус краснухи находится в цитоплазме эндотелиальной клетки и перицита. Прослеживается репликация вируса на люминарной поверхности цитоплазматической мембраны эндотелиоцита. Электронограмма (Малкова Е.М., 2003)

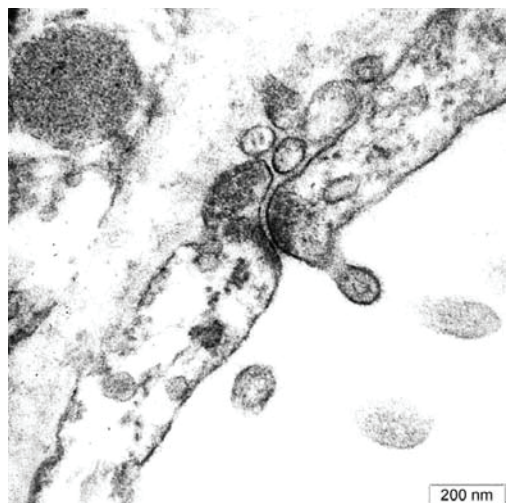


Рис. 5.16. Дельтовидная мышца. Репликация вируса краснухи на люминарной поверхности цитоплазматической мембраны эндотелиоцита. Электронограмма (Малкова Е.М., 2003)

5.4.5. Пороки развития опорно-двигательного аппарата при врожденных инфекциях

На этапах остеогенеза и формирования срединных структур скелета, течение внутриутробной генерализованной инфекции может определять развитие аномалий опорно-двигательного аппарата [50, 138]. На 1000 детей приходится 11,6 случаев патологии опорно-двигательного аппарата, причем треть из них составляют врожденные пороки развития. Наибольший удельный вес составляют аномалии развития конечностей – 74,3%. Врожденные аномалии скелета полиморфны по клиническим проявлениям и нозологической принадлежности. Критическим периодом при воздействии экзогенных факторов для аномалий конечностей и нарушений развития лица являются 3,5-8 недель эмбриональной жизни [138].

Локальные врожденные пороки опорно-двигательной системы имели 8 обследованных новорожденных. Основные нозологические формы пороков представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3

Структура пороков развития опорно-двигательной системы (n=8)

Форма порока	n
Порок развития позвоночника и плоских костей	2
Редукционные пороки конечностей	3
Двусторонняя расщелина мягкого и твердого неба	2
Артрогриппоз	1

Некоторые пороки развития (расщелина верхней губы и твердого неба) имеют многофакторную природу и возникают вследствие сочетания наследственных и средовых факторов. Частота этого порока в общей популяции приблизительно 1 на 1000 [92].

РНК вируса краснухи была выделена у 5 детей с пороками развития опорно-двигательного аппарата. Особое внимание следует уделить артрогриппозу, который является полиэтиологичным заболеванием. Сущность патологического процесса при этом сводится к развитию деформаций и контрактур суставов, гипо- и аплазии мышц, а также дегенеративно-деструктивных изменений их. В литературе описана роль внутриутробного (преимущественно бактериального) инфицирования при изучении ауто-

псийного материала мертворожденных детей с врожденным артрогриппозом, с развитием хориоамнионита, перикардита и повреждением роговицы [186]. Хирургическая коррекция контрактур при артрогриппозе – это необходимое мероприятие, определяющее нормальное развитие ребенка и социализацию. Следовательно, введение диагностики врожденной краснухи поможет предотвратить возможные послеоперационные осложнения, связанные с течением хронического инфекционного процесса.

Одна из теорий возникновения артрогриппоза связана с первичным поражением передних рогов спинного мозга с последующей денервационной нейропатией или с первичной патологией мышц [369]. Аналогичный очаг поражения в передних рогах спинного мозга имеет описанная выше спинальная амиотрофия Верднига-Гоффмана.

5.4.6. Течение заболевания и структурные изменения в аномально развитых органах при пороках желудочно-кишечного тракта

Среди всех ВПР в отдельную группу можно выделить пороки развития брюшной стенки, диафрагмы, желудочно-кишечного тракта в связи с тем, что они создают непосредственную угрозу для жизни ребенка и требуют оперативной коррекции в первые дни, а то и часы после рождения ребенка. Суммарная частота пороков пищеварительной системы, по данным И.А. Кирилловой и соавт. (1990), составила 1,05% [52].

Большинство ВПР желудочно-кишечного тракта клинически проявляются в виде непроходимости на том или ином уровне пищеварительного тракта. Атрезия пищевода формируется в сроки 4-7 недель эмбриогенеза, при несоответствии направления и скорости роста трахеи и пищевода, а также нарушении процессов вакуолизации в солидной стадии, которую пищевод проходит вместе с другими образованиями кишечной трубки [49, 115]. Порок всегда сопровождается тяжелой пневмонией, связанной не только с аспирацией слюны, но и затеканием желудочного содержимого через нижний трахеопищеводный свищ, в 86,0% случаев сопутствующий атрезии пищевода.

Нарушение процесса вакуолизации кишечной трубки в нижележащих отделах вызывает атрезию кишечника на различных

уровнях. Как пример другой причины врожденной непроходимости кишечника можно упомянуть синдром Ледда – сочетание незавершенного поворота кишечника, сдавление двенадцатиперстной кишки эмбриональными тяжами и заворотом «средней кишки». Этот порок формируется при нарушениях вращения «средней кишки» на 10–12 неделях эмбриогенеза [9, 49].

На протяжении 6-й недели беременности тонкая и толстая кишки в связи с быстрым ростом печени внедряются в пуповину. Затем происходит поворот тонкой кишки вокруг центральной оси, которой выступает верхняя брыжеечная артерия. После завершения поворота против часовой стрелки кишечник возвращается в брюшную полость и занимает свое окончательное положение. Любые нарушения процесса миграции и поворота средней кишки приводят к порокам развития. Если кишечник не возвращается в брюшную полость, то образуется эмбриональная грыжа (омфалоцеле, грыжа пупочного канатика). Эта аномалия встречается с частотой 2,5 на 10 000 родов и нередко сочетается с другими пороками развития, в частности, с позвоночной расщелиной и пороками сердца или с хромосомными аномалиями [52].

Морфологические признаки кишечной непроходимости в виде расширения просвета кишки, истончения мышечных слоев и нарушения рельефа слизистой оболочки выявляются при атрезиях уже в период раннего онтогенеза [52].

Среди ВПР желудочно-кишечного тракта наблюдали атрезию пищевода, желудка и прямой кишки, мембрану двенадцатиперстной кишки, кольцевидную поджелудочную железу, синдром Ледда, обструктивную холангиопатию новорожденных. Структура пороков желудочно-кишечного тракта представлена в таблице 5.4.

Зачаток трахеи и легких появляется на вентральной поверхности передней кишки приблизительно в 4 недели беременности. Он образует мешковидное выпячивание в зоне будущего пищевода и в конце концов отделяется от него так называемой эзофаготрахеальной перегородкой. Образование полноценной перегородки имеет критическое значение, так как сохранение какого-либо сообщения между трахеей и пищеводом приводит к образованию трахеопищеводного свища с атрезией пищевода или без нее. Самый частый вид этого порока развития – атрезия проксимальной части пищевода в сочетании с трахеопищеводным свищом дистальной части.

При атрезии пищевода одним из первых симптомов являлось обильное выделение изо рта пенистого отделяемого. При попытках кормления дети кашляли, появлялись цианоз и регургитация. В динамике наблюдения нарастали дыхательные расстройства. У всех новорожденных желудок и кишечник были заполнены газом, что подтверждало наличие трахеопищеводного свища. У детей с атрезией пищевода быстро развивалась аспирационная пневмония, усугубляемая затеканием в трахею желудочного содержимого, что значительно затрудняло лечебный процесс.

Таблица 5.4

**Структура пороков желудочно-кишечного тракта
у новорожденных**

Порок развития желудочно-кишечного тракта	Количество больных	
	абс. цифры	проценты
Атрезия пищевода, трахеопищеводный свищ	4	33,3
Мембрана двенадцатиперстной кишки	1	8,3
Синдром Ледда	1	8,3
Атрезия желудка	1	8,3
Кольцевидная поджелудочная железа	1	8,3
Высокая атрезия прямой кишки	1	8,3
Обструктивная холангиопатия	3	25,0

Клиническое наблюдение

Больная Л. поступила в хирургическое отделение 14.12.2001 г. через 1 час после рождения с диагнозом: атрезия пищевода, нижний трахеопищеводный свищ, двусторонняя пневмония, перинатальное поражение центральной нервной системы, миотонический синдром.

Ребенок от V беременности, I родов. Предыдущие беременности закончились медицинскими абортами. Настоящая беременность протекала без особенностей. Матери 29 лет, страдает нейроциркуляторной дистонией по гипертоническому типу. Роды самопроизвольные в 38-39 недель. Масса тела при рождении 2900 г, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Состояние при поступлении в отделение тяжелое. Вялая. Обильное пенистое отделяемое изо рта. Одышка до 60 в 1 мин. В легких дыхание жесткое,

обилие крепитирующих хрипов с обеих сторон. Тоны сердца звучные, ЧСС 100 ударов в 1 мин. Попытка проведения зонда в желудок была безуспешной. Через 4 часа после поступления в хирургическое отделение проведена операция: торакотомия, ушивание трахеопищеводного свища, эзофаго-эзофагоанастомоз. Послеоперационный период протекал на фоне длительно и тяжело текущей пневмонии, перинатального поражения ЦНС. При обследовании: в общем анализе крови лейкоцитоз до $28 \times 10^9 / \text{л}$ с выраженным сдвигом формулы влево. Повышенный лейкоцитоз сохранялся до 16 дня послеоперационного периода. При обследовании сыворотки крови методом ПЦР выделена РНК вируса краснухи. У ребенка долго, в течение месяца, восстанавливалась функция глотания, требовалось неоднократное бужирование зоны эзофагоанастомоза. Окончательно дисфагические проявления купировались в 4-5 месяцев.

При структурном анализе в пищеводе плодов и новорожденных различали шейную часть и грудную, единственно хорошо выраженным сужением является шейное [10]. Строение части эпителия соответствовало структуре тонкой кишки и характеризовалось появлением ворсинок, выстланных слоем цилиндрического эпителия. Часть эпителиальной выстилки образовывалась многослойным цилиндрическим эпителием, появлялись участки ороговения на верхушках ворсинок и в глубине крипт (рис. 5.17). Таким образом, эпителий в области атрезии пищевода представлен ворсинками тонкой кишки с участками плоскоклеточной метаплазии с ороговением.

Собственная пластинка слизистой оболочки полнокровна, эритроциты агрегировались между собой в просветах капилляров. Отмечалась умеренная лимфоцитарная инфильтрация. Мышечная пластинка тонкая, прерывистая. Крупный лимфоидный фолликул имел опустошенный герминативный центр. Подслизистая оболочка склерозирована.

Мышечная оболочка пищевода представлена поперечно полосатыми мышечными волокнами и гладкими мышечными клетками. Мышечная оболочка сформирована

тремя слоями гладкомышечных клеток. В первом слое гладкомышечные клетки лежат хаотично, хотя нечетко обозначается их продольная ориентация. Во втором слое гладкомышечные волокна лежат в поперечном направлении. В третьем слое мышечные волокна ориентированы продольно. Миоциты неравномерно воспринимали окраску, в их цитоплазме определялись перинуклеарные вакуоли.

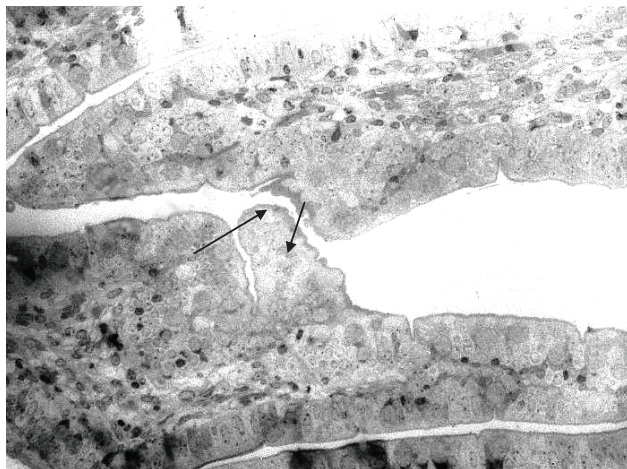


Рис. 5.17. Больная Л., 3 дня. Атрезия пищевода. Интраоперационная биопсия Тонкокишечная метаплазия эпителия. Участки ороговения поверхностного слоя эпителиоцитов (стрелки). Полутонкий срез. Азур II. Ув. 400 (Малкова Е.М., 2003)

Интрамуральная нервная система пищевода представлена тремя нервными сплетениями: адвентициальным, межмышечным и подслизистым. Для ганглионарных образований характерно увеличение числа коллагеновых волокон в структуре узла и развитие интраганглионарного склероза. Узлы содержат крупные нейроны, большое количество шванновских клеток. В адвентициальной оболочке находилось много крупных сосудов мышечного типа, кровоизлияния.

Таким образом, в резецированных участках пищевода выявлены изменения дифференцировки эпителиальной выстилки, склерозирование подслизистой оболочки, дистро-

фические изменения миоцитов. Можно предположить, что оперативное воссоздание просвета пищевода при данных структурных изменениях слизистой оболочки будет сопровождаться осложнениями послеоперационного периода, особенно при заживлении шва. В данных наблюдениях несостоятельности эзофаго-эзофагоанастомоза не отмечалось, однако послеоперационный период протекал на фоне длительно текущей пневмонии, замедленного восстановления функций глотания. Заживление происходило с рубцеванием и сужением просвета пищевода, что потребовало длительного бужирования.

Атрезия желчных протоков в большинстве случаев является следствием перинатального воспалительного процесса; иногда может быть пороком развития внепеченочных желчных протоков. При дуоденальной непроходимости (мембрана двенадцатиперстной кишки) сразу после рождения отмечалась рвота с желчью, ребенок не усваивал пищу, не прибавлял в массе. У новорожденного с атрезией желудка рвота возникла вскоре после рождения, не содержала примеси желчи. В обоих случаях нижележащие отделы кишечника были спавшимися. В целом клиническая картина соответствовала высокой непроходимости желудочно-кишечного тракта.

Атрезия прямой кишки встречается с частотой 1 на 50000 живорожденных и часто сочетается с другими пороками развития: позвоночника, мочевых путей и половых органов [92]. В нашем исследовании не подтвердилась связь данного порока развития с СВК.

Пороки развития передней брюшной стенки

Среди пороков развития передней брюшной стенки нами [129, 130] рассматривались эмбриональные грыжи пупочного канатика (4 наблюдения).

Грыжа пупочного канатика – аномалия развития, при которой через дефект брюшной стенки в области пупочного кольца происходит выпячивание органов брюшной полости под амниотические оболочки пуповины. Как осложнение, возможен разрыв оболочек с эвентрацией внутренних органов и инфицированием.

Эмбриональная грыжа пупочного канатика – порок развития перед-

ней брюшной стенки, формирующийся на 5-10 неделях эмбриогенеза, заключается в нарушениях процесса вращения кишечника, недоразвитии брюшной полости и нарушении замыкания передней брюшной стенки. При этом часть органов брюшной полости остается в пуповинных оболочках вне брюшной полости.

При эмбриональных грыжах отмечалось выпадение внутренних органов (тонкая и толстая кишка, желудок, часть печени) наружу через дефект передней брюшной стенки у основания пуповины. Размеры дефекта были от 5 до 10 см. В первые часы после рождения оболочки грыжевого мешка оставались гладкими, блестящими, прозрачными, белесоватыми. К концу первых суток оболочки мутнели, высыхали, покрывались фибрином. У 3 новорожденных отмечался разрыв оболочек эмбриональной грыжи.

Большинство дефектов передней брюшной стенки связано с неполным закрытием пупочного кольца. В крупных дефектах петли кишечника не возвращались обратно в брюшную полость из вентральной грыжи, где они располагались в ранние сроки эмбрионального периода. При этом нарушался процесс поворота кишечника. По данным литературы известно, что грыжевой мешок формируется амниотической оболочкой [102].

Тяжесть порока усугублялась тем, что шло быстрое инфицирование брюшной полости, возникала большая теплоотдача с поверхности кишечника и, как следствие, развивались гипотермия, пневмония, склерема. Сложность оперативного лечения заключалась в несоответствии размеров брюшной полости и размеров кишечника, в результате чего детским хирургам закрывать дефект брюшной стенки приходилось только кожей, с учетом того, что в послеоперационном периоде из-за повышенного внутрибрюшного давления резко ограничивалась экскурсия легких, и нарушалось кровообращение в системе нижней полой вены.

Стенки резецированной эмбриональной грыжи изучены у двух пациентов. У больного Н. в структуре исследуемой ткани преобладали упорядоченные пучки толстых коллагеновых волокон, между которыми находились скопления гладкомышечных клеток. Цитоплазма гладкомышечных клеток вакуолизирована, неравномерно воспринимала красители. Часть гладкомышечных клеток лежала упорядоченно и переходила в фиброзную ткань, богатую полнокровными капиллярами (рис. 5.18).

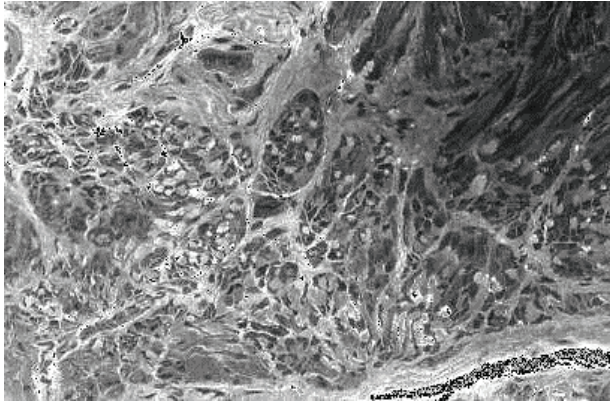


Рис. 5.18. Больной Н., 1-й день. Эмбриональная грыжа. Упорядоченные слои гладкомышечных клеток в резецированной стенке эмбриональной грыжи. Полутонкий срез. Азур II. Ув. 250 (Малкова Е.М., 2003)

Отмечено большое количество кровеносных сосудов с утолщенными стенками, вегетативные нервные волокна. В толще фиброзной ткани встречались участки, содержащие скопления клеток плоского эпителия (рис. 5.19). Для плоскоклеточных образований были характерны признаки акантолиза и дистрофические изменения эпителиоцитов. В фиброзной оболочке просматривались множественные диапедезные кровоизлияния.

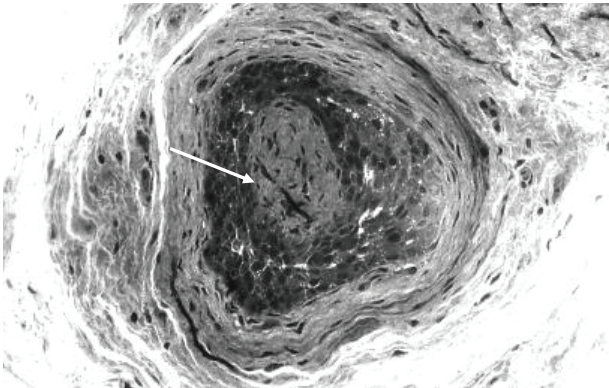


Рис. 5.19. Больной Н., 1-й день. Стенка эмбриональной грыжи. Плоскоклеточные образования в фиброзной оболочке (стрелка). Полутонкий срез. Азур II. Ув. 400 (Малкова Е.М., 2003)

Клиническое наблюдение

Больной Ф. поступил в детское хирургическое отделение через 3 часа после рождения по поводу эмбриональной грыжи пупочного канатика, осложненной внутриутробным разрывом оболочек грыжевого мешка.

Ребенок от V беременности. Все предыдущие закончились медицинскими абортами. Матери 29 лет. Соматически здорова, в гинекологическом анамнезе указывается на эрозию шейки матки. Настоящая беременность протекала с ранним токсикозом, угрозой прерывания беременности в 13-14 недель. Результаты обследования матери на краснуху, корь, герпес, токсоплазмоз методом ИФА – отрицательные. Роды преждевременные в 30-31 неделю. Масса тела при рождении 1600 г. Состояние при рождении тяжелое, выражены дыхательные нарушения. При поступлении состояние очень тяжелое, на осмотр реагирует, крик слабый. В легких дыхание жесткое, частота 40 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, частота 150 в 1 мин, систолический шум на верхушке. В области долженствующего пупочного кольца дефект передней брюшной стенки около 5 см в диаметре, через который эвентрированы петли тонкой кишки. Через 1,5 часа после поступления оперирован, произведено вправление тонкой кишки в брюшную полость, ушивание дефекта передней брюшной стенки. Послеоперационный период протекал на фоне пневмонии, перинатального поражения ЦНС, миотонического синдрома. При обследовании длительно сохранялся лейкоцитоз до $32,8 \times 10^9$, с нейтрофилезом, методом РТ-ПЦР выделена РНК краснухи. В отделении ребенок находился 49 дней.

При микроскопическом исследовании выявлено, что в стенке эмбриональной грыжи между двумя фиброзными оболочками располагались три слоя гладкомышечных клеток, имевших продольную и поперечную ориентацию. Мышечные волокна не собраны в пучки, а диффузно распределяются между коллагеновыми волокнами. В фиброзных оболочках просматривались мелкие диапедезные кровоизлияния, крупные полнокровные сосуды с

утолщенными стенками и вегетативные нервные узлы, состоящие преимущественно из шванновских клеток (рис. 5.20). На поверхности фиброзных оболочек находился тонкий слой эндотелиальных клеток. На одном из участков поверхности найден фрагмент эпидермиса с признаками акантолиза, гиперкератоза и десквамацией рогового слоя (рис. 5.21).

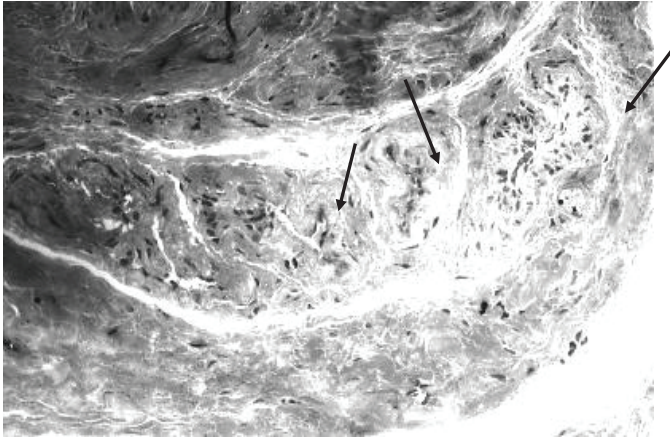


Рис. 5.20. Большой Ф., 1-й день. Стенка эмбриональной грыжи. Сосуды мышечного типа с утолщенными стенками (стрелки). Полутонкий срез. Азур II. Ув. 250 (Малкова Е.М., 2003)

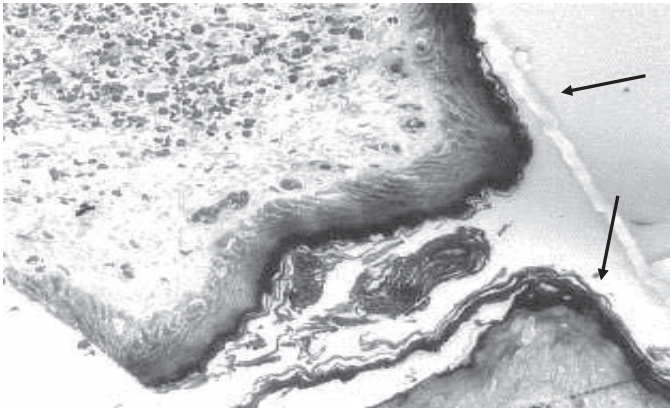


Рис. 5.21. Большой Ф., 1-й день. Стенка эмбриональной грыжи. Участок, выстланный эпидермисом (стрелки). Полутонкий срез. Азур II. Ув. 250 (Малкова Е.М., 2003)

Таким образом, стенки грыжевого мешка в данных наблюдениях представляли собой аномально развитую переднюю брюшную стенку, содержала фрагменты амниотической оболочки. Возникновение порока происходило в результате нарушения отделения эмбриона на стадии бластоцисты [138].

При многих пороках развития желудочно-кишечного тракта (изолированных или множественных) у пациентов часто выявляются не только признаки поражения данной системы, в частности, синдром мальабсорбции, динамическая кишечная непроходимость, неспецифический язвенный энтероколит, но и патологические изменения других органов и систем. Следует отметить развитие пневмонии, синдрома дыхательных расстройств, сепсиса, анемии, острой почечной недостаточности и прочие осложнения, а операционные раны часто воспаляются и заживают вторичным натяжением [17]. Часть из этих осложнений носит, безусловно, инфекционный характер и требует проведения тщательного обследования пациентов.

5.4.7. Клинические особенности течения заболевания при верифицированной врожденной краснухе

В целом, клиническая картина у детей с изолированными пороками развития складывалась не только за счет симптомов, характерных для определенных аномалий развития, но и из следующих нозологических единиц (рис. 5.22):

- Внутриутробная пневмония была диагностирована у 96,8% детей с изолированными пороками развития. У 34,9% детей обнаружены конъюнктивит и омфалит. Поражение кожных покровов отмечалось только в одном случае.
- Диагноз конъюгационной желтухи был выставлен в 84,1% случаев. Клинически отмечалась желтушность кожных покровов различной интенсивности. При биохимическом исследовании крови был повышенный уровень непрямого билирубина. У двух детей – изолированное повышение трансаминаз (АлТ, АсТ).
- Течение фетального гепатита было диагностировано у 8 детей, учитывая гепатомегалию, желтушный синдром, диффузные изменения паренхимы печени по данным ультразвукового исследования, повышенный уровень трансаминаз

(АлТ, АсТ), гипербилирубинемии за счет повышения прямой фракции.

- Дефицит массы тела имели только 13 новорожденных детей (20,6%), несмотря на нарушение адаптации, инфекционный токсикоз, наличие порока развития.

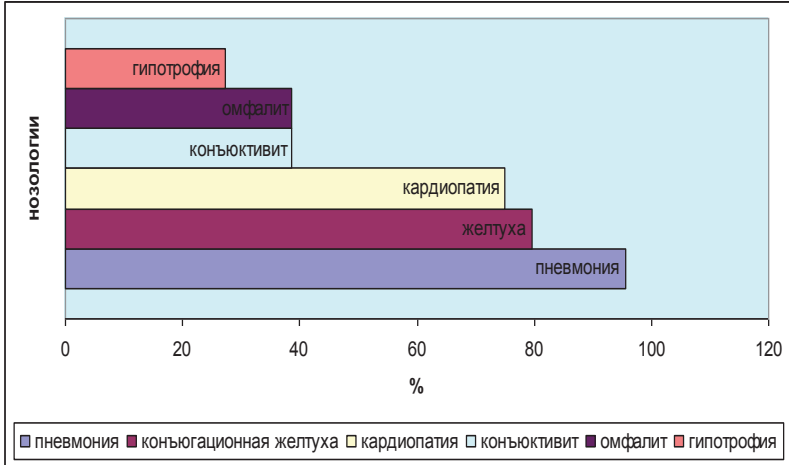


Рис. 5.22. Основные клинические проявления подтвержденного течения ВУИ у новорожденных детей с изолированными пороками развития (n=63)

Таким образом, у всех детей с изолированными врожденными пороками развития, имелись признаки течения генерализованной ВУИ. У новорожденных с подтвержденной этиологией ВУИ отмечалось более тяжелое течение заболевания, на фоне изменения структуры паренхиматозных органов с их дисфункцией, что значительно ухудшало возможности компенсации имеющегося порока развития. В свою очередь, наличие сформированного порока того или иного органа требовало индивидуального подхода к проводимой дезинтоксикационной и антибактериальной терапии.

Молекулярно-биологическое исследование клинических образцов проводилось у 49 новорожденных детей с изолированными пороками развития, находящихся на лечении в стационаре. Положительный результат (выявление РНК вируса краснухи) был получен у 32 новорожденных детей с изолированными ВПР

(65,3%). В группе детей с ВПС положительный результат составил 61,5%, при пороках развития нервной системы – 73,5% и при пороках развития опорно-двигательного аппарата – 62,5%. Среди детей с пороками развития желудочно-кишечного тракта у одного ребенка (3,1%) и с пороками развития мочеполовой системы положительных результатов ОТ-ПЦР не было (рис. 5.23). Несмотря на преимущественное выделение РНК краснухи, классическая триада, описанная Греггом, была выявлена только в одном случае. Катаракта диагностирована только у 3 новорожденных.

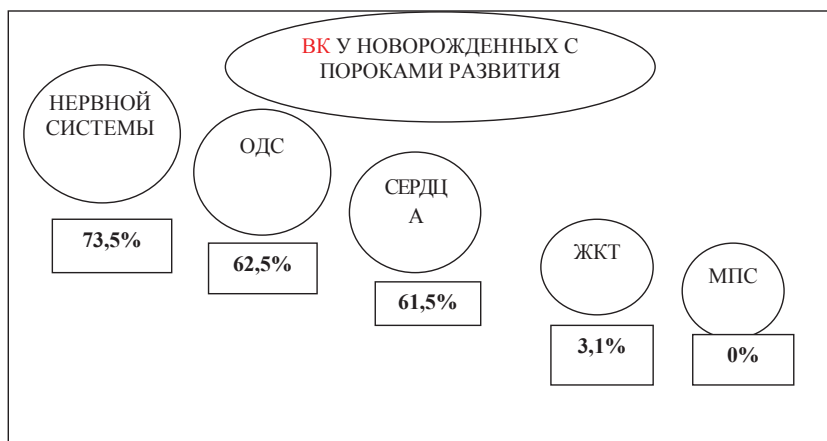


Рис. 5.23. Детекция РНК вируса краснухи в клиническом материале новорожденных детей с изолированными пороками развития (процент в группе). Примечание: ВК – вирус краснухи, ОДС – опорно-двигательная система, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, МПС – мочеполовая система

Клиническое наблюдение

Девочка Х. переведена из родильного дома в отделение патологии новорожденных. Из анамнеза известно, что матери ребенка 28 лет. Беременность III, предыдущие беременности закончились родами: двое детей здоровы. Во время настоящей беременности женщина не обследовалась, врачами не наблюдалась. Прибыла в Россию полтора года назад из Средней Азии. Роды третьи, самопроизвольные, при сроке 38-39 недель, протекали без осложнений. Масса ребенка при рождении 3100 г, длина 52 см. Состояние при рождении средней степени тяжести, оценка по шкале

Ангар 7/8 баллов. При осмотре обращали на себя внимание множественные стигмы дисэмбриогенеза, череп малых размеров, тотальное помутнение роговицы обоих глаз, выслушивался интенсивный систоло-диастолический шум в области сердца. Учитывая данные осмотра, а также сведения об отсутствии вакцинации у матери, предположен диагноз: врожденная краснуха? Проведенное в дальнейшем обследование выявило в общем анализе крови изменения в виде умеренного лейкоцитоза с лимфоцитозом (количество лейкоцитов $13,6 \times 10^{12}$; эозинофилы 1%, сегментоядерные нейтрофилы 23%, лимфоциты 56%, моноциты 20%), уровень тромбоцитов в пределах нормы; из биохимических показателей отмечалось повышение уровня билирубина до 44,7 ммоль/л за счет непрямой фракции, значения трансаминаз оставались в пределах нормы. На нейросонографии обнаружены мелкие кисты сосудистых сплетений желудочков головного мозга, признаки умеренной вентрикуломегалии. Ультразвуковое исследование внутренних органов выявило диффузные изменения печени с умеренной гепатомегалией. Ребенок осмотрен окулистом, выявлено тотальное помутнение роговицы обоих глаз вследствие врожденного увеита. Консультирована кардиологом, диагностирован ВПС с перегрузкой малого круга кровообращения (ДМЖП). Методом ОТ-ПЦР из образцов крови и мочи выделена РНК вируса краснухи.

Учитывая данные анамнеза, осмотра, инструментальных и молекулярно-биологических методов обследования, был подтвержден диагноз СВК: ВПС, двусторонняя катаракта, микроцефалия. Сопутствующий диагноз: двусторонняя пневмония, средней степени тяжести, ДН I степени. Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, гипертензионно-гидроцефальный синдром. В отделении проводилась инфузионная, антибактериальная, кардиометаболическая и нейрометаболическая терапия. Ребенок выписан домой по просьбе матери.

5.4.8. Клинико-морфологическая характеристика секционного материала

Известна роль генерализованной вирусной инфекции как одной из ведущих причин самопроизвольного прерывания беременности, преждевременных родов, перинатальной и младенческой смертности [84, 85, 162]. В проведенном нами исследовании из 63 живорожденных детей с изолированными пороками развития в раннем неонатальном периоде умерли 14 новорожденных (22,2%). Смерть двух детей с атрио-вентрикулярными септальными дефектами сердца наступила в первые 24 часа после рождения.

Анализ анамнестических данных умерших новорожденных показал, что все дети родились от матерей, имевших первичные очаги внутриматочной инфекции, течение беременности происходило с угрозой прерывания, гестозом средней и тяжелой степени тяжести, хронической фетоплацентарной недостаточностью и хронической внутриутробной гипоксией плода. Все новорожденные с рождения имели клинические признаки тяжелого течения генерализованной ВУИ. Основной причиной смерти была легочно-сердечная недостаточность, обусловленная течением нескольких патологических процессов в организме новорожденных. Пороков, несовместимых с жизнью, у умерших детей по результатам вскрытия выявлено не было.

При исследовании аутопсийного материала пораженных (аномально сформированных) и паренхиматозных органов с наибольшей вероятностью персистенции возбудителя, методом ПЦР преимущественно определялись ДНК-содержащие возбудители (ВПГ 1 типа, ЦМВ, Т. gondii). Изолированно РНК вируса краснухи выделили только в одном наблюдении. В 42,9% представлено одновременное сочетание двух и трех возбудителей (рис. 5.24).

Учитывая то, что исследование проводилось на фоне вспышки заболевания краснухой, а также высокий процент выделения вируса краснухи из прижизненных образцов, низкий процент выделения РНК вируса краснухи в аутопсийном материале может быть связан с особенностями фиксации, хранения и условий транспортировки материала.

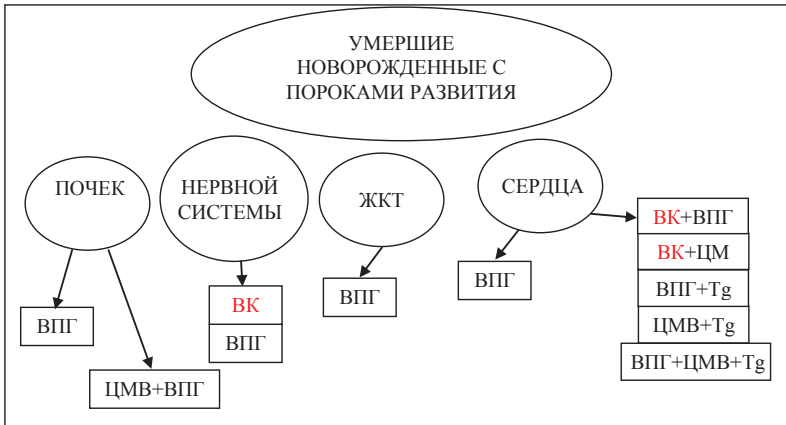


Рис. 5.24. Структура возбудителей по результатам исследования секционного материала умерших новорожденных (n=14)

В некоторых случаях наличие изолированного порока развития манифестирует в более поздние сроки, а новорожденный при рождении может не иметь признаков нарушения адаптации и клинических симптомов заболевания.

Таким образом, при проведении анализа клинической картины течения ВУИ в группе умерших детей с изолированными пороками развития выявлены основные проявления генерализованной инфекции: симптомы интоксикации, течение пневмонии, наличие желтухи, нарушение функции сердечно-сосудистой системы и центральной нервной системы. Детекцией возбудителей инфекционных агентов из клинического материала и из тканевого компартмента в 76,1% случаев подтверждено течение инфекционного процесса.

Тяжесть проявлений инфекционного процесса осложнялась наличием порока развития органа. Осложненный акушерско-гинекологический анамнез, воспалительные заболевания урогенитального тракта у матерей, патологическое течение беременности указывали на преимущественно антенатальное инфицирование, нарушающее процесс закладки и дифференцировки органов.

Отрицательные результаты ПЦР у детей с изолированными пороками развития при наличии клинической картины течения инфекционного процесса предполагали возможную этиологическую роль других возбудителей ВУИ не затронутых в настоящем

исследовании. В этой группе плодов и новорожденных не исключалась возможность интранатального и постнатального инфицирования.

Большой интерес представляют исследования Н.Л. Рогушиной с соавт. (2009, 2010), которые также проводили обследование новорожденных с перинатальной патологией и умерших детей, угрожаемых по синдрому врожденной краснухи. Авторами было установлено, что у погибших плодов и новорожденных маркеры вируса краснухи встречались чаще, чем у живых детей, также отмечалось сочетание с другими возбудителями перинатальных инфекций [107, 108, 109].

5.5. Клинико-морфологические особенности и данные молекулярно-биологического исследования при множественных врожденных аномалиях развития

К множественным порокам развития относятся пороки, не индуцируемые друг другом и локализованные в органах нескольких систем [138].

Всего обследовано 38 плодов и новорожденных детей с МВПР. Положительные результаты ПЦР получены в 31 случае (81,6%), отрицательные – в 7 (18,4%).

При МВПР преимущественно поражалась мочевая система, в структуре пороков определялись пороки количества (удвоение, агенезия, гипоплазия), расположения и формы почек (сращения), аномалии дифференцировки структуры почек (дисплазии, поликистоз, врожденный гидронефроз). Кроме этого выявлены один случай экстрофии мочевого пузыря и один случай агенезии мочевого пузыря.

В структуре врожденных пороков сердца чаще встречались сложные комбинированные пороки, в ряде случаев обеспечивающие относительные компенсаторные возможности во внеутробном существовании ребенка. Методом ПЦР у 61,3% плодов и новорожденных, имеющих в структуре МВПР пороки сердца, детектированы возбудители ВУИ. Подробно структура ВПС отражена в таблице 5.5.

Таблица 5.5

**Частота положительных и отрицательных результатов ПЦР
в структуре ВПС у плодов и новорожденных детей с МВНР (n=38)**

Структура пороков	Положительные результаты ПЦР (n=31)	Отрицательные результаты ПЦР (n=7)
Атриовентрикулярные септальные дефекты (АВК, ДМПП+ДМЖП)	1	1
Вентрикулярные септальные дефекты	1	-
Атриальные септальные дефекты	4	-
Гипоплазия аорты	1	-
Гипоплазия левых отделов сердца	1	-
Коарктация аорты	1	-
ДМПП+ ОАП	1	-
Стеноз ЛА+ОАП	1	-
ДМЖП+ общий артериальный ствол	2	-
ДМЖП+атрезия дуги аорты	1	-
Общий артериальный ствол+гипоплазия левых отделов	-	1
Атрезия атриовентрикулярного клапана+гипоплазия правого желудочка+ДМПП+ДМЖП	1	-
Гипоплазия устья аорты, левых отделов+ДМЖП	1	-
Транспозиция магистральных сосудов	2	-
Аномалия Эбштейна	1	-
Всего	19	2

Примечания: ДМПП – дефект межпредсердной перегородки; ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки; АВК – атриовентрикулярная коммуникация; ЛА – легочная артерия; ОАП – незакрытый боталлов проток.

В структуре пороков развития нервной системы преобладали пороки развития конечного мозга: анэнцефалия, микро- и полигирия, пахигирия, микроцефалия, а также пороки развития вентрикулярной системы (гидроцефалия).

Пороки развития опорно-двигательного аппарата, входящие в комплекс множественных пороков развития, включали аномалии конечностей: редукционные пороки, с наличием дополни-

тельных анатомических структур, обусловленные неразделением или неполным разделением анатомических структур, артогриппоз, врожденную косорукость и косопалость, а также хейлогна-топалатосхиз.

Пороки развития органов пищеварения имели 10 плодов и новорожденных из данной обследуемой группы. Структура определялась аномалиями кишечной трубки (атрезии, аплазии, стенозы) и врожденными нарушениями поворота кишечника. Патолого-гистологическое исследование, проведенное у детей с аномалиями развития желудочно-кишечного тракта, выявило отсутствие грубых нарушений гистоархитектоники аномально развитого отдела желудочно-кишечного тракта. Однако были обнаружены дисплазия и дистрофия эпителия, гетеротопия и изменения структуры ганглионарных образований. Ворсинки кишечника варьировали по размерам и форме, при этом в одном поле зрения присутствовали ворсинки с разным фенотипом. Эпителий характеризовался полиморфизмом, прослеживались участки с цилиндрическим, кубическим и многослойным эпителием. Отмечалось изменение количества бокаловидных клеток, при этом их секреция нарушалась.

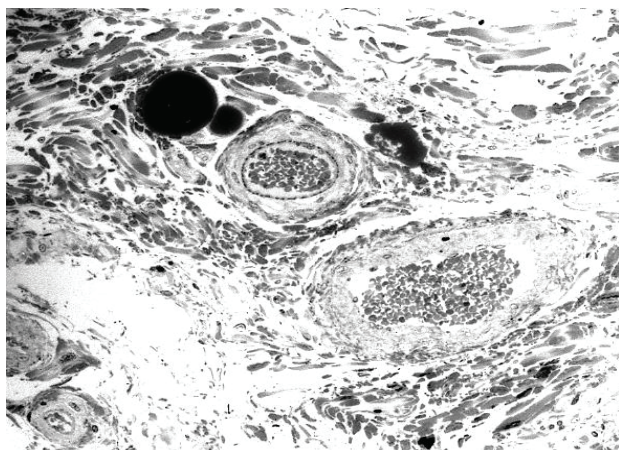


Рис. 5.25. Интраоперационная биопсия. Атрезия желудка и двенадцатиперстной кишки. Склероз подслизистой оболочки. Крупные сосуды мышечного типа. Включения липидов. Полутонкий срез. Азур II. Ув. 400 (Малкова Е.М., 2003)

Основным патологическим процессом явилось воспаление на фоне атрофически-склеротического процесса, сопровождавшееся отеком, нарушениями микроциркуляции и воспалительно-клеточной инфильтрацией. Значительное увеличение соединительной ткани в подслизистой оболочке отражало выраженные нарушения перистальтической функции (рис. 5.25).

Анализ анамнестических данных в группе детей с множественными пороками развития выявил у всех матерей осложненное течение беременности. Возраст беременных женщин в среднем составил $26,95 \pm 2,2$ лет ($p < 0,05$). Хронические воспалительные заболевания урогенитального тракта имели 15,8% женщин. Контакт с больным острым респираторным заболеванием указан только в одном наблюдении. Повторные беременности по результатам исследования составили 52,6%, из них три и более – были у 39,4% женщин. Хроническую внутриматочную инфекцию и гестоз тяжелой и средней степени тяжести диагностировали у 92,1% беременных.

Течение хронического инфекционного процесса при беременности плодом с множественными пороками развития обуславливало угрозу прерывания на протяжении всей беременности в 89,5% случаев. Субкомпенсированную хроническую фетоплацентарную недостаточность и хроническую внутриутробную гипоксию плода диагностировали у 92,1% обследованных женщин. Анемия осложнила течение беременности в 15,8% наблюдений. Описанные патологические процессы приводили к нарушению маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения, нарушали проницаемость барьерных механизмов и определяли большую вероятность внутриутробного инфицирования плода.

В связи с хронической эндогенной интоксикацией, несостоятельностью обменной и дыхательной функций плаценты возможна гибель плода. В этих случаях исходами беременности были самопроизвольный выкидыш или мертворождение. Из 38 случаев беременности в трех случаях произошло самопроизвольное прерывание на поздних сроках (18–21 неделя гестации). В пяти наблюдениях при обнаружении множественных пороков развития на ультразвуковом исследовании была проведена операция искусственного прерывания беременности.

Молекулярно-генетическое исследование аутопсийного материала у плодов с МВПР выявило во всех образцах нуклеиновые последовательности одновременно нескольких возбудителей ВУИ (рис. 5.26).

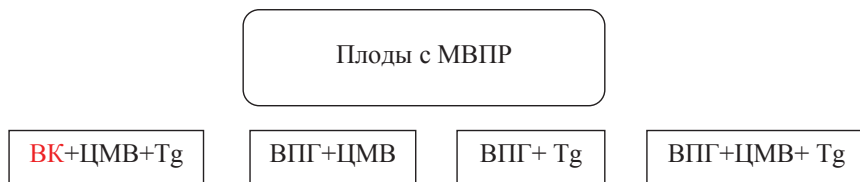


Рис. 5.26. Структура возбудителей ВУИ сочетанной этиологии, выделенных из секционного материала плодов с МВПР

В остальных наблюдениях беременность завершилась родами в срок 38-39 недель. Самопроизвольное родоразрешение отмечалось у 76,7% женщин, оперативное – у 23,3% рожениц. Первородящие женщины составили 70,0% (21 человек), имеющие вторые роды в анамнезе – 16,7%, третьи и более родов – 13,3%. Все роды имели осложненное течение и сопровождались слабостью и дискоординацией родовой деятельности (46,7%), преждевременным излитием околоплодных вод (20,0%), отслойкой плаценты (6,7%). Состояние гипоксии усугублялось обвитием пуповины вокруг шеи плода у 6,7%.

Наличие у ребенка множественных пороков развития еще более нарушало процесс осложненного родового акта и привело к интранатальной асфиксии новорожденных в трех случаях. Антенатальная гибель плода была диагностирована только в одном случае. В тканях мертворожденных детей в одном случае определилась РНК последовательность вируса краснухи, в остальных ДНК возбудителей группы герпес-вирусов (рис. 5.27).

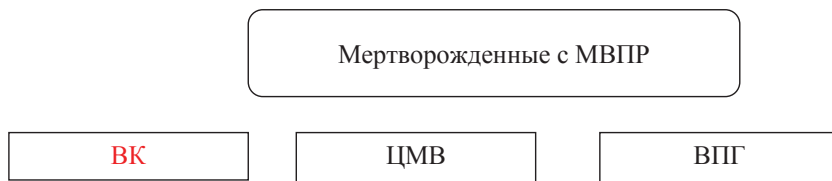


Рис. 5.27. Структура возбудителей ВУИ сочетанной этиологии, выделенных из секционного материала мертворожденных детей с МВПР

Среди детей с МВПР, родившихся живыми, в состоянии асфиксии извлечен только один ребенок. У него был обнаружен синдром Ледда в сочетании с микроцефалией, синдактилией пальцев рук, двухсторонним врожденным гидронефрозом.

Синдром Ледда (Ladd) – вид кишечной непроходимости, связанной с аномалиями кишечника: в клинике доминируют симптомы острой кишечной непроходимости, которые вызываются заворотом тонкой кишки в сочетании с пережатием двенадцатиперстной кишки тяжами, идущими от париетальной брюшины справа к слепой кишке и натягивающимися при завороте.

При оценке тяжести состояния сразу после рождения удовлетворительное отмечено у одного новорожденного (3,8%), средней степени тяжести у 13 (50%) и тяжелое – у 12 (46,2%) новорожденных. Масса тела при рождении составила в среднем $2762,8 \pm 235,8$ г ($p < 0,05$).

В первые часы жизни состояние новорожденных прогрессивно ухудшалось, тяжесть состояния определялась вовлечением в патологический процесс нескольких жизненно важных систем организма. Нарастали симптомы интоксикации, появлялось раннее желтушное прокрашивание кожи (до 1-2 степени). Постоянным клиническим симптомом являлся цианоз, причинами которого были различной степени нарушения кровообращения, зависящие от гипоксии, связанной с пороком сердца, либо с респираторными нарушениями. 17 новорожденным проводились реанимационные мероприятия, обусловленные нарушением гемодинамики, выраженной дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью.

В клиническом материале (кровь, сыворотка крови, моча) 9 новорожденных с МВПР в 55,6% выделялась РНК вируса краснухи, из 5 человек, обследованных на наличие ДНК ВПГ и ЦМВ, положительных результатов получено не было. В одном наблюдении, кроме краснухи, из крови выделена ДНК *Ch. trachomatis* (рис. 5.28).

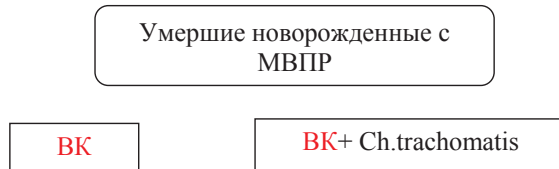


Рис. 5.28. Структура возбудителей, выделенных из клинического материала у детей с МВПР (n=9)

Наиболее уязвимыми в отношении внутриутробной инфекционной агрессии являются легкие в связи с их активным участием в обмене околоплодной жидкости [75]. Течение внутриутробной пневмонии диагностировано у всех новорожденных и подтверждено данными рентгенологического исследования.

При морфологическом исследовании состояние респираторной ткани отличалось гетерогенностью, но в целом отмечался ателектаз, на фоне которого виднелись эмфизематозно расширенные бронхиолы и альвеолярные ходы. Межальвеолярные перегородки, альвеолярные ходы и бронхиолы прилегали друг к другу и состояли из большого числа клеточных элементов. В просветах альвеол встречались десквамированные альвеолоциты с выраженными дистрофическими изменениями цитоплазмы, а макрофаги и лимфоциты, количество которых значительно увеличивалось при развитии пневмонии (рис. 5.29).

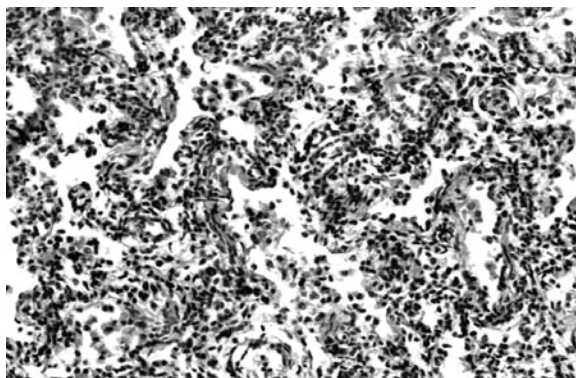


Рис. 5.29. Респираторная ткань легкого при внутриутробной пневмонии. Утолщение межальвеолярных перегородок. Наличие макрофагов и лимфоцитов в просветах альвеол. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400 (Малкова Е.М., 2003)

Наличие лейкоцитов в просветах альвеол характерно для всех наблюдений. Скопления лейкоцитов соответствовали присоединившейся постнатальной или развившейся внутриутробной пневмонии.

При исследовании альвеол на полутонких срезах дифференцировались альвеолоциты I и II типа. Характерно наличие выраженных дистрофических изменений альвеолоцитов и тенденция к

десквамации клеток. В стенках альвеол увеличивалось количество коротких, мелко извитых эластических волокон. Капилляры микроциркуляторного русла были расширенными, отмечались эктазия капилляров, сладж-феномен и стаз эритроцитов (рис. 5.30).

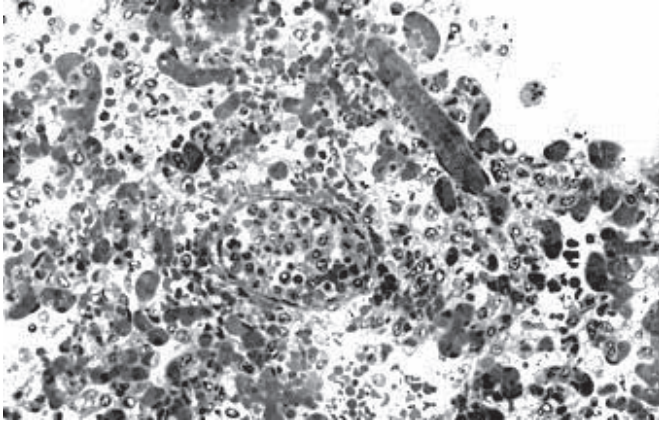


Рис. 5.30. Респираторная ткань легких при внутриутробной пневмонии. Полнокровие сосудов и капилляров. Наличие макрофагов и лимфоцитов в просветах альвеол. Полутонкий срез. Окраска азуром II. Ув. 400. (Малкова Е.М., 2003)

Выявленные метаплазия и гиперплазия эпителия бронхов, длительно существующий ателектаз, интраальвеолярный и интерстициальный отек, склероз межальвеолярных перегородок, деэндотелизация и мускуларизация сосудов системы легочной артерии свидетельствовали о развитии бронхолегочной дисплазии. Проведенное исследование подтвердило влияние инфекций перинатального периода на развитие бронхолегочной дисплазии.

Поражений кожных покровов не выявлялось, воспалительные изменения слизистых оболочек различной степени (конъюнктивит) диагностированы у 26,9% новорожденных. Омфалит в симптомокомплексе внутриутробной инфекции зарегистрирован у 26,9% детей с МПР.

Конъюгационная желтуха диагностирована у 18 новорожденных и чаще определялась в группе детей с МПР с подтвержденной этиологией ВУИ. Фетальный гепатит был выявлен в трех случаях по результатам клинико-лабораторного обследо-

ния и был подтвержден детекцией нуклеинового материала инфекционных агентов и патоморфологическим исследованием (рис. 5.31, 5.32). Для патолого-гистологических изменений печени при фетальном гепатите характерны неспецифические изменения: полиморфизм гепатоцитов, дистрофия с некрозом отдельных клеток, появление гигантских клеток, дезорганизация балочной структуры долек и внутридольковый фиброз.

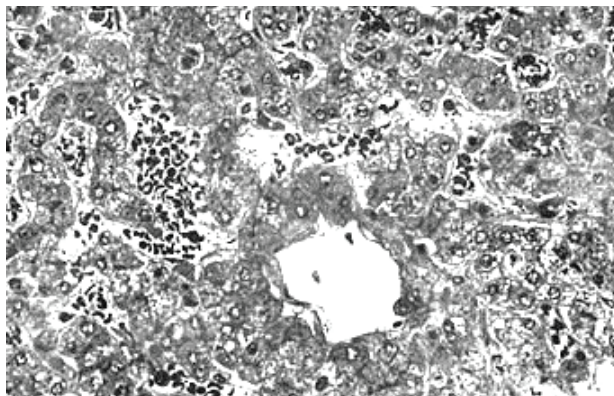


Рис. 5.31. Внутриутробная генерализованная инфекция. Фетальный гепатит. Дистрофия и некроз гепатоцитов. Фиброз стенки центральной вены. Полнокровные капилляры. Полутонкий срез. Окраска азуром II. Ув. 400. (Малкова Е.М., 2003)

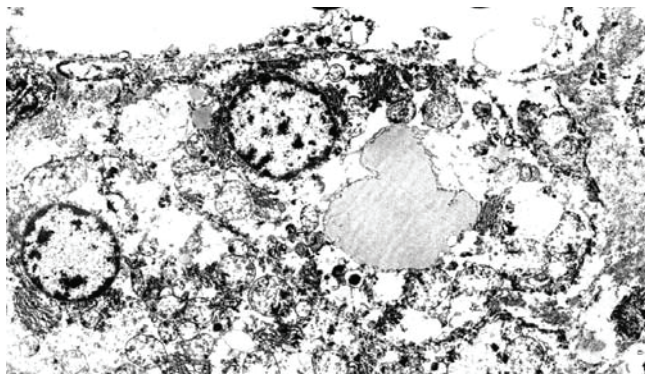


Рис. 5.32. Ткань печени у больного с множественными пороками развития. Внутриутробная генерализованная инфекция. Фетальный гепатит. Жировая дистрофия гепатоцитов. Электронограмма. Ув. 4000. (Малкова Е.М., 2003)

Низкую массу тела при рождении имели 61,5% новорожденных с МВПР.

На поражение центральной нервной системы при ВУИ, кроме непосредственного воздействия возбудителя, влияет множество факторов, таких как гипоксия, осложненное течение родов, комплекс имеющихся у плода пороков развития. Диагноз гипоксически-ишемической энцефалопатии был выставлен всем детям с множественными пороками развития, в структуре этой нозологии синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости наблюдался в 57,7%, гипертензионно-гидроцефальный синдром в 76,9%, миатонический синдром в 30,8% случаев. При наличии порока развития центральной нервной системы в неврологической картине доминировали симптомы, соответствующие уровню поражения структур головного мозга.

Все дети с множественными пороками осматривались врачом-генетиком, кариологический анализ проводился в 9 наблюдениях, патологии хромосом выявлено не было. Выделены генные синдромы множественных пороков развития у трех детей: синдром Аперта, синдром Корнелии де Ланге, синдром Пьера–Робена.

Синдром Аперта (Apert) – комплекс аномалий: дизостоз черепа – преждевременный синостоз венечного шва (с образованием акроцефалии), ламбдовидного шва (с скафоцефалией) или всех швов. Дисморфия лицевого черепа: гипертелоризм, расширенный корень носа, плоские орбиты, пучеглазие. Кожные или костные синдактилии. Изредка наблюдаются анкилоз локтевого сустава, синостоз лучевой и локтевой кости, аномалии позвоночника, высокое небо, офтальмоплегия, атрезия ануса.

Синдром Корнелии де Ланге (Cornelia de Lange) – сочетание множественных аномалий: характерное «лицо клоуна», позволяющее диагностировать синдром с первого взгляда – брахицефалия, густые, сросшиеся над переносицей брови, длинные ресницы, выраженные пушковые волосы, особенно на лбу. Гипертелоризм, монголоидное расположение глаз, короткий нос с широкими ноздрями. Своеобразный синеватый оттенок кожи в области глаз, носа и губ, усиленный рисунок вен. Маленькие стопы и ладони, полифалангия, частичная синдактилия 2 и 3 пальцев стоп. Часто – арковидное небо. Сгибательные контрактуры локтей, аномалии позвонков.

Синдром Пьера Робена (Pierre Robin) – аномалии полости рта, челюстей, языка: гипоплазия нижней челюсти, микрогнатия, медиальное расщепление неба, глоссоптоз, микроглоссия, псевдоглоссошизис. Нередко – стри-

дор, усиливающийся в вертикальном положении или лежа на боку. Обычно склонность к рвоте, дистрофия.

Наличие пороков развития нескольких систем органов на фоне течения генерализованной внутриутробной инфекции определяло жизнеспособность новорожденных. В возрасте до 3 месяцев умерло 17 из 26 новорожденных. Детекция нуклеинового материала из образцов тканей умерших детей выявила преобладание группы герпесвирусов. РНК вируса краснухи выделена в 5 случаях.

Отсутствие данной группы возбудителей в клинических образцах биологических жидкостей подтверждает возможность их персистенции в тканевом компартменте (рис. 5.33) и сложность их прижизненной верификации. Это может быть связано также и с проведением инфузионной терапии, введением препаратов интерферона, специфическим противовирусным лечением.

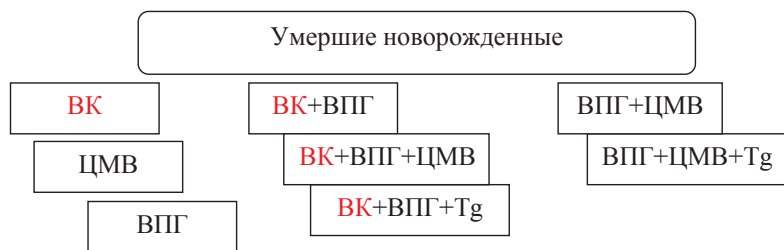


Рис. 5.33. Структура возбудителей по результатам исследования секционного материала у умерших новорожденных с МВПР (n=17)

Повышенное количество летальных исходов среди детей с МВПР связано с поражением большого количества органов и быстрым развитием декомпенсации жизненно важных функций организма. В условиях инфекционного процесса своевременная хирургическая коррекция имеющихся пороков сопровождается тяжелыми осложнениями, затруднениями при заживлении послеоперационных рубцов, возможной реактивацией ВУИ и повышенным риском присоединения нозокомиальной микрофлоры.

В группе детей с множественными пороками развития не наблюдалось ожидаемого большего числа потерь беременности, несмотря на постоянную угрозу прерывания и наличие осложне-

ний. Этот факт акцентирует внимание на проблеме индивидуального подхода к сохранению каждой беременности, расширение объемов обследования для предупреждения рождения детей с тяжелыми пороками развития. Улучшение технических и фармакологических возможностей сохранения плода при недостаточной диагностике снижает иммунологические резервы организма женщины, что способствует персистенции возбудителей и может приводить к осложненному течению возможных последующих беременностей.

Таким образом, у детей с множественными пороками развития отмечались клинические, патоморфологические и лабораторные признаки текущего инфекционного процесса. При молекулярно-биологическом исследовании положительные результаты получены в 86,1% наблюдений, что подтверждает патогенетическую роль ВУИ в формировании пороков развития. Каких-либо специфических клинических отличий при подтверждении инфицирования вирусом краснухи отмечено не было.

5.6. Течение врожденной краснухи у детей с синдромом Дауна

Частота хромосомных болезней, выявляемая в крупных педиатрических стационарах, составляет не менее 1% и колеблется от 0,1 до 0,7% [13]. Синдром Дауна (СД) – самая частая форма хромосомной патологии у человека. Фенотип синдрома Дауна описал в 1866 г. врач из графства Суррей в Южной Англии Джон Ленгдон Даун. Однако лежащую в его основе хромосомную аномалию – трисомию 21 хромосомы – открыли только в 1959 г.

СД встречается с частотой от 10,3 [184] до 15,2 на 10000 родов [250] и является наиболее частой нелетальной аномалией человека [184, 250, 274]. Этот синдром является самой распространенной причиной обращения людей в медико-генетические консультации, причем как в России, так и за рубежом. Риск рождения ребенка с синдромом Дауна наиболее велик у матерей старше 35 лет, но большинство больных этим синдромом рождается у относительно молодых женщин, так как они преобладают среди рожаящих [92].

Среди цитогенетических форм СД, наиболее распространенными являются простая трисомия, мозаицизм и транслокационная форма [137]. За возникновение СД отвечает небольшой участок длинного плеча 21 хромосомы, секвенирование которой выявило около 30 генов [250]. Большая часть трисомий хромосомы 21 обусловлена нерасхождением хромосом в I мейотическом делении оогенеза [32]. Данные изменения относятся к «консервативным» и отражают события в популяции 20–30-летней давности. Это наиболее распространенная причина синдрома Дауна – нерасхождение хромосом при первом мейозе овоцита, связанная с большим временным интервалом между закладкой ооцита во внутриутробном периоде и овуляцией, который у немолодых матерей составляет 40 и более лет [92].

К «оперативным» субпопуляциям можно отнести трисомии, возникшие в результате нерасхождения во II делении оогенеза и в I и II делении сперматогенеза. Методы ДНК-диагностики позволяют определить материнское или отцовское происхождение лишней хромосомы. В 86–95% имеет место материнское нерасхождение хромосом, в 5–10% отцовское [273, 398].

Несбалансированной робертсоновской транслокацией, в результате которой возникает трисомия 21 пары, обусловлено 3,3% случаев синдрома Дауна. Среди больных, родившихся от молодых матерей, частота подобных случаев в 2–3 раза выше. Треть случаев транслокационного синдрома Дауна обусловлена робертсоновской транслокацией у отца, остальные 2/3 – вновь возникающими в процессе деления овоцита транслокациями [92].

Дети с СД часто имеют множественные аномалии развития и высокий риск смерти в первый год жизни [184].

Соотношение полов среди новорожденных с синдромом Дауна не отличается от такового у здоровых детей. Также не обнаружено различий по частоте этого синдрома в разных расах и этносах. Фенотипические признаки, типичные для СД, развиваются вне зависимости от механизма удвоения хромосомы.

Фенотип синдрома Дауна (СД) настолько специфичен, что позволяет его диагностировать сразу после рождения ребенка. К минимальным клиническим диагностическим признакам относят умственную отсталость, мышечную гипотонию, плоское лицо, монголоидный разрез глаз.

Фенотип пациентов может варьировать, однако к наиболее частым признакам, относятся следующие: открытый рот с большим бороздчатым высунутым языком, зубные аномалии, короткий нос, плоская переносица, брахицефалия. Также отмечаются плоский затылок, диспластичные уши, аркообразное нёбо, короткая широкая шея, кожная складка на шее у новорожденных, короткие конечности, клинодактилия мизинца, гиперподвижность суставов, врожденные пороки сердца, поперечная ладонная складка.

Чувствительность пренатального скрининга синдрома Дауна (определение трех маркеров в сыворотке крови матери и эхопрозрачности затылочной области плода при УЗИ) превышает 95% [92].

П.Ф. Калитиевский (1993) описывает болезнь Дауна как трисомную идиотию, для которой характерны следующие изменения скелета: брахидактилия, нередко четырехпалость, может быть полидактилия, уплощенный череп, выступающие лобные бугры, запавшая переносица, дисплазии других костей и суставов. Изменения кожи и ее придатков: «мраморная» кожа, цианоз, иногда миксематозные изменения (признаки гипотиреоза). Наружные половые органы недоразвиты, иногда крипторхизм, гипоспадия. Среди других признаков автор отмечает страбизм, эпикантус, маленький тупой нос, большой «мошонкоподобный» язык, не помещающийся в полости рта, часто грыжи, пороки развития сердца и сосудов, аганглионизм толстой кишки. Узкий разрез глаз сопровождается невусами радужки и развитием после 10 лет симметричной звездчатой катаракты, достигающей зрелости к 20-25 годам [51].

При существующей связи аномалий развития с инфекционными факторами, предполагается воздействие вирусов и на хромосомный аппарат клеток [19, 47, 50, 234, 368]. Гены вирусов («гостевые»), вовлеченные в прогрессию клеточного цикла и механизмы чувствительности, выживаемости, контроля воспаления и иммунитета, являются мишенью для эпигенетического контроля. В 1977 г. в Чехословакии J. Kusera было проведено эпидемиологическое изучение аномалий развития, которое определило ряд закономерностей: циклические (каждые 5 лет) повышения частоты рождения детей с синдромом Дауна, наличие зависимости между эпидемией краснухи и пиком орофациальных аномалий [278]. Еще раньше, в 1957 г. O. Jirovec и соавт. предположили связи СД с токсоплазменной инфекцией [47].

В настоящее время появились новые возможности для изучения данных процессов, которые наиболее изучены для клеток опухолевого клона и, соответственно, для ассоциируемых с ними инфекциями как вирусной (вирус Эпштейн-Барр, вирус гепатита В, вирус папилломы человека, аденовирус, вирус иммунодефицита человека и вирус 1 человеческой Т-клеточной лейкемии), так и бактериальной этиологии (*Chlamydomphila pneumoniae*, *Campylobacter rectus*, *H. pylori*) [326]. Доказаны возможность герпесвирусов интегрироваться в хромосомный аппарат клеток и появление вертикальной трансмиссии, реализующейся во всей пораженной клеточной линии [177, 306].

Исследование сходных процессов на эмбриональных клетках затруднено вследствие этических причин и несомненной трудоемкостью данного направления из-за многочисленности вовлеченных в патологический процесс эмбриональных клеточных линий. Даже если допустить, что вирусы не вызывают возникновения хромосомной патологии, то в ранний неонатальный период они оказывают значительное воздействие на организм ребенка и значительно осложняют течение основного заболевания.

Учитывая возможное тератогенное и мутагенное свойство вирусных инфекций, в том числе и вируса краснухи, проведено клиническое наблюдение 57 новорожденных с СД [73]. В 1998–2006 гг. дети находились на лечении в детских больницах Новосибирска, Омска и Новокузнецка. Методом обратной транскрипции – полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) проводилась детекция РНК вируса краснухи в крови и моче новорожденных. Логика исследования предполагала для подтверждения диагноза провести анализ клинических образцов матерей. Однако, большинство женщин, родивших детей с хромосомной патологией, отказались от сотрудничества. В результате материал для исследования удалось получить только в 7 случаях. Учитывая доказанное влияние герпесвирусов на хромосомный аппарат клетки, в исследование включено определение ДНК герпес-вирусов: цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ).

В 6 наблюдениях полимеразная цепная реакция использовалась для выделения ДНК и РНК инфекционных патогенов из тканей детей с СД, умерших в течение первого года жизни. Для выявления РНК вируса краснухи, ДНК ЦМВ и ВПГ, а также Тохо-

plasma gondii и Chlamydia trachomatis изучались по три парафиновых блока в каждом наблюдении, которые включали тканевые фрагменты миокарда, головного мозга, печени, почек, легких, тимуса. В результате проведенных исследований РНК вируса краснухи выделена из образцов печени, головного мозга и тимуса, ДНК ВПГ и ЦМВ – из образцов миокарда и печени, ДНК токсоплазмы – из образца головного мозга. При этом у одного ребенка определена РНК вируса краснухи в образцах головного мозга и вилочковой железы. В другом наблюдении отмечено одновременное присутствие РНК вируса краснухи и ДНК ВПГ и ЦМВ (образец печени). В двух наблюдениях получено сочетание ДНК ВПГ с ДНК ЦМВ или токсоплазмы. В двух случаях в секционном материале новорожденных с СД результаты ПЦР были отрицательны, при этом в образцах крови матери одного ребенка при ее обследовании через 1 неделю после родов выделена РНК вируса краснухи. Присутствие в тканях новорожденных нуклеотидных последовательностей инфекционных агентов может рассматриваться как проявление одного из звеньев инфекционного процесса и как составляющая возможных геномных нарушений.

При проведении ПЦР в образцах крови и мочи у 33 детей (57,9%) обнаружена РНК вируса краснухи, из них у двух детей (3,5%) выявлено одновременное наличие РНК вируса краснухи и ДНК ВПГ. В одном случае у ребенка (1,8%) выделена ДНК ВПГ.

При исследовании материнских образцов крови, полученных после рождения детей, положительные результаты получены в трех из семи наблюдений, в двух из них РНК вируса краснухи была обнаружена одновременно и у новорожденных.

Поскольку исследование выполнялось в период повышения заболеваемости краснухой при отсутствии адекватной вакцинации, то именно этим можно объяснить большое количество случаев детекции РНК вируса краснухи у новорожденных детей с СД и персистенцию вируса краснухи у их матерей. Однако в связи отсутствием у них классической триады Грегга и наличия СД не позволило ни в одном случае зарегистрировать диагноз СВК. Проводимые работы носили научно-исследовательский характер и не влияли на постановку окончательного диагноза. Однако полученные результаты ПЦР позволяют полностью согласиться с мнением А.А. Ясинского и соавт. (2004) о недостаточном учете

случаев СВК. Классические признаки СВК [224] в виде поражения сердца и глаз (катаракта), глухоты и поражения центральной нервной системы (слабоумие) сложно использовать для постановки диагноза в неонатальном периоде.

Получение положительных результатов ПЦР при обследовании детей с СД в 59,6% случаев с преобладанием краснушной инфекции еще раз доказывает необходимость более широкого внедрения этого метода обследования в современную практику врачей (акушеров-гинекологов, неонатологов и генетиков).

Принято считать, что средний возраст матерей, родивших детей с СД, на 4–5 лет выше среднего возраста матерей в популяции, и что дети с синдромом Дауна чаще рождаются у пожилых родителей. В отличие от простой трисомии транслокационные формы СД больше встречаются у молодых родителей, а мозаичные формы – с равной вероятностью во всех возрастных группах [138]. В нашем наблюдении старше 35 лет было только 9 матерей (15,8%) (рис. 5.34). Большая часть женщин, родивших детей с СД, находилась в наиболее активном детородном периоде (20–29 лет). Средний возраст женщин составил $28,52 \pm 1,7$ лет ($p < 0,05$). Следует отметить, что четверо из шести матерей, дети, которых умерли, имели возраст 39–40 лет.

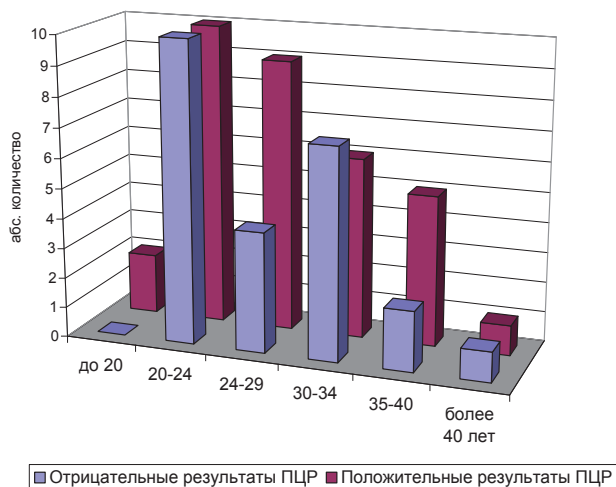


Рис. 5.34. Возраст матерей у новорожденных детей с синдромом Дауна

Данные результаты сопоставимы с исследованиями Б.Г. Гинзбург (1998, 2000), показавшими увеличение удельного веса рожениц в возрасте до 19 лет и снижение количества рожениц в возрастных группах старше 29 лет. Уменьшение возраста женщин, родивших детей с СД, показано во многих исследованиях последних лет [184, 199]. Предполагается, что на частоту возникновения СД большее влияние оказывают внешне средовые факторы, к которым можно отнести и воздействие вирусов

Следует отметить, что на современном этапе развития общества при создавшейся социально-экономической ситуации стало сложно анализировать профессиональную деятельность матерей. В большинстве случаев специальность и род занятий женщины неизвестны. Однако среди профессий, которые указывали женщины, достаточно часто встречались учителя, воспитатели детских дошкольных учреждений, медицинские сестры, врачи, а также учащиеся и студентки (17,5%), что в сочетании с молодым возрастом, безусловно, можно рассматривать как фактор риска инфицирования плода.

При анализе анамнестических данных среди 33 детей с положительными результатами ПЦР выявлено, что отягощенный соматический анамнез имели 45,5% матерей. Акушерско-гинекологический анамнез был неблагополучен у 72,7% женщин (эндцервицит, кольпит, аднексит, эрозии шейки матки, эндометриоз, бесплодие). У 36,4% женщин данная беременность была первой. Практически у всех женщин беременность желанная, в женской консультации не наблюдались только две женщины (6,1%). Течение беременности сопровождалось угрозой прерывания в 21 (63,6%) случае. Внутриматочная инфекция диагностировалась у 25 беременных (75,8%). Хроническая фетоплацентарная недостаточность и внутриутробная гипоксия плода прослеживались у 29 женщин (88,9%). Острые респираторные вирусные заболевания во время беременности перенесли 5 человек (15,2%). Ни одна из матерей, родивших детей с СД не указывала на заболевание или контакт с больными краснухой, при этом женщины не были привиты от краснухи. Урогенитальные инфекции (микоплазмоз и уреаплазмоз) диагностировались у 19,4% беременных.

В группе детей с отрицательными результатами ПЦР течение беременности также протекало с осложнениями (рис. 5.35).

Следует отметить, что некоторые осложнения гестационного периода (угроза прерывания беременности, диагностированные внутриматочная инфекция и фетоплацентарная недостаточность) чаще встречались в группе с положительными результатами ПЦР. Данные результаты показывают связь инфекционных процессов в системе мать-плацента-плод и осложнений гестационного периода, возникновение которых, в свою очередь, можно рассматривать как признаки развивающейся внутриутробной инфекции. В то же время число изучаемых нами патогенов безусловно недостаточно для выявления всего спектра ВУИ. Количество определяемых возбудителей ВУИ в образцах новорожденных детей и их матерей будет влиять на количество итоговых положительных результатов.

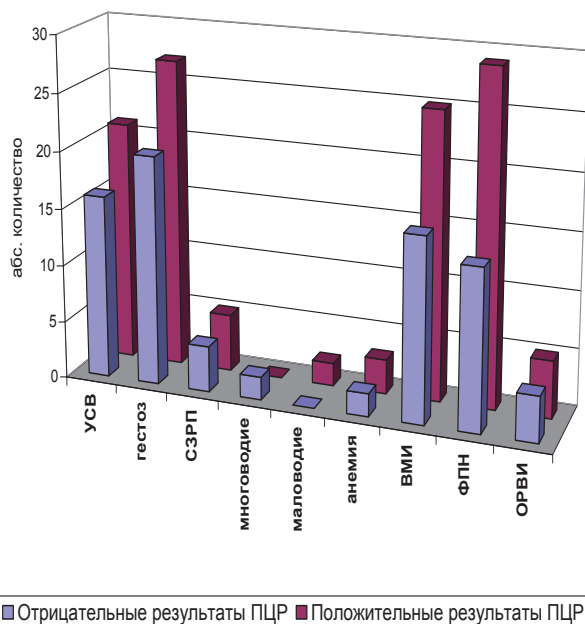


Рис. 5.35. Осложнения течения беременности у матерей детей с синдромом Дауна

Примечание: УСВ – угроза самопроизвольного выкидыша, СЗРП – синдром задержки развития плода, ВМИ – внутриматочная инфекция, ФПН – фетоплацентарная недостаточность, ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

В группе детей с положительными результатами ПЦР в 57,6% наблюдений роды были первыми. Срок беременности более 38 недель отмечен у 25 женщин (75,8%). В большем проценте случаев (81,8%) роды были самопроизвольные, оперативное родоразрешение (операция кесарево сечение) выполнено у шести человек (18,2%). Среди осложнений в родах можно отметить: нарушение родовой деятельности (9,1%), преждевременное излитие околоплодных вод (15,2%), обвитие пуповиной вокруг шеи (9,1%), аспирацию околоплодных вод (3,0%). В большинстве случаев оценка по шкале Апгар в родах составила 7/8 баллов (51,5%), в состоянии асфиксии родился один ребенок. Масса тела при рождении у детей с СД не имела критических значений и в более половины случаев (51,5%) была более 3000 г. Тяжесть состояния при рождении обуславливалась в первую очередь ВПР: тяжелое состояние было у 5 детей (15,2%), средней степени тяжести – у 25 новорожденных (75,8%), удовлетворительным – у трех детей (9,1%).

У всех детей трисомия по 21 паре хромосом подтверждена кариологическим методом. Проведенный кариологический анализ выявил транслокационную форму СД только у двоих детей. Таким образом, наличие или отсутствие ВУИ не зависело от цитогенетической формы СД.

При поступлении на второй этап выхаживания состояние 93,9% детей с СД и положительными результатами ПЦР оценивалось как тяжелое или очень тяжелое. Признаки типичного фенотипа СД сочетались с врожденными пороками развития, а именно с ВПС у 31 ребенка (93,9%). Поражение сердечно-сосудистой системы и развитие недостаточности кровообращения обуславливало тяжесть состояния. Известно, что у пациентов с СД поражение сердечно-сосудистой системы является наиболее частой и специфической аномалией и встречается в 40% случаев [152, 220]. Среди ВПС преобладали атриальные септальные дефекты (54,6%) (дефекты межпредсердной перегородки и открытое овальное окно) и атриовентрикулярные септальные дефекты (21,2%) (АВК), ДМПП в сочетании с дефектами межжелудочковой перегородки) (табл. 5.6), что соответствует литературным данным [355].

Помимо этого, отмечались и другие пороки развития, сочетавшиеся с ВПС: атрезия прямой кишки (3,0%), мембрана двенадцатиперстной кишки (3,0%), синдактилия (3,0%), микроцефалия (3,0%), гидронефроз (6,1%), атрезия хоан (3,0%). При пороках, требовавших неотложной хирургической коррекции, были проведены оперативные вмешательства в отделениях детской хирургии. В процессе наблюдения у всех детей с положительными результатами ПЦР отмечено течение сопутствующих заболеваний: пневмонии (100%), конъюнктивита (63,9%), омфалита (36,1%), везикулопустулеза (8,3%). В одном случае развился неспецифический язвенный энтероколит.

Таблица 5.6

**Структура врожденных пороков сердца у детей
с синдромом Дауна**

ВПС	Дети с положительными результатами ПЦР (n=33)	Дети с отрицательными результатами ПЦР (n=24)
Атриовентрикулярные септальные дефекты (АВК, ДМПП+ДМЖП)	21,2%	20,8%
Вентрикулярные септальные дефекты	3,0%	8,3%
Атриальные септальные дефекты	54,6%	58,3%
Открытый артериальный проток	9,1%	-
ДМПП + ДМЖП + стеноз легочной артерии + открытый артериальный проток	-	4,2%
ДМПП + ДМЖП + AV-коммуникация + открытый артериальный проток	3,0%	-
ДМПП + открытый артериальный проток	3,0%	-
Отсутствие ВПС	6,1%	8,3%

У всех детей выявлялись признаки гипоксически-ишемических поражений головного мозга, которые сопровождались признаками следующих синдромов и их сочетаний: гипертензионно-гидроцефального (44,4%), гипервозбудимости (63,9%), гиповозбудимости (22,2%), миотонического (16,7%). Конъюгационная желтуха отмечалась у 50,0% детей, гипотрофия – у 25,0%.

Гипербилирубинемия без гиперферментемии наблюдалась у 16,7% детей, гипербилирубинемия с гиперферментемией – у 33,3%, и изолированное повышение функции печеночных ферментов в 8,3%. Сравнение с группой детей, имевших отрицательные результаты ПЦР, показано на рисунке 5.36.

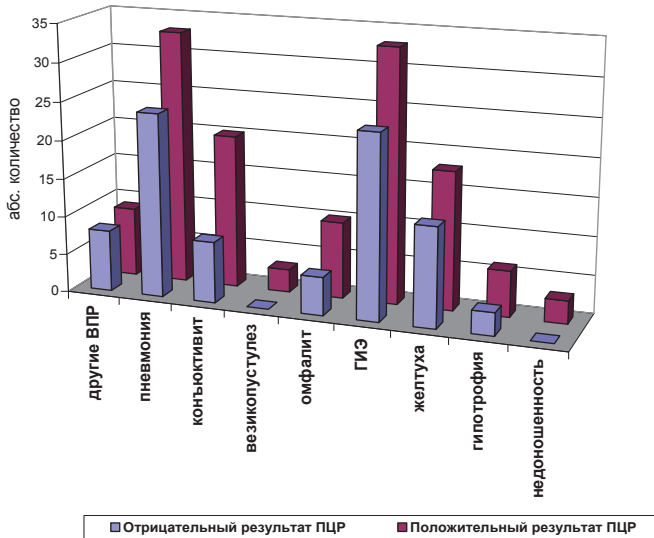


Рис. 5.36. Основные клинические синдромы у детей с болезнью Дауна

Примечание: ГИЭ – гипоксически-ишемическая энцефалопатия.

В общем анализе крови выявлялась анемия (19,4%), преобладал лейкоцитоз с лимфоцитозом (38,9%). В общем анализе мочи встречалась протеинурия (22,2%), лейкоцитурия (5,6%), бактериурия (3,0%).

Наиболее тяжелое состояние в клинике было у детей с множественными ВПР и при развитии сердечно-сосудистой недостаточности. Нередко отмечалось присоединение нозокомиальной инфекции, отражающее сниженную иммунологическую реактивность.

При наличии ВУИ характерны бледно-цианотичный цвет кожных покровов, появление отеков, вялое сосание, частые рвота и срыгивания, плохая прибавка массы тела, развитие дистрофии, низкая двигательная активность на фоне гипотонии, сниженные и

неадекватные реакции, что, в целом, соответствует признакам общеинтоксикационного синдрома. Присоединившиеся заболевания протекали длительно, плохо поддавались лечению. Наиболее выражены эти клинические признаки при микст-инфекции.

Современные молекулярно-биологические методы диагностики в комплексе с клиническими характеристиками позволяют определить локализацию возбудителя и характер инфекционного процесса. Возбудители ВУИ не только вызывают формирование аномалий развития, но и длительное время сохраняются в пораженных органах, что предполагает течение хронического инфекционного процесса и возможность активации инфекции в постнатальном периоде. Полученные результаты подтверждают связь ВУИ и ВПР и ставят вопрос о возможном влиянии вирусной инфекции на возникновение такой хромосомной патологии как СД. Выделение нуклеинового материала возбудителей одновременно из различных органов, отражает генерализованный характер инфекции, приведшей к формированию пороков развития. Полученные нами данные, с учетом высокой частоты в популяции детей с СД доказывают необходимость особого внимания к этой патологии и развитию особого направления, заключающегося в тесном сотрудничестве генетических консультаций и инфекционистов.

В связи с этим представляем случай СВК у ребенка с болезнью Дауна.

Клиническое наблюдение

Девочка Л. Ребенок родился от 5-й беременности, протекавшей на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности. Предыдущие беременности закончились самопроизвольными родами и двумя медицинскими абортами. Матери ребенка 31 год, домохозяйка, считает себя здоровой. Роды третьи, в 39-40 недель, срочные самопроизвольные, осложненные преждевременным излитием околоплодных вод. Масса ребенка при рождении 3300 г, длина 53 см. При рождении выявлен фенотип болезни Дауна, врожденный порок сердца. С третьих суток жизни отмечено развитие желтушного синдрома (уровень билирубина 262 мкмоль/л). На 8-е сутки девочка переведена в отделение

патологии новорожденных. Состояние при поступлении тяжелое, обусловлено патологией сердечно-сосудистой системы (ВПС, НК 2 А-Б), неврологической симптоматикой, желтушным синдромом, признаками инфекционного токсикоза. В общем анализе крови лимфо- и моноцитоз, ускоренная СОЭ. Билирубин 142,2 мкмоль/л, непрямой – 136,7, прямой – 5,5, уровень трансаминаз в пределах нормы. Гипербилирубинемия купировалась на 10 сутки. Нейросонография: обнаружены мелкие кисты сосудистого сплетения, микрокальцинаты в зоне таламуса. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) проведена детекция РНК вируса краснухи, ДНК цитомегаловируса и вирусов простого герпеса 1 и 2. ДНК цитомегаловируса, вирусов простого герпеса 1 и 2 типов обнаружена не была. РНК вируса краснухи была выделена из образцов крови. Результат был подтвержден проведением сиквенса вируса краснухи. Диагноз: Болезнь Дауна (47, XX + 21). ВПС: ДМЖП, НК 2А-Б. Внутриутробная инфекция (ВУИ): двухсторонняя пневмония, тяжелой степени тяжести, ДН 2 ст., гнойный конъюнктивит.

В отделении проводилась инфузионная, антибактериальная, кардиотоническая и кардиометаболическая терапия. Состояние ребенка ухудшалось, при прогрессировании недостаточности кровообращения, полиорганной недостаточности, развитии ДВС-синдрома, наступила смерть. Девочка умерла в возрасте 1 мес. 9 дней.

Патологоанатомический диагноз: Синдром Дауна, в сочетании с врожденным пороком сердца: ДМПП, ДМЖП, фиброэластоз эндокарда. Осложнения: Выраженное венозное полнокровие и дистрофические изменения внутренних органов. Акцидентальная трансформация тимуса 3 ст. Сопутствующий диагноз: Серозно-лейкоцитарная пневмония (вирусно-бактериальная).

Проведена детекция РНК вируса краснухи методом ОТ-ПЦР в тканевом компартменте с использованием парафиновых блоков, содержащих образцы печени, головного мозга, тимуса, селезенки, миокарда. Положительный результат был получен при исследовании ткани головного мозга (рис. 5.37).

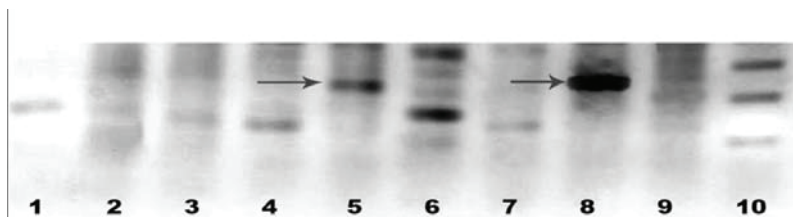


Рис. 5.37. Электрофоретическое разделение продуктов ОТ-ПЦР в тканевых образцах у больной Л. 1 – кожа, 2 – печень, 3- печень, 4 – селезенка, 5 – головной мозг, продукт реакции РНК вируса краснухи (стрелка), 6 – тимус, 7 – миокард, 8 – положительный контроль (стрелка), 9 – отрицательный контроль, 10 – маркер длин фрагментов

С целью определения локализации краснушного антигена в тканях парафиновые срезы были использованы для иммуногистохимической реакции со специфической сывороткой, содержащей противокраснушные иммуноглобулины класса G в титре 1:1600. Затем срезы инкубировали с биотинированными антивидами антителами, использовали авидин-биотиновый (ABC) комплекс фирмы Novocastrolab. Ltd (United Kindom). Пероксидазу выявляли раствором хромогена VIP (пурпурное окрашивание) (Vector Lab., USA). В качестве положительного контроля использовали культуру клеток, зараженную вирусом краснухи.

В результате иммуногистохимической реакции в головном мозге отмечены диффузная и мелкоочаговая лимфоцитарная инфильтрация, выраженный периваскулярный и перицеллюлярный отек, дистрофия нейронов (рис. 5.38).

Локализация краснушного антигена выявлена в цитоплазме нейронов: гранулы хромогена располагались вдоль внутренней поверхности цитоплазматической мембраны или в виде небольших скоплений на одном из полюсов цитоплазмы, находились в структуре стенок сосудов. В тимусе выявлена инверсия слоев, опустошение мозгового и коркового вещества. Выражен полиморфизм телец Гассала, их количество увеличено и превышает 20–30 в одной дольке. Преобладают тельца Гассала незрелого типа с сохранившимися лимфоидными клетками. Краснушный антиген выяв-

лен в структуре отдельных тимических телец, а также в цитоплазме интердигитатных и эпителиальных медуллярных клеток (рис. 5.39).

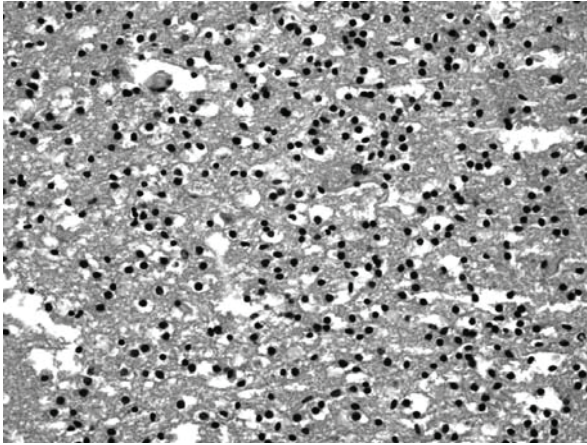


Рис. 5.38. Ткань головного мозга больной Л. (1 мес. 9 дн.). Диффузная лимфоцитарная инфильтрация ткани головного мозга. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400. (Малкова Е.М., 2003)

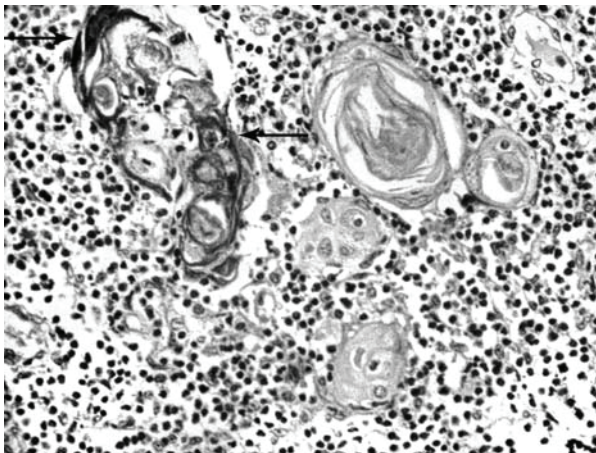


Рис. 5.39. Мозговое вещество тимуса больной Л. (1 мес. 9 дн.). Акцидентальная инволюция 3 степени. Накопление хромогена в месте локализации краснушного антигена в тимическом тельце (стрелки). Иммунопероксидазная реакция. VIP. Докраска гематоксилином. Ув. 400. (Малкова Е.М., 2003)

В печени отмечена дископлексация печеночных балок, жировая дистрофия гепатоцитов, холестаз, умеренная лимфоцитарная инфильтрация паренхимы, полнокровие; фиброз и крупные очаги лимфоцитарной инфильтрации в области ворот, интенсивная мононуклеарная инфильтрация на границе с паренхимой печени (рис. 5.40).

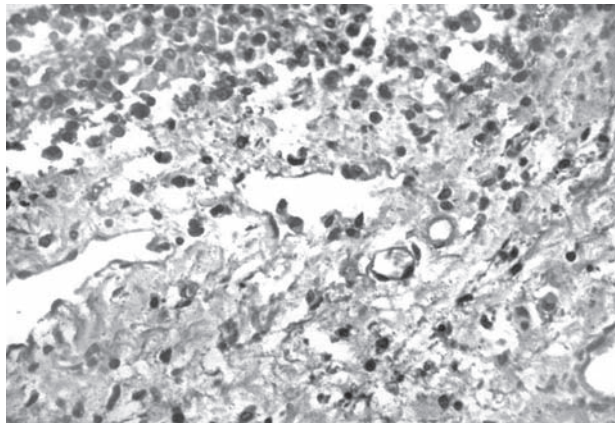


Рис. 5.40. Ткань печени больной Л. (1 мес. 9 дн.). Участок фиброза паренхимы печени, мононуклеарная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400. (Малкова Е.М., 2003)

Небольшое количество краснушного антигена находилось в цитоплазме гепатоцитов. В селезенке прослеживалось неравномерное полнокровие, делимфатизация красной и белой пульпы, признаки васкулита селезеночных артерий. Единичные гранулы VIP обнаруживались в красной пульпе. В миокарде выявлена выраженная дистрофия кардиомиоцитов. Отмечены единичные включения краснушного антигена в их цитоплазме.

В целом, в данном клинико-морфологическом наблюдении для подтверждения диагноза СВК был использован комплекс молекулярно-биологических методов (ОТ-ПЦР, сиквенс, иммуногистохимическое исследование), позволяющих не только выделить нуклеотидные последовательности для определения этиологии ВУИ и изучения локализации патогена, что в вышеописанном случае соответствовало течению генерализованной инфекции.

Детекция РНК вируса краснухи в тканевом компартменте подтвердила достоверность проведенной прижизненной ПЦР-диагностики.

Таким образом, использование ОТ-ПЦР при исследовании крови и тканевых фрагментов, а также иммуногистохимической реакции со специфическими краснушными антигенами позволили выявить СВК и локализацию возбудителя у ребенка с синдромом Дауна.

Известно, что на продолжительность жизни детей с синдромом Дауна влияет наличие ВПР [138, 184] и сопутствующих инфекционных заболеваний. При выявлении этиологии инфекционного заболевания или наличия персистирующей инфекции возникает возможность проведения этиотропного лечения, направленного на элиминацию возбудителя из организма.

Учитывая отсутствие специфических клинических проявлений СВК и длительное сохранение вируса в организме больных детей (резервуар инфекции в популяции) для верификации диагноза необходимо шире использовать современные молекулярно-биологические методы, позволяющие выявлять этиологию сопутствующего инфекционного процесса.

5.7. Структурные изменения вилочковой железы при врожденной краснухе у детей с пороками развития и хромосомной патологией

Тимус является центральным органом иммуногенеза, определяющим состояние иммунной системы. Морфологические сдвиги в структуре тимуса становятся основой, определяющей наличие или отсутствие ее дефектов. При патологоанатомическом исследовании вилочковой железы у детей с СВК выявлено ее дольчатое строение с дифференцировкой коркового и мозгового вещества.

Отмечены структурные признаки развития акцидентальной инволюции: корковое вещество преобладало над мозговым, выглядело неоднородным за счет очагов просветления различных размеров, значительным уменьшением количества лимфоцитов. Тельца Гассалья имели различную степень зрелости и варьировали в количестве (рис. 5.41). Нередко вокруг них формировались кистозные полости, а в структуре телец Гассалья появлялись лимфоидные клетки.

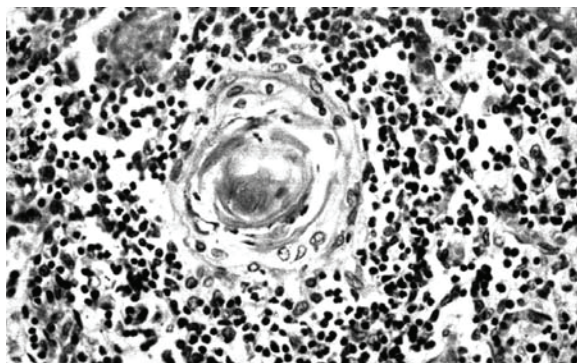


Рис. 5.41. Тимус у больной с множественными пороками развития. Акцидентальная инволюция тимуса II – III степени. Незрелое тельце Гассалья в мозговой части тимуса. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400. (Малкова Е.М., 2003)

Соединительнотканнные прослойки, разделявшие тимус на дольки, в большинстве наблюдений отечны, инфильтрированы клетками миелоидного ряда с преобладанием эозинофильных миелоцитов. Капилляры и сосуды междольковых перегородок переполнены эритроцитами. Отличительным признаком выраженной акцидентальной инволюции являлось уменьшение числа лимфоцитов и накопление липидов, что соответствовало несвоевременной жировой трансформации тимуса (рис. 5.42).

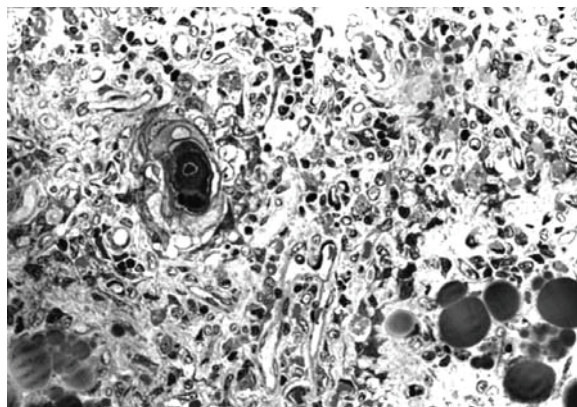


Рис. 5.42. Тимус у больной с врожденным пороком сердца и пневмония. Акцидентальная инволюция IV степени. Замещение лимфоидной ткани липидами. Полутонкий срез. Ув. 250. (Малкова Е.М., 2003)

Ультраструктурная организация гематотимического барьера включала эндотелиальные клетки микроциркуляторного русла, базальную мембрану и эпителиальные клетки, прилегающие к капиллярам. В вилочковой железе при акцидентальной инволюции происходил процесс гибели лимфоцитов, ведущий к опустошению медуллярной зоны тимуса; встречались гомогенизированные и гетерогенные тимические тельца с резко уплощенными эпителиальными клетками по периферии; значительно утолщались и склерозировались базальные мембраны и стенки сосудов, развивалась несвоевременная жировая трансформация; усиливалась интенсивность процессов апоптоза (рис. 5.43, 5.44).

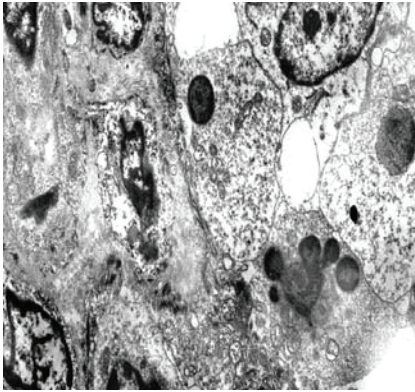


Рис. 5.43. Тимус у больного с синдромом Дауна и врожденным пороком сердца. Акцидентальная инволюция II-III степени. Отек и деструкция стромы. Апоптотные тельца. Электронограмма. Ув. 3500. (Малкова Е.М., 2003)

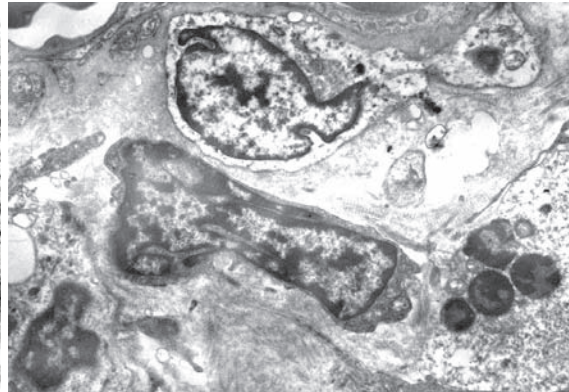


Рис. 5.44. Тимус у новорожденного ребенка с множественными пороками развития. Акцидентальная инволюция II-III степени. Макрофаги и лимфоциты находятся в непосредственном контакте с эпителиальными клетками. Отек стромы. Апоптотные тельца. Электронограмма. Ув. 3500. (Малкова Е.М., 2003)

Акцидентальная инволюция тимуса представляет собой ответ на различные стрессовые ситуации и является реактивным процессом преимущественно в условиях антигенного воздействия, прежде всего инфекционного характера [46]. Иммуногистохимическая реакция выявила антиген вируса краснухи был в ткани вилочковой железы, а именно в дендритных клетках и тельцах

Гассалья. Образование тимических телец с участием эпителиальных медуллярных клеток [46] позволяет трактовать полученный при иммуногистохимическом исследовании результат, как концентрирование вируса краснухи в тельцах Гассалья при их формировании. В настоящее время интердигитатные клетки тимуса принято относить к антигенпрезентирующим клеткам [110], и это может объяснить вероятность отсутствия специфических иммуноглобулинов у новорожденных детей с СВК. Инфицирование антигенпрезентирующих клеток не позволяет формироваться специфическому иммунитету и способствует длительному сохранению вируса в тканях.

Обсуждая вопросы преждевременной акцидентальной инволюции тимуса у новорожденных детей с ВУИ следует отметить, что в практике такие больные часто и длительно получают гормональные препараты. При этом упускается, что длительное использование, например, гидрокортизона ведет к гибели клеток и опустошению коркового вещества долек тимуса, уменьшению их объема, возрастанию относительной площади мозгового вещества и соединительнотканых перегородок, прогрессированию атрофических изменений в паренхиме, увеличению площади сосудистого русла.

Вовлечение в патологический процесс при генерализованной краснушной инфекции органов иммуногенеза позволяет говорить об индивидуальном подходе при интерпретации данных иммунологического анализа у больных с СВК и преимущественному использованию дополнительных методов диагностики, направленных на выявление антигенов ВК.

5.8. Диагностика врожденной краснухи

В основе диагностики врожденной краснухи, также, как и при приобретенной краснушной инфекции, лежат клинико-эпидемиологические характеристики. Однако ВОЗ на сегодняшний день определено, что любой случай СВК должен быть подтвержден лабораторными методами [301, 345, 394].

Основными данными, которые позволяют заподозрить врожденную краснуху, являются наличие контакта беременной женщины с больным краснушной инфекцией и появление у нее

классических признаков данной инфекции (сыпи, увеличения затылочных и заднешейных лимфатических узлов, слабо выраженных катаральных явлений, на фоне слабо выраженных симптомов интоксикации, невысокой температуры, артропатии).

Но при отсутствии данных о достоверном контакте беременной женщины с больным манифестной формой краснухи, учитывая значительную долю бессимптомных, стертых и атипичных случаев, или об эпидемической вспышке, распознавание врожденной краснушной инфекции затруднено.

При анализе анамнеза беременных женщин следует обязательно учитывать данные социального статуса, а именно профессию матери (работники детских учреждений, медицинские работники, военнослужащие и т.п.).

- **Указание на вакцинацию против краснушной инфекции имеет абсолютную достоверность только при наличии исследования напряженности иммунитета (сероконверсии) к вирусу краснухи на этапе планирования настоящей беременности. В остальных случаях, даже при наличии в анамнезе противокраснушной вакцинации нельзя исключать возможность заражения вирусом краснухи в течение беременности.**

Акушерско-гинекологический анамнез при беременности с возможным течением врожденной краснушной инфекции не выделяет каких-либо специфических особенностей. Но, учитывая данные наших исследований, можно утверждать, что беременность всегда будет носить осложненный характер и протекать с угрозой прерывания, фетоплацентарной недостаточностью, внутриутробной гипоксией плода, анемией беременных. Вследствие внутриутробного инфицирования вирусом краснухи возможны следующие исходы беременности: самопроизвольный выкидыш; мертворождение; поражение только плаценты; поражение плода и плаценты; рождение здорового ребенка; рождение ребенка с клиническими формами заболевания. Пренатальная диагностика основывается в основном на детекции вируса краснухи в амниотической жидкости при проведении РТ-ПЦР, или (реже) определении специфических IgM в крови плода [246, 383].

5.8.1. Гематологические показатели

В случае подозрения на краснушную инфекцию у беременной женщины гематологическая картина чаще всего имеет признаки, соответствующие типичным изменениям, как при приобретенной краснухе: подтверждающим лабораторным тестом краснухи может служить увеличение числа плазматических клеток в периферической крови.

У новорожденных, матери которых перенесли краснуху на различных сроках беременности, гематологическая картина не содержит специфических показателей. Соотношение клеток крови зависит от сроков заражения, характера и тяжести настоящей беременности, наличия осложнений беременности и родов, а также состояния после рождения, наличия или отсутствия пороков развития (особенно пороков, требующих неотложной терапии в родовом зале или в первые сутки после рождения).

Внутриутробно начавшийся инфекционный процесс характеризуется иным, отличным от постнатального, ответом иммунной системы организма и, следовательно, своеобразием клинической и лабораторной картины заболевания [118]. При анализе гематологических показателей у новорожденных детей с изолированными пороками развития характерная для течения ВУИ вирусной этиологии тромбоцитопения не выявлена ни в одном случае. Анемия наблюдалась у 23,8% обследованных новорожденных. Сочетание нескольких патологических процессов в организме ребенка приводило к нивелированию значения «стандартных» лабораторных показателей. Так, количество лейкоцитов варьировало в пределах $13,47 \pm 2,05 \times 10^9$ на первой неделе жизни, а на второй неделе – $10,58 \pm 1,46$, соответственно ($p < 0,05$). Графическое представление статистической совокупности данного показателя гемограммы отражено на рисунке 5.45. Аналогичные тенденции прослеживались при сравнении количества лимфоцитов и нейтрофилов в формуле крови (рис. 5.46, 5.47). Гематологических изменений в виде лейкопении и нейтропении не было выявлено ни в одном случае.

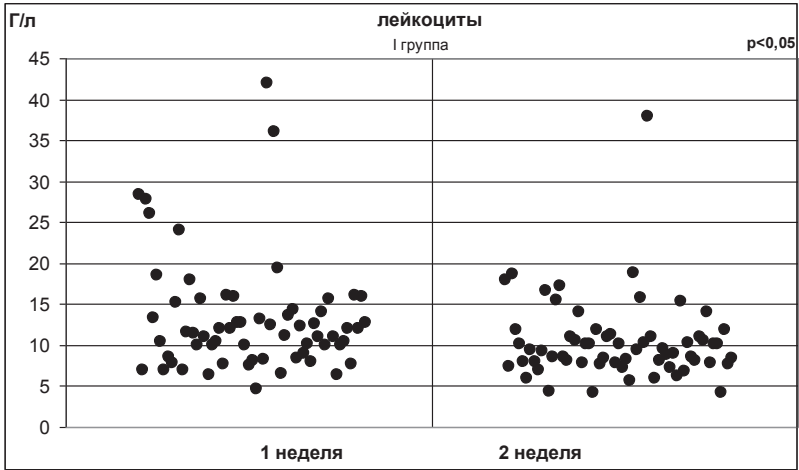


Рис. 5.45. Графическое представление статистической совокупности показателей, характеризующих количество лейкоцитов, у детей с изолированными пороками развития. $p < 0,05$

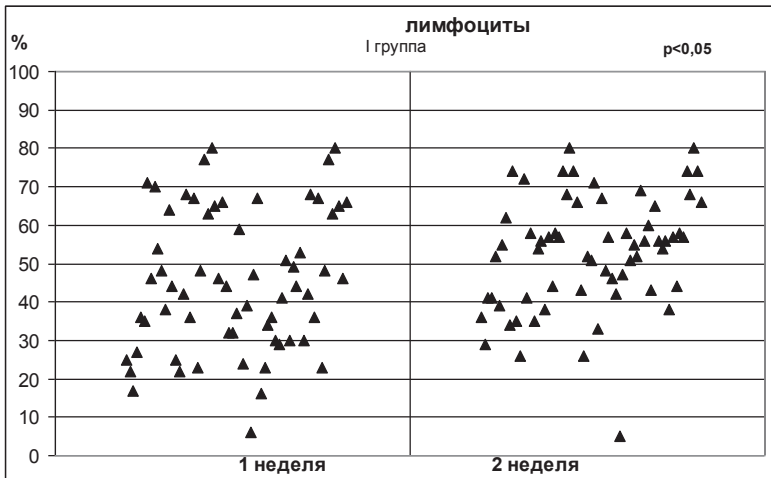


Рис. 5.46. Графическое представление статистической совокупности показателей, характеризующих количество лимфоцитов, у детей с изолированными пороками развития. $p < 0,05$

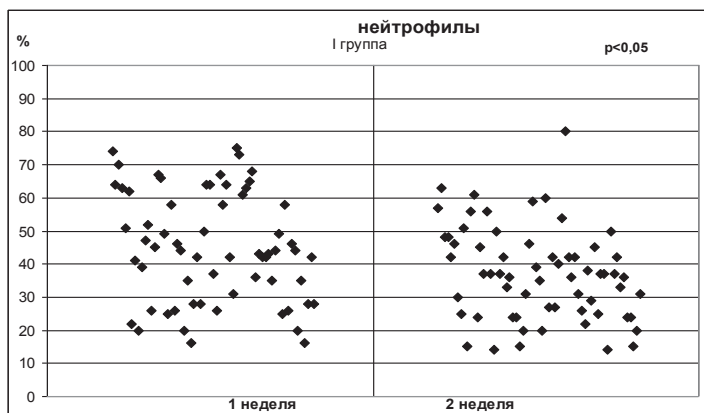


Рис. 5.47. Графическое представление статистической совокупности показателей, характеризующих количество нейтрофилов, у детей с изолированными пороками развития. $p < 0,05$

В группе детей с МВПР исследование общего анализа крови после рождения не выявило различий среди новорожденных с подтвержденной и неподтвержденной этиологией ВУИ. Количество лейкоцитов в течение первой недели жизни варьировало в пределах $13,08 \pm 1,33 \times 10^9$, а на второй неделе жизни – $9,74 \pm 1,09$, соответственно ($p < 0,05$). Графическое представление статистической совокупности данного показателя гемограммы отражено на рисунке 5.48.

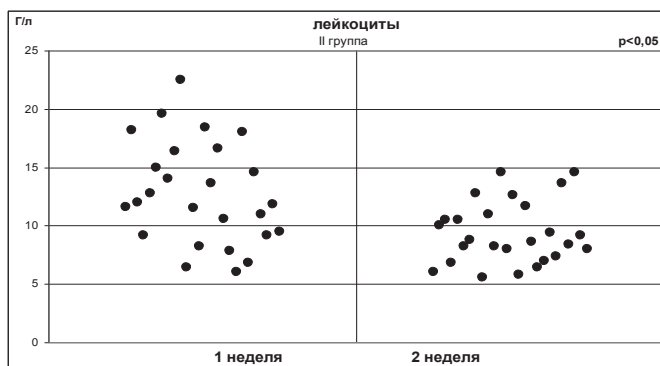


Рис. 5.48. Графическое представление статистической совокупности показателей, характеризующих количество лейкоцитов у детей с множественными врожденными пороками развития. $p < 0,05$

Аналогичные тенденции прослеживались при сравнении количества лимфоцитов и нейтрофилов в формуле крови (рис. 5.49, 5.50). Характерных для иммуносупрессии, сопровождающей генерализованный инфекционный процесс, гематологических изменений (тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения) не обнаружено.

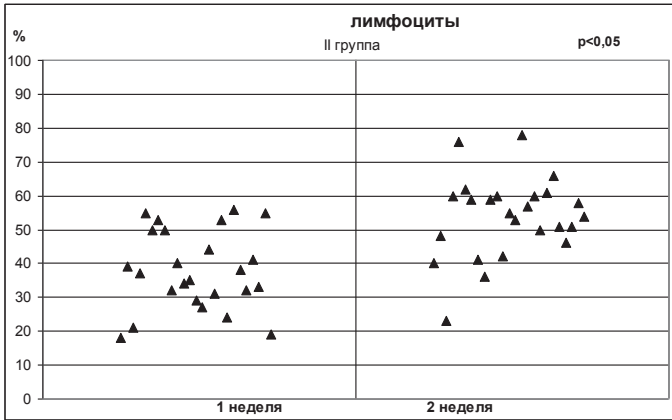


Рис. 5.49. Графическое представление статистической совокупности показателей, характеризующих количество лимфоцитов, у детей с множественными врожденными пороками развития. $p < 0,05$

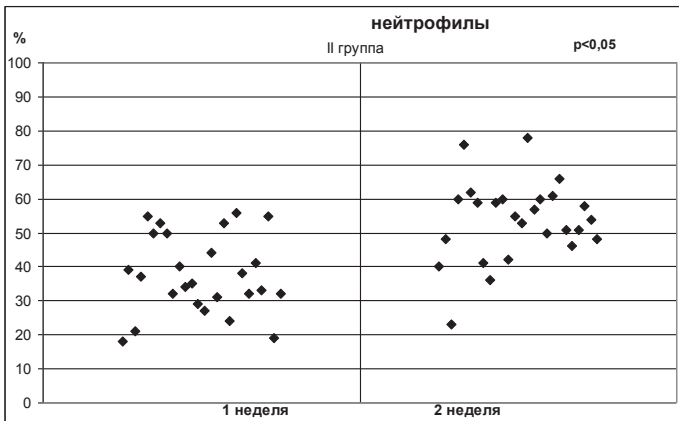


Рис. 5.50. Графическое представление статистической совокупности показателей, характеризующих количество нейтрофилов, у детей с множественными врожденными пороками развития. $p < 0,05$

5.8.2. Общий анализ мочи

Изменения в общем анализе мочи у новорожденных детей с врожденной краснухой также не имеют специфических критериев. Они зависят от комплекса показателей, таких как срок заражения, течение и осложнения настоящей беременности, степень недоношенности, а также наличия порока развития мочевой системы.

В нашем исследовании при анализе изменений в общем анализе мочи лейкоцитурия выявлена у 10 новорожденных с изолированными ВПР почек, протеинурия – у 7, бактериурия – у 10 детей. Среди обследованных новорожденных двое имели изолированный порок развития почек в виде двухстороннего гидронефроза. У одного ребенка расширение полостной системы почек было обнаружено при ультразвуковом обследовании плода во время беременности. Характерными изменениями в анализах мочи в этих случаях была стойкая протеинурия, лейкоцитурия при отсутствии бактериурии. У детей с МВПР достоверных различий выявить не удалось.

5.8.3. Комплексная молекулярно-биологическая и серологическая диагностика врожденной краснухи

Особенностью течения врожденной краснухи на современном этапе является разнообразие клинических форм. Как любая внутриутробная инфекция врожденная краснуха может протекать остро, субклинически с неспецифической симптоматикой, а также латентно. Клинические данные коррелируют с отсутствием специфических изменений в стандартных параклинических тестах. В связи с этим особое значение приобретает лабораторная диагностика современными чувствительными и специфичными методами.

При обсуждении лабораторной диагностики врожденной краснухи следует отметить проблему внутриутробных и оппортунистических инфекций, возникающих в условиях наследственно обусловленного или приобретенного иммунодефицита [43]. Защита от инфекции новорожденного и ребенка первых лет жизни неполноценна из-за незрелости механизмов врожденного и адаптивного иммунитета. Принципиальное отличие иммунитета новорожденных заключается в отсутствии иммунологической

памяти. Основным качественным отличием Т- и В-лимфоцитов новорожденных является незрелость рецепторов, в том числе рецепторов для антигена. Продукция собственного IgG начинается в трехмесячном возрасте и достигает уровня взрослых только к 7-8 годам [43]. Важное значение имеет и показанное в наших исследованиях вовлечение в патологический процесс основных органов иммуногенеза. Отдельно следует отметить, что работы по изучению роли интерферона в ограничении распространения и элиминации вируса краснухи *in vitro*, выявили хорошую индукцию интерферона уже с первых недель гестации, но большинство клеток оставалось инфицированными [175].

Комплекс современных методов диагностики краснухи включает количественное определение специфических иммуноглобулинов класса М (IgM) и иммуноглобулинов класса G (IgG) к вирусу краснухи, определение индекса авидности специфических IgG, выявление РНК вируса краснухи [375]. Данный комплекс исследований является наиболее оптимальным для постановки диагноза и контроля за течением заболевания.

Методы серодиагностики используются для определения специфических противовирусных антител непосредственно в сыворотке плода и новорожденного. При этом только выявление IgM свидетельствует о собственной реакции плода или новорожденного на инфекцию, в то время как обнаружение противовирусных антител класса G не является информативным и может быть следствием их пассивного переноса через плаценту из организма матери [164].

Иммунитет, формирующийся после врожденной краснухи, менее стоек, чем после приобретенной краснухи, и быстро снижается с возрастом. Это связано с тем, что выработка иммунитета происходит в условиях незрелой иммунной системы плода. В этих случаях вследствие снижения и даже исчезновения иммунитета может возникнуть реинфекция.

У зараженного плода вирусспецифические IgM начинают вырабатываться с 16-24 недель. В отличие от взрослых при СВК IgM могут сохраняться в течение длительного времени (до года и дольше) [204]. С другой стороны, из-за незрелости иммунной системы новорожденного и иммунологической толерантности IgM-антитела, продуцируемые собственно плодом, выявля-

ются не более чем у 1/3 обследованных новорожденных [85]. Наряду с этим у ребенка с врожденной краснухой в течение первого года жизни начинают продуцироваться специфические IgG, но до 6-месячного возраста циркулируют и материнские IgG.

Поэтому следует обратить внимание на необходимость **одновременного серологического обследования матерей.**

С целью ранней диагностики внутриутробного заражения для серологического анализа может быть использована кровь из пуповины, полученная путем кордоцентеза.

Подтверждающим тестом, выявляющим антитела класса IgG к компонентам вируса краснухи и уточняющим неоднозначные IgM результаты (РТГА или ИФА) является иммуноблоттинг (Western blot). Он основан на оценке формирования иммунного ответа к основным структурным белкам вируса краснухи (E1, E2 и С).

Отрицательные результаты при серологических тестах не могут исключать краснушной инфекции. В случае с врожденной краснухой антитела могут присутствовать в неопределяемом количестве, и это зависит от ряда факторов: сроков заражения, течения настоящей беременности, особенностей формирования иммунной системы плода, а также наличия у ребенка сопутствующей патологии.

Выявление вирусных геномов в клинических образцах высокочувствительно и специфично, поэтому может использоваться для диагностики врожденных вирусных инфекций. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) обладает определенными преимуществами перед другими методами лабораторной диагностики вирусных инфекций: биологическая безопасность, чувствительность, специфичность, возможность определения латентного вируса. Для анализа можно использовать микроколичества любых клинических образцов, что особенно важно при обследовании новорожденных детей, когда количество биологического материала ограничено [67].

Для постановки диагноза врожденной краснухи, если у ребенка отсутствует типичная клиническая картина, и нет указания на перенесенное матерью заболевание или контакт с больным краснухой, большое значение будет иметь выделение РНК вируса методом ОТ-ПЦР.

У детей с врожденной краснухой в возрасте до 1 месяца РНК вируса можно выделить из отделяемого носоглотки, конъюнктивы, кишечника, крови, мочи и спинномозговой жидкости. Имеются данные о том, что выделение вируса краснухи из носоглоточных смывов у детей с СВК продолжается до 6-12 месяцев [204]. Высокая чувствительность метода ПЦР может обуславливать получение ложноположительных результатов, при незначительной контаминации клинического образца изучаемым генетическим материалом.

В разные годы сообщалось о том, что при положительных результатах вирусологического и молекулярно-биологического исследования антитела к вирусу краснухи не были выявлены (до 68,2%) [69, 83], что свидетельствовало об иммунологической толерантности к вирусу.

У части детей выделение РНК вируса краснухи сопровождается высоким титром противокраснушных антител [69, 83]. Причина персистирования вируса краснухи при наличии высоких титров антител точно не установлена.

В случаях неблагоприятных исходов беременности (выкидыш, мертворождение), а также смерти новорожденного ПЦР является методом, позволяющим уточнить этиологию заболевания и дополнить патолого-морфологическое исследование.

Это необходимо:

- для предупреждения возможных осложнений и прогноза для последующих беременностей;
- для применения эпидемиологических мероприятий, направленных на локализацию и профилактику краснушной инфекции.

Приводим результаты комплексного клинико-лабораторного изучения краснухи в родильном доме №1 Зонального перинатального центра Новокузнецка с использованием клинического, иммунологического и молекулярно-биологического методов [74]. Всего было обследовано 42 женщины и 42 новорожденных ребенка с различными аномалиями развития и клиническими признаками внутриутробной инфекции. Проводилась детекция вирусного генетического материала в биологических жидкостях (кровь, моча) методом ОТ-ПЦР. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) выявляли специфические иммуноглобулины

класса М (IgM) и иммуноглобулины класса G (IgG) с определением индекса авидности. Индекс авидности более 70% в используемой тест-системе выявляет реконвалесцентов краснушной инфекции.

Все обследованные 42 женщины при поступлении в родильный дом не имели клинических признаков краснухи и в большинстве отрицали контакты с больными краснухой. Только одна женщина болела перед родами краснухой и одна женщина контактировала во время беременности с больным.

Основные клинические характеристики. Средний возраст матерей составил $25,31 \pm 6,21$ лет. Старше 40 лет была только одна женщина в обследованной группе рожениц. Большинство женщин представлялись в родильном доме как домохозяйки (70,7%). Занимались профессиональной деятельностью, связанной с общением с большим количеством людей (учителя, медицинские работники), и были студентками 12 женщин (29,3%). Соматические заболевания отмечали у 9 женщин (21,4%), анемию во время беременности у 14 (33,3%).

В связи с возможным тератогенным воздействием вируса краснухи на плод исследование проводилось преимущественно в группе матерей, родивших детей с аномалиями развития. Среди обследованных детей не имели пороков развития 5 человек (11,9%). Врожденные пороки сердца были у 10 новорожденных (23,8%), пороки развития скелета – у 7 детей (16,7%), гидроцефалия у 7 детей (16,7%), множественные пороки развития – у 6 новорожденных (14,3%), синдром Дауна – у 7 детей (16,7%).

При рождении состояние детей оценивалось как тяжелое в случаях преждевременных родов, асфиксии новорожденных и множественных пороков развития (у 15 новорожденных). Один ребенок родился в состоянии крайней степени тяжести и умер через 40 минут после рождения. В остальных наблюдениях состояние ребенка определялось локализацией порока развития, признаки которого доминировали в клинической картине.

Обследование матерей, родивших детей без пороков развития, в условиях акушерского стационара с использованием ОТ-ПЦР дало отрицательные результаты. Однако у одной женщины были выделены IgM, что предполагало наличие начальной стадии инфекции. В анамнезе есть указание, что за две недели до родов

беременная женщина заболела острой респираторной инфекцией. Именно в данном клиническом случае недоношенный ребенок не имел пороков развития, но прожил менее часа и умер при развитии тяжелого дистресс-синдрома, дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности. При патологоанатомическом исследовании выявлены отечно-геморрагический синдром в легких, гидроторакс, асцит. В другом случае обнаружены IgG с низким индексом авидности, свидетельствующие о недавно перенесенном заболевании. У детей, не имевших пороков развития, РНК вируса краснухи не была выделена, отсутствовали IgM и низкоавидные IgG.

В 37 случаях роды закончились рождением детей с врожденными пороками развития. У 20,0% матерей детей данной группы была выделена РНК вируса краснухи. Среди матерей детей с врожденными пороками сердца положительные результаты ОТ-ПЦР получены в 20,0%, с синдромом Дауна – в 28,6%, с пороками развития скелета – в 16,7%, с гидроцефалией – в 16,7% и с множественными пороками развития в 16,7% (процент подсчитан внутри группы с указанным пороком развития) ($p < 0,05$) (рис. 5.51)

Положительные IgM определили у трех женщин (у их детей в одном случае был врожденный порок сердца, в другом – порок развития скелета и в последнем случае – гидроцефалия).

IgG с низким индексом авидности были у 9 женщин. При этом только у двух женщин выделение РНК вируса краснухи сочеталось с выявлением низкоавидных IgG.

В 7 наблюдениях IgG с низким индексом авидности у женщин были обнаружены при отрицательных результатах ПЦР.

При выявленной сероконверсии матерей отмечены: у трех детей синдром Дауна, у 4 новорожденных врожденный порок сердца, у двух детей пороки развития скелета, у 4 новорожденных гидроцефалия и у трех детей множественные пороки развития.

У детей с врожденными пороками развития РНК вируса краснухи выделена в 8 наблюдениях (21,6%): у двух детей с врожденными пороками сердца, у двух – с синдромом Дауна, у двух – с пороками развития скелета, у одного ребенка с гидроцефалией и одного с множественными пороками развития (рис. 5.52).

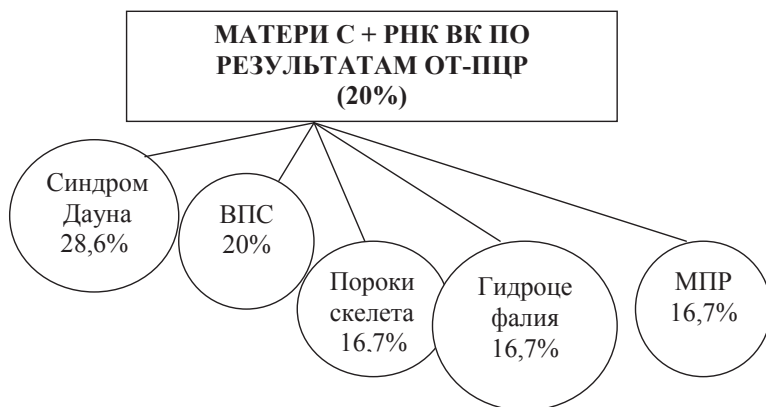


Рис. 5.51. Структура пороков развития среди детей, рожденных от матерей с положительными результатами ОТ-ПЦР к РНК вируса краснухи (процент в группе)

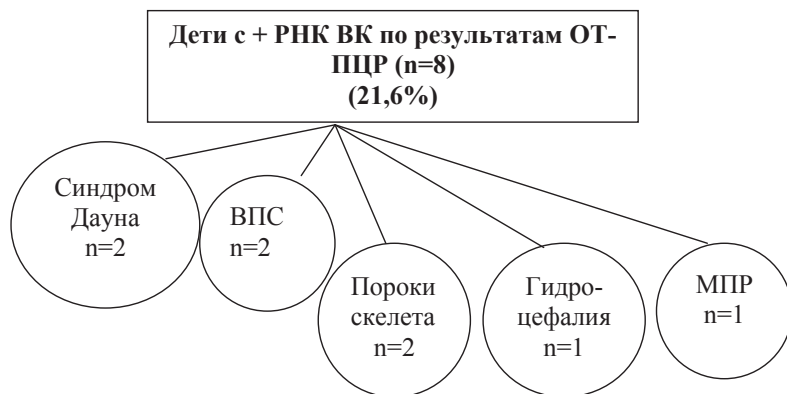


Рис. 5.52. Структура пороков развития среди детей с положительными результатами ОТ-ПЦР к РНК вируса краснухи

IgG с низким индексом авидности были обнаружены у 11 новорожденных (2 ребенка с синдромом Дауна, 3 – с врожденными пороками сердца, 3 – с пороками развития скелета, 2 – с гидроцефалией и 1 – с множественными пороками развития).

У двух детей с положительными результатами ПЦР отмечалось наличие низкоавидных IgG.

Особо следует остановиться на случаях заболевания краснухой перед родами и контакта с больными краснухой.

Клиническое наблюдение

Наблюдение 1. Беременная женщина имела клинические признаки краснухи за несколько дней до родов. Через сутки после родов методом ОТ-ПЦР была выделена РНК вируса краснухи, IgM не определялись, титр IgG составил 1:800. Аналогичные серологические показатели выявлены у ребенка. Состояние ребенка было тяжелым, отмечалась задержка внутриутробного развития и гидроцефалия, симптомы интоксикации, выявлены проявления острого инфекционного процесса в виде конъюнктивита, энтероколита.

Наблюдение 2. При зафиксированном контакте с больным краснухой в первой половине беременности результаты молекулярно-биологического исследования были отрицательными, Ig класса М не определялись, Ig класса G и у матери, и у ребенка обнаружены в титре 1:800. Общее состояние ребенка при рождении не было тяжелым, выявлен порок развития скелета.

Следует отметить, что женщины, у которых впоследствии были выявлены лабораторные признаки острой краснушной инфекции, поступали в родильный дом в разные дни и в разные отделения. Ни женщины, ни их дети не находились одновременно в одной палате или в одном отделении, что исключает их внутрибольничное инфицирование.

Таким образом, при анализе полученных результатов лабораторного исследования выделены следующие группы результатов, которые можно расценить как случаи инфицирования вирусом краснухи или развития заболевания:

1) матери и дети с положительными результатами ОТ-ПЦР (3 пары): отсутствие сероконверсии при выявлении РНК вируса краснухи, характерно для конца инкубационного периода и первых трех дней манифестации заболевания;

2) матери с положительными результатами ОТ-ПЦР и дети с отрицательными результатами ОТ-ПЦР (5 пар): в данной ситуации представлено наличие продромального периода или началь-

ной стадии заболевания у матери, ребенку вирус краснухи или не передан трансплацентарно, или нет высокой степени виремии и вирусии;

3) матери с отрицательными результатами ОТ-ПЦР и дети с положительными результатами ОТ-ПЦР (5 пар): присутствие РНК вируса краснухи у ребенка может отражать длительную персистенцию вируса в организме плода, поскольку одновременно были обнаружены IgG. Именно в этих случаях можно однозначно связать развитие врожденного порока развития с краснушной инфекцией. Но при этом не исключено, что отсутствие РНК вируса краснухи у матери может быть связано с нарушением хранения и транспортировки биологического материала, ошибками лабораторной диагностики;

4) матери с положительными IgM и дети с отрицательными IgM (4 пары): характерно для начальной стадии заболевания у матери и отражает начало сероконверсии при невыраженной виремии;

5) матери с низким индексом авидности IgG и дети с низким уровнем авидности IgG (3 пары): даже при отрицательных результатах ОТ-ПЦР отражает течение заболевания у матери;

6) дети, у которых индекс авидности IgG ниже материнского: в этих случаях возможно или развитие заболевания у плода, или ошибка лабораторной диагностики.

По результатам собственных исследований составлена примерная диагностическая таблица 5.7.

Таблица 5.7

Примерная диагностическая таблица по результатам обследования пары мать-ребенок (ПЦР, ИФА)

<i>Матери</i>					
<i>Дети</i>		ПЦР+	IgM+	IgG Av↓	ПЦР-
	ПЦР+	Конец инкубационного периода и первые 3-4 дня болезни			1. Длительная персистенция вируса у ребенка (ВК у матери элиминирован); 2. Нарушения работы с биоматериалом, ошибки лабдиагностики
	IgM-		Начальная стадия у матери (начало сероконверсии или невыраженной вiremии)		
	IgG Av↓			1. Заболевание матери; 2. Если у детей авидность меньше материнской – заболевание плода или ошибка лабдиагностики	
	ПЦР-	1. Продромальный период или начальная стадия заболевания у матери; 2. Ребенок здоров или нет высокой степени вiremии			

Критерием определения острого течения краснушной инфекции являлось наличие IgM, сероконверсия IgG и выделение РНК вируса краснухи, поэтому определение субклинической формы данного заболевания у женщин при комплексной лабораторной диагностике не вызывало сомнений.

Обнаружение специфических IgM в крови новорожденного ребенка в первые три недели жизни является одним из основных методов диагностики врожденной краснухи. Однако отсутствие положительных результатов при определении иммуноглобулинов класса М у новорожденных детей в наших наблюдениях может объясняться, как отсутствием иммунного ответа у плода, так и недостаточной чувствительностью использованных тест-систем, а также не исключены возможные нарушения правил взятия, хранения и транспортировки биологического материала.

Наряду с явными достоинствами серологических методов диагностики следует отметить ряд обстоятельств, ограничивающих сферу их применения. Возможно получение ложноположительных результатов за счет существования антигенных перекрестов между белками различных вирусов, и между белками вирусов и клеток организма. Кроме того, сила иммунного ответа на определенные вирусные антигены и время его регистрации могут варьировать в зависимости от иммуногенетического статуса человека, его возраста, свойств вируса и других причин. У лиц с иммунодефицитом, новорожденных и детей раннего возраста продукция антител к определенным антигенам может отсутствовать или носить необычный характер. Чувствительность используемых методов иногда оказывается недостаточной для обнаружения антигенов с низким уровнем продукции. Специфичность ИФА при исследовании клинических образцов часто снижается из-за присутствия различных контаминантов и используемых лекарственных препаратов [164].

Особо следует выделить **особенности проведения серологического обследования новорожденных и детей первого месяца жизни:**

- одновременно с обследованием матерей (уточнение происхождения антител);
- использование метода парных сывороток с интервалом 2-3

недели (исследование проводить с использованием одной и той же методики в одной и той же лаборатории);

- не проводить серологического исследования после введения препаратов крови (иммуноглобулинов, плазмы и т.п.).

Таким образом, проведенное исследование показало, что в период повышения заболеваемости краснухой в родильные дома могут поступать инфицированные или больные краснухой беременные женщины. Следует учитывать возможность отсутствия типичных проявлений инфекционного заболевания у женщин и развитие субклинического или бессимптомного течения заболевания. Однако выявленное выделение этими женщинами РНК вируса краснухи указывает на опасность инфицирования других пациентов родовспомогательного учреждения. Безусловно, актуально проведение комплексной лабораторной диагностики и для новорожденных детей, поскольку это позволяет выявить соответствие обнаруженных пороков развития синдрому врожденной краснухи. При подозрении на СВК дети должны быть изолированы, поскольку у них отмечается длительное выделение вируса краснухи и они заразны.

5.9. Лечение врожденной краснухи

Больные врожденной краснухой на первом этапе лечатся в профильном стационаре в зависимости от характера ведущих клинических симптомов и возраста детей [146].

Этиотропная терапия проводится препаратами рекомбинантного интерферона (виферон, лейкоинтерферон, интрон А, роферон А), показанием к назначению которых являются все случаи врожденной краснухи с признаками активно текущей инфекции, с наличием в сыворотке крови противокраснушных IgM. Дозы препаратов рекомбинантного интерферона и продолжительность курса лечения регламентируются тяжестью процесса и динамикой восстановления утраченных функций.

Контроль за эффективностью лечения осуществляется по динамике исчезновения клинических симптомов и по результатам серологического исследования.

5.10. Молекулярные основы тератогенеза при СВК и сочетанном внутриутробном инфицировании

Процесс тератогенеза на молекулярном уровне изучен недостаточно и это связано в первую очередь со сложностью и этической составляющей таких исследований, а также с уникальностью самого процесса. Тератогенез уникален в каждом конкретном случае, связанном с развитием новой жизни.

Исследование клинического материала новорожденных детей с пороками развития выявило в 56,8% случаев наличие РНК вируса краснухи (рис. 5.53). В тканевых образцах плодов, мертворожденных и умерших детей РНК ВК выделяли в 20,5% наблюдений, причем одинаково равно в группах детей с изолированными и множественными пороками развития.

Обнаружение нуклеотидных последовательностей вируса краснухи в клиническом материале и в органах абортусов и новорожденных детей служит подтверждением происходящей персистенции вируса. Механизмы вирусной персистенции несмотря на то, что плод способен отвечать специфическим иммунным ответом на вирус краснухи, полностью не установлены.

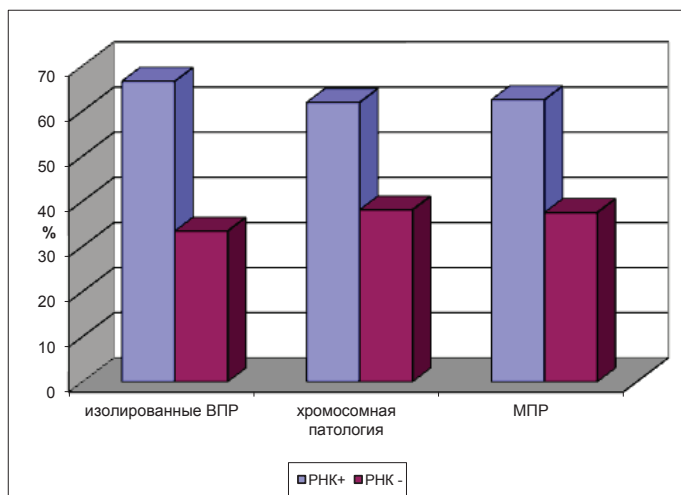


Рис. 5.53. Выделение РНК вируса краснухи из клинического материала новорожденных детей с пороками развития и хромосомной патологией

Длительное присутствие вируса в организме может быть связано:

- с наличием дефектных клеток иммунного ответа,
- ограничением продолжительности жизни инфицированных клонов клеток, ограничивающих экскрецию вируса после их элиминации,
- с селективной иммунной толерантностью к белку E1 вируса краснухи [200, 293, 320].

Возможно, в основе появления врожденных иммунодефицитов человека лежит перенапряжение развивающейся и еще несовершенной иммунной системы плода, которая, кроме поддержания собственного гомеостаза, должна повышать функцию в ответ на сигналы, поступающие из организма больной матери [158].

Основными патогенетическими механизмами тератогенеза являются влияние вируса краснухи на делящиеся клетки, механизм связывания основного протеина вируса и факторов, вовлеченных в клеточное деление, а также нарушения механизма клеточной пролиферации. В тканях плода вирус краснухи снижает скорость размножения зараженных клеток. Сроки выживания этих клеток становятся значительно короче по сравнению со сроками выживания незараженных клеток [178, 195, 345]. Подавление митотической активности ведет к замедленному росту клетки, при этом вирус оказывает селективное действие на отдельные популяции клеток. В результате происходит задержка тканевой дифференцировки и развивается гипотрофия плода.

На сегодняшний день известно, что вирус краснухи, помимо подавления митотической активности клеток, способен индуцировать апоптоз [178, 260, 261, 292].

Апоптоз определяют как запрограммированную клеточную смерть, понимая под этим **такую гибель клетки, в развитии которой активную роль играют специальные и генетически запрограммированные внутриклеточные механизмы** [79, 325]. Процесс регуляции апоптоза в клетке сложен и зависит от ряда сигналов, которые объединяются в две основные группы: проапоптозные и антиапоптозные. Нарушение их баланса в сторону первой группы, особенно на начальной стадии, переводит клетку в эффекторную стадию с запуском каспазного механизма. Последующая стадия дегидратации является неуправляемой и необра-

тимой, и характеризуется типичными морфологическими и биохимическими изменениями в клетке.

Запуск апоптоза осуществляется через внутриклеточные и внеклеточные сигналы [136, 323]. Внутриклеточные сигналы – это:

- повреждения хромосом (многочисленные разрывы ДНК, нарушения конформации ДНК, сшивки между цепями, неправильная сегрегация хромосом и т.п.);
- повреждения внутриклеточных мембран, особенно митохондрий;
- дефицит факторов роста;
- сам процесс деления клетки, где аномалии структуры хромосом могут проявляться намного чаще.

Общим механизмом при воздействии внутриклеточных сигналов является реализация процесса апоптоза через белок p53. При значительном повреждении хромосом, если их исправление затягивается, то длительно сохраняющий высокую активность белок p53 начинает стимулировать (в качестве транскрипционного фактора) серию генов семейства Bcl2/Bax, и определяет запуск апоптоза через взаимодействие с каспазами и изменение проницаемости митохондриальной мембраны. При этом белки семейства Bcl2/Bax - Bcl2, Bcl-x, A1/Bfl1 и др. находятся в составе митохондриальных мембран и защищают клетку от спонтанного (ничем не спровоцированного) апоптоза, а – белки Bax, Bad, Bak, Bid и др. – выполняют функцию его стимуляции. Внеклеточные сигналы осуществляют свое действие через рецепторы клетки.

В целом, действие вышеперечисленных проапоптотических факторов направлено на активацию специфических протеолитических ферментов-каспаз. При запуске каспазного каскада и повышения проницаемости митохондриальной мембраны происходит частичный протеолиз белков-мишеней. В последствии наблюдается конденсация хроматина, активация ядерных эндонуклеаз, изменение липидного состава плазматической мембраны. Затем эндонуклеазы приводят к постепенной конденсации хроматина, а также ядра и цитоплазмы с образованием апоптотических телец [344].

Апоптоз в процессе онтогенеза играет исключительную роль, особенно в регуляции количества мезодермальной ткани и

ряда других зачатков (хорды, части мезонефрального или парамезонефрального канала и т.д.), а в процессе морфогенеза оказывает влияние на формирование конечности и пальцевых структур. Вмешиваясь в механизмы пролиферации при развитии нервной системы, апоптоз определяет снижение продукции нейрональных и глиальных клеточных типов. С этим ассоциированы такие пороки как микроцефалия, гидроцефалия, микрогирия и т.п. [341, 357].

Последние экспериментальные модели (*in vitro/in utero*) по изучению влияния на апоптотические процессы вируса краснухи в клетке, выявили различные показатели индукции апоптоза на различных клеточных линиях. Ранее проведенные исследования *in vitro* предполагают, что эффект индукции апоптоза вирусом краснухи ожидается только через каспазо-зависимый механизм. Точный механизм не был определен, но предполагалось, что он зависит от начала репликации вируса через 12 часов после инфицирования [218, 259, 336]. Проведенные исследования на различных клеточных линиях (в том числе и на эмбриональных), позволили высказать гипотезу о том, что именно «недостаточный» или отсроченный на 24-48 часов (в случае с вирусом краснухи) процесс апоптоза определяет персистенцию вируса в течение врожденной инфекции. При этом продолжительная персистенция вируса краснухи провоцирует более активное повреждение клеток и нарушение дифференцировки тканей и органов [53, 175].

При заражении вирусом краснухи появляется способность инфицированных клеток сопротивляться апоптозу. В этом случае основным патологическим механизмом является воздействие вируса на митохондрии через Вах-зависимый путь [265]. Вирус краснухи уникален тем, что из всего семейства *Togaviridae* он один способен реплицироваться непосредственно в митохондриях. Доказана четкая ассоциация между капсидным протеином вируса и митохондриями. В то время как крупные ДНК-содержащие вирусы с многочисленными генами и экспрессирующимися белками, способны сопротивляться защитным механизмам пораженной клетки, к которым относится и апоптоз [182]. В отличие от них экспрессия РНК-содержащих вирусов ограничена небольшим количеством белков, большинство из которых напрямую вовлечены в репликацию и сборку вирусных частиц. В

этом случае, оградить инфицированную клетку, тем самым продлив время для репликации вирусного генома, вирус краснухи может только через митохондриальный путь апоптоза [265, 295, 352].

Рассматривая апоптоз как нормальную составляющую эмбрио- и морфогенеза, можно сделать вывод, что любое его нарушение (чрезмерная индукция или, наоборот, защита от апоптотической стимуляции пораженных вирусом клеток) может привести к тяжелым последствиям. В первую очередь к ним относятся преждевременное прерывание и осложненное течение беременности или формирование врожденных пороков развития у плода.

Согласно нашим данным, развитие ВПР, ассоциированных с редукцией тканей или размеров органов, связано с такими процессами как уменьшение количества клеток. Причиной возникновения редукционных пороков развития считается вмешательство вирусной инфекции в продолжительность жизни клетки, пролиферацию и/или дифференциацию на ранних стадиях органогенеза. При этом продолжительность жизни, т.н. выживаемость клетки всегда была согласована с процессом индукции апоптоза [178, 295, 385]. Приведенные выше данные, напротив, не подтверждают лидирующее положение этой теории, так как инфицированные клетки не всегда подвергаются процессу апоптоза. В случае с вирусом краснухи апоптоз индуцируется только в определенных типах клеток у плода.

На рисунке 5.54 представлены основные пути регуляции процесса апоптоза при поражении вирусом краснухи.

Вирус краснухи может непосредственно вмешиваться в процесс выживаемости и клеточной пролиферации, являясь сигналом, изменяющим регуляцию большого числа генов клеточного роста и пролиферации (например, через процессы фосфорилирования) [175]. Таким образом, вирус краснухи может оказывать несколько эффектов на рост и дифференциацию эмбриональных клеток.

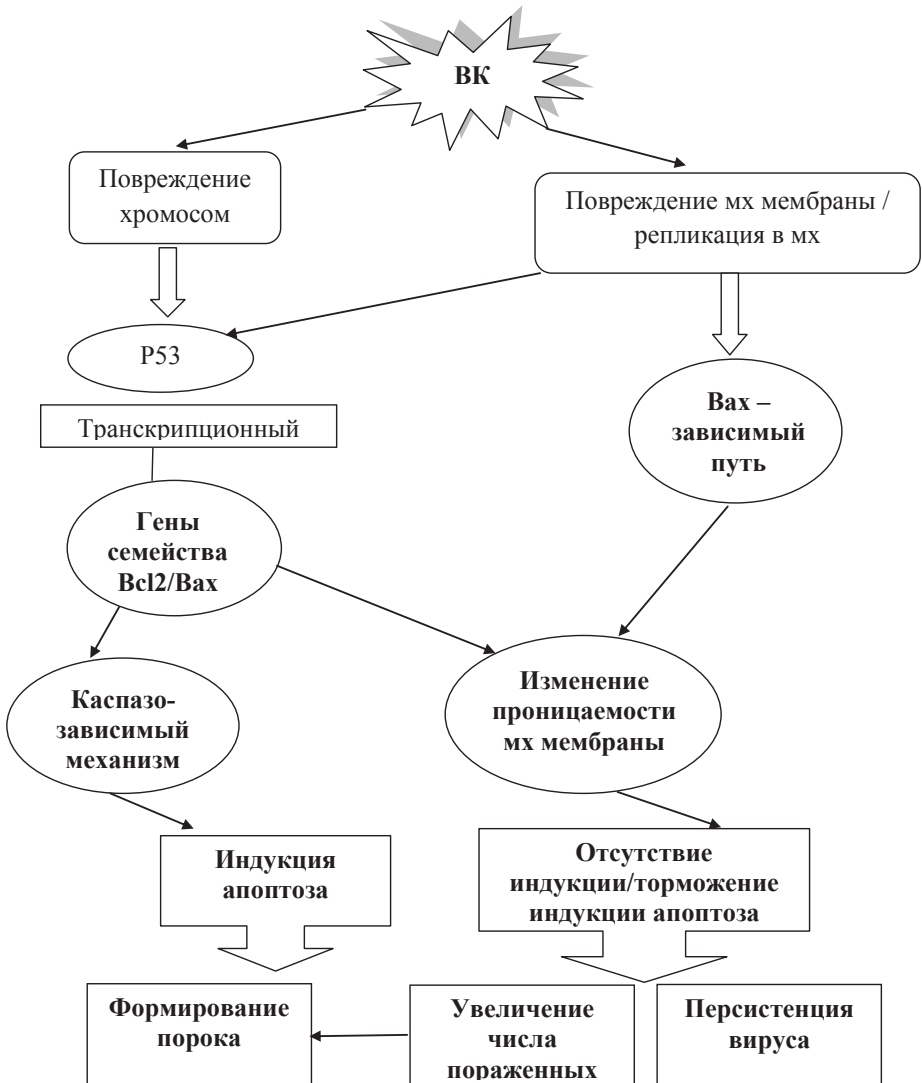


Рис. 5.54. Схема влияния вируса краснухи на процесс апоптоза (VK – вирус краснухи; мх – митохондрии)

Апоптоз – это, прежде всего, физиологический, адаптивный процесс, являющийся одним из инструментов патогенеза эмбрионального развития на тканевом и органном уровне [60]. При нарушении этого процесса, повышенной индукции или ингибции апоптоза он может принимать аномальный характер. В качестве индукторов запрограммированной гибели могут выступать сами вирусы, а также белковые и окислительные продукты поврежденной вирусом клетки. Нарушающийся закономерный в периоде эмбриофетогенеза процесс апоптоза, приведет к повреждениям на различных этапах формирования основных анатомических структур эмбриона, а изменения на тканевом уровне затрагивают возможность полноценного функционирования органа в постнатальном периоде. Таким образом, через механизм апоптотической реакции проявляется опосредованное действие инфекции на формирование аномалий развития. Обнаруженный в настоящем исследовании антиген ВК в вилочковой железе предполагает повреждение вирусом дендритных клеток, изменение их апоптотической активности, увеличение количества апоптозных клеток и в других органах.

Возможно возникновение нарушений в структуре хромосом, вызванных вирусом краснухи [209, 234, 333]. Известно, что клеточный цикл, выживаемость и чувствительность клеток подвергаются постоянному эпигенетическому контролю, направленному на немедленное реагирование и устранение генетических неполадок. В более узком смысле «эпигенетика» означает *«модификацию генной экспрессии, обусловленную наследственными, но потенциально обратимыми изменениями в структуре хроматина и/или в результате метилирования ДНК»* [80]. Этот механизм хорошо работает при появлении патологического опухолевого клона. Генетический материал вирусов имеет возможность (например, группа герпесвирусов) непосредственно интегрироваться в геном клетки, или воздействовать на основные процессы жизнедеятельности клетки, посредством действия на рецепторный аппарат или через апоптоз. Кроме того, изменение экспрессии генов может быть связано с эпигенетическими событиями, протекающими не только в клеточном ядре, но и в цитоплазме. Пораженная вирусом клетка становится идеальной мишенью для эпигенетического воздействия [177, 306, 326].

В нашем исследовании с помощью молекулярно-биологических методов исследования крови и тканевых фрагментов детей с хромосомной патологией в 56,3% наблюдений детектирована РНК вируса краснухи, ДНК содержащие вирусы выделены в 12,5% случаев преимущественно в аутопсийном материале. С этим фактом могут быть связаны изменения популяционной частоты синдрома Дауна, которая, как известно, носит периодический характер, обусловленный многофакторностью причин его возникновения [32, 33]. Предполагается, что цикличность возникновения СД в популяции может совпадать со вспышками вирусных заболеваний.

Существующие представления о морфогенезе пороков получены путем сопоставления дефинитивных состояний пороков со стадиями нормального эмбрионального развития соответствующих органов человека, то есть, основаны на аналогии. Перенесение данных экспериментальной тератологии на развитие человека не может являться безоговорочным [168].

Эмбрион – это мультиклеточная структура, где клетки находятся во взаимодействии друг с другом. В основе межклеточных влияний лежит интеграция белков в группах клеток и формирование объединений более сложного порядка. Закладка и формирование органов, как правило, является результатом генетической спецификации, однако не все межклеточные отношения находятся под прямым генетическим контролем. Экзогенные факторы, воздействующие на эмбрион, а также эндогенные воздействия, определяющиеся состоянием гомеостаза организма матери, могут вмешиваться во взаимодействия клеток, нарушая тем самым нормальный процесс эмбриогенеза.

Особое влияние на процессы эмбрио- и фетогенеза оказывают вирусные инфекции, которые могут выступать в роли как внешних поражающих факторов (при течении острой инфекции или при восходящем инфицировании), так и воздействовать на плод изменениями в репродуктивной системе женщины, снижением иммунологических резервов (персистирование возбудителя, хроническая внутриматочная инфекция). Известна возможность вирусов воздействовать на генном уровне [19].

Аномалии развития, возникающие вследствие проникновения инфекционных патогенов к плоду, относятся к группе экзо-

генных пороков [138]. При внутриутробном инфицировании возбудитель попадает непосредственно в стерильные среды (ткани) организма. Одной из особенностей развития инфекционного процесса при внутриутробном заражении плода и новорожденного являются входные ворота инфекции [31]. В случае наличия у беременной женщины инфекционного заболевания происходит повреждение плаценты, плодных оболочек и пуповины с инфицированием плода. Все структурные элементы провизорных органов становятся проницаемыми для микроорганизмов.

Вирусемия и бактериемия при течении пренатального инфекционного процесса, кроме непосредственного воздействия на плод после адсорбции возбудителей на эпителии плодных оболочек и инфицировании околоплодных вод, вызывают сложный комплекс физиологических и патологических процессов в организме беременной женщины, исходом которого является гипоксия. На ранних этапах эмбриогенеза защитная роль гипоксии теряет свое значение. Она способна привести к инициации целого ряда процессов и появлению ряда факторов, негативно воздействующих на клетку и индуцирующих апоптоз. Гипоксия способствует увеличению аномальных токсичных форм кислорода, создавая условия, при которых они стимулируют программированную гибель клетки. Рост уровня аминокислот глутамата и аспартата приводит к такому критическому фактору как повреждение митохондриальных мембран. Нарушение равновесия в системах перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, являющихся в обычных условиях нормальными метаболическими процессами, ведет к дестабилизации клеточных мембран и в итоге к гибели клетки [194].

В фетальном периоде при инфицировании и заболевании плода наблюдаются дистрофические и некробиотические процессы, а также нарушения кровообращения, усугубляющие течение гипоксии и поддерживающие персистенцию инфекционных агентов. В результате этих патологических процессов может развиваться эмбриофетопатия, определяемая как комплекс малых аномалий развития.

Во время течения генерализованного инфекционного процесса при активной репликации вирусов в развивающемся организме создаются особые условия для функционирования иммун-

ной системы. Основную иммунологическую защиту плоду должна обеспечивать плацента, обладающая иммунной функцией и способствующая диффузии материнских иммуноглобулинов и антител. Инфицированный плод при пораженной плаценте и ее оболочках не получает полноценной защиты. Плацента не выполняет функцию ограждения плода от проникновения инфекционных агентов, этот процесс зависит от вирулентности возбудителей, массивности поражения, и прогрессирует при восходящем инфицировании и инфицировании плодных оболочек и околоплодных вод [114].

Становление системы иммуногенеза плода человека происходит по законам фило- и онтогенетического развития, определяющих общее направление процессов органо- и гистогенеза. Преждевременное функционирование каких-либо органов плода может лежать в основе врожденной патологии органов иммунной системы в постнатальном периоде. В этом плане иммуногенез не может быть исключением, он очень быстро реагирует на все изменения, происходящие в организме матери [158]. Сами возбудители максимально используют свои генетические резервы для предотвращения действия факторов, созданных в процессе эволюции для защиты клетки. Внутриклеточная протекция плода может осуществляться интерфероном, либо синтезируемым матерью, либо образующимся в плаценте и тканях плода [162]. При течении хронической вирусной инфекции до беременности, в организме матери все защитные системы находятся активном состоянии, поэтому ко времени, когда плоду необходима противовирусная защита, иммунная система беременной может оказаться неполноценной.

Воспаление в пределах развивающейся системы мать-плацента-плод имеет свои особенности. На ранних этапах эмбрионального развития воспалительная реакция не возникает и развивается альтеративный процесс с формированием порока или гибелью продукта зачатия [45, 162]. Полиорганность поражения плода определяется существованием хронической инфекции, формированию которой способствуют следующие факторы: недостаточное интерферонообразование, неполноценность клеточного иммунитета, длительная ишемия тканей плода вследствие поражения сосудов плаценты. Нарушая процесс морфогенеза,

инфекционный агент способен сохраняться в организме плода и поддерживать течение инфекции, что при онтогенетическом развитии полноценного воспалительного ответа приведет в постнатальном периоде к формированию аномалий развития. В целом, формирование ВПР можно рассматривать как исход инфекционного процесса, морфологическим субстратом которого являются признаки воспаления или его последствий.

Морфологически нарушения развития плода выражаются в ряде основных процессов: задержке развития органов и тканей; формировании гипоплазии органов и тканей; развитии гиперплазии отдельных тканей, органов и систем [117]. Выявленные нами в аномально развитых органах признаки дисплазии и гипертрофии эпителия, наличие интенсивного склерозирования паренхиматозных тканей и слизистых оболочек представляет собой процесс дисрегенерации соединительной ткани вследствие пренатального воспаления. Вирусное воздействие на плод вызывает индуцированные мутации, повреждения хромосом, непосредственное повреждение тканей и органов с нарушением их дифференцировки.

Ответная реакция плода на любое повреждение, включая инфекцию, стереотипна, и определяется этапом онтогенеза, состоянием механизмов реализации воспаления, неспецифической иммунологической реактивности, способностью к специфическому иммунному и тканевому ответу.

В ответ на действие экзогенных и эндогенных факторов риска (в частности, ВУИ) в материнском организме возрастает интенсивность адаптивных биохимических реакций, результатом побочных действий которых является увеличение количества первичных свободных радикалов, инициирующих образование перекисных соединений и повреждения клеток [128]. При неблагоприятном течении беременности и развитии гестозов у женщины происходит нарушение микроциркуляции и реологических свойств крови, развивается длительный генерализованный сосудистый спазм на уровне прекапилляров и артериол, повышается периферическое сосудистое сопротивление, прогрессирует гиповолемия. Трудно бывает определить, что первично в развитии этих патологических процессов, но безусловно инфекционный процесс имеет важное, если не решающее, значение.

Существует мнение [135], что пусковым механизмом в формировании гестоза является иммунологический конфликт. Состояние аллергизации организма матери к элементам плодного яйца вызывает деструкцию тканевых структур материнского организма. Иммунологические реакции в тканях, органах и системах как стрессорные раздражители вовлекают в патологический процесс систему гипофиз-надпочечники и нервную систему.

Известно, что воспалительная реакция в развернутом виде невозможна на ранних этапах эмбриогенеза (рис. 5.55). Воспаление носит редуцированный характер до достижения определенной степени структурного развития задействованных в воспалительной реакции тканевых единиц [44, 239, 315, 399]. В тканях эмбриона и плода вирусные частицы длительное время персистируют и воспалительная реакция развивается в более поздние сроки гестационного периода при определенных неблагоприятных условиях, вызывая течение воспаления на фоне сформированного ВПР.



Рис. 5.55. Механизм формирования пороков развития на фоне течения воспалительной реакции во внутриутробном периоде

Наиболее часто мишенью для поражения вирусов является ЦНС. В процессе эмбриогенеза происходит наиболее активное деление нервных клеток, завершающееся после эмбрионального развития. Кроме этого ДНК мозга и печени является наиболее метилированной. В ткани мозга метилированная ДНК находится в больших полушариях и в коре мозжечка. Функцией метилирования ДНК является регуляция активности генов, которая обеспечивает закрепление двухцепочечной структуры соответствующего локуса, а фермент 5-метилцитозин известен как показатель активности. Его содержание в неделящихся клетках снижается, в делящихся, наоборот, значительно повышено, так как новые копии требуют дополнительного метилирования. Вирусу необходимо воспроизвести несколько циклов репродукции, чтобы осуществить цитопатическое действие, для этого он использует клетку для транскрипции, репликации своего генетического материала, и сборки полноценных вирионов. Наибольшее количество матрикса для своего размножения он находит именно в активно делящихся клетках, это относится к эмбриону в целом, и, в особенности, к его наиболее активным структурам.

Процесс транскрипции вируса в клетке строго контролируется как вирусными, так и клеточными факторами. Со степенью и характером транскрипции нередко связан и характер инфекций, и ее тип, варьирующий от продуктивной инфекции с образованием огромного инфекционного потомства до abortивной инфекции с дефектом транскрипции генов или одного из них.

Таким образом, развитие инфекции у беременных женщин может сопровождаться следующими исходами: гибелью эмбриона или плода, преждевременным прерыванием беременности, мертворождением, развитием ВУИ или эрадикацией инфекции (рис. 5.56). При развитии ВУИ возбудители вызывают патологические изменения, которые проявляются в виде прямого цитопатического воздействия и деструкции клеток, воспаления, дисрегуляции апоптоза и, в конечном итоге, нарушения резорбции провизорных органов и процессов их формирования. В результате этого возникают ВПР. Наличие инфекционных патогенов в тканях способствует их прогрессивной альтерации. Исходом данных процессов может быть течение ВУИ, гибель новорожденного ребенка, а также формирование аномальных структур уже в

постнатальном периоде. Однако пластичность системы мать-плацента-плод оставляет вероятность течения ВУИ без развития аномалий.

Ребенок с врожденной краснухой, независимо от ее клинической формы (манифестной или бессимптомной), в течение первого года жизни является источником инфекции и подлежит на протяжении этого срока динамическому лабораторному обследованию. Очаг СВК считается ликвидированным после получения отрицательных результатов исследования двух клинических образцов, собранных с интервалом в 2-4 недели [118].

Обследование беременных женщин на наличие вирусных инфекций (напряженность иммунитета, сероконверсия), вакцинация против краснухи, а также грамотный подход к планированию беременности, методам обследования беременной женщины, антенатальная, пренатальная диагностика (комплексные диагностические мероприятия) может снизить рождение детей с ВПР приблизительно на половину. Кроме того, проведение соответствующих профилактических мер уменьшит число детей с СВК, являющихся резервуаром инфекции (выделяющих вирус в течение 1-2-3 лет), и снизить заболеваемость краснухой, позволит далее прогнозировать ситуацию, и, в конечном счете, подойти к ликвидации данной инфекции.

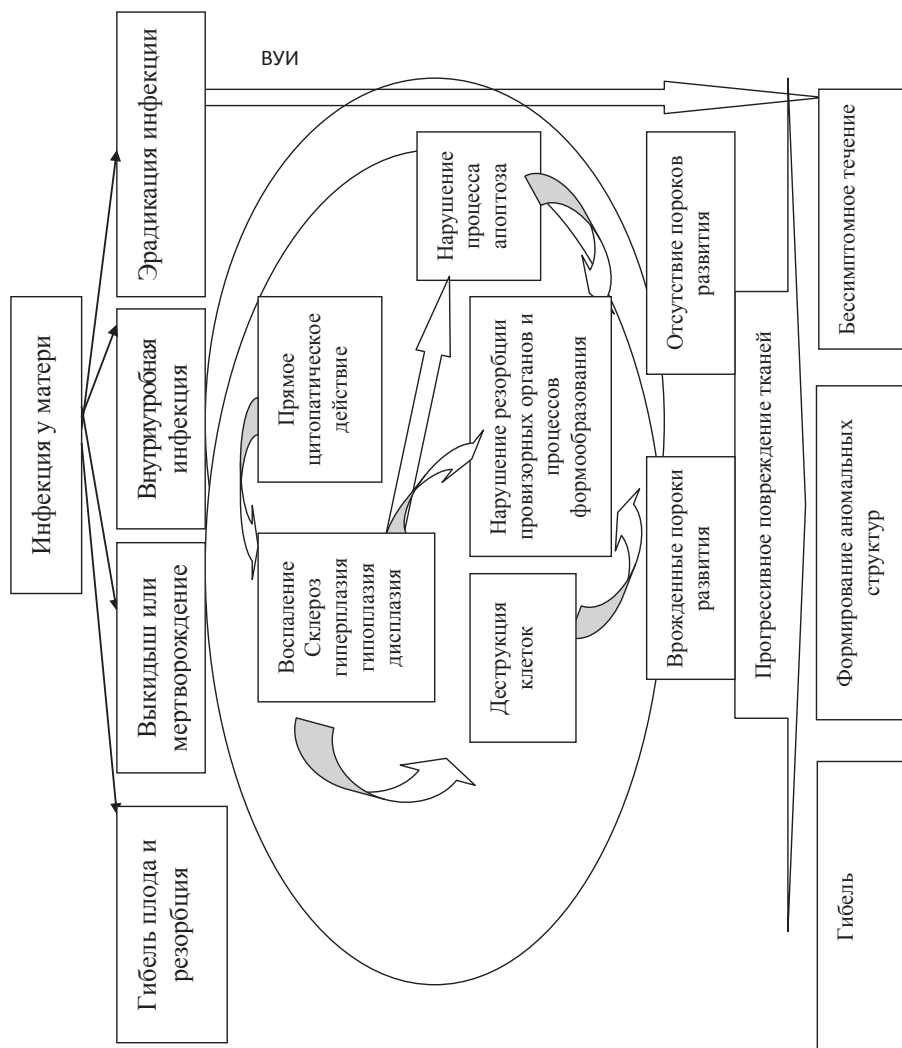


Рис. 5.56. Схема формирования пороков развития при внутриутробных инфекциях

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные литературы по эпидемическому процессу краснушной инфекции указывают на следующие особенности этого заболевания: 1) источник инфекции – больные стертой и бессимптомной формой болезни, реже манифестной, 2) высокая контагиозность, 3) длительное выделение вируса пациентами после исчезновения клинических симптомов болезни, особенно с синдромом врожденной краснухи (СВК), 4) преобладание легкой степени тяжести, атипичной стертой и бессимптомной форм. Необходимо помнить, что атипичные формы болезни выявляются в очаге инфекции и только лабораторными методами. Клинико-эпидемиологический диагноз краснухи должен быть подтвержден лабораторно! Мнение о напряженном пожизненном иммунном ответе опровергнуто появлением повторных заболеваний среди 2,5–6,0% болевших краснухой. Отдельно выделяется проблема реинфекции краснухи, ее диагностики и влияния на развитие СВК. Проблема первичного инфицирования вирусом краснухи особенно актуальна для серонегативных женщин детородного возраста вследствие тератогенного действия вируса. Особенность повторных случаев краснушной инфекции – частое развитие бессимптомных форм. Возможность заражения существует и при низком уровне антител. Данные особенности эпидемиологии и клиники краснушной инфекции создают оптимальные условия для инфицирования беременных женщин и развития врожденной инфекции у плода как в виде пороков развития различных органов и систем, так и острой формы болезни. Следовательно, своевременная диагностика первичной краснухи или ее реинфекция актуальна для профилактики СВК наряду с вакцинопрофилактикой.

Для дифференциальной диагностики краснухи с другими инфекционными заболеваниями рационально проводить комплекс-

ное иммунологическое и молекулярно-биологическое обследование пациентов.

Клинико-гематологическая манифестация краснухи у детей в возрасте до 7 лет и старше характеризуется легкой степенью интоксикации и катарального синдрома, лимфаденопатией шейной группы легкой и средней степени выраженности, преимущественно мелкопятнистой экзантемой с локализацией на лице, туловище, верхних конечностях. В настоящее время прослеживается высокий (40,5 %) процент больных атипичной (стертой, бессимптомной) формой, чаще в возрасте старше 7 лет. Использование ИФА и ОТ-ПЦР позволяет определить стадию заболевания и контролировать адекватность иммунного ответа.

Полученные нами данные показали наличие определенных клинико-лабораторных особенностей течения краснухи на современном этапе, не укладывающихся в классическое представление о течении инфекционного процесса при этом заболевании. Выявлена определенная гетерогенность развития специфического гуморального иммунного ответа, зависящая от состояния макроорганизма и свойств вируса, определяющая манифестную или субклиническую (атипичную) форму болезни.

Дисбаланс реакций специфического иммунного ответа при краснухе у детей сопряжен с периодом, стадией заболевания, возрастными особенностями организма. Обнаружение в сыворотке венозной крови IgM, РНК вируса краснухи одновременно или самостоятельно характерно для инкубационного периода и начала заболевания. Наличие IgG с индексом авидности меньше 70 %, IgM и/или РНК вируса краснухи указывает на течение заболевания (соответствует периоду высыпания). IgG с индексом авидности больше 70 %, РНК вируса краснухи при отсутствии IgM свидетельствует о поздней стадии заболевания. Выделение РНК вируса краснухи у детей с высоким титром IgG и высоким индексом авидности возможно при повторном инфицировании, развитии персистирующей инфекции, аномальном росте индекса авидности и требует повторного обследования. Положительные результаты IgG с низким индексом авидности при отсутствии других маркеров краснухи устанавливаются при варианте умеренного роста индекса авидности после элиминации вируса.

Патоморфоз краснушной инфекции, на современном этапе, характеризуется усилением иммуносупрессивного действия вируса в разгаре болезни: гиперплазией шейной группы лимфатических узлов и уменьшением в крови числа плазматических клеток, а после перенесенного заболевания – частыми ОРЗ у детей старше 7 лет. Дети, переболевшие типичной формой краснухи в возрасте старше 7 лет, составляют группу риска по заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРЗ). Они нуждаются в диспансерном наблюдении сроком в 6 месяцев с целью проведения мер, направленных на профилактику ОРЗ.

В период эпидемического подъема заболеваемости краснухой у 35,7 % женщин, родивших детей с пороками развития и маловесных, определялись маркеры острой фазы болезни, а 26,2 % новорожденных имели проявления синдрома врожденной краснухи, подтвержденной наличием маркеров данной инфекции.

Проведенные исследования свидетельствуют, что воздействие на плод вирусов может вызывать индуцированные мутации, повреждение хромосом, непосредственную альтерацию тканей и органов с нарушением их дифференцировки. Это выражается в задержке развития органов и тканей, формировании гипоплазии или развитии гиперплазии отдельных тканей, органов и систем. Ответная реакция плода на любое повреждение, включая инфекцию, стереотипна. Она определяется этапом онтогенеза, состоянием механизмов реализации воспаления, неспецифической иммунологической реактивности, способностью к специфическому иммунному и тканевому ответу. В тканях эмбриона и плода вирусы способны длительное время персистировать, и воспалительная реакция может развиться в поздние сроки эмбриогенеза при неблагоприятных условиях, вызывая течение воспаления на фоне сформированного врожденного порока развития (ВПР). Таким образом, при формировании ВПР продолжается течение инфекционного заболевания, распространяющегося и на постнатальный период, вызывая специфические изменения системы иммунитета.

К основным механизмам тератогенеза на тканевом уровне относятся гибель отдельных клеточных масс, замедление распада и рассасывания клеток, отмирающих в ходе нормального эмбриогенеза, а также нарушение адгезии ткани. В целом, формирование

ВПР можно рассматривать как исход инфекционного процесса, морфологическим субстратом которого являются признаки воспаления или его последствий. Подтверждена связь ВУИ и ВПР и поставлен вопрос о возможном влиянии вирусной инфекции на возникновение хромосомной патологии. При синдроме Дауна основной причиной нерасхождения 21 хромосомы считаются нарушения в созревании яйцеклетки, в 20% случаев это происходит в сперматогенезе. Нельзя исключить влияния вирусных инфекций на этот процесс. Даже если допустить, что вирусы не вызывают возникновения хромосомной патологии, то в ранний неонатальный период они оказывают значительное воздействие на организм ребенка и осложняют течение основного заболевания. Возбудители ВУИ не только вызывают формирование аномалий развития, но и длительное время сохраняются в пораженных органах. Это предполагает течение хронического инфекционного процесса и возможность активации инфекции в постнатальном периоде. Выделение нуклеинового материала возбудителей одновременно из различных органов отражает генерализованный характер инфекции, приведшей к формированию пороков развития.

Клиническое течение заболевания у новорожденных детей соответствует генерализованной форме внутриутробной инфекции и не имеет каких-либо специфических признаков, позволяющих диагностировать наличие врожденной краснухи без использования современных лабораторных методов исследования. Отмечается увеличение частоты поражения центральной нервной системы и формирования врожденных пороков сердца (ВПС), а также пороков опорно-двигательного аппарата. На современном этапе патоморфоза СВК не отмечено изменений гемограмм и появления экзантемы, реже встречаются поражения глаз. Однако в неонатальном периоде трудно судить о поражении органов слуха и прогнозировать умственное развитие детей.

Обследование беременных женщин на наличие вирусных инфекций (напряженность иммунитета, сероконверсия), вакцинация против краснухи, а также грамотный подход к планированию беременности, методам обследования беременной женщины, антенатальная, пренатальная диагностика (комплексные диагностические мероприятия) может снизить рождение детей с ВПР приблизительно наполовину. Проведение соответствующих профи-

лактических мер уменьшит число детей с СВК, являющихся резервуаром инфекции (выделяющих вирус в течение 1-2-3 лет), снизит заболеваемость краснухой. Это позволит далее прогнозировать ситуацию и, в конечном счете, подойти к ликвидации данной инфекции. Для удобства понимания патологического процесса представлены схемы патогенеза приобретенной и врожденной краснухи (Приложение).

Авторы благодарят за интерес, проявленный к монографии и надеются, что представленные современные данные об особенностях вирусологии, эпидемиологии, механизмах развития, клинике врожденной и приобретенной краснухи позволят использовать специалистам основные методы лабораторной диагностики различных форм заболевания, чтобы уменьшить риск неблагоприятных последствий коварной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агол, В.И. Разнообразие вирусов / В.И. Агол // Соросовский образовательный журнал. – 1997. – № 4. – С. 11–16.
2. Анджапаридзе, О.Г. Краснуха / О.Г. Анджапаридзе, Г.И. Червонский. – М.: Медицина, 1975. – 100 с.
3. Антипова, А.Ю. Вирус краснухи и его тератогенное действие. Патогенез, клиника, диагностика, профилактика синдрома врожденной краснухи. Часть 3: Диагностика и профилактика краснухи и СВК / А.Ю. Антипова // Инфекция и иммунитет. – 2011. – № 3. – С. 231–242.
4. Антонов, О.В. Клинико-эпидемиологическое изучение врожденных пороков развития у детей в Омске / О.В. Антонов // Педиатрия. – 2006. – № 5. – С. 108–110.
5. Антонов, О.В. Научные, методические и организационные подходы к профилактике врожденных пороков развития у детей: автореф. дисс. д-ра мед. наук / О.В. Антонов. – Омск, 2007. – 43 с.
6. Антонов, П.В. Современное состояние проблемы хронических и медленных нейроинфекций / П.В. Антонов, В.А. Цинзерлинг // Арх. патол. – 2001. – Вып. 1. – С. 47–50.
7. Атауллаханов, Р.И. Иммуитет и инфекция: динамичное противостояние живых систем / Р.И. Атауллаханов, А.Л. Гинцбург // Детские инфекции. – 2005. – № 1. – С. 11–21.
8. Бадалян, Л.О. Детская неврология / Л.О. Бадалян. – М.: МЕДпресс, 1998. – 576 с.
9. Баиров, Г.А. Хирургия пороков развития / Г.А. Баиров. – Л.: Медицина, 1968. – 386 с.
10. Байтингер В.Ф. Функциональная морфология пищевода и ее связь с некоторыми синдромами периода новорожденности и грудного возраста / В.Ф. Байтингер [и др.] // Вопр. охр. мат. – 1983. – № 11. – С. 23–26.
11. Баранов, А.А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации / А.А. Баранов // Педиатрия. – 2012. – № 3. – С. 9–14.
12. Баранов, А.А. Региональные особенности смертности детского населения России / А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, Т.В. Яковлева, А.И. Глушаков // Вопросы современной педиатрии. – 2002. – № 5. – С. 8–10.

13. *Баранов, А.А.* Спектр наследственной патологии в крупном педиатрическом стационаре / А.А. Баранов, О.Б. Кондакова, Н.В. Журкова // Вопросы современной педиатрии. – 2004. – № 5. – С. 9–12.
14. *Баранов, А.А.* Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с врожденными пороками сердца / А.А. Баранов, Л.С. Намазова–Баранова, Е.Л. Бокерия, Е.Н. Басаргина. – М., 2015. – 19 с.
15. *Баранов, А.А.* Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с миокардитами / Баранов А.А. [и др.] – М., 2015 – 24 с.
16. *Бертынь, Г.П.* Рубеолярная эмбриопатия у детей / Г.П. Бертынь // Педиатрия. – 1988. – № 2. – С. 46–49.
17. *Бектимиров, Т.А.* Мировой опыт иммунопрофилактики краснухи / Т.А. Бектимиров // Биопрепараты: профилактика. – М.: Медицина, 1990. – 352 с.
18. *Белоконь, Н.А.* Врожденные пороки сердца // Болезни сердца и сосудов у детей: руководство для врачей: в 2-х томах / Н.А. Белоконь, В.П. Подзолков – М.: Медицина, Т. 1. – 1987. – 448 с.
19. *Руководство по педиатрии. Болезни плода и новорожденного, врожденные нарушения обмена веществ / под ред. Р.Е. Берман, В.К. Воган. – М: Медицина, 1987. – 504 с.*
20. *Бирк, В.* Детские болезни. Часть II / Руководство для студентов и врачей / В. Бирк. – Ленинград: Практическая медицина, 1926. – С. 59.
21. *Бокерия, Л.А.* Врожденные аномалии (пороки развития) в Российской Федерации / Л.А. Бокерия, И.Н. Ступаков, Н.М. Зайченко, Р.Г. Гудкова // Детская больница. – 2003. – № 1. – С. 7–14.
22. *Болезни плода, новорожденного и ребенка / под ред. Е.Д. Черствого, Г.И. Кравцовой. – Минск: Вышэйная школа, 1991. – С. 416–418.*
23. *Брико, Н.И.* Тенденции развития эпидемического процесса краснухи, кори и паротита в Москве / Н.И. Брико [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – № 2. – С. 11–14.
24. *Буданов, П.В.* Фетоплацентарная недостаточность при нарушениях микроциркуляции родовых путей и генитальных инфекциях / П.В. Буданов, О.З. Баев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии – 2002. – № 1. – С. 39–42.

25. Бураковский, В.А. Сердечно-сосудистая хирургия / В.А. Бураковский [и др.]; под ред. В.И. Бураковского, Л.А. Бокерия. – М.: Медицина, 1989. – 752 с.
26. Бурашникова, И.П. Реализация эпидемиологического надзора за краснухой в Омской области / И.П. Бурашникова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2003. – № 6. – С. 23–27.
27. Бусуек, Г.П. Актуальные проблемы эпидемиологии перинатальных инфекций / Г.П. Бусуек [и др.] // Эпидемиол. инф. бол. – 2006. – № 1. – С. 4–7.
28. Быстрыкова, Л.В. Дифференциальная диагностика кори и краснухи в современных условиях / Л.В. Быстрыкова // Педиатрия. – 1980. – № 4. – С. 58–60.
29. Ветров, В.П. Рациональное применение антипиретиков у детей: пособие для врачей / В.П. Ветров [и др.]. – М., 2000. – 23 с.
30. Володин, Н.Н. Показатели смертности и рождаемости в Российской Федерации / Н.Н. Володин // Педиатрия. – 2006. – № 1. – С. 6–8.
31. Гавришева, Н.А. Инфекционный процесс: клинические и патофизиологические аспекты / Н.А. Гавришева, Т.В. Антонова. – СПб: Специальная литература, 1999. – 255 с.
32. Гинзбург, Б.Г. О частоте синдрома Дауна / Б.Г. Гинзбург // Росс. вестн. перинатол. педиатр. – 1998. – № 6. – С. 13–14.
33. Гинзбург Б.Г. Мониторинг Синдрома Дауна / Б.Г. Гинзбург // Росс. вестн. перинатол. педиатр. – 2000. – № 4. – С. 54–55.
34. Голубина, Е.А. Клинико-иммунологическая характеристика краснушной инфекции / Е.А. Голубина, Е.М. Малкова, З.А. Хохлова // Актуальные вопросы инфекционной патологии у взрослых и детей Кузбасса. – Кемерово, 2007. – С. 31–35.
35. Гусев, Е.И. Демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы / Е.И. Гусев, А.Н. Бойко // Consiliummedicum. – 2000. – № 2. – С. 84–88.
36. Гусев, Е.И. Роль поражений периферической нервной системы в клинике рассеянного склероза / Е.И. Гусев, Н.Ю. Лаш, А.Н. Бойко, Т.Л. Демина // Рассеянный склероз. – 2003. – № 2. – С. 47–51.
37. Дадиомова, М.А. Энцефалиты при экзантемных инфекциях. Острые нейроинфекции у детей: руководство для врачей / М.А. Дадиомова; под ред. А.П. Зинченко. – Л.: Медицина, 1986. – С. 158–170.

38. *Демикова, Н.С.* Информационно-справочная система по врожденным порокам развития в медицинской практике и образовании / Н.С. Демикова, А.Н. Путинцев, Н.Н. Шмелева, А.С. Лапина // *Врач и информационные технологии.* - 2007. - № 6. - С. 33–36.
39. *Классификация болезней нервной системы* / ред. Н.Г. Дубовская. – М.: Триада-Х, 2002. – 256 с.
40. *Ершов, Ф.И.* Антивирусные средства в педиатрии / Ф.И. Ершов, М.Г. Романцов. – М.: Русский врач, 2005. – 243 с.
41. *Изменчивость штаммов вируса краснухи, циркулирующих в г. Москве* / В.В. Зверев [и др.] // *Актуальные вопросы эпидемиологии инфекционных болезней: сборник научных трудов РМА-ПО ГОУ ВУМЦ МЗ ЗФ.* – М., 2002. – Вып. 5. – С. 154–158.
42. *Землянский, О.А.* Эпидемиологические особенности краснушной инфекции на современном этапе / О.А. Землянский, Н.Н. Шинкаренко, А.Л. Мезенцева // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* – 2004. – № 1. – С. 36–39.
43. *Иванова, В.В.* Иммунопатогенез инфекционной болезни у детей / В.В. Иванова, Г.Ф. Железникова, И.В. Шилова // *Детские инфекции.* – 2005. – № 1. – С. 6–11.
44. *Ивановская, Т.Е.* Нозология плода и ребенка как проблема общей патологии / Т.Е. Ивановская // *Арх. патол.* – 1988. – Вып. 6. – С. 3–8.
45. *Ивановская, Т.Е.* Особенности воспалительной реакции у зародыша и детей: руководство для врачей / Т.Е. Ивановская; под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. – М.: Медицина, 1995. – С. 297–311.
46. *Патология тимуса у детей* / Т.Е. Ивановская, О.В. Зайратьянц, Л.В. Леонова, И.Н. Волощук. – СПб.: Сотис, 1996. – 271 с.
47. *Ильинских Н.Н.* Инфекционный мутагенез / Н.Н. Ильинских, Е.Ф. Бочаров, И.Н. Ильинских. – Новосибирск: Наука, 1984. – 168 с.
48. *Иммунизация против инфекционных заболеваний населения Российской Федерации в 2002–2006 годах.* Информационный сборник Федерального центра гигиены и эпидемиологии. Москва, 2007.
49. *Исаков, Ю.Ф.* Детская хирургия / Ю.Ф. Исаков, С.Я. Долецкий. – М.: Медицина, 1978. – С. 216.

50. *Казанцев, А.П.* Внутриутробные инфекционные заболевания детей и их профилактика / А.П. Казанцев, Н.И. Попова. – Л.: Медицина, 1980. – 232 с.
51. *Калитиевский, П.Ф.* Макроскопическая дифференциальная диагностика патологических процессов / П.Ф. Калитиевский. – М.: Медицина, 1993. – 384 с.
52. *Канторович, Р.А.* Первый опыт проспективных и ретроспективных эпидемиолого-иммунологических исследований в связи с врожденной краснушной инфекцией / Р.А. Канторович [и др.] // Журнал микробиол. – 1973. – № 8. – С. 42–48.
53. *Кириллова, И.А.* Патологическая анатомия пороков развития пищеварительной системы у зародышей человека / И.А. Кириллова, И.В. Новикова, З.Н. Брагина // Арх. патол. – 1990. – Вып. 12. – С. 14–19.
54. *Кицак, В.Я.* Вирусные инфекции беременных: патология плода и новорожденных / В.Я. Кицак. – Кольцово. – 2004. – 70 с.
55. *Региональные особенности смертности детей России* / А.А. Корсунский [и др.] // Педиатрия. – 2005. – № 1. – С. 13–17.
56. *Корягин, В.Н.* Особенности течения детских капельных инфекций у взрослых / В.Н. Корягин // Клин. мед. – 1982. – № 8. – С. 76–80.
57. *Крикунова, Н.И.* Медико-генетический мониторинг врожденных пороков развития у детей в Томской области / Н.И. Крикунова, Л.П. Назаренко, В.П. Пузырев, Е.В. Тихомирова // Росс. вестн. перинатол. педиатр. – 1998. – № 2. – С. 29–33.
58. *Краснуха в России: изменчивость возбудителя в период вакцинапрофилактики инфекций* / И.Н. Лаврентьева [и др.] // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2008. – № 3. – С. 26–31.
59. *Лазовскис, И.Р.* Справочник клинических симптомов и синдромов / И.Р. Лазовскис. – М.: Медицина, 1981. – С. 370.
60. *Лильин, Т.Е.* Роль гипоксии как пускового механизма апоптоза при некоторых неврологических заболеваниях у детей / Т.Е. Лильин, И.Н. Иваницкая // Вопросы современной педиатрии. – 2003. – № 5. – С. 74–79.
61. *Лобзин, Ю.В.* Менингиты и энцефалиты / Ю.В. Лобзин, В.В. Пилипенко, Ю.Н. Громыко. – СПб: Фолиант, 2003. – С. 70–71.

62. *Маски инфекционных болезней* / Ю.В. Лобзин [и др.] – СПб: Фолиант, 2002. – 200 с.
63. *Лукашев, В.В.* Молекулярная эволюция и филогенетический анализ / В.В. Лукашев. – Москва: Бином, 2009. – 256 с.
64. *Лялина, Л.* Изучение распространенности синдрома врожденной краснухи среди детей с врожденными пороками развития в Санкт-Петербурге / Л. Лялина, М. Бичурина, Е. Бреус, Н. Хрусталева // ЭпиНорт. – 2009. – № 1. – С. 6–11.
65. *Малкова, Е.М.* Клинико-этиологическая характеристика внутриутробных инфекций у новорожденных детей / Е.М. Малкова [и др.] // Вестник Межрегиональной Ассоциации «Здравоохранение Сибири». – 1998. – № 4. – С. 43–48.
66. *Малкова, Е.М.* ПЦР-диагностика микст-инфекций у новорожденных детей / Е.М. Малкова [и др.] // Генодиагностика в современной медицине. – Москва, 2000. – С. 16–17.
67. *Малкова, Е.М.* Внутриутробные инфекции у новорожденных: использование генодиагностики, клинические особенности и подходы к лечению / Е.М. Малкова [и др.] // Педиатрия. – 2002. – № 1. – С. 36–40.
68. *Малкова, Е.М.* Изучение роли вируса краснухи в формировании врожденных пороков развития методом РТ-ПЦР / Е.М. Малкова [и др.] // Детские инфекции. – 2004. – № 3. – С. 5–8.
69. *Малкова, Е.М.* Проблемы изучения и молекулярно-биологической диагностики краснухи в Западно-Сибирском регионе / Е.М. Малкова [и др.] // Теоретические и практические аспекты элиминации кори. – М., 2005. – С. 73–77.
70. *Малкова, Е.М.* Врожденная краснуха у ребенка с болезнью Дауна / Е.М. Малкова [и др.] // Детские инфекции. – 2006. – № 3. – С. 74–76.
71. *Малкова, Е.М.* Механизмы формирования врожденных аномалий развития при внутриутробных инфекциях / Е.М. Малкова [и др.] // Детская хирургия. – 2006. – № 4. – С. 25–27.
72. *Малкова, Е.М.* Клинико-иммунологическая характеристика течения краснухи в Западно-Сибирском регионе / Е.М. Малкова [и др.] // Журнал микробиол. – 2007. – № 2. – С. 44–48.
73. *Малкова, Е.М.* Обнаружение маркеров внутриутробных инфекций у детей с синдромом Дауна / Е.М. Малкова [и др.] // Детские инфекции. – 2007. – № 1. – С. 42–45.

74. *Маркеры краснухи у новорожденных детей в раннем неонатальном периоде и их матерей* / Е.М. Малкова [и др.] // Российский биомедицинский журнал. – 2008. – Т. 9. – С. 312–322.
75. *Милованов, А.П.* Патология системы мать-плацента-плод / А.П. Милованов. – М.: Медицина, 1999. – 120 с.
76. *Минакова, Ю.В.* Клинико-лабораторные особенности краснухи у детей на современном этапе: дисс... канд. мед. наук / Ю.В. Минакова. – СПб, 2010. – 138 с.
77. *Минакова, Ю.В.* Результаты наблюдения за городскими и сельскими школьниками в очаге краснухи / Ю.В. Минакова, А.П. Помогаева // Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири: материалы научно-практической конференции молодых ученых. – Красноярск, 2006. – С. 102–104.
78. *Минакова, Ю.В.* Иммунологическая характеристика течения краснухи у детей и подростков / Ю.В. Минакова, А.П. Помогаева // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: материалы VII Российского конгресса детских инфекционистов. – М., 2008. – С. 93.
79. *Мушкамбаров, Н.Н.* Молекулярная биология / Н.Н. Мушкамбаров, С.Л. Кузнецов. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – 544 с.
80. *Назаренко, С.А.* Гетерохроматинизация половых хромосом в развитии и эволюции человека / С.А. Назаренко // Медицинская генетика. – 2002. – № 3. – С. 106–112.
81. *Неонатология* / Е.П. Сушко [и др.] – Минск: Выш. шк., 1998. – 416 с.
82. *Значение иммунологического обследования беременных для ранней диагностики внутриутробной краснухи у плода* / Л.Л. Нисевич [и др.] // Вопросы охраны материнства и детства. – 1991. – № 4. – С. 38–43.
83. *Клинические проявления врожденной краснухи* / Л.Л. Нисевич [и др.] // Педиатрия. – 1992. – № 10–12. – С. 6–10.
84. *Значение различных вирусных инфекций в невынашивании, мертворождении, перинатальной и младенческой смертности* / Л.Л. Нисевич [и др.] // Педиатрия – 1999. – № 1. – С. 4–10.
85. *Врожденные вирусные инфекции и маловесные дети* / Л.Л. Нисевич [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2002. – № 4. – С. 9–13.

86. *Ольховиков, А.И.* Клиника и функциональное состояние нейтрофилов и лимфоцитов при коклюше у детей: автореферат дис. ... д-ра мед. наук / А.И. Ольховиков. – Екатеринбург, 1996. – 42 с.
87. *Основы перинатологии* / под ред. Н.П. Шабалова, Ю.В. Цвелева. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 640 с.
88. *Отвагин, С.А.* Сравнительная характеристика заболеваемости скарлатиной, ветряной оспой, краснухой, корью, коклюшем, эпидемическим паротитом населения Москвы в последние годы / С.А. Отвагин, Н.И. Брико // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2005. – № 6. – С. 13–16.
89. *Пальчик, А.Б.* Современные представления о перинатальной энцефалопатии / А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов, А.П. Шумилина // *Российский педиатрический журнал*. – 2001. – № 1. – С. 31–35.
90. *Клиническое, серологическое и молекулярно-биологическое исследование краснухи в Новосибирске в 2006 году* / И.Д. Петрова [и др.] // *Инфекционные болезни*. – 2007. – № 3. – С. 16–19.
91. *Инфекции нервной системы с прогрессивным течением* / В.И. Покровский [и др.] – СПб.: Фолиант, 2007. – 264 с.
92. *Полин, Р.А.* Секреты неонатологии и перинатологии / Р.А. Полин, А.Р. Спитцер. – М.: Бином, 2011. – 624 с.
93. *Поляков, В.Е.* Актуальные проблемы краснушной инфекции / Поляков В.Е. [и др.] // *Педиатрия*. – 2004. – № 1. – С. 84–90.
94. *Краснушная инфекция в современных условиях* / Поляков В.Е. [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2004. – № 1. – С. 59–61.
95. *Современная диагностика и специфическая профилактика краснухи* / Поляков В.Е. [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2004. – № 5. – С. 62–64.
96. *Помогаева, А.П.* Новые технологии в диагностике краснухи у детей / А.П. Помогаева, Е.М. Малкова, Ю.В. Минакова // *Журнал инфектологии*. – 2009. – № 2. (Приложение). – С. 55–56.
97. *Инфекционные болезни у детей: учебное пособие* / А.П. Помогаева [и др.] – Томск: Изд-во Томского университета, 2006. – 294 с.
98. *Помогаева, А.П.* Варианты краснухи в семейных очагах / А.П. Помогаева, Ю.В. Минакова // *Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: материалы VII Российского конгресса детских инфекционистов*. – Москва, 2008. – С. 120–121.

99. Пономарев, В.В. Демиелинизирующие заболевания нервной системы: клиника, диагностика и современные технологии лечения / В.В. Пономарев // Медицинские новости. – 2002. – № 6. – С. 3–7.
100. Пономарева, Л.И. Роль многоводия в генезе перинатальной патологии новорожденных / Л.И. Пономарева, И.Н. Пасхина, Н.В. Орджоникидзе // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – № 4. – С. 38–42.
101. Постовит, В.А. Детские капельные инфекции у взрослых / В.А. Постовит. – СПб.: Теза, 1997. – С. 90–156.
102. Поттер, Э. Патологическая анатомия плодов, новорожденных и детей раннего возраста / Э. Поттер. – М.: Медицина, 1971. – С. 63.
103. Программа «Профилактика кори и краснухи в период верификации их элиминации в Российской Федерации (2013–2015 гг.)» (Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 17.04.2013 № 17).
104. Ратнер, В.А. Краткий очерк теории молекулярной эволюции / В.А. Ратнер. – Новосибирск: НГУ, 1992. – 64 с.
105. Ратнер, Г.Б. Периодичность и сезонность детских инфекций в Московской области / Г.Б. Ратнер // Детские инфекции: труды Ин-та эпидемиол., микробиол., инфекционных болезней им. Мечникова. – М., 1951. – Вып. 5. – С. 279–286.
106. Репина, И.Б. Вакцинация детей с осложненным преморбидным фоном / И.Б. Репина, Л.А. Галкина. – М.: МОНИКИ, 2015. – 27 с.
107. Рогушина, Н.Л. Характеристика противокраснушного иммунитета и выявление врожденной краснухи в группах риска. Автореф. дисс.... канд. мед. наук / Н.Л. Рогушина. – Архангельск, 2010. – 19 с.
108. Эпидемиология краснухи и характеристика противокраснушного иммунитета на территории Архангельской области, Россия, в 1979-2007 гг. / Н.Л. Рогушина [и др.] // ЭпиНорт. – 2009. – № 1. – С. 12–17.
109. Выявление маркеров краснухи у детей группы риска / Н.Л. Рогушина, О.В. Самодова, Л.В. Титова, Л.В. Войнова // Журнал инфектологии. – 2010. – № 4. – С. 15–19.
110. Ройт, А. Иммунология / А. Ройт, Д. Брострофф, Д. Мейл. – М.: Мир, 2000. – С. 97–109, 216–232.

111. *Вопросы* лечения гриппа и ОРВИ у детей / М.Г. Романцов, Ф.И. Ершов, А.Л. Коваленко // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – № 6. – С. 41–45.
112. *Руководство* по инфекционным болезням с атласом инфекционной патологии / под ред. Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова, А.Н. Ускова. – 2000. – 936 с.
113. *Руководство* по организации эпидемиологического надзора за корью и врожденной краснушной инфекцией в европейском регионе ВОЗ. – Женева: ВОЗ, 2003. – 80 с.
114. *Плацентарная* недостаточность / Г.М. Савельева, М.В. Федорова, П.А. Клименко, Л.Г. Сичинава. – М.: Медицина, 1991. – 276 с.
115. *Пищевод* новорожденного (клиническая и функциональная анатомия, пренатальный онтогенез, пороки развития) / Ф.Ф. Сакс, М.А. Медведев, В.Ф. Байтингер, А.И. Рыжов. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1988. – 104 с.
116. *Самсыгина, Г.А.* Тромбоцитопения при врожденной краснухе / Г.А. Самсыгина, А.Б. Пакулев // Педиатрия. – 1991. – № 1. – С. 83–85.
117. *Самсыгина, Г.А.* Современные проблемы внутриутробных инфекций / Г.А. Самсыгина // Педиатрия. – 1997. – № 5. – С. 34–35.
118. *Самсыгина, Г.А.* Гематологическая и иммунологическая характеристика внутриутробных инфекций у детей / Г.А. Самсыгина, Г.Н. Буслаев, Н.В. Непокульчитская // Педиатрия – 1997. – № 4. – С. 59–62.
119. *Санитарно-эпидемиологические* правила СП 3.1.2952-11 «Профилактика кори, краснухи и эпидемического паротита», 2011.
120. *Диагностика* краснушной инфекции у беременных / В.М. Семенов, К.С. Азаренок, Т.И. Дмитраченко, С.В. Жаворонок // Лаб. дело. – 1990. – № 6. – С. 69–72.
121. *Семенов, В.М.* Краснушная инфекция / В.М. Семенов, А.А. Астанов, Т.И. Дмитриченко. – Минск, 1994. – 164 с.
122. *Семериков, В.В.* Серологический мониторинг как основа эпидемиологического надзора за краснушной инфекцией: Дис. ... канд. мед. наук / В.В. Семериков. – Пермь, 1995. – 21 с.
123. *Эпидемиологические* закономерности краснухи и пути совершенствования эпидемического надзора / В.В. Семериков, [и др.] // Журнал микробиол. – 1994. – № 1. – С. 36–39.

124. *Краснуха в России: выявление врожденной краснухи, стратегия и тактика вакцинации* / В.В. Семериков [и др.] // Журн. микробиол. – 1998. – № 1. – С. 46–49.
125. *Семериков, В.В.* Новые положения концепции вакцинопрофилактики детских инфекций / В.В. Семериков // Аллергол. и иммунол. – 2002. – № 3. – С. 380–384.
126. *Сенчук, А.Я.* Перинатальные инфекции / А.Я. Сенчук, З.М. Дубоссарская. – М.: МИА, 2005. – С. 194–205.
127. *Выявление генотипа 1Н вируса краснухи в Западной Сибири* / С.В. Серегин [и др.] // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2011. – № 4. – С. 18–23.
128. *Гестоз – болезнь адаптации* / В.Н. Серов, Н.М. Пасман, Ю.И. Бородин, А.Н. Бурухина – Новосибирск: РИПЭЛ плюс, 2001. – 208 с.
129. *Скляр, К.Е.* Клинико-патогенетические аспекты формирования врожденных пороков развития при внутриутробных инфекциях у новорожденных детей: дис. ... канд. мед. наук / К.Е. Скляр. – Томск, 2005. – 141 с.
130. *Роль внутриутробных инфекций в механизмах формирования врожденных пороков развития* / К.Е. Скляр [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2005. – № 1. – С. 80–84.
131. *Скрипченко, Н.В.* Поражение нервной системы при врожденных инфекциях. Методические рекомендации / Н.В. Скрипченко, А.П. Скородец, М.Н. Сорокина. – СПб, 2003. – С. 5–7.
132. *Сперанский, Г.Н.* Учебник болезней раннего детского возраста / Г.Н. Сперанский. – Москва–Ленинград: Медгиз, 1938. – С. 416–417.
133. *Стратегическая программа предупреждения кори и врожденной краснушной инфекции в Европейском регионе ВОЗ*, 2003.
134. *Стрижаков, А.Н.* Фетоплацентарная недостаточность: патогенез, диагностика, лечение / А.Н. Стрижаков, Т.Ф. Тимохина, О.Р. Баев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – № 2. – С. 53–63.
135. *Стрижова, Н.В.* Современные представления о патогенетических механизмах позднего токсикоза беременных / Н.В. Стрижова, // Акушерство и гинекология. – 1995. – № 5. – С.15–18.
136. *Суханова, Г.А.* Апоптоз / Г.А. Суханова, О.Е. Акбашева. – Томск: Изд-во ТПУ, 2006. – 172 с.
137. *Тарасов, В.И.* О некоторых осложнениях при краснухе у взрослых Тарасов / В.И. Тарасов // Сов. мед. – 1978. – № 12. – С. 82–85.

138. *Гератология* человека: руководство для врачей / под ред. Г.И. Лазюка. – М.: Медицина, 1991. – 480 с.
139. *Терещенко, И.П.* Патогенетическая роль внутриутробных инфекций в формировании и клиническом проявлении врожденных пороков развития и хромосомной патологии: дис. ... канд. мед. наук / И.П. Терещенко. – Томск, 2007. – 30–34 с.
140. *Терещенко И.П.,* Малкова Е.М., Гришаева О.Н. и др. Анализ результатов детекции ДНК вирусов в тканях детей с врожденными пороками развития / И.П. Терещенко [и др.] // Инфекционные болезни. – 2006. – № 3. – С. 30–34.
141. *Титова, Л.В.* Противокраснушный иммунитет у женщин Архангельской области / Л.В. Титова, О.В. Самолова, Н.Л. Рогушина // Детские инфекции. – 2009. – № 3. – С. 22–25.
142. *Динамика* заболеваемости корью и краснухой в Архангельской области на этапе их ликвидации / Л.В. Титова [и др.] // Эпидемиол. – 2011. – Т. 12. – № 1. – С. 10–17.
143. *Генотипирование* вируса краснухи, циркулирующего на территории Западной Сибири в эпидемический период 2004–2006 годов / Г.И. Тюнников [и др.] // Журнал микробиол. – 2007. – № 6. – С. 26–29.
144. *Уалиханов, Г.У.* Клинико-эпидемиологическая характеристика краснухи / Г.У. Уалиханов, Л.М. Симхович // Вопросы охраны материнства и детства. – 1971. – № 10. – С. 84–85.
145. *Учайкин, В.Ф.* Научные и организационные приоритеты инфекционной патологии у детей / В.Ф. Учайкин // Педиатрия. – 2003. – № 3. – С. 6–10.
146. *Учайкин, В.Ф.* Краснуха (протокол лечения и программа профилактики) / В.Ф. Учайкин, Л.Д. Слученкова, О.В. Шамшева // Педиатрия. – 1998. – № 2. – С. 52–54.
147. *Учайкин, В.Ф.* Инфекционные болезни у детей / В.Ф. Учайкин, Н.И. Нисевич, О.В. Шамшева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 688 с.
148. *Феклисова, Л.В.* Опыт применения вакцины против краснухи / Л.В. Феклисова, И.Б. Репина // Инфекционные болезни. – 2003. – № 1. – С. 83–85.
149. *Феклисова, Л.В.* Серопопуляционный иммунитет к краснухе / Л.В. Феклисова, И.Б. Репина, Г.Ф. Лазикова // Инфекционные болезни. – 2007. – № 2 – С. 25–28.

150. *Филатов, Н.Н.* Социально-гигиенический мониторинг и эпидемиологический надзор в условиях Москвы / Н.Н. Филатов, И.Л. Шаханина, Н.И. Брико. – М., 2001. – С. 146–151.
151. *Фисенко, Ю.Ю.* Краснуха: клинико-иммунологический аспект / Ю.Ю. Фисенко, В.А. Фисенко, Н.Т. Тихонова // Педиатрия. – 2000. – № 6. – С. 91–94.
152. *Шабалов, Н.П.* Внутриутробные (анте- и интранатальные) инфекции / Н.П. Шабалов // Вопросы охр. мат. – 1982. – № 1. – С. 16–22.
153. *Шабалов, Н.П.* Неонатология / Н.П. Шабалов. – СПб: Специальная литература, 1995. – С. 43–76.
154. *Шабалов, Н.П.* Проблемы классификации внутриутробных инфекций / Н.П. Шабалов // Педиатрия. – 2000. – № 1. – С. 87–91.
155. *Шабалов, Н.П.* Общебиологическая проблема: закономерности и последствия перинатального инфицирования человека / Н.П. Шабалов // Педиатрия. – 2012. – № 3. – С. 27–31.
156. *Шарапова, О.В.* XXI век – инфекционные заболевания у детей отстают, но не сдаются / О.В. Шарапова, А.А. Корсунский // Педиатрия. – 2003. – № 3. – С. 4–6.
157. *Хэм, А.* Гистология: в 5-ти томах/ А. Хэм, Д. Кормак – М.: Мир. – Том 4: Гистология отдельных систем организма – 1983. – 245 с.
158. *Хлыстова З.С.* Последовательность встраивания лимфоидных органов в развивающуюся иммунную систему плода человека и ее значение в перинатальной патологии / З.С. Хлыстова [и др.] // Арх. патол. – 2002. – № 2. – С. 16–19.
159. *Хохлова З.А.* Клинические особенности и иммунный ответ при краснушной инфекции в условиях крупного промышленного города / З.А. Хохлова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007. – № 4. – С. 27–30.
160. *Цинзерлинг, В.А.* Клинико-морфологические сопоставления при менингоэнцефалитах и генерализованных инфекциях у детей / В.А. Цинзерлинг, А.П. Зинченко, М.А. Дадиомова // Журнал невропатол. психиатр. – 1987. – № 10. – С. 1467–1472.
161. *Цинзерлинг, А.В.* Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза / А.В. Цинзерлинг, В.А. Цинзерлинг. – СПб: Сотис, 2002. – С. 66–68.
162. *Цинзерлинг, В.А.* Перинатальные инфекции / В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова. – СПб: Элби СПб, 2002. – 352 с.

163. *Цинзерлинг В.А.* Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики / В.А. Цинзерлинг, М.Л. Чухловина. – СПб: ЭЛБИ-СПб, 2005. – 448 с.
164. *Чаплыгина, Н.М.* Современные методы диагностики врожденной вирусной инфекции / Н.М. Чаплыгина, В.Я. Кицак // Росс. вестн. перинатол. – 1996. – № 1. – С. 31–34.
165. *Чеботарев, В.В.* Изучение показателей гуморального иммунитета к краснухе и роль вируса при некоторых аномалиях развития: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1971. – 18 с.
166. *Черный, В.И.* Демиелинизирующие заболевания нервной системы и возможности дифференциальной терапии в остром и подостром периоде / В.И. Черный, Е.К. Шраменко, И.В. Бувайло, Т.В. Островая // Международный неврологический журнал. – 2007. – № 3 (13). – С.13–15.
167. *Черный, В.И.* Возможности дифференцированного подхода к лечению ряда демиелинизирующих заболеваний нервной системы / В.И. Черный, Е.К. Шраменко, И.В. Бувайло, Т.В. Островая // Медицина неотложных состояний. – 2009. – № 6 (25). – С. 21–25.
168. *Черствой Е.Д.* Перспективные направления исследований в тератологии / Е.Д. Черствой, И.А. Кириллова, Г.И. Кравцова, Г.И. Лазюк // Арх. патол. – 1990. – Вып. 4. – С. 3–9.
169. *Эпидемиологический надзор за корью, краснухой и эпидемическим паротитом: Методические указания.* – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2003. – 34 с.
170. *Юминова, Н.В.* Вакцинопрофилактика кори, эпидемического паротита и краснухи: задачи, проблемы и реалии / Н.В. Юминова, Е.О. Контарова, Н.В. Балаев // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2011. – № 4. – С. 40–44.
171. *Якунин Ю.А.* Болезни нервной системы у новорожденных и детей раннего возраста / Ю.А. Якунин, Э.И. Ямпольская, С.Л. Кипнис, И.М. Сысоева. – М.: Медицина, 1979. – С. 186–187.
172. *Ясинский А.А.* Проблемы профилактики краснухи в России / А.А. Ясинский, И.В. Михеева, И.Н. Лыткина, Г.А. Жукова // Детские инфекции. – 2004. – № 2. – С. 11–13.
173. *Яшина Л.Н.* Анализ геномов двух изолятов вируса краснухи из вспышек / Л.Н. Яшина [и др.] – 2004. – № 3. – С. 16–19.

174. Яцык, Г.В. Руководство по неонатологии / Г.В. Яцык.— М.: МИА, 1998.— 286 с.
175. *Analysis of intermolecular RNA-RNA recombination by rubella virus* / S.D. Adams, W.P. Tzeng, M.H. Chen, T.K. Frey // *Virology*. — 2003. — Vol. 309. — P. 258–271.
176. *Gastroschisis in the United States 1988–2003: analysis and risk categorization of 4344 patients* / Abdullah F., Arnold M.A., Nabaweesil R. et al. // *J. Perinatol.* — 2007. — Vol. 27. — P. 50–55.
177. *Arbuckle J.H., Medveczky M.M., Luka J. et al. The latent human herpesvirus-6A genome specifically integrates in telomeres of human chromosomes in vivo and in vitro* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2010. — Vol. 107 (12). — P. 5563–5568.
178. *Atreya C.D., Mohan K.V.K., Kulkarni S. Rubella virus and birth defects: molecular insights into the viral teratogenesis at the cellular level* // *Birth Defects Research (Part A): Clinical and Molecular Teratology*. — 2004. — Vol. 70. — P. 431–437.
179. *Bailao L.A., Osborne N.G., Rizzi M.C. et al. Ultrasound markers of fetal infection: viral infections* // *Ultrasound Q.* — 2005. — Vol. 21. — P. 295–308.
180. *Bale J.F. Congenital infection* // *Neurol. Clin.* — 2003. — Vol. 20. — P. 1039–1060.
181. *Banatvala J.E., Brown D.W.G. Rubella* // *Lancet*. — 2004. — Vol. 363. — P. 1127–1137.
182. *Barry M., Früh K. Viral modulators of cullin RING ubiquitin ligases: culling the host defense* // *Sci STKE*. — 2006. — Vol. 16. — P. 21.
183. *Bdour S. Risk of perinatal transmission of rubella and parvovirus B19 in Jordanian pregnant women* // *Vaccine*. — 2006. — Vol. 24. — P. 3309–3312.
184. *Bell R., Rankin J., Donaldson L.J. Down's syndrome: occurrence and outcome in the north of England* // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* — 2003. — Vol. 17. — P. 33–39.
185. *Beatch M.D., Everitt J.C., Law L.J., Hobman T.C. Interactions between Rubella virus capsid and host protein p32 are important for virus replication* // *J. Virol.* — 2005. — Vol. 79. — P. 10807–10820.
186. *Bendon R.W., Sebastian M.M. Stillborn infant with calcified chorionic epithelium, corneal scarring, and pericarditis* // *Fetal Pediatr. Pathol.* — 2009. — Vol. 28. — P. 274–278.
187. *Best J.M. Rubella* // *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. — 2007. — Vol. 12. — P. 182–192.

188. *Best J.M., Banatvala J.E., Morgan-Capner P., Miller E.* Fetal infection after maternal reinfection with rubella: criteria for defining reinfection // *Br. Med. J.* – 1989. – Vol. 299. – P. 773–775.
189. *Best J.M., Thomson A., Nores J.R. et al.* Rubella virus strain show no major antigenic differences // *Intervirology.* – 1992. – Vol. 34. – P. 164–168.
190. *Best J.M., Castillo-Solorzano C., Spika J.S. et al.* Reducing the global burden of congenital rubella syndrome: report of the World Health Organization Steering Committee on research related to measles and rubella vaccines and vaccination, June 2004 // *J. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 192. – P. 1890–1897.
191. *Best J.M., Enders G.* Laboratory diagnosis of rubella and congenital rubella. In: *Banatvala J.E., Peckham C., editors. Rubella viruses. Perspectives in medical virology.* – London: Elsevier; 2007. – Vol. 15. – P. 39–77.
192. *Best J.M., O'Shea S., Tipples G. et al.* Interpretation of rubella serology in pregnancy - pitfalls and problems // *Br. Med. J.* – 2002. – Vol. 325. – P. 47–48.
193. *Berhman R., Kliegman R., Jenson H.* Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia: Saunders. – 2000. – P. 2186–7.
194. *Boldyrev A., Song R., Lawrence D. et al.* Carnosine protects against excitotoxic cell death independently of effects on reactive oxygen species // *Neuroscience.* – 1999. – Vol. 94. – P. 571–577.
195. *Bose P.S., Naspinski J., Kartha G. et al.* Development of a high-throughput rubella virus infectivity assay based on viral activation of caspases // *J. Virol. Methods.* – 2010. – Vol. 167. – P. 199–204.
196. *Bosma T.J., Corbett K.M., Eckstein M.B. et al.* Use of PCR for prenatal and postnatal diagnosis of congenital rubella // *J. Clin. Microbiol.* – 1995. – Vol. 33. – P. 2881–2887.
197. *Bosma T.J., Etherington J., O'Shea S. et al.* Rubella virus and chronic joint disease: is there an association? // *J. Clin. Microbiol.* – 1998. – Vol. 36. – P. 3524–3526.
198. *Bottiger B., Jensen I.P.* Maturation of rubella IgG avidity over time after acute rubella infection // *Clin. Diagn. Virol.* – 1997. – Vol. 8. – P. 105–111.
199. *Boyer S.G., Boyer K.M.* Update on TORCH infections in the newborn infant // *Newborn and Infant Nursing Reviews.* – 2004. – Vol. 4. – P. 70–80.

200. *Buimovici-Klein E., Lang P.B., Ziring P.R., Cooper L.Z.* Impaired cell mediated immune response in patients with congenital rubella: correlation with gestational age at time of infection // *Pediatrics.* – 1979. – Vol. 64. – P. 620–626.
201. *Bullens D., Smets K., Vanhaesebrouck P.* Congenital rubella syndrome after maternal reinfection // *Clin. Pediatr.* – 2000. – Vol. 39. – P. 113–116.
202. *Cash J.M., Slars D.A.* The anemia of chronic disease: spectrum of associated diseases in series of unselected hospitalized patients // *Am. J. Med.* – 1989. – Vol. 87. – P. 638.
203. *Caidi H., Abernathy E.S., Benjouad A. et al.* Phylogenetic analysis of rubella viruses found in Morocco, Uganda, Cote d'Ivoire and South Africa from 2001 to 2007 // *J. Clin. Virol.* – 2008. – Vol. 1. P. 86–90.
204. *Castillo-Solorzano C., Carrasco P., Tambini G. et al.* New horizons in the control of rubella and prevention of congenital rubella syndrome in the Americas // *J. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 187 (Suppl. 1). – P. S146–152.
205. *CDC.* Measles, mumps, and rubella—vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* – 1998. – Vol. 47 (No. RR-8) – P. 1–57.
206. *Centers for Disease Control and Prevention (CDC).* Imported case of congenital rubella syndrome New Hampshire, 2005 // *Morbid. Mortal. Wkly. Rep.* – 2005. – Vol. 54. – P. 1160–1161.
207. *Centers for Disease Control.* Rubella. In: Atkinson W., Hamborsky J., McIntyre L., Wolfe S. editors. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases.* 9-th ed. Washington DC: Public Health Foundation. <http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/rubella.pdf>; 2006.
208. *Chen M.H., Icenogle J.P.* Rubella virus capsid protein modulates viral genome replication and virus infectivity// *J. Virol.* – 2004. – Vol. 78. – P. 4314–4322.
209. *Chang T.H., Moorhead J.G., Boue J.G. et al.* Chromosome studies of human cells infected in utero and in vitro with rubella virus // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1966. – Vol. 122. – P. 236–243.
210. *Cohen D., Muhsen K., Aboudy Y. et al.* Use of rubella seroepidemiological data for assessment of previous vaccination policy and for decision making in response to epidemics in Israel // *Vaccine.* – 2006. – Vol. 24. – P. 5604–5608.

211. *Cooray S., Warrener L., Jin L.* Improved RT-PCR for diagnosis and epidemiological surveillance of rubella // *J. Clin. Virol.* – 2006. – Vol. 35. – P. 73–80.
212. *Cutts F.T., Robertson S.E., Diaz-Ortega J-L., Samuel R.* Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries. Part 1: burden of disease from CRS // *Bull. World. Health Organ.* – 1997. – Vol. 75. – P. 55–68.
213. *Czeizel E.A.* Birth defects are preventable // *Int. J. Sci.* – 2005. – Vol. 2. – P. 91–92.
214. *Dammeyer J.* Prevalence and aetiology of congenitally deafblind people in Denmark // *Int. J. Audiol.* – 2010. – Vol. 49 (2). – P. 76–82.
215. *Dominguez G., Wang C.-Y., Frey T.K.* Sequence of the genome RNA of rubella virus: evidence for genetic rearrangement duringtogavirus evolution // *Virology.* – 1990. – Vol. 177. – P. 225–238.
216. *Donaldo F.F., Siqueira M.A., Vyse A. et al.* The genomic analysis of rubella virus detected from outbreak and sporadic cases in Rio de Janeiro state, Brazil // *J. Clin. Virol.* – 2003. – Vol. 27. – P. 205–209.
217. *Driscoll S.G.* Histopathology of gestational rubella // *Am. J. Dis. Child.* – 1969. – Vol. 118. – P. 49–53.
218. *Duncan R., Muller J., Lee N. et al.* Rubella virus-induced apoptosis varies among cell lines and is modulated by Bcl-XL and caspase inhibitors // *Virology.* – 1999. – Vol. 255. – P. 117–128.
219. *Dye B.T., Miller D.J., Ahlquist P.* In vivo self-interaction of nodavirus RNA replicase protein a revealed by fluorescence resonance energy transfer // *J. Virol.* – 2005. – Vol. 79. – P. 8909–8919.
220. *Ekure E.N., Animashaun A., Bastos M., Ezeaka V.C.* Congenital heart diseases associated with identified syndromes and other extra-cardiac congenital malformations in children in Lagos // *West. Afr. J. Med.* – 2009. – Vol. 28 (1). – P. 33–37.
221. *Enders G., Ba"der U., Lindemann L. et al.* Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome // *Prenat. Diagn.* – 2001. – Vol. 5. – P. 362–377.
222. *Esterly J.R., Oppenheimer E.H.* Intrauterine rubella infection // *Perspect. Pediatr. Pathol.* – 1973. – Vol. 1. – P. 313–338.
223. *Felix F., Gomes G.A., Neves P.L. et al.* Severity of hearing loss in congenital rubella infection // *Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* – 2006. – Vol. 135. – P. 262.
224. *Frey T.K.* Molecular biology of rubella virus // *Advances in virus research.* – 1994. – Vol. 44. – P. 69–160.

225. *Frey T.K.* Neurological aspects of rubella virus infection // *Intervirology*. – 1997. – Vol. 40. – P. 167–175.
226. *Frey T.K., Abernathy E.S.* Identification of strain-specific nucleotide sequences in the RA27/3 rubella virus vaccine // *J. Infect. Dis.* – 1993. – Vol. 168. – P. 854–864.
227. *Frey T.K., Abernathy E.S., Bosma T.J. et al.* Molecular analysis of rubella virus epidemiology across three continents, North America, Europe, and Asia, 1961–1977 // *J. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 178. – P. 642–650.
228. *Fontana J., Tzeng W.P., Calderita G. et al.* Novel replication complex architecture in rubella replicon-transfected cells // *Cell. Microbiol.* – 2007. – Vol. 9. – P. 875–890.
229. *Fontana J., López-Iglesias C., Tzeng W.P. et al.* Three-dimensional structure of rubella virus factories // *Virology*. – 2010. – Vol. 405 (2). – P. 579–591.
230. *Forgren M., Soren L.* Subclinical rubella reinfection in vaccinated women with rubella-specific IgM response during pregnancy and transmission of virus to the fetus // *Scand. J. Infect. Dis.* – 1985. – Vol. 17. – P. 337–341.
231. *Forrest J.M., Turnbull F.M., Sholler G.F. et al.* Gregg's congenital rubella patients 60 years later // *Med. J. Aust.* – 2002. – Vol. 177. – P. 664–667.
232. *Fox H.* Pathology of the placenta. – London-Saunders, 1978. – 491 p.
233. *Galazka A.* Rubella in Europe // *Epidemiol Infect.* – 1991. – Vol. 107. – P. 43–54.
234. *Gamiz P. et al.* The effect of pronuclear morphology on early development and chromosomal abnormalities in cleavage-stage embryos // *Hum. Reprod.* – 2003. – Vol. 18. – P. 2413–2419.
235. *Ginsberg-Fellner F., Witt M. E., Yagihashi S. et al.* Congenital rubella syndrome as a model for Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: increased prevalence of islet cell surface antibodies // *Diabetologia*. – 1984. – Vol. 27. – P. 87–89.
236. *Ghebrehiwet B., Lim B.L., Kumar R. et al.* gC1q-R/p33, a member of a new class of multifunctional and multicompartamental cellular proteins, is involved in inflammation and infection // *Immunol. Rev.* – 2001. – Vol. 180. – P. 65–77.
237. *Gremillion D.H., Gengler R.E., Lathrop G.D.* Epidemic rubella in military recruits // *South Med. J.* – 1978. – Vol. 71. – P. 932–934.

238. *Gomez R., Gluizzi I., Romero R., Murry H.* Premature labor and intraamniotic infection: clinical aspects and role of cytokines in diagnosis and pathophysiology // *Clin. Perinatol.* – 1995. – Vol. 22. – P. 281–342.
239. *Gomez R. et al.* The fetal inflammatory response syndrome // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1998. – Vol. 179. – P. 194–202.
240. *Gorbalenya A.E., Koonin E.V., Lai M.M.* Putative papain-like proteases of positive-strand RNA viruses // *FEBS Lett.* – 1991. – Vol. 288. – P. 201–205.
241. *Goutieres F., Aicardi J., Farkas E.* Anterior horn cell disease associated with pontocerebellar hypoplasia in infants // *J. Neurology, Neurosurgery, Psychiatry.* – 1977. – Vol. 40. – P. 370–378.
242. *De Groot-Mijnes J.D.F., de Visser L., Rothova A. et al.* Rubella virus is associated with Fuchs heterochromic iridocyclitis // *Am. J. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 141. – P. 212–214.
243. *Guizzaro A., Voipe E., Bravacio F. et al.* Progressive rubella panencephalitis. Follow-up EEG study of case // *Acta Neurol.* – 1992. – Vol. 14. – P. 485–492.
244. *Jarius S., Eichhorn P., Jacobi C. et al.* The intrathecal, polyspecific antiviral immune response: Specific for MS or a general marker of CNS autoimmunity // *Journal of the Neurological Sciences.* – 2009. – Vol. 280. – P. 98–100.
245. *Hahne S., Macey J., Tipples G. et al.* Rubella outbreak in an unvaccinated religious community in the Netherlands spreads to Canada // *Euro. Surveill.* – 2005. – Vol. 10. – P. 125–127.
246. *Hamkar R., Jalilvand S., Abdolbaghi M.H. et al.* Inadvertent rubella vaccination of pregnant women: evaluation of possible transplacental infection with rubella vaccine // *Vaccine.* – 2006. – Vol. 24. – P. 3538–3563.
247. *Hancock R., Koren G., Einarson A., Ungar W.J.* The effectiveness of Teratology Information Services (TIS) // *Reproductive Toxicology.* – 2007. – Vol. 23. – P. 125–132.
248. *Hanshaw J.B., Dudgeon J.A., Marshall W.C.* Viral diseases of the fetus and newborn. 2nd ed. Philadelphia, London, Toronto: Saunders; 1985. – 335 p.
249. *Haram K., Mortensen H.S., Wollen A.* Preterm delivery: an overview // *J. Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2003. – Vol. 82. – P. 687–704.

250. *Hattori M.*, Fujiyama A., Taylor T.D. et al. The DNA sequence of human chromosome 21 // *Nature*. – 2000. – Vol. 405. – P. 311–319.
251. *Hausmanowa-Petrusewicz I.*, Fidzianska A. Spinal muscular atrophy: foetal-like histopathological pattern in Werdnig-Hoffmann disease // *Bull. N.Y. Acad. Med.* – 1974. – Vol. 50. – № 11. – P. 1157–1172.
252. *Hayashi M.* Apoptotic cell death in child-onset neurodegenerative disorders // *No to Hattatsu*. – 1999. – Vol. 31. – P. 146–152.
253. *Heame A.M.*, O'Sullivan C. Infection of cultured early mouse embryos with Semliki Forest and rubella // *J. Gen. Virol.* – 1986. – Vol. 67. – P. 1091–1098.
254. *Heid C.A.*, Stevens J., Livak K.J., Williams P.M. Real time quantitative PCR // *Genome Res.* – 1996. – Vol. 6 (10). – P. 986–994.
255. *Hertzberg R.* Rubella and virus induced cataract // *Trans. Ophthalmol. Soc., UK*. – 1982. – Vol. 102. – P. 355–358.
256. *Hewagama A.*, Richardson B. The genetics and epigenetics of autoimmune diseases // *J. Autoimmun.* – 2009. – Vol. 33. – P. 3–11.
257. *Higuchi R.*, Fockler C., Dollinger G., Watson R. Kinetic PCR analysis: real-time monitoring of DNA amplification reactions // *Biotechnology*. – 1993. – Vol. 11 (9). – P. 1026–1030.
258. *Hoffmann J.* Über chronische spinale Muskelatrophie im Kindesalter auf familiärer Basis // *Deutsch. Z. Nervenheilk.* – 1893. – Vol. 3. – P. 427.
259. *Hofmann J.*, Pletz M.W., Liebert U.G. Rubella virus-induced cytopathic effect in vitro is caused by apoptosis // *J. Gen. Virol.* – 1999. – Vol. 80. – P. 1657–1664.
260. *Hofmann J.*, Kortung M., Pustowoit B. et al. Persistent fetal rubella vaccine virus infection following inadvertent vaccination during early pregnancy // *J. Med. Virol.* – 2000. – Vol. 61. – P. 155–158.
261. *Hofmann J.*, Renz M., Meyer S. et al. Phylogenetic analysis of rubella virus including new genotype I isolates // *Virus Research*. – 2003. – Vol. 96. – P. 123–128.
262. *Hofmann J.*, Liebert U.G. Significance of avidity and immunoblot analysis for rubella IgM-positive serum samples in pregnant women // *J. Virol. Methods*. – 2005. – Vol. 130. – P. 66–71.
263. *Honeyman M.* How robust is the evidence for viruses in the introduction of type 1 diabetes? // *Current Opin. Immunol.* – 2005. – Vol. 17. – P. 616–623.

264. *Iannaccone S.T.* Neuromuscular disease and neurorehabilitation // Semin. Neurol. – 1998. – Vol. 18. – P. 19–26.
265. *Ilkow C.S., Willow S.D., Hobman T.C.* Rubella virus capsid protein: a small protein with big functions // Future microbiology. – 2010. – Vol. 5(4). – P. 571–584.
266. *Inder T.E. et al.* Defining the nature of the cerebral abnormalities in the premature infant: a qualitative magnetic resonance imaging study // J. Pediatr. – 2003. – Vol. 143. – P. 171–179.
267. *Inder T.E., Volpe J.J.* Mechanisms of perinatal brain injury // Semin. Neonatol. – 2000. – Vol. 5. – P. 3–16.
268. *Ingalls T.N., Plotkin S.A., Meyer H.M., Parkman P.D.* Rubella: epidemiology, virology and immunology // Am. J. Med. Sci. – 1967. – Vol. 253. – P. 349–373.
269. *Isacsohn M., Nishmi M., Swartz T.A.* Rubella in Jerusalem 2. Clinical and serologic findings in children with congenital rubella in Israel // Am. J. Med. Sci. – 1979. – Vol. 15. – P. 11–17.
270. *Kalter H., Warkany J.* Congenital malformations. Etiologic factors and their role in prevention // N. Engl. J. Med. – 1983. – Vol. 308. – P. 424–431, 491–497.
271. *Katow S.* Rubella virus genome diagnosis during pregnancy and mechanism of congenital rubella // Intervirology. – 1998. – Vol. 41. – P. 163–169.
272. *Katow S.* Surveillance of congenital rubella syndrome in Japan, 1978–2002: effect of revision of the immunization law // Vaccine. – 2004. – Vol. 22. – P. 4084–4091.
273. *Katow S., Minahara H., Fukushima M., Yamaguchi Y.* Molecular epidemiology of rubella by nucleotide sequences of the rubella virus E1 gene in three East Asia countries // J. Infect. Dis. – 1997. – Vol. 176. – P. 602–616.
274. *Kazaura M.R., Lie R.T.* Down's syndrome and prenatal age in Norway // Paediatr. Perinatal. Epidemiol. – 2002. – Vol. 16. – P. 314–319.
275. *Kobayashi Y., Suzuki H., Iinuma K., Tada K., Yamamoto T.Y.* Endothelial alterations of skeletal muscle capillaries in childhood myopathies // Tohoku J. Exp. Med. – 1983. – Vol. 140. – P. 381–389.
276. *Kobayashia H., Stringerb M.D.* Biliary atresia // Sem. Neonatol. – 2003. – Vol. 8. – P. 383–391.
277. *Kono R.* Rubella epidemiology in Japan // Symp. Series Immunobiol. Standart. – Basel: Karger (N. Y.), 1969. – Vol. 11. – P. 37–42.

278. *Kucera J.* Relation between population genetics and population teratology. – In: Med. Genetics. Proc. Symp. at Debrecen –Hatszabolcs. Hungary, 27–29/VII – 76. – Amsterdam, 1977. – 449 p.
279. *Kumar S., Tamura K., Nei M.* MEGA3: Integrated software for molecular evolutionary genetics analysis and sequence alignment // Brief. Bioinform. – 2004. – Vol. 5. – P. 150–163.
280. *Lee J.-Y., Marshall J.A., Bowden D.S.* Characterization of rubella virus replication complexes using antibodies to double-stranded RNA // Virology. – 1994. – Vol. 200. – P. 307–312.
281. *Lee J.-Y., Bowden D.S.* Rubella virus replication and links to teratogenicity // Clin. Microbiol. Rev. – 2000. – Vol. 13. – P. 571–587.
282. *Lelong M., Wattré P.* Interet du serodiagnostic conjoint rougeole rubéole dans les éruptions de l'enfant // Ann. Pédiatr. – 1971. – Vol. 18, № 8–9. – P. 553–555.
283. *Li H., Hu J.Y., Tao L.N., Zhang J.G.* Epidemiology characterization and preventive strategies of CRS // Shanghai J. Prev. Med. – 2005. – Vol. 17. – P. 72–74.
284. *Long Q.J., Mao N.Y., Li C.S. et al.* A survey on rubella antibody level of women at childbearing age in Beijing and Chongqing // Chin. J. Vaccine Immun. – 2007. – Vol. 12. – P. 144–149.
285. *Lyle J.M., Bullitt E., Bienz K., Kirkegaard K.* Visualization and functional analysis of RNA-dependent RNA polymerase lattices // Science. – 2002. – Vol. 296. – P. 2218–2222.
286. *Mace M., Cointe D., Six C. et al.* Diagnostic value of reverse transcription-PCR of amniotic fluid for prenatal diagnosis of congenital rubella infection in pregnant women with confirmed primary rubella infection // J. Clin. Microbiol. – 2004. – Vol. 42. – P. 4818–4820.
287. *Magliano D., Marshall J.A., Bowden D.S. et al.* Rubella virus replication complexes are virus modified lysosomes // Virology. – 1998. – Vol. 240. – P. 57–63.
288. *Malathi J., Therese K.L., Madhavan H.N.* The association of rubella virus in congenital cataract – a hospital-based study in India // J. Clin. Virol. – 2001. – Vol. 23. – P. 25–29.
289. *Malkova E.M., Tereshchenko I.P., Ryabchikova E.I.* Prenatal infections and congenital abnormalities: probable relationship // Croatian Journal of Infection. – 2007. – № 1. – P. 5–10.
290. *Marr L.D., Wang C.Y., Frey T.K.* Expression of the rubella virus nonstructural ORF and demonstration of proteolytic processing // Virology. – 1998. – Vol. 198. – P. 586–592.

291. *Martin R., Marquardt P., O'Shea S. et al.* Virus-specific and autoreactive T cell lines isolated from cerebrospinal fluid of patient with chronic rubella panencephalitis // *J. Neuroimmunol.* – 1989. – Vol. 23. – P. 1–10.
292. *Martinez L.D., Zapata M.T.* Apoptosis induction by the infection with Gilchrist strain of rubella virus // *J. Clin. Virol.* – 2002. – Vol. 25. – P. 309–315.
293. *Mauracher C.A., Mitchell L.A., Tingle A.J.* Selective tolerance to the E1 protein of rubella virus in congenital rubella syndrome // *J. Immunol.* – 1993. – Vol. 151. – P. 2041–2049.
294. *McClean P., Davison S.M.* Neonatal liver failure // *Sem. Neonatol.* – 2003. – Vol. 8. – P. 393–401.
295. *Megyeri K., Berencsi K., Halazonetis T.D.* Involvement of a p53-dependent pathway in rubella virus-induced apoptosis // *Virology.* – 1999. – Vol. 259. – P. 74–84.
296. *Mendelson E., Aboudy Y., Smetana Z. et al.* Laboratory assessment and diagnosis of congenital viral infection: rubella, cytomegalovirus (CMV), varicella-zoster virus (VZV), herpes simplex virus (HSV), parvovirus B19 and human immunodeficiency virus (HIV) // *Reproductive Toxicology.* – 2006. – Vol. 21. – P. 350–382.
297. *Menser M.A., Forrest J.M.* Rubella: high incidence of defects in children considered normal at birth // *Med. J.* – 1974. – Vol. 1. – P. 123–126.
298. *Menser M.A., Forrest J.M., Bransby R.D.* Rubella infection and diabetes mellitus // *Lancet.* – 1978. – Vol. 1. – P. 57–60.
299. *Menser M.A., Reye R.D.K.* The pathology of congenital rubella: a review written by request // *Pathology.* – 1974. – Vol. 6. – P. 215–222.
300. *Migita M., Uchikoba Y., Orimo H. et al.* Genetic diagnosis of Werdnig-Hoffmann disease: a problem for application to prenatal diagnosis // *J. Nippon. Med. Sch.* – 2003. – Vol. 70. – P. 45–48.
301. *Miller E., Tookey P., Morgan-Capner P. et al.* Rubella surveillance to June 1994: third joint report from the PHLS and the National Congenital Rubella Surveillance Programme // *Commun. Dis. Rep. CDR Rev.* – 1994. – Vol. 4. – P. R146–152.
302. *Miller E., Cradock-Watson J.E., Pollock T.M.* Consequences of confirmed maternal rubella at successive stage of pregnancy // *Lancet.* – 1982. – Vol. 2. – P. 781–784.

303. *Miller S., Krijnse-Locker J.* Modification of intracellular membrane structures for virus replication // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2008. – Vol. 6. – P. 363–374.
304. *Modlin J.F., Brandling-Bennett A.D., Witte J.J. et al.* A review of five years' experience with rubella vaccine in the United States // *Pediatrics.* – 1975. – Vol. 55. – P. 20–29.
305. *Mohan K.V., Ghebrehiwet B., Atreya C.D.* The N-terminal conserved domain of rubella virus capsid interacts with the C-terminal region of cellular p32 and overexpression of p32 enhances the viral infectivity // *Virus Res.* – 2002. – Vol. 85. – P. 151–161.
306. *Morissette G., Flamand L.* Herpesviruses and chromosomal integration // *J. Virol.* – 2010. – Vol. 84 (23). – P. 12100–12109.
307. *Morzaria S., Westerberg B.D., Kozak F.K.* Systematic review of the etiology of bilateral sensorineural hearing loss in children // *Int. J. Pediat. Otorhin.* – 2004. – Vol. 68. – P. 1193–1198.
308. *Murphy F.A.* Togavirus morphology and morphogenesis // *Thetogaviruses* / W. Schlesinger (ed.). – Academic Press, Inc., New York, N.Y., 1980. – P. 241–326.
309. *Nakhasi H.L., Ramanujam M., Atreya C.D. et al.* Rubella virus glycoprotein interaction with the endoplasmic reticulum and calnexin // *Arch. Virol.* – 2001. – P. 1–14.
310. *Nedeljkovic J., Jovanovic T., Oker-Blom C.* Maturation of IgG avidity to individual rubella virus structural protein // *J. Clin. Virol.* – 2001. – Vol. 22. – P. 47–54.
311. *Netherton C., Moffat K., Brooks E., Wileman T.* A guide to viral inclusions, membrane rearrangements, factories, and viroplasm produced during virus replication // *Adv. Virus Res.* – 2007. – Vol. 70. – P. 101–182.
312. *Neto E., Rubin R., Schulte J., Giugliani R.* Newborn screening for congenital infectious diseases // *Emer. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 10. – P. 1069–1073.
313. *Novoa R.R., Calderita G., Arranz R. et al.* Virus factories: associations of cell organelles for viral replication and morphogenesis // *Biol. Cell.* – 2005. – Vol. 97. – P. 147–172.
314. *Odland J.O., Sergeeva I.V., Ivaneev M.D. et al.* Seropositivity of cytomegalovirus, parvovirus and rubella in pregnant women and recurrent aborters in Leningrad Country, Russia // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2001. – Vol. 8. – P. 1025–1029.

315. *Oligny L.L.* Human molecular embryogenesis: an overview // *Pediatr. Develop. Pathol.* – 2001. – Vol. 4. – P. 324–343.
316. *Orenstein W.A. et al.* Measles eradication: is it in our future? // *Am. J. Public Health.* – 2000. – Vol. 90. – № 10. – P. 1521–1525.
317. *Ornoy A., Segal S., Nishmi et al.* Fetal and placental pathology in gestational rubella // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1973. – Vol. 116. – P. 949–956.
318. *Oster M.E., Riehle-Colarusso T., Simeone R. M. et al.* Public Health Science Agenda for Congenital Heart Defects: Report From a Centers for Disease Control and Prevention Experts Meeting // *J. Am. Heart. Assoc.* – 2013. – Vol. 2(5). – P.e000256.
319. *O'Shea S., Best J.M., Banatvala J.E., Shepherd W.M.* Development and persistence of class-specific serum and nasopharyngeal antibodies in rubella vaccines // *J. Infect. Dis.* – 1985. – Vol. 151. – P. 89–98.
320. *O'Shea S., Best J.M., Banatvala J.E.* A lymphocyte transformation assay for the diagnosis of congenital rubella // *J. Virol. Methods.* – 1992. – Vol. 37. – P. 139–147.
321. *Packham G.* Mechanisms of cell death and disease: advances in therapeutic intervention // *Apoptosis.* – 2003. – Vol. 8. – P. 307–309.
322. *Palmer-Morales Y., Pacheco-Flores G., Ames-Guevara Y. et al.* Two cases of Werding-Hoffmann disease // *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.* – 2010. – Vol. 48. – P. 317–319.
323. *Papakyriakou P. et al.* Apoptosis and apoptosis related proteins in chronic viral liver disease // *Apoptosis.* – 2002. – Vol. 7. – P. 133–141.
324. *Park S.Y., Kohl S.* Subacutesclerosingpanencephalitis in an identical twin // *Pediatrics.* – 2001 – Vol. 104. – P. 1390–1394.
325. *Parkman P.D., Buescher E.L., Artenstein M.S.* Recovery of rubella virus from army recruits // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1962. – Vol. 111. – P. 225–230.
326. *Paschos K., Allday M.J.* Epigenetic reprogramming of host genes in viral and microbial pathogenesis // *Trends Microbiol.* – 2010. – Vol. 18 (10). – P. 439 – 447.
327. *Pavone P., Velardita M., Trigilia T. et al.* Neonatal muscular spinal atrophy: a case report // *Pediatr. Med. Chir.* – 2004. – Vol. 26. – P. 139–141.
328. *Pearn J.H., Wilson J.* Acute Werdnig-Hoffmann disease // *Arch. Dis. Child.* – 1973. – Vol. 48. – P. 425–430.

329. *Pehlivan E., Karaoglu L., Ozen M.* Rubella seroprevalence in an unvaccinated pregnant population in Malatya, Turkey // *Public Health.* – 2007. – Vol. 121. – P. 462–468.
330. *Pickering L., Baker C., Long S., McMillan S., eds.* Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, Rubella. – 2006. – P. 574–579.
331. *Phelan P., Cambell P.* Pulmonary complication of rubella embryopathy // *J. Pediatr.* – 1969. – Vol. 75. – P. 202–212.
332. *Plotkin S.A.* Rubella eradication // *Vaccine.* – 2001. – Vol. 19. – P. 3311–3319.
333. *Plotkin S.A., Vaheri A.* Human fibroblasts infected with rubella virus produce a growth inhibitor // *Science.* – 1967. – Vol. 156. – P. 659–661.
334. *Plotkin S., Reef S.* Rubella vaccines // *Vaccines*, 5th edition, ed. S.A. Plotkin, W. A. Orenstein, P.A. Offit. – Saunders: 2008. – P. 737–772.
335. *Poets C., Heyer R., von der Hardt H., Walter G.F.* Acute respiratory insufficiency as the initial clinical manifestation of spinal muscular atrophy // *Monatsschr. Kinderheilkd.* – 1990. – Vol. 138. – P. 157–159.
336. *Pugachev K.V., Frey T.K.* Rubella virus induces apoptosis in culture cells // *Virology.* – 1998. – Vol. 250. – P. 359–370.
337. *Pustowoit B., Liebert U.G.* Predictive value of serological tests in rubella virus infection during pregnancy // *Intervirol.* – 1998. – Vol. 41. – P. 170–177.
338. *Quentin C.D., Reiber H.* Fuchs heretochromiccyclitis: rubella virus antibodies and genome in aqueous humor // *Am. J. Ophtalm.* – 2004. – Vol. 138. – P. 46–54.
339. *Queißer-Luft A., Stolz G., Wiesel A., Schlaefel K.J.* Spranger malformations in newborn: results based on 30940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990–1998) // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2002. – Vol. 266. – P. 163–167.
340. *Rasmussen S.A., Galuska D.A.* Prepregnancy obesity and birth defects: what's next? // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 91 (6). – P. 1539–1540.
341. *Razvi E.S., Welsh R.M.* Apoptosis in viral infections // *Adv. Virus. Res.* – 1995. – Vol. 45. – P. 1–60.
342. *Rawls W.E., Desmyter J., Melnik J.L.* Virus carried cells and virus free cells in fetal rubella // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1968. – Vol. 129. – P. 477–483.

-
343. *Rawlinson W., Hall B., Jones C. et al.* Viruses and other infections in stillbirth: what is the evidence and what should we be doing // *Pathology*. – 2008. – Vol. 40(2). – P.149–160.
344. *Reed J.C.* Mechanisms of apoptosis // *Am. J. Pathol.* – 2000. – Vol.157. – P. 1415–1430.
345. *Reef S.E., Plotkin S., Cordero J.F. et al.* Preparing for elimination of congenital rubella syndrome (CRS): Summary of a workshop on CRS elimination in the United States // *Clin. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 31. – P. 85–95.
346. *Reef S.E., Frey T.K., Theall K. et al.* The changing epidemiology of rubella in the 1990s, on the verge of elimination and new challenges for control and prevention // *JAMA*. – 2002. – Vol. 287. – P.464–472.
347. *Reef S. E., Redd S. B., Abernathy E. et al.* The epidemiological profile of rubella and congenital rubella syndrome in the United States, 1998-2004: the evidence for absence of endemic transmission // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 43 (Suppl. 3). – S126–S132.
348. *Risco C., Carrascosa J.L., Frey T.K.* Structural maturation of rubella virus in the Golgi complex // *Virology*. – 2003. – Vol. 312. – P. 261–269.
349. *Rittler M., Lopez–Camelo J., Castilla E.E.* Monitoring congenital rubella embryopathy // *Birth Defects Rev. (Part A): Clin. Mol. Teratol.* – 2004. – Vol. 70. – P. 939–943.
350. *Robert–Koch–Institut.* Bekaämpfung der Masern und konnatalen Röteln: WHO-Strategie in der europäischen Region und aktueller Stand in Deutschland // *Epidem. Bull.* – 2004. – Vol. 10. – P. 79–84.
351. *Rosenberg H.S., Oppenheimer E.H., Esterly J.R.* Congenital rubella syndrome: the late effect and their relation to early lesions // *Perspect. Pediatr. Pathol.* – 1981. – Vol. 6. – P. 183–202.
352. *Roulston A., Marcellus R.C., Branton P.E.* Viruses and apoptosis // *Annu. Rev. Microbiol.* – 1999. – Vol. 53. – P. 577–628.
353. *Ruokonen P.C., Metzner S., Ücer A. et al.* Intraocular antibody synthesis against rubella virus and other microorganisms in Fuchs' heterochromic cyclitis // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 248. – P.565–571.
354. *Salonen A., Ahola T., Kääriäinen L.* Viral RNA replication in association with cellular membranes // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2005. – Vol. 285. – P. 139–173.

355. *Sandri C., Di Lisi R., Picard A. et al.* Heart morphogenesis is not affected by overexpression of the Sh3bgr gene mapping to the Down syndrome critical region // *Hum. Genet.* – 2004. – Vol. 114. – P. 517–519.
356. *Santis D.M., Cavaliere A.F., Straface G., Caruso A.* Rubella infection in pregnancy // *Reproductive Toxicology.* – 2006. – Vol. 21. – P. 390–398.
357. *Seidl R. et al.* Evidence for apoptosis in the fetal Down syndrome brain // *J. Child. Neurol.* – 2001. – Vol. 6. – P. 438–442.
358. *Semerikov V.V., Lavrentyeva I.N., Popov V.F. et al.* Rubella in the Russian Federation: epidemiological features and control measures to prevent the congenital rubella syndrome // *Epidemiol. Infect.* – 2000. – Vol. 38. – P. 1780–1783.
359. *Sever J.L., Tzan N.R., Shekarchi I.C., Madden D.L.* Rapid latex agglutination test for rubella antibody // *J. Clin. Microbiol.* – 1983. – Vol. 17, N 1. – P. 52–54.
360. *Siegel M.* Congenital malformation following chicken pox, measles, mumps, and hepatitis. Result of a cohort study // *JAMA.* – 1973. – Vol. 226. – P. 1521–1524.
361. *Schelonka R.L., Infante A.J.* Neonatal immunology // *Semin. Perinatol.* – 1998. – Vol. 22. – P. 2–14.
362. *Slater P.E., Ben-Zvi T., Fogel A. et al.* Absence of an association between rubella vaccination and arthritis in underimmune postpartum women // *Vaccine.* – 1995. – Vol. 13. – P. 1529–1532.
363. *Schatzmayr H.G.* Aspects of rubella infection in Brazil // *Rev. Infect. Dis.* – 1985. – Vol. 7. – P. 1.
364. *Schumacher G.-H.* Teratology in cultural documents and today // *Annals Anatomy.* – 2004. – Vol. 186. – P. 539–546.
365. *Smith C.A., Petty R.E., Tingle A.J.* Rubella virus and arthritis // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* – 1987. – Vol. 13. – P. 265–274.
366. *Smith-Bindman R. et al.* Prenatal screening for Down syndrome in England and Wales and population-based birth outcomes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 189. – P. 980–985.
367. *Spika J.S., Wassilak S., Pedody R. et al.* Measles and rubella in the World Health Organization European Region: diversity creates challenges // *J. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 157 (Suppl. 1). – P. S191–197.
368. *Stoller A., Collman R.D.* Viral aetiology for Down's syndrome (mongolism) // *Nature.* – 1965. – Vol. 208. – P. 903–904.

369. *Swinyard C.A.* Concepts of multiple congenital contractures (arthrogryposis) in man and animals // *Teratology*. – 1982. – Vol. 25. – P. 247–248.
370. *Tizzano E.*, Baiget M. Molecular basis of spinal muscular atrophy: the SMN gene // *Neurologia*. – 2000. – Vol. 15. – P. 393–400.
371. *Thomas H.I.*, Morgan-Capner P., Cradock-Watson J.E. et al. Slow maturation of IgG avidity and persistence of specific IgM in congenital rubella: implication for diagnosis and immunopathology // *J. Med. Virol.* – 1993. – Vol. 41. – P. 196–200.
372. *Tipples G.A.*, Hamkar R., Mohktari-Azad T. et al. Evaluation of rubella IgM enzyme immunoassays // *J. Clin. Virol.* – 2004. – Vol. 30. – P. 233–238.
373. *Tomasson H.O.*, Ogmundsdottir H.M. Rubella in Iceland // *Acta Path. Microbiol. Scand.* – 1975. – Vol. 83, N 3. – P. 275–284.
374. *Tondury G.*, Smith D.W. Fetal rubella pathology // *J. Pediatr.* – 1966. – Vol. 68. – P. 867–879.
375. *Tooke P.* Congenital rubella: down but not out // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360. – P. 803.
376. *Tooke P.* Rubella in England, Scotland and Wales // *Euro. Surveill.* – 2004. – Vol. 9. – P. 21–23.
377. *Tubbs H.* Acute childhood exanthemata // *Medicine*. – 2005. – Vol. 33. – P. 135–139.
378. *Tseng H.-F.*, Chang C.-K., Tan H.-F. et al. Seroepidemiology study of rubella antibodies among pregnant women from seven Asian countries: evaluation of the rubella vaccination program in Taiwan // *Vaccine*. – 2006. – Vol. 24. – P. 5772–5777.
379. *Tzeng W.-P.*, Frey T.K. Rubella virus capsid protein modulation of viral genomic and subgenomic RNA synthesis // *Virology*. – 2005. – Vol. 337. – P. 327–334.
380. *Tzeng W.-P.*, Frey T.K. C-E1 fusion protein synthesized by rubella virus DI RNAs maintained during serial passage // *Virology*. – 2006. – Vol. 356. – P. 198–207.
381. *Ueda K.*, Tokugawa K., Nishida Y., Kimura M. Incidence of congenital rubella syndrome in Japan (1965–1985): A nationwide survey of the number of deaf children with history of maternal rubella attending special schools for the deaf in Japan // *Am. J. Epidemiol.* – 1986. – Vol. 124. – P. 805–815.

382. *Utz P.J., Anderson P.* Life and death decisions: regulation of apoptosis by proteolysis of signaling molecules // *Cell Death Differ.* – 2000. – Vol. 7. – P. 589–602.
383. *Vauloup-Fellous C., Hußschen J.M., Abernathy E.S. et al.* Phylogenetic analysis of rubella viruses involved in congenital rubella infections in France between 1995 and 2009 // *J. Clin. Microbiology.* – 2010. – Vol. 48. – № 7. – P. 2530–2535.
384. *Van der Veyver I.B. et al.* Detection of ultraterine viral infection using the polymerase chain reaction // *Mol. Genet. Metab.* – 1998. – Vol. 63. – P. 85–95.
385. *Vaux D.L., Korsmeyer S.L.* Cell death in development // *Cell.* – 1999. – Vol. 96. – P. 245–254.
386. *Vesikari T.* Antibody response in rubella reinfection // *Scand. J. Infect. Dis.* – 1972. – Vol. 4. – P. 11–16.
387. *Vijayalakshmi P., Muthukkaruppan V.R., Rajasundari A. et al.* Evaluation of a commercial rubella IgM assay for use on oral fluid samples for diagnosis and surveillance of congenital rubella syndrome and postnatal rubella // *J. Clin. Virol.* – 2006. – Vol. 37. – P. 265–268.
388. *Webster W.S.* Teratogen update: congenital rubella // *Teratology.* – 1998. – Vol. 58. – P. 13–23.
389. *Weiss G., Goodnough L.T.* Anemia of chronic disease // *New. Eng. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – № 10. – P. 1011–1023.
390. *Werdnig G.* Zwei frühinfantile hereditäre Fälle von progressive Muskeletrophie unter dem Bilde der Dystrophie aber auf neurotischer Grundlage // *Arch. Psychiat.* – 1891. – Vol. 22. – P. 437.
391. *Wirth B.* An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (SMN1) in autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA) // *Hum. Mutat.* – 2000. – Vol. 15. – P. 228–237.
392. *World Health Organization.* The management of fever in young children with acute respiratory infections in developing countries. 1993.
393. *World Health Organization.* Guidelines for surveillance of congenital rubella syndrome and rubella. Field test version. Geneva: WHO; 1999. WHO.V&B.99.22.
394. *World Health Organization.* Surveillance guidelines for measles and congenital rubella infection in the WHO European Region. Copenhagen: World Health Organization; 2003.

395. *World Health Organization. European Regional Office, Eliminating measles and rubella and preventing congenital rubella infection: WHO European Region strategic plan 2005–2010, 2005, WHO Regional Office for Europe, Copenhagen.*
396. *World Health Organization. Update of standard nomenclature for wild-type rubella viruses // Wkly. Epidemiol. Rec. – 2007. – Vol. 82. – P. 216–222.*
397. *Yao J., Yang D., Chong P. et al. Proteolytic processing of rubella virus nonstructural proteins // Virology. – 1998. – Vol. 246. – P. 74–82.*
398. *Yeung S., Davies E.G. Infection in the fetus and neonate // Medicine. – 2005. – Vol. 33. – P. 91–97.*
399. *Yoon P.W. et al. Advanced maternal age and the risk of Down syndrome characterized by meiotic stage of the chromosomal error: a population-based study // Am. J. Hum. Genet. – 1996. – Vol. 58. – P. 628–633.*
400. *Zheng D.P., Frey T.K., Icenogle J. et al. Global distribution of rubella virus genotypes // Emerg. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 9. – N 12. – P. 1523–1530.*
401. *Zhu Z., Abernathy E., Cui A. et al. Rubella virus genotypes in the people's republic of China between 1979 and 2007: a shift in endemic viruses during the 2001 rubella epidemic // J. Clin. Microbiol. – 2010. – Vol. 48. – №. 5 – P. 1775–1781.*

ПРИЛОЖЕНИЕ

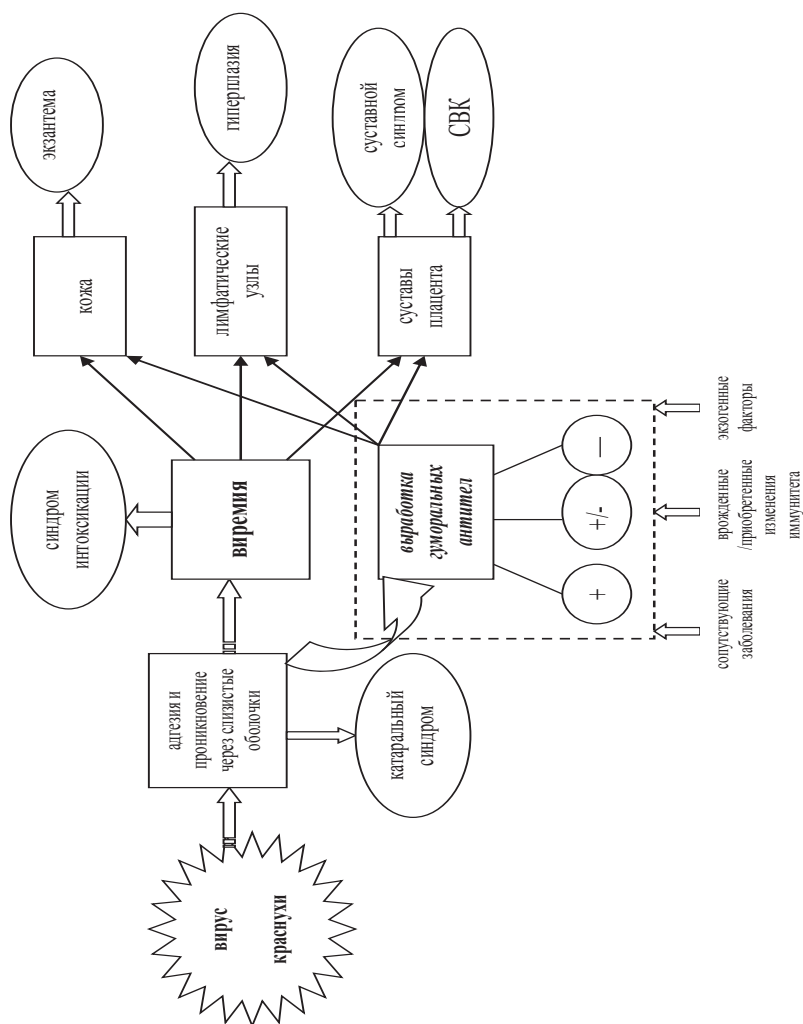


СХЕМА ПАТОГЕНЕЗА ПРИОБРЕТЕННОЙ КРАСНУХИ

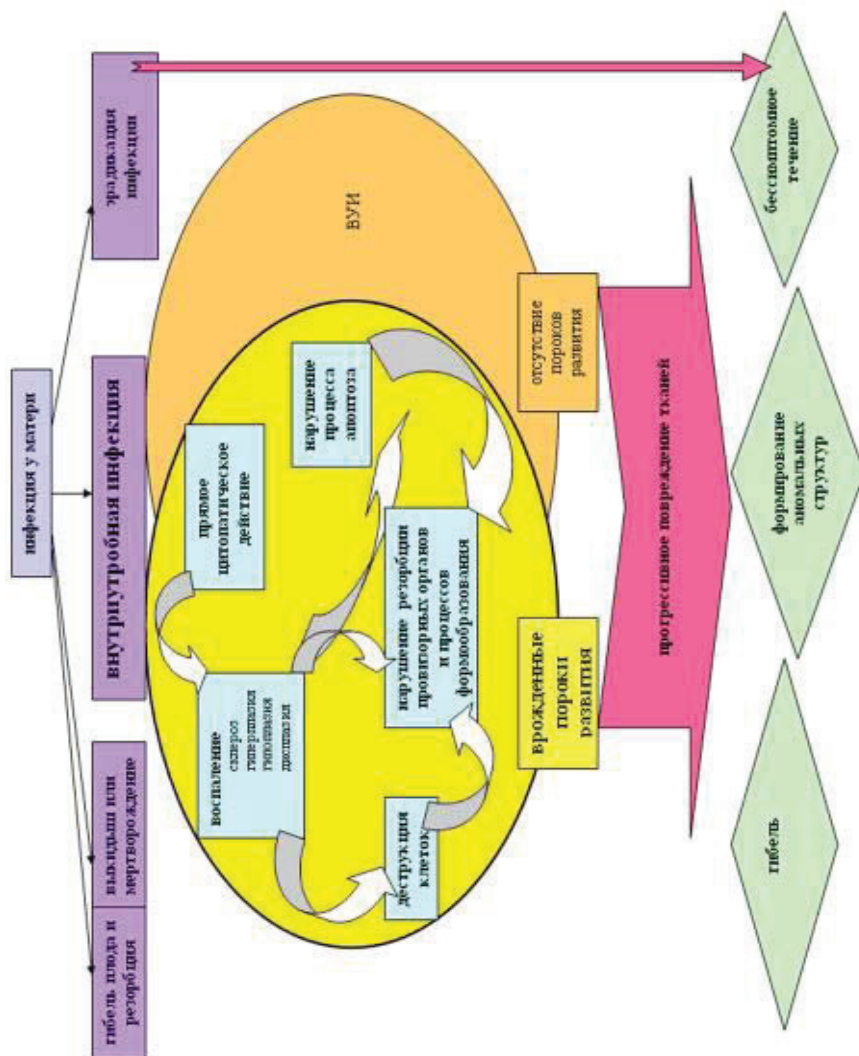


СХЕМА ПАТОГЕНЕЗА ВРОЖДЕННОЙ КРАСНУХИ

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ПРЕДИСЛОВИЕ	5
ГЛАВА 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КРАСНУХИ.....	6
ГЛАВА 2. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ВИРУСА КРАСНУХИ.....	37
ГЛАВА 3. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА КРАСНУХИ.....	46
3.1. Основные принципы лабораторной диагностики краснухи... 46	46
3.1.1. Гематологические показатели	47
3.1.2. Комплекс современных методов диагностики.....	50
3.1.2.1. Серологическая диагностика	51
3.1.2.2. Молекулярно-биологическая и вирусологическая диагностика.....	56
3.2. Преимущества использования комплекса лабораторных методов при диагностике краснухи	61
3.3. Комплексная диагностика краснухи	69
3.3.1. Особенности специфического иммунного ответа у больных краснухой в периоде разгара и в катамнезе заболевания.....	70
3.3.2. Результаты серологического и молекулярно-биологи- ческого исследования у больных типичной формой краснухи.....	76
3.3.3. Результаты комплексной диагностики краснухи в условиях специализированного стационара.....	78
3.3.3.1. Результаты диагностики краснухи в инфекционном отделении.....	78
3.3.3.2. Значение используемого клинического материала для верификации краснухи.....	80
3.3.4. Результаты обследования контактных детей	82
ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИОБРЕТЕННОЙ КРАСНУХИ.....	85
4.1. Классификация.....	85
4.2. Клиническое течение.....	87
4.2.1. Клиника и показатели специфического иммунного ответа у больных типичной и атипичной формами краснухи в очагах краснухи.....	103

4.2.2. Клиническая характеристика больных краснухой в зависимости от места нахождения на лечении	113
4.3. Заболеваемость острыми респираторными инфекциями детей, перенесших типичную и атипичные формы краснухи	122
4.4. Корреляционная зависимость клинических и лабораторных показателей у больных типичной формой краснухи	123
4.5. Сравнение показателей специфического иммунного ответа у больных краснухой, проживающих в городской и сельской местностях	125
4.6. Осложнения краснухи	129
4.6.1. Поражение суставов	129
4.6.2. Тромбоцитопеническая пурпура	131
4.6.3. Поражение центральной нервной системы	131
4.6.4. Другие осложнения краснухи	136
4.7. Дифференциальный диагноз	137
4.8. Патологическая анатомия и патогенез краснухи	143
4.9. Лечение краснухи	147
4.10. Профилактика краснухи	151
ГЛАВА 5. ВРОЖДЕННАЯ КРАСНУХА	158
5.1. Эпидемиология синдрома врожденной краснухи	160
5.2. Клинические проявления врожденной краснухи	161
5.3. Патологическая анатомия и патогенез врожденной краснухи	171
5.4. Пороки развития при врожденной краснухе и сочетанном внутриутробном инфицировании	174
5.4.1. Клиническая и молекулярно-биологическая характеристика внутриутробных инфекций у детей при изолированных пороках развития	181
5.4.2. Врожденные пороки сердца при сочетанном внутриутробном инфицировании	188
5.4.3. Поражение нервной системы и внутриутробные вирусные инфекции	191
5.4.4. Значение врожденных вирусных инфекций в формировании демиелинизирующих нейропатий	193
5.4.5. Пороки развития опорно-двигательного аппарата при врожденных инфекциях	209
5.4.6. Течение заболевания и структурные изменения в аномально развитых органах при пороках желудочно-кишечного тракта	210
5.4.6.1. Пороки развития передней брюшной стенки	215
5.4.7. Клинические особенности течения заболевания при верифицированной врожденной краснухе	220

5.4.8. Клинико-морфологическая характеристика секционного материала.....	224
5.5. Клинико-морфологические особенности и данные молекулярно-биологического исследования при множественных врожденных аномалиях развития.....	226
5.6. Течение врожденной краснухи у детей с синдромом Дауна.....	237
5.7. Структурные изменения вилочковой железы при врожденной краснухе у детей с пороками развития и хромосомной патологией.....	253
5.8. Диагностика врожденной краснухи	256
5.8.1. Гематологические показатели... ..	258
5.8.2. Общий анализ мочи.....	262
5.8.3. Комплексная молекулярно-биологическая и серологическая диагностика врожденной краснухи	262
5.9. Лечение врожденной краснухи.....	273
5.10. Молекулярные основы тератогенеза при СВК и сочетанном внутриутробном инфицировании.....	274
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	289
ЛИТЕРАТУРА.....	294
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	326

Научное издание

**Елена Михайловна Малкова
Альбина Петровна Помогаева
Ирина Петровна Терещенко
Зинаида Александровна Хохлова**

**Краснуха:
современное состояние проблемы**

Издательство СибГМУ
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107
тел. 8(3822) 51–41–53
E-mail: otd.redaktor@ssmu.ru

Редактор Харитоновна Е.М.
Корректор Зеленская И.А.
Технический редактор Коломийцева О.В.

Дизайн обложки Л.Д. Кривцовой

Подписано в печать 05.12.2018 г.
Формат 60х84 $\frac{1}{6}$. Бумага офсетная.
Печать цифровая. Гарнитура «Times». Усл.печ. л. 20,31. Усл. авт. л. 15
Тираж 500 экз. Заказ №

Отпечатано в Издательстве СибГМУ
634050, Томск, ул. Московский тракт, 2
E-mail: lab.poligrafii@ssmu.ru