

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

Ю.А. Ермолаева, С.В. Самарина, Е.В. Саган,
Т. В. Згерская, Ю.Г. Самойлова

ВРОЖДЕННЫЕ ИНФЕКЦИИ

Учебное пособие

Томск
Издательство СибГМУ
2024

УДК 616.9-056.7(075.8)
ББК 55.14я73+53.26я73
В 822

Авторы:

Ю.А. Ермолаева, С.В. Самарина, Е.В. Саган,
Т. В. Згерская, Ю.Г. Самойлова

В 822 **Врожденные инфекции:** учебное пособие / Ю. А. Ермолаева, С. В. Самарина, Е. В. Саган, Т. В. Згерская, Ю. Г. Самойлова. – Томск: Изд-во СибГМУ, 2024 – 195 с.

Рецензенты:

В.А. Желев – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск.

Е.И. Краснова – д-р мед. наук, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск.

Представлены основные современные сведения по врожденным инфекциям, встречающимся в практике врача педиатра, инфекциониста, неонатолога и оказывающим влияние на беременность, плод и новорожденного ребенка. Особое внимание уделено вопросам эпидемиологии, иммунопатогенеза, клинической картины и лабораторной диагностики, также основным принципам комплексной терапии, профилактики и реабилитации детей с врожденными инфекциями. Обобщены основные сведения по клинической картине, диагностике и лечению рекомендательного характера, определяющих тактику врача с учетом диспансерного наблюдения в декретированные сроки. Авторами сделан акцент на клинические случаи различных нозологических форм врожденной инфекции, с полным клинико-лабораторным спектром обследования и тактикой ведения этих пациентов. Для самоконтроля даны тестовые задания и ситуационные задачи, решение, которых предполагается на практических занятиях.

Материал, представленный в пособии, будет полезен врачам разных специальностей, врачам-ординаторам, аспирантам и студентам старших курсов медицинских университетов в качестве дополнительной литературы по курсу инфекционных болезней.

УДК 616.9-056.7(075.8)
ББК 55.14я73+53.26я73

Утверждено и рекомендовано к печати Учебно-методической комиссией педиатрического факультета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол № 9 от 29.12.2023 г.).

© Ю.А Ермолаева, С.В. Самарина, Е. В. Саган,
Т. В. Згерская, Ю.Г. Самойлова 2024
© Макет издательства СибГМУ, 2024

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	7
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВРОЖДЕННЫХ ИНФЕКЦИЙ	8
Общие вопросы клиники врожденных инфекций	13
<i>Клинические случаи врожденной инфекции</i>	14
ЧАСТНАЯ ПАТОЛОГИЯ ВРОЖДЕННЫХ ИНФЕКЦИЙ.....	20
Врожденная энтеровирусная инфекция	20
Врожденный грипп	27
Врожденная аденовирусная инфекция.....	28
Врожденная инфекция, вызванная парвовирусом В19V	29
<i>Клинический случай врожденной парвовирусной инфекции</i>	34
Врожденная ВИЧ-инфекция	36
<i>Клинический случай врожденной ВИЧ-инфекции</i>	50
Врожденная инфекция, вызванная вирусами простого герпеса 1 и 2 типа .	56
<i>Клинический случай врожденной герпетической инфекции</i>	63
Врожденная ветряная оспа	66
<i>Клинический случай врожденной ветряной оспы у ребенка в возрасте шести дней</i>	79
Врожденная цитомегаловирусная инфекция	81
<i>Клинический случай врожденной цитомегаловирусной инфекции (собственное наблюдение)</i>	88
Врожденная микоплазменная инфекция.....	91
Врожденная хламидийная инфекция	99
Врожденная краснуха	105
Неонатальный гепатит	111
Врожденный гепатит В	124
Врожденный гепатит С	133
Врожденный токсоплазмоз	140
Врожденный сифилис	146
<i>Клинические случаи врожденного сифилиса</i>	166

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	173
ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ И СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ	175
ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ.....	181
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	182
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	194

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

HbcAg	– сердцевинный «коровый» антиген вируса гепатита В
HbeAg	– антиген «инфекционности» вируса гепатита В
HbsAg	– поверхностный антиген вируса гепатита В
HBV	– вирус гепатита В
HSV	– вирус простого герпеса 1-го типа
HSV	– вирус простого герпеса 2-го типа
TORCH	– ТО - токсоплазмоз (Toxoplasmosis); R - краснуха (Rubella); С - цитомегаловирусная инфекция (Cytomegalovirus); Н - герпетическая инфекция (Herpes simplex virus)
АРВТ	– антиретровирусная терапия
АГ	– антиген
АД	– артериальное давление
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
АТ	– антитела
ВИ	– врожденная (ные) инфекция (ции)
ВИЧ-инфекция	– инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека
ВН	– вирусная нагрузка
ВПГ	– вирус простого герпеса
ВПР	– врожденный порок сердца
ВПС	– врожденный порок сердца
ВТ	– врожденный токсоплазмоз
ВУИ	– внутриутробные инфекции
ДМПП	– дефект межпредсердной перегородки
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ИГХ	– иммуногистохимическое исследование
ИРИ	– иммунорегуляторный индекс
ИФА	– иммуноферментный анализ
ИХЛА	– иммунохемилюминесцентный анализ
КТ	– компьютерная томография
ЛТ	– латентный токсоплазмоз
МКБ	– Международная классификация болезней X пересмотра
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НСГ	– нейросонография

ОРВИ	– острое респираторное заболевание
ОТ	– острый токсоплазмоз
ПБТ	– простые быстрые тесты
ПМР	– передача матери плоду
ПСПЭ	– подострый склерозирующий панэнцефалит
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РНК	– рибонуклеиновая кислота
РПГА	– реакция пассивной гемагглютинации
РСВ	– респираторно-синцитиальная инфекция
РСК	– реакция связывания комплемента
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
СПИД	– синдром приобретённого иммунного дефицита
СТ	– септический токсоплазмоз
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФНО- альфа	– фактор некроза опухоли-альфа.
ХТ	– хронический токсоплазмоз
ФПН	– фетоплацентарная недостаточность
ХГВС	– хронический вирусный гепатит С
ХИ	– хламидийная инфекция
ЦМВ	– цитомегаловирус
ЦМВИ	– цитомегаловирусная инфекция
ЦНС	– центральная нервная система
ЦНС	– центральная нервная система
ЭНМГ	– электронейромиография
ЭЭГ	– электроэнцефалография

ВВЕДЕНИЕ

Инфекционные заболевания во время беременности представляют опасность не только для матери, но и для ребенка, который может родиться с признаками текущего или завершенного инфекционного процесса, а также с пороками развития. Заболевания, при которых заражение плода возбудителями инфекций произошло до отделения пуповины, целесообразно называть «врожденными инфекциями», а не внутриутробными.

Врожденные инфекции (ВИ) – группа инфекций, которые передаются в течение беременности или во время родов и приводят к развитию различных последствий для плода и новорожденного: выкидышу, мертворождению, преждевременным родам, аномалиям, порокам и вызывают инфекционный процесс в различных органах, манифестирующий в перинатальном или постнатальном периодах.

Внутриутробная инфекция (ВУИ) – инфекция, приобретенная или проявившаяся в период пребывания плода в полости матки. Заражение плода вне полости матки и развитие патологического процесса есть врожденное инфекционное заболевание (заражение произошло до отделения пуповины).

Известна роль врожденных инфекций как основной причины невынашивания беременности и мертворождения. Тератогенное действие инфекций более распространено, чем влияние токсических веществ. Особая роль в тератогенезе принадлежит вирусным инфекциям. Рост частоты ВИ у новорожденных детей связан с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией у женщин репродуктивного возраста. В то же время расширяется спектр изучаемых возбудителей, возрастает их верификация вследствие появления новых, более информативных методов диагностики. Это меняет качество диагностики ВИ и расширяет возможности в изучении инфекционной патологии неонатального периода. Инфекционные заболевания во время беременности приводят к рождению ребенка с признаками текущего или завершенного инфекционного процесса, а также к аномалиям развития.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВРОЖДЕННЫХ ИНФЕКЦИЙ

Частота пороков развития в общей структуре врожденной патологии колеблется в пределах от 21 до 41 %, а показатели младенческой смертности при врожденных аномалиях развития в России составляют не менее 405,7 на 100 000 родившихся [1]. Частота врожденных пороков развития (ВПР), по данным Комитета экспертов ВОЗ, колеблется в разных странах от 0,27 до 7,5 % (в среднем около 2–3 %) всех новорожденных. В то же время у 15–25 % умерших в перинатальном периоде жизни и у 70–80 % спонтанных абортусов находят пороки развития, причем у 20 % детей ВПР множественные. В структуре перинатальной смертности ВПР занимают второе-третье место [2]. Показатель детской смертности, по данным разных авторов, от врожденных пороков развития (ВПР) колеблется от 20,9 до 46 % [3–5]. Существующая система мониторинга ВПР учитывает лишь синдромную структуру перинатальной патологии и не предусматривает расшифровку ее этиологии. Необходимо дальнейшее изучение частоты, структуры, этиологии, патогенеза и клинических проявлений ВПР. Они способствуют развитию 1/3 летальных случаев у детей первого года жизни [6, 7]. Связь аномалий развития с воздействием инфекционных факторов известна. Есть данные, свидетельствующие о непосредственном влиянии вирусов на хромосомный аппарат клеток. Их мутагенное действие может привести к формированию хромосомной патологии. Различные возбудители инфекционных заболеваний у новорожденных, как правило, вызывают сходную клиническую симптоматику и патогенетические синдромы. Недооценка инфекционной природы заболеваний, как ведущей причины патологии, исключает возможность реализации самого эффективного этиотропного принципа лечения. Возбудителями ВИ являются различные вирусы, бактерии, простейшие, грибы и риккетсии. Известно более 50 инфекционных агентов. Для обозначения ВИ используется термин «TORCH-синдром», включающий первые буквы латинских названий ВИ, которые чаще всего верифицируются. «Т» обозначает токсоплазмоз (Toxoplasmosis), «R» – краснуху (Rubella), «С» – цитомегалию (Cytomegalia), «Н» – герпес (Herpes) и «Other» – другие инфекции. В группу ВИ так же входят: энтеровирусы (Enterovirus), парвовирус В19 (Parvovirus B 19), хламидии (Chlamydia), ВИЧ (HIV), микоплазмы (Mycoplasma), возбудитель сифилиса

(*Treponema pallidum*), листерия (*Listeria*), кандиды (*Candida*), боррелия бургдорфери (*B. burgdorferi*), и др. К факторам риска развития ВИ относят: хронические очаги инфекции в организме беременной (воспалительные заболевания органов малого таза, инфекции мочеполовых органов); возникновение первичной инфекции у женщины во время беременности или родов; сопутствующие заболевания беременной, сопровождающиеся изменением иммунитета местного и общего (аутоиммунные заболевания и заболевания крови). Имеют место нарушения плацентарного барьера и угроза прерывания беременности; отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (выкидыши, мертворождения); социально-бытовые факторы и вредные привычки. Инфицирование может произойти во время нахождения плода в утробе матери. Это внутриутробные инфекции – ВУИ. Инфекции, приобретенные при прохождении плода через родовые пути – интранатальные инфекции. При ВУИ передача инфекции от матери к плоду может произойти следующими путями: трансплацентарным – через плаценту; через цервикальный канал и оболочки плодного яйца – восходящий; через маточные трубы – нисходящий; через миометрий и децидуальную оболочку – трансмуральный. Доказана возможность интеграции вирусов в хромосомы половых клеток с последующей их передачей от родителей плоду. Формирование различных органов и тканей у плода происходит в определенные сроки беременности, поэтому особенности клинической манифестации ВИ связаны с различными сроками инфицирования.

Этапы внутриутробной патологии:

гамеопатия – патология, связанная с изменениями в половых клетках еще до оплодотворения. При интеграции вирусов в геном половых клеток существует возможность их реактивации на различных сроках беременности постнатально;

бластопатия – повреждение зиготы в первые 7 дней после оплодотворения. Развитие инфекции на этих сроках обычно приводит к самопроизвольному выкидышу;

эмбриопатии – инфицирование зародыша от момента прикрепления к стенке матки до формирования плаценты (с 8 до 75-х суток), что приводит к развитию различных пороков и выкидышу;

фетопатии ранние – при инфицировании плода с 76 до 180 дня характеризуются фиброзно-склеротической деформацией органов и развитием «ложных» пороков, которые обычно сочетаются с воспалением и нередко заканчиваются преждевременными родами;

- фетопатии поздние – при инфицировании плода с 180 суток и позднее.

ВИ манифестирует в различные периоды после рождения ребенка или имеет латентное течение. Путь передачи к плоду преобладает у каждого возбудителя, что отражается на особенностях клинической картины заболевания. Инфицируют плод исключительно трансплацентарно возбудители токсоплазмоза и краснухи; возможен трансплацентарный путь инфицирования парвовирусом В19, ЦМВ; интранатальный путь характерен для ВПГ2, энтеровирусов; преимущественно восходящим путем срабатывает возбудитель сифилиса и т.д. Знание путей передачи инфекции лежит в основе профилактики и мониторинга ВИ.

Подозрение на ВИ у ребенка обусловлено совокупностью следующих анамнестических и клинических данных: развитие симптомов после родов или в течение первых недель–месяцев; сочетание инфекционного процесса и пороков развития органов и тканей; наличие одновременного поражения органов и систем; перенесенная инфекция во время беременности и родов у матери; длительный безводный период; плацентит. Сроки внутриутробного инфицирования, этиология заболевания и патогенез ВИ взаимосвязаны. Развитие инфекционного процесса на ранних сроках беременности влечет, как правило, самые неблагоприятные исходы. Это обусловлено прямым цитотоксическим действием возбудителя, которое приводит к гибели клеток и /или нарушению их функционирования. Возбудители также опосредовано нарушают микроциркуляцию, вызывая ишемию и гипоксию органов и тканей. Плацентит, эндометрит, патология плодных оболочек вызывают гипоксию. Некоторые возбудители вызывают хромосомные и генные мутации, оказывают тератогенное воздействие на плод. Склероз, отложение кальция, атрофия и деформация органов обычно возникают во время антенатального течения инфекционного процесса. Вирусемия и бактериемия при течении пренатального инфекционного процесса оказывают непосредственное воздействие на плод после адсорбции возбудителей на эпителии плодных оболочек и контаминации околоплодных вод. В организме беременной женщины происходит одновременно сложный комплекс патологических изменений, исходом которых является гипоксия. Она инициирует реакции, приводящие к появлению факторов, негативно воздействующих на клетку. Вирусы, белки и продукты окисления вызывают апоптоз поврежденной клетки, что повреждает структуры эмбриона. Изменения на уровне тканей исклю-

чают возможность полноценного функционирования органа в постнатальном периоде. Таким образом, инфекции оказывают опосредованное действие на формирование аномалий развития. Морфологические нарушения развития плода выражаются в таких процессах, как задержка роста, формирование гипоплазии или гиперплазии отдельных тканей, органов и систем. Пренатальное воспаление вызывает дисрегуляцию соединительной ткани. Следствием будут ВПР. Пластичность системы мать-плацента-плод оставляет вероятность течения ВУИ без развития аномалии. Наличие инфекционных патогенов в тканях способствует их прогрессивной альтерации. Исходом данных процессов может быть течение врожденной инфекции, гибель новорожденного ребенка, а также формирование аномальных структур уже в постнатальном периоде [8–10].

Диагностика ВИ основана на этапах обследования беременной, плода, новорожденного и его родителей. Она включает этиологические, лучевые (ультразвуковые исследования, магнитно-резонансную томографию, компьютерную томографию, доплерографию) методы. Обследование и диагностика у беременной патологии определяют риск развития ВИ у плода. Исследуемый материал: кровь, вагинальный секрет, плацента. Этиологию заболевания устанавливают серологическими, молекулярно-генетическими, иммуноцитохимическими (иммуногистохимическими) и культуральными методами. Полученные результаты определяют тактику ведения беременной.

Постановка диагноза врожденной инфекции актуальна с учетом клинико-диагностических критериев и требует дифференцировки подозрительного, вероятного или подтвержденного случая.

- ✓ Подозрительный – случай острого заболевания с одним или несколькими типичными признаками предполагаемого заболевания.
- ✓ Вероятный случай – имеются клинические признаки и эпидемиологическая взаимосвязь с подозрительным или подтвержденным случаем.
- ✓ Подтвержденным считается подозрительный или вероятный случай заболевания после лабораторного подтверждения.

Пример:

Подозрительный случай по отношению врожденного гепатита у ребенка в возрасте 3 дней: есть интоксикация, увеличение печени, субъиктеричность склер.

Вероятный случай: есть интоксикация, увеличение печени, субъиктеричность склер, в анамнезе матери во время беременности однократно выявлен HbsAg.

Подтвержденный случай: есть интоксикация, увеличение печени, субъиктеричность склер. У матери HbsAg во время беременности однократно выявлен HbsAg. У ребенка ДНК HBV положительная, HbsAg и HbeAg положительные.

При развитии у беременной «первичной» инфекции возбудитель чаще передается плоду трансплацентарно. Наличие в крови беременной специфических антител (АТ) G к возбудителям токсоплазмоза, краснухи, парвовируса позволяет исключить риск развития этих инфекций у плода. Наличие в крови IgG к вирусу Varicella Zoster, ЦМВ указывает на небольшой риск развития их у плода. При наличии высокого риска исследуется амниотическая жидкость (амниоцентез), в ряде случаев – пуповинная кровь (кордоцентез), и хорион (хориоцентез). Уточнив диагноз беременной женщины, решается вопрос о терапии или прерывании беременности. Абсолютным показанием для прерывания беременности является наличие тяжелых пороков у плода. После рождения ребенка для диагностики ВИ исследуют биологические жидкости (кровь, ЦСЖ, моча, слюна и др.). В первые 3 месяца жизни ребенка параллельно обследуется мать. При обнаружении у ребенка IgG необходимо дать количественную оценку содержания IgG у матери и ребенка. Титр АТ у ребенка в 2–4 раза выше по сравнению с матерью, имеющий нарастание в динамике болезни, считается диагностическим. Выявление у новорожденного и родителей одного и того же штамма возбудителя есть важный признак в диагностике ВИ.

Перспективно определение интегрированного в хромосомы вируса при исследовании волосяных фолликулов родителей и ребенка для диагностики ВИ.

Общие вопросы клиники врожденных инфекций

По МКБ 10 врожденные инфекции сгруппированы в подразбиках Р23 («врожденная пневмония») и Р35-39 «Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода»).

К врожденным инфекциям могут относиться заболевания из классов I (A50 – врожденный сифилис) и XVI (Р23 – врожденная пневмония);

Р. 35 – врожденные вирусные болезни;

Р. 36 – бактериальный сепсис новорожденного;

Р. 37 – другие врожденные инфекционные и паразитарные болезни;

Р. 39 – другие инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода).

Согласно МКБ 10 ФГУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА предложил регистрировать только манифестные формы болезни в первые трое суток жизни ребенка. Документированные признаки поражения плода или новорожденного (выделение возбудителя, обнаружение генома, выявление специфических IgA, IgM) при отсутствии клинических проявлений являются основанием для постановки диагноза инаппарантной (или латентной) формы соответствующего заболевания, но не использования термина «врожденная инфекция».

Клиника ВИ определяется свойствами возбудителя, сроками инфицирования, путями передачи инфекции от матери плоду [11, 12]. Характерная клиническая картина инфекции развивается после определенного инкубационного периода при интранатальном инфицировании. Возникает манифестная форма инфекции в течение первого месяца жизни. Часто наблюдается общеинфекционный синдром, диссеминированный процесс, может быть сепсис, экзантемы. В ЦНС возникает менингоэнцефалит с нарушением сознания, судорогами и очаговыми симптомами. ВУИ отличается большим разнообразием.

У части детей манифестация может быть в течение первого года жизни, преимущественно в 3–4 месяца после рождения ребенка. Это обусловлено уменьшением содержания материнских АТ в крови ребенка. Манифестация у другой части детей происходит в более поздние возрастные периоды. Для ВУИ характерно хроническое прогрессирующее или рецидивирующее течение. Общеинфекционный синдром обычно не выражен. Имеются пороки развития и полиорганность

поражения у ребенка. Воспалительный процесс в ЦНС имеет различную давность повреждения отделов, что характеризуется диффузным поражением вещества головного мозга и протекает в виде панэнцефалита. Плеоцитоз в ЦСЖ нередко отсутствует.

Исходы врожденных инфекций представлены следующими формами:

- 1) летальный исход;
- 2) рецидивирующее течение;
- 3) хронически стабильное течение (нарастание симптомов при интеркуррентных заболеваниях);
- 4) прогрессирующее течение (аутоиммунные изменения при длительной персистенции инфекции и развитие аутоагрессии);
- 5) выздоровление (в том числе с резидуальными явлениями).

Иллюстрацией к вышеизложенному материалу служат клинические примеры от И.П. Терещенко (2007 г.) [13].

Клинические случаи врожденной инфекции

Клинический случай № 1 [13]

Мальчик Б. Матери 24 года, соматически здорова, беременность не планируемая. Срок беременности 35–36 недель. Ребенок от I 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. При патологоанатомическом исследовании зарегистрирована антенатальная асфиксия плода: аспирация околоплодных вод в легких, 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 обнаружена 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.

Клинический случай № 2 [13]

Беременная женщина, 38 лет, поступила в гинекологическое отделение городской больницы. Беременность пятая, гестационный срок 21 неделя. Из анамнеза известно, что вторая и четвертая беременности закончились родами, дети здоровы. У ребенка от первой беременности выявлено поражение центральной нервной системы: детский церебральный паралич, тяжелая форма. В исходе третьей беременности родился ребенок с атрезией пищевода, который умер в возрасте 20 дней. Настоящая беременность протекала с угрозой прерывания в 8 и 16 недель, на фоне гестоза легкой степени тяжести, хронической фетоплацентарной недостаточности (ФПН), хронической внутриутробной гипоксии плода. Женщина была отнесена в группу риска рождения ребенка с синдромом Дауна. При ультразвуковом исследовании в 16 недель обнаружены признаки ВПР кишечника: симптом «двустволки», гиперэхогенность кишечника. Плацента имела дольчатое строение с множественными кальцинатами. В гинекологическом отделении проведена операция индуцированного выкидыша путем амниоцентеза, извлечен мацерированный плод мужского пола, с массой 500 г, длиной 24 см. Патологоанатомический диагноз: ВПР плода: атрезия двенадцатиперстной кишки. ПЦР методом из образцов печени и головного мозга выделена ДНК ВПГ и ЦМВ. Из проб миокарда выделена ДНК токсоплазмы.

Клинический случай № 3 [13]

Мальчик Р. Матери 19 лет, проживает в районном центре, в женской консультации не наблюдалась, не обследовалась, считает течение беременности нормальным. Беременность первая, роды первые, соответствуют сроку 39–40 недель, течение родов без особенностей. Родился мальчик, с массой 2850 г, длиной 51 см. Состояние ребенка удовлетворительное, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Выписан из родильного дома на 7-е сутки. Наблюдался фельдшером, диагноз: Здоров. Осматривался в возрасте 1 месяца хирургом, невропатологом, диагноз: Правосторонняя кривошея. Со слов матери, с двух месяцев от-

мечались судороги (предположительно клонико-тонического характера), периодически срыгивал. К врачам мать не обращалась. В течение последующих дней ребенок плохо сосал, отмечалось беспокойство. Затем после резкого крика, начались общие тонические судороги, запрокидывание головы, остановка дыхания. За медицинской помощью не обратились. Ребенок умер через 40 минут после приступа судорог, в возрасте 2 месяцев 23 дней. При патологоанатомическом исследовании в ткани мозга обнаружены: циркуляторные расстройства, очаги глиоза, пролиферация эпендимарного эпителия, субэпендимарный фиброз, отек мягких мозговых оболочек, псевдоцисты *Toxoplasma gondii*. В сердце – субклапанный фиброэластоз эндокарда. периваскулярный склероз миокарда, незначительная моноклеарная инфильтрация, гипертрофия левого желудочка и межжелудочковой перегородки. Дистрофия и венозное полнокровие органов. Тимомегалия. Дивертикул желчного пузыря. При проведении ПЦР из ткани головного мозга была выделена ДНК ВПГ 1 типа, из ткани миокарда ДНК *Toxoplasma gondii*.

Клинический случай № 4 [13]

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 г. Новосибирск 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 Апгар 7/8 баллов. При осмотре обращали на себя внимание множественные стигмы дисэмбриогенеза, череп малых размеров, тотальное помутнение роговицы обоих глаз, выслушивался интенсивный систолодиастолический 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. Методом ПЦР из образцов крови и мочи выделена РНК вируса краснухи.

Учитывая данные анамнеза, осмотра, выделение РНК вируса краснухи, инструментальных и молекулярно-биологических методов обследования, был выставлен диагноз: Синдром врожденной краснухи: врожденный порок сердца, двухсторонняя катаракта, микроцефалия. Сопутствующий диагноз: Двухсторонняя пневмония, средней степени тяжести, дыхательная недостаточность 1 степени. Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, гипертензионно-гидроцефальный синдром. В отделении проводилась инфузионная, антибактериальная, кардиометаболическая и нейрометаболическая терапия.

Клинический случай № 5 [13]

Мальчик И. Матери ребенка 31 год. Ребенок родился от 3-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания в 19–20 недель, хронической ВМИ, хронической субкомпенсированной относительной ФПН. Роды вторые, у первого ребенка был комбинированный порок сердца, умер в период новорожденности. Роды в 38 недель, срочные, самопроизвольные, осложненные преждевременным излитием околоплодных вод, живым доношенным мальчиком. Состояние ребенка расценено как удовлетворительное, масса тела при рождении 2600 г, длина 47 см. Выписан из родильного дома в удовлетворительном состоянии на 6-е сутки жизни. Диагноз: Задержка внутриутробного развития, гипопластический вариант. Постгипоксическая кардиопатия, недостаточность кровообращения 0 ст. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия, синдром вертебробазиллярной недостаточности. Конъюгационная желтуха 1 ст. Ребенок находился под наблюдением невропатолога, кардиолога, педиатра. Амбулаторно проводилась кардио- и нейрометаболическая терапия. Привит БЦЖ, от гепатита В однократно. Желтуха купировалась на 14 сутки жизни. По данным

нейросонографии патологии не найдено, на ЭКГ – умеренные постгипоксические изменения миокарда, нарушение внутрижелудочковой проводимости. В возрасте 20 дней согласно амбулаторной карте, перенес ОРВИ, легкой степени. Ребенок выписан домой по просьбе матери. Участковым педиатром было обращено внимание на угрозу реализации ВУИ. В 1 месяц при первом посещении детской поликлиники состояние ребенка было тяжелым, что обусловлено симптомами интоксикации, дыхательной недостаточностью, нарушением гемодинамики с централизацией кровообращения. От госпитализации в стационар мать категорически отказалась, подписав соответствующие документы. Ребенок был осмотрен отоларингологом, который исключил течение острой вирусной инфекции. На консультации невролога обращено внимание на стонущее дыхание. В этот же день мальчик направлен на прием к кардиоревматологу, где при осмотре врачом обнаружено отсутствие дыхания и сердечной деятельности. Проводимые реанимационные мероприятия оказались не эффективными, была констатирована биологическая смерть.

Патологоанатомический диагноз: ВПС: атрезия легочных вен; впадение ствола аномальной вены в верхнюю полую вену; гипертрофия и дилатация правых отделов сердца; гипоплазия левых отделов; открытый боталлов проток; некроз с обызвествлением сосочковой мышцы правого желудочка. Дистрофия и венозное полнокровие в органах. Отек мозга. Из взятых для молекулярно-биологического исследования образцов миокарда была выделена ДНК вируса простого герпеса 1 типа.

Клинический случай № 6 [13]

Девочка В. Матери 24 года, в анамнезе нейроциркуляторная дистония по гипотоническому типу, нарушение овариально-менструального цикла, железодефицитная анемия легкой степени тяжести. Беременность первая. Течение первой половины беременности осложнилось угрозой прерывания на сроке 12 недель, генитальным кандидозом, во второй половине с 26–27-й недели диагностирована хроническая ВМИ, хроническая ФПН, хроническая внутриутробная гипоксия плода, многоводие (околоплодные воды 500 мл). С 32-й недели отмечалось прогрессирование ФПН, в 39 недель отсутствовало сердцебиение плода. Внутриутробная гибель подтверждена ультразвуковым методом.

Женщина поступила в родильный дом в первом периоде родов. Роды самопроизвольные, с нарушением родовой деятельности, мертвой девочкой. Масса ребенка 2500 г, длина 48 см. Диагноз: Беременность 1, 39–40 недель, Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез: сочетанный гестоз, средней степени тяжести на фоне нейроциркуляторной дистонии по гипотоническому типу. Хроническая ВМИ, хроническая вторичная ФПН, хроническая внутриутробная гипоксия плода. Срочные самопроизвольные роды мертвой девочкой. Патологоанатомический диагноз: ВПР: Подковообразная почка, с гипоплазией правой, гидронефрозом левой из сросшихся почек. Отсутствие дуги аорты, атрезия аорты 1,5 см., дефект межжелудочковой перегородки. Антенатальная асфиксия плода. Гипотрофия. Венозное полнокровие внутренних органов. Из взятых для молекулярно-биологического исследования образцов тканей была выделена ДНК вируса простого герпеса 1 типа.

ЧАСТНАЯ ПАТОЛОГИЯ ВРОЖДЕННЫХ ИНФЕКЦИЙ

Врожденная энтеровирусная инфекция

МКБ 10: Р 35. Врожденные вирусные инфекции

Врожденная энтеровирусная инфекция у детей встречается редко. Возбудителем энтеровирусной инфекции является РНК – содержащий вирус семейства *Picornoviridae*. К представителям этого семейства относят вирусы Коксаки В, А, реже – ЭКХО и другие. У детей до 3 месяцев одной из причин сепсиса могут быть энтеровирусы [14–19]. Вирусы Коксаки В могут вызывать у новорожденных детей тяжелые генерализованные заболевания. Характерная патологическая картина включает диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром) и очаговые некрозы, сопровождающиеся инфильтрацией лимфоцитами и полиморфноядерными лейкоцитами. Эти изменения наиболее значительны в сердце, но обнаруживаются также в головном и спинном мозге, печени, почках и надпочечниках. Вирусы Коксаки В могут поражать серое и белое вещество центральной нервной системы, вызывая картину менингоэнцефалита [20–22].

Новорожденные и дети младшего возраста представляют группу особого риска по заражению энтеровирусными инфекциями. Врожденная Коксаки-вирусная инфекция, вернее всего, обусловлена вертикальной передачей вирусов данной группы [23–25]. Заражение детей может происходить трансплацентарно: во время родов при контакте с контаминированными материнскими кровью, калом, вагинальными выделениями; во время пребывания в стационаре при контакте с больными новорожденными и персоналом больницы [25]. В то же время Федоренко Т.П. и соавт. (2010 г.) указывают на отсутствие достоверной зарегистрированной разницы в частоте инфицирования детей, рожденных через естественные родовые пути и операции кесарева сечения, исключая интранатальный путь передачи [10]. В литературе описан случай заражения энтеровирусами при грудном вскармливании [23]. При этом высокий риск вертикальной передачи вирусов Коксаки опре-

деляется наличием в анамнезе у матери хронической патологии, самопроизвольных выкидышей, перинатальной гибели плода или ребенка и таких осложнений течения беременности, как обострение или первая манифестация хронической болезни, угроза прерывания и гестоз (нефропатия, преэклампсия) [10, 13, 25].

Впервые прямые доказательства связи врожденной Коксаки-вирусной инфекции с вертикальной передачей вирусов данной группы получены при вирусологическом обследовании беременных женщин с обострением пиелонефрита и с гестозом, а затем их детей [25]. Вирусы Коксаки А и В обнаруживаются, по данным ряда авторов [19, 25, 26], у 68–75,4 % женщин с осложненным течением беременности из околоплодных вод и плаценты, из тканей плода в случае самопроизвольного выкидыша на фоне обострения пиелонефрита. В ряде работ указывается на то, что внутриутробная Коксаки-вирусная инфекция является причиной вторичных врожденных иммунодефицитных состояний у детей, а также некоторых аллергических заболеваний [25].

Полиовирусная инфекция во время беременности может приводить к выкидышам, мертворождениям и внутриутробной задержке развития плода, особенно при инфицировании на ранних сроках беременности. Тем не менее, нет данных о тератогенности полиовирусов, и не отмечается роста пороков развития плода при инфицировании полиовирусами. Однако внутриутробное инфицирование плода и развитие параличей нередко отмечается при инфицировании полиовирусами во время беременности, особенно накануне родов и нередко являются смертельными для плода/новорожденного [10].

Эховирусы могут быть причиной самопроизвольных выкидышей, мертворождений, внутриутробной гибели плода и преждевременных родов. Но эти случаи редки, и редко удастся выделить вирус из тканей плода и доказать его причастность к патологии беременности [10, 27].

Клиника энтеровирусной инфекции многообразна, может протекать во всех клинических формах: от вирусоносительства до тяжелых генерализованных форм с летальным исходом. У значительной части новорожденных детей энтеровирусная инфекция протекает бессимптомно [10, 11, 19, 25]. Тяжесть течения обусловлена прямым цитолитическим, тератогенным и мутагенным действием вируса на эмбрион и плод. Возбудитель нарушает митоз клеток вызывает хромосомные aberrации.

Инфицирование на ранних сроках гестации может привести к выкидышу, мертворождению, синдрому внезапной смерти у новорожденного, а также врожденным аномалиям. Есть данные, что вирус Коксаки В3 и В4 вызывают кардиоваскулярные дефекты, Коксаки А9 – аномалии развития желудочно-кишечного тракта [27]. При врожденной энтеровирусной инфекции может быть поражение бета-клеток поджелудочной железы у плода и развитие сахарного диабета 1 типа у новорожденного [21, 22]. Результаты вирусологических и клинико-эпидемиологических обследований детей с врожденными пороками сердца показали, что врожденные пороки сердца этиологически связаны с трансплацентарной передачей энтеровирусов группы Коксаки от матерей с персистентной формой соответствующей инфекции [8, 28, 29, 30]. По данным Кицак В.Я. [31], энтеровирусы обнаруживаются у 75 % детей с врожденными пороками сердца. Следует отметить, что в анамнезе матерей этих пациентов имелись хронические заболевания, при которых установлена персистенция энтеровирусов группы Коксаки.

Врожденная энтеровирусная инфекция в большинстве случаев протекает бессимптомно, в редких случаях встречаются крайне тяжелые варианты течения с летальным исходом. Легкие формы болезни встречаются преимущественно у здоровых доношенных детей, рожденных от матерей с остаточным уровнем специфических антител класса IgG к энтеровирусам. Предполагается, тяжесть течения инфекции определяется исходным состоянием здоровья ребенка, уровнем материнских антител, индивидуальными особенностями иммунной системы, а также вирулентностью возбудителя.

При легком и неосложненном течении заболевания симптомы неспецифичны: отказ от груди, беспокойство, плач, слабовыраженные катары со стороны верхних дыхательных путей, возможны рвота, расстройство стула. Выздоровление наступает через 3–5 суток.

При инфицировании накануне родов или у недоношенных детей энтеровирусная инфекция может проявляться в виде сепсиса, менингита, энцефалита, гепатита или миокардита, которые нередко ведут к нарушению кровообращения, респираторному дистресс синдрому и летальному исходу.

Сепсис новорожденных возникает при инфицировании в последние месяцы беременности и интранатально. Через 1–7 дней после заражения развиваются лихорадка, ДВС-синдром, угнетение физиологических рефлексов новорожденных, нарушения микроциркуляции

(мраморность кожного покрова, акроцианоз), дыхательные (апноэ, тахипноэ) и сердечно-сосудистые расстройства (падение артериального давления (АД), тахи- или брадикардия), возникает энцефаломиокардит (нарушение сознания, поражение краниальных нервов).

Энцефаломиокардит новорожденных вызывается вирусами Коксаки В2–В5, характеризуется тяжелым течением и высоким процентом летальности (до 60–80 %) [31–36]. Среди клинических проявлений описаны лихорадка, анорексия, жидкий стул, цианоз, желтуха, геморрагии, тахикардия, расширение границ сердечной тупости, судорожного синдрома, гемипарезы, увеличение печени и селезенки, экзантема, пепельно-серый цвет кожи в связи с частыми коллапсами, изменениями на ЭКГ [37–44]. Характерно развитие специфических осложнений и наложение бактериальной микрофлоры, что утяжеляет течение основного заболевания. Гистологические изменения имеют картину генерализованной воспалительноклеточной инфильтрации с явлениями очагового некроза, дистрофии и полнокровия практически во всех внутренних органах и нервной системе. В случаях выздоровления лихорадка длится неделю, срок госпитализации не превышает 2–4 недели, остаточных явлений не наблюдается.

Кишечная форма ЭВИ часто протекает по типу энтерита с явлениями эксикоза.

При катаральном синдроме возможно развитие стеноза гортани.

Гепатит встречается в 28–35 % случаев [45].

Летальные исходы отмечаются преимущественно у детей раннего возраста.

Диагностика энтеровирусной инфекции включает 4 основных метода (Т.В. Амвросьева, 2014) [43]:

- 1) серологический;
- 2) иммуногистохимический;
- 3) молекулярно-биологический;
- 4) культуральный.

В качестве серологической диагностики энтеровирусных инфекций широко используются методы иммунофлуоресценции и иммуноферментного анализа с определением ранних маркеров IgM и IgA в сыворотке крови, которые указывает на недавно перенесенную инфекцию. Специфические к энтеровирусам IgM появляются через 1–7 дней от начала инфекции и, как правило, исчезают через 6 месяцев IgM [34]. IgG могут сохраняться и циркулировать в крови после перенесенной

инфекции несколько лет или даже всю оставшуюся жизнь. При проведении реакции нейтрализации диагностически значимым считается 4-кратное и более нарастание титра вируснейтрализующих противовирусных антител в парных сыворотках с интервалом 14 дней.

Вирусологические методы исследований направлены на выделение из клинического материала больных энтеровирусов и их дальнейшего исследования путем заражения культур чувствительных клеток. Данный метод не нашел широкого применения в практике из-за длительности исполнения и высоких экономических затрат.

Обнаружение *in situ* (лат. – «на месте», «в месте нахождения») энтеровирусных антигенов методом иммуногистохимии проводится в иммунофлюоресцентном и иммунопероксидазном анализе. Данный метод имеет преимущества в доступности, относительной простоте диагностики и быстрых сроках исполнения, но вместе с тем обладает относительно низкой чувствительностью [25].

Молекулярно-биологические методы исследования направлены на выявление генетического материала энтеровирусов в материале больного (слизь из носоглотки, кровь, фекалии, ликвор). Для диагностики энтеровирусных инфекций используется полимеразная цепная реакция со стадией обратной транскрипции, которая обладает высокой специфичностью, чувствительностью и быстротой исполнения.

Лечение больных Коксаки- и ЕСНО-инфекцией легкой формой проводится амбулаторно. Госпитализации подлежат дети с тяжелыми формами болезни (серозный менингит, менингоэнцефалит, энцефаломиокардит новорожденных, миокардит, увеит). Постельный режим назначается на весь острый период, при поражении сердца он удлиняется еще на 3–4 нед. после нормализации температуры тела. Диета соответствует возрасту ребенка [46].

В качестве специфической терапии применяют три группы препаратов:

- 1) препараты интерферонов;
- 2) иммуноглобулины для внутривенного введения;
- 3) капсидингибирующие препараты (плеконарил).

Препараты группы интерферонов обладают широким противовирусным действием, отсутствием избирательности в отношении отдельных вирусов и формирования резистентности. Н.Н. Володин, (2000 г.) отметил повышение уровня эндогенного интерферона в ликворе у детей с острыми эпидемическими энтеровирусными менингитами, который играет большую роль в освобождении от инфекции [33].

Показанием к назначению иммуноглобулинов у больных энтеровирусной инфекцией являются иммунодефицитные состояния (врожденные или приобретенные) [30, 33], острые и хронические менингоэнцефалиты, а также неонатальный сепсис у новорожденных, у которых отсутствовали антитела к энтеровирусным инфекциям. Для лечения используются иммуноглобулины с высоким титром противовирусных (к вирусу полиомиелита) антител: такие препараты как «Интраглобин F», «Октагам», «Альфаглобин», назначаемые как внутривенно, так и, при наличии показаний, интратекально [37].

Однако, опыт применения иммуноглобулинов при поражении нервной системы недостаточно изучен. Mellouli F., 2003 г. описывает случай успешного излечения менингоэнцефалита при внутрижелудочковом введении гамма-глобулина [44].

Среди капсидингибирующих препаратов известен Плеконарил (Plesconaril) с противовирусным эффектом. Первоначально Плеконарил был разработан Санофи-Авентис и лицензирован ВироФармой в 1997 г. для профилактики обострений астмы и симптомов простуды у пациентов, подверженных пикорнавирусным респираторным инфекциям [48]. Он показал полезную активность против опасного энтеровируса D68. В 2007 г. была завершена фаза II клинического испытания, в ходе которой показаны возможность формирования резистентности к плеконарилу, высокая частота побочных эффектов, отсутствие статистически значимых результатов эффективности. В РФ Плеконарил не зарегистрирован.

Патогенетическая терапия определяется клиническими проявлениями, тяжестью заболевания и включает в себя дезинтоксикацию и дегидратацию. Дезинтоксикация может проводиться парентерально и перорально с назначением сорбентов (кремния диоксид коллоидный, полиметилсилоксана полигидрат, повидон, смектит диоксаэдрический и др. Ограничение инфузионной терапии рекомендуется в случаях развития отека мозга. Дегидратационная терапия диуретиками (фуросемид, маннитол) назначается с целью купирования синдромов внутричерепной гипертензии и отека и набухания головного мозга. В тяжелых случаях с развитием отека мозга показано применение глюкокортикоидов внутривенно в возрастной дозе в течение 2–3 дней, их назначение показано по жизненным показаниям, так как они способствуют репродукции вируса и генерализации инфекционного процесса.

В периоде реконвалесценции с целью восстановления обменных процессов назначают ноотропные препараты, витамины группы B [46].

Симптоматическое лечение при лихорадке и болевом синдроме предусматривает назначение анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов.

Антибиотики показаны в случае присоединения вторичной бактериальной инфекции и развития пневмонии, отита и других бактериальных осложнений.

При энцефаломиокардите новорожденных наряду с дегидратационной применяют гормональные препараты, противосудорожную терапию, сердечные гликозиды и др.

Диспансерное наблюдение проводится за реконвалесцентами, перенесшими энтеровирусную инфекцию с поражением нервной системы, сердца, печени, поджелудочной железы, глаз. Длительность наблюдения специалистами определяется клинической формой и составляет от 1 года до 3 лет.

К профилактике энтеровирусных инфекций относятся все меры неспецифической защиты от кишечных инфекций (мытьё рук, термическая обработка пищи, кипячение воды и др.). Больные или лица с подозрением на энтеровирусную инфекцию подлежат обязательной изоляции на срок до 10 дней [14].

Особую группу риска для инфицирования представляют беременные женщины и новорожденные дети. В случае контакта с больными энтеровирусной инфекцией этим лицам рекомендуется анаферон, интерфероны альфа до санации, по показаниям введение профилактической дозы иммуноглобулина внутримышечно.

Во время беременности запрещена вакцинация живой полиомиелитной вакциной, а также контакт в течение 60 дней с вакцинированным живой полиомиелитной вакциной, так как теоретически возможно возникновение состояния вирусемии и проникновение вируса через плаценту. Однако, отсутствуют данные о регистрации случаев вакцинно-ассоциированного полиомиелита плода, поэтому случайная вакцинация беременной живой полиовакциной не является показанием для прерывания беременности, а лишь требует динамического наблюдения за беременной. При контакте неиммунизированной беременной женщины с больным полиомиелитом следует проводить вакцинацию инактивированной полиомиелитной вакциной (ИПВ).

Врожденный грипп

Перенесенные острые респираторные инфекции и грипп, могут быть определяющим фактором прерывания беременности. В 13 % случаев респираторные инфекции являются причиной острой асфиксии и смерти плода и новорожденного [2, 3, 5, 47].

Грипп, перенесенный во время беременности в большинстве случаев приводит к преждевременным родам.

В трети случаев имеет место анте- и интранатальная смерть плода и новорожденного, две трети умирают в течение первых 5 суток после рождения.

При врожденном гриппе клиническая картина мало чем отличается от гриппа у новорожденных с постнатальным инфицированием. Отсутствуют характерные для гриппа выраженная интоксикация, гипертермия, респираторный токсикоз. Температура тела нормальная или субфебрильная. Катар верхних дыхательных путей выражен слабо. С первых часов жизни отмечаются симптомы дыхательной недостаточности, выделение изо рта розовой пены. Быстро развиваются признаки сердечно-сосудистой недостаточности, появляются патологические типы дыхания, приступы асфиксии. Развиваются отек мозга и паралич дыхательного центра. В клинической картине заболевания, ведущей является пневмония, которая нередко имеет геморрагический характер в основном у новорожденных в возрасте от нескольких часов до 3–5 суток. При вскрытии обнаруживаются распространенная пневмония, множественные геморрагии, отек легких с характерной пролиферацией эпителия бронхов. Смертность при врожденном гриппе достигает 20–40 %. Диагноз ставят на основании заболевания матери непосредственно перед родами и рождением ребенка с признаками внутриутробной инфекции (лихорадка, катаральные явления, врожденная пневмония и др.). Диагноз можно подтвердить обнаружением вируса гриппа в околоплодных водах, носоглоточных смывах ребенка и матери с помощью ИФА, ПЦР.

Врожденная парагриппозная инфекция протекает с развитием умеренно выраженного и длительно сохраняющегося назофарингита на фоне субфебрильной или нормальной температуры тела. Тяжесть заболевания обусловлена врожденной пневмонией и генерализацией вирусного процесса. Ларингит отмечается редко, стеноз гортани не характерен.

Врожденная аденовирусная инфекция

Это заболевание чаще вызывают вирусы типов 3 и 7. Врожденная аденовирусная инфекция может протекать по типу пневмонии и катара верхних дыхательных путей. Клинические проявления отмечаются с первого дня жизни. Температура обычно нормальная или субфебрильная. Характерны кашель, заложенность носа. Если заболевание протекает по типу врожденной пневмонии, с первого дня обнаруживаются одышка, цианоз, бледность кожных покровов. В легких прослушиваются мелкопузырчатые или крепитирующие хрипы в проекции очага (или очагов) поражения. Характерен коробочный оттенок перкуторного звука, может быть его укорочение.

Врожденный катар верхних дыхательных путей аденовирусной этиологии характеризуется упорным торпидным течением. Заболевание начинается с катаральных явлений тотчас после рождения при нормальной или субфебрильной температуре тела. Катаральные явления длительно сохраняются, отмечаются эмфизема легких и вздутие кишечника. Присоединение бактериальной инфекции сопровождается появлением осложнений (очаговая пневмония, отит).

При врожденной аденовирусной инфекции поражаются также конъюнктивы, однако пленчатый конъюнктивит практически не наблюдается. Летальность отмечается у новорожденных с тяжелыми вирусно-бактериальными осложнениями.

Внутриутробная аденовирусная инфекция может протекать как генерализованный процесс с воспалительными изменениями сразу в нескольких органах: легких, трахее, головном мозге и др. В большинстве случаев прогноз благоприятный.

Диагноз устанавливают на основании типичного заболевания матери непосредственно перед родами и рождения ребенка с признаками респираторного заболевания. Для лабораторной диагностики используют выделение аденовируса из пуповинной крови, околоплодных вод и носоглоточных смывов, ИФА, ПЦР диагностика.

Терапия новорожденных детей с врожденным гриппом, парагриппом, аденовирусной, респираторно-синцитиальной и энтеровирусной инфекциями только патогенетическая. Применяется рекомбинантный интерферон альфа-2b внутривенно, посиндромная терапия с учетом формы и степени тяжести.

Врожденная инфекция, вызванная парвовирусом B19V

МКБ 10: P35. 8 Другие врожденные вирусные инфекционные заболевания

Врожденная инфекция, вызванная парвовирусом B19V – это тяжелое инфекционное заболевание плода (новорожденного), развивающееся вследствие антенатальной трансплацентарной передачи возбудителя. Характеризуется анемией, миокардитом, застойной сердечной недостаточностью, гепатитом с гемосидерозом, возможно развитие задержки психомоторного развития.

Этиология и патогенез

Парвовирус B19V (ПВ) является вирусом, геном которого представлен одноцепочкой ДНК. Штамм B19V патогенен только для человека, а штаммы парвовируса животных не опасны для человека [47, 48].

ПВ обладает высоким сродством к клеткам-предшественникам эритроцитов, эритробластам, клеткам эндотелия, трофобластам печени плода и миокарда, на поверхности которых расположен Р-антиген, благодаря чему вирус проникает в клетку. После проникновения в клетку, ПВ запускает механизмы цитотоксического повреждения, приводящего к гибели клетки путем апоптоза. Лизис предшественников эритроцитов приводит к угнетению эритропоэза, уменьшению числа эритроцитов периферической крови, снижению концентрации гемоглобина и развитию анемии. Поражение плода развивается через 1–3 недели после заражения матери, для появления признаков водянки плода требуется еще примерно 4 недели. Тяжелые проявления при внутриутробном инфицировании ПВ являются, в основном, результатом анемии, вызванной поражением эритроидного ростка кроветворения, но также могут быть вызваны гипоальбуминемией, миокардитом и плацентитом [49]. В конечном итоге развивается сердечная недостаточность с последующей неиммунной водянкой и гибелью плода. Неиммунная водянка плода в 80 % случаев развивается именно во втором триместре беременности (17–28 неделя гестации). Развитие сердечной недостаточности у плода может быть, как результатом тяжелой анемии, так и непосредственного воздействия ПВ на миокардиоциты с последующим развитием миокардита. Внедрение вируса вызывает активацию в основном гуморального звена иммунитета. Вирусемия, как

правило, развивается приблизительно через 7 дней после инокуляции вируса и сохраняется на высоком уровне в большинстве случаев менее 7 дней. На 10–12-й день после заражения (2–3-й день после начала клинических проявлений острой инфекции), в сыворотке крови регистрируются специфические иммуноглобулины М (IgM), достигая максимального уровня к 21–24-му дню. Персистенция IgM продолжается 2–3 месяца, в отдельных случаях до 6 месяцев. Иммуноглобулины класса G (Ig G) определяются в крови на 24–28-й день инфицирования (или спустя 7 дней после появления первых клинических проявлений), длительно сохраняющиеся в сыворотке крови. Существуют данные о связи ПВ инфекции плода с пороками центральной нервной системы (ЦНС), лицевой части черепа, глаз [48–52].

Эпидемиология

Инфекция, вызванная ПВ, является широко распространенным вирусным заболеванием. Источник инфекции – человек.

Пути передачи инфекции:

- воздушно-капельный;
- гемоконтактный (реализуется чаще при переливании гемоконцентратов);
- при трансплантации органов;
- трансплацентарно.

Для ПВ инфекции характерны сезонные колебания с подъемом заболеваемости в зимне-весенний период. Цикличность эпидемических вспышек составляет 3–6 лет [48, 50].

При заражении беременной ПВ во втором триместре риск трансплацентарной передачи возбудителя с неблагоприятными последствиями значительно выше, чем в третьем триместре. Это обусловлено высоким содержанием Р-антигена на поверхности клеток трофобласта во втором триместре беременности (этот рецептор используется вирусом для проникновения в ткани плаценты) и его практически отсутствием в третьем триместре. После перенесенной инфекции сохраняется длительный иммунитет, однако описаны случаи повторного заражения и персистенции инфекции у лиц с ослабленным иммунитетом [51–53].

Клиническая классификация и клинические проявления

- врожденная ПВ-инфекция, манифестная форма (с указанием степени тяжести: легкая, средней степени тяжести, тяжелая, крайне тяжелая, и доминирующих клинических проявлений); неиммунная водянка плода и новорожденного, анемия, миокардит, застойная сердечная недостаточность, сопровождающиеся нейтропенией, тромбоцитопенией или панцитопенией.

- врожденная ПВ- инфекция, субклиническая форма.

Отсутствие значимых клинико-лабораторных проявлений и диагностируется по результатам лабораторных исследований [54, 55].

Диагностика

Жалобы и анамнез

- отягощенный акушерский анамнез (выкидыши, мертворождения, невынашивание предыдущих беременностей, рождение детей с множественными пороками развития или умерших в раннем возрасте)
- аномалии течения настоящей беременности и родов (угроза прерывания беременности, многоводие, преждевременное отхождение вод, преждевременные роды, приращение плаценты, преждевременная отслойка плаценты;
- перенесенные матерью во время беременности инфекционные процессы, в том числе ОРВИ.

Физикальное обследование

Рекомендовано обратить внимание на следующие симптомы:

- 1) признаки неиммунной водянки новорожденного;
- 2) острая неонатальная гидроцефалия;
- 3) кожные экзантемы при рождении (на лице в виде мелких красных пятен, которые быстро сливаются, образуя яркую эритему на щеках. Сыпь на туловище симметричная, пятнисто-папулезная, сетчатая («кружевная») с тенденцией распространения на руки, бедра, ягодицы);
- 4) желтуха неясного генеза;
- 5) бледность, периферический цианоз;
- 6) геморрагический синдром;
- 7) гепатомегалия;
- 8) признаки застойной сердечной недостаточности [50, 56–60].

Лабораторная диагностика врожденной ПВ-инфекции на различных этапах

1. Диагностика в антенатальном периоде.

Основной группой риска развития врожденной ПВ-инфекции являются серонегативные беременные (повторное заражение ПВ во время беременности происходит с риском трансплацентарной передачи вируса не более 4 %).

Всем беременным рекомендуется проводить серологические методы определения специфических иммуноглобулинов в сыворотке крови и количественную полимеразную цепную реакцию (ПЦР) для определения уровня вирусемии.

Для доказательства поражения плода рекомендовано исследовать амниотическую жидкость, образцы тканей плаценты и умерших плодов методом ПЦР и лигазной цепной реакции для обнаружения вирусного материала [48, 60, 61].

2. Диагностика у детей первого года жизни

Согласно клиническим рекомендациям, рекомендуется проводить лабораторное обследование при:

- наличии у новорожденного клинических признаков врожденной инфекции безотносительно к возможной этиологии;
- документированной первичной/повторной ПВИ у матери во время беременности независимо от наличия/отсутствия клинических проявлений заболевания у ребенка;
- при наличии признаков поражения последа ПВ при патоморфологическом исследовании, а также выявление антигенов ПВ в последе иммуногистохимическим (далее – ИГХ) или иммуноцитохимическим (далее – ИЦХ) методами, генетического материала возбудителя методом ПЦР (если такие исследования проводились);
- признаках инфекции плода, выявленные антенатально.

Если в родильном доме по результатам наблюдения матери во время беременности документирована первичная/повторная ПВ-инфекция или такую возможность нельзя было исключить), или выявлялись антенатальные признаки врожденных инфекций, но клинических проявлений врожденной ПВИ у новорожденного в период пребывания в родильном доме не выявлено, мать и ребенка рекомендуется выписать под наблюдением педиатра и инфекциониста поликлиники [48, 56–58].

Рекомендуемый минимум исследований для этиологической верификации заболевания при подозрении на врожденную ПВ-инфекцию у новорожденных:

- ИФА крови (ликвора) и сыворотки крови матери одновременно количественно на антитела Ig M и Ig G к антигенам ПВ
- ПЦР крови, ликвора на наличие генетического материала ПВ
- ИЦХ, ИГХ с использованием моноклональных сывороток
- реакция иммунофлюоресценции [48, 59].

Инструментальная диагностика

1. Диагностика врожденной ПВ-инфекции в антенатальном периоде

- УЗИ скрининг плода в режиме каждые 2 недели до 33 недели беременности включительно в течение 8–12 недель после диагностирования острой ПВ-инфекции. УЗИ признаки у плода: асцит, отек подкожной клетчатки, плевральный и перикардальный выпот, отек плаценты, многоводие и кардиомегалия как результат развившейся сердечной недостаточности.

- Допплерография с определением косвенных признаков врожденной ПВ-инфекции плода – увеличение сердечного выброса и снижения вязкости плазмы при определении пиковой скорости систолического выброса средней мозговой артерии и скорости венозного потока при доплерографии.

- Биопсия хориона не рекомендуется для диагностики врожденной ПВ-инфекции.

- Амниоцентез и кордоцентез с гистологическим исследованием материала (выявление специфических ядерных включений в клетках эритроидного ростка в плаценте) является оптимальным методом диагностики. Решение о его проведении инвазивной диагностики проводится комиссионно с участием инфекциониста [56, 57].

Лечение

Этиотропная терапия не разработана. Не рекомендуется введение высокотитражных иммуноглобулинов. Иммуноглобулины показали ограниченную эффективность, кроме того, в РФ эти препараты не зарегистрированы. Рекомендована патогенетическая терапия путем внутривенных трансфузий компонентов крови. Состав вводимых компонентов крови, объем, кратность введения определяются динамикой клинико-лабораторных показателей. Антенатальная терапия включает внутриутробную гемотрансфузию эритромассы (при тяжелой анемии

плода – гемоглобин ниже 80 г/л.), тромбоцитарной массы, лейкоконцентрата. Рекомендованы досрочные роды при подтверждении врожденной ПВ-инфекции после 32 недели гестации [48, 60, 61].

Реабилитация

Специфических мероприятий для реабилитации после болезни нет, объем и характер терапии определяются затронутыми органами и системами органов в период болезни [50].

Профилактика и диспансерное наблюдение

Обследование беременных с клинической симптоматикой (сыпь, артралгии), контактировавших с больными, работающие с детьми дошкольного возраста или имеющие детей дошкольного возраста, особенно посещающих дошкольные учреждения, на ПВ-инфекции (специфические Ig M, Ig G и ПЦР крови).

Диспансерное наблюдение новорожденных врачом-инфекционистом с контролем анализов крови методом ПЦР к вирусу простого герпеса (или определение титров противогерпетических антител [50].

Клинический случай врожденной парвовирусной инфекции [62]

Девочка Р., 14. 03. 19 г. р., госпитализирована в ОПН ДРКБ г. Казани на 20-й день жизни из дома с диагнозом «Токсическая эритема, генерализованная форма? ВУИ неясной формы?» в тяжелом состоянии за счет интоксикации, обменных и микроциркуляторных нарушений, кожного синдрома. За 2 дня до поступления у ребенка появилась сыпь на лице, кожных складках. Решили поменять смесь на гипоаллергенный NaN. Несмотря на лечение, высыпания усилились — обратились к участковому педиатру (назначены полисорб, фенистил). Ночью у ребенка поднялась температура тела, вызвали скорую помощь. При поступлении у ребенка выявлены гипертензионный синдром, синдром общего угнетения, обильные пятнисто-розеолезные элементы сыпи по всей поверхности тела, склонные к слиянию (рис. 1).



Рис. 1. Внешний вид ребенка с врожденной парвовирусной инфекцией

Девочка от первой беременности, протекавшей на фоне кольпита во II триместре, протеинурии – в III триместре. Роды первые на сроке 39 недель, через естественные родовые пути. Оценка состояния при рождении по шкале Апгар 8–9 баллов, родилась с весом 3720 г., ростом 53 см, окружность головы – 35 см. Вакцинация: БЦЖ, ВГВ й в роддоме. Неонатальный скрининг на наследственные заболевания взят в роддоме. Из роддома выписана домой на 4-е сутки в удовлетворительном состоянии. За период госпитализации в ДРКБ ребенок проконсультирован гематологом, аллергологом, неврологом, инфекционистом. Аллергическая и гематологическая причины исключены. Предварительный диагноз: «ВУИ предположительно герпетической или парвовирусной этиологии?» Проведено обследование: ОАК (умеренный лейкоцитоз с нейтрофилезом, тромбоцитоз), биохимический анализ крови (повышение СРБ), ПЦР (обнаружены ДНК герпеса человека 6 типа), ИФА (умеренно повышены IgM к парвовирусу B19, IgG отр.), коагулограмма (умеренное повышение АЧТВ), ОАМ (лейкоцитурия), копрологический анализ (без патологических изменений), БАК-посев кала – отр. , НСГ (ГИП ЦНС), УЗИ ГЛС и почек (без патологии), ЭХО-КГ (два ДМПП вторичных, периферический стеноз левой ветви ЛА легкой степени), ЭКГ (синусовый ритм, отклонение ЭОС, удлинение QT-интервала), рентгенография ОГК и ОБП («единичные участки газа в кишечнике»), осмотр глазного дна (без патологии). В ОПН ДРКБ ребенок получал следующее лечение: антибактериальная терапия (цефтриаксон), противовирусные препараты (ацикловир), противогриб-

ковые (флуконазол), ГКС (преднизолон), инфузионная терапия (глюкоза, физ. раствор, электролиты). После проведенной терапии состояние девочки нормализовалось, кожный синдром практически купировался и, на 14-й день госпитализации, ребенок выписался домой с диагнозом «Врожденная парвовирусная инфекция, манифестная форма, среднетяжелая форма, период реконвалесценции» под последующее наблюдение участковым педиатром и кардиологом.

Врожденная ВИЧ-инфекция

Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека, или ВИЧ-инфекция (англ. Human Immunodeficiency Virus Infection, HIV-infection) – медленно прогрессирующее антропонозное заболевание с контактным путем передачи, характеризующееся поражением иммунной системы с развитием синдрома приобретённого иммунодефицита (СПИД).

Клиническими проявлениями несостоятельности иммунной защиты являются оппортунистические инфекции, злокачественные новообразования, дистрофические и аутоиммунные процессы, что в конечном итоге, в случае отсутствия специфического лечения, ведет к гибели инфицированного человека [63].

Этиология и патогенез

РНК-содержащий вирус, относящийся к семейству ретровирусов, роду лентивирусов. Существует два типа вируса: ВИЧ-1 и ВИЧ-2. ВИЧ попадает в организм с разными жидкостями инфицированных людей, такими как кровь, грудное молоко, семенная жидкость и вагинальные выделения. Мишенями для ВИЧ являются клетки-носители рецептора CD4, основными представителями которых являются иммунорегуляторные лимфоциты Т-хелперы. Последующее развитие инфекционного процесса приводит постепенному снижению уровня CD4 и соотношения CD4/CD8. В результате этого, ВИЧ, с одной стороны, подрывает защитную функцию иммунной системы человека, а с другой – создает условия для персистирования неспецифической воспалительной активации. Итогом поражения CD4-несущих клеток является весь спектр заболеваний нарушенного гомеостаза: от несостоятельности противомикробной и противоопухолевой защиты до заболеваний хронического воспаления с поражением всех органов и систем. Такими не связанными напрямую со СПИД состояниями являются аутоиммунные реакции, болезни иммунных комплексов и метаболические нарушения,

приводящие к поражению эндотелия сосудов и соединительной ткани. Таким образом, прогрессирование заболевания ведет к появлению как СПИД-связанных вторичных инфекций и опухолей, так и СПИД-несвязанных заболеваний – кардиоваскулярной, неврологической и костно-суставной патологии.

Эпидемиология

Источником ВИЧ-инфекции являются люди, инфицированные ВИЧ на любой стадии заболевания, в том числе в инкубационном периоде.

Механизм и факторы передачи

ВИЧ-инфекция может передаваться при реализации как естественного, так и искусственного механизма передачи.

К естественному механизму передачи ВИЧ относятся:

- контактный, который реализуется преимущественно при половых контактах и при контакте слизистой или раневой поверхности с кровью;
- вертикальный (инфицирование ребенка от ВИЧ-инфицированной матери: во время беременности, в родах и при грудном вскармливании).

К искусственному механизму передачи относятся:

- искусственный при немедицинских инвазивных процедурах, в том числе внутривенном введении наркотиков;
- искусственный при инвазивных вмешательствах в медицинских организациях (переливании крови, ее компонентов и препаратов, пересадке органов и тканей, использования донорской спермы, донорского грудного молока от ВИЧ-инфицированного донора, а также через медицинский инструментарий для парентеральных вмешательств, изделия медицинского назначения).

Основными факторами передачи возбудителя являются биологические жидкости человека (кровь, компоненты крови, сперма, вагинальное отделяемое, грудное молоко).

Клиническая классификация и клинические проявления

Клиническая классификация ВИЧ-инфекции

1. Стадия инкубации
2. Стадия первичных проявлений
 - 2А. Бессимптомная
 - 2Б. Острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний
 - 2В. Острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями
3. Субклиническая стадия

4. Стадия вторичных заболеваний

4А. Потеря массы тела $<10\%$; грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых оболочек; опоясывающий лишай; повторные фарингиты, синуситы:

- фаза прогрессирования (на фоне отсутствия антиретровирусной терапии (АРВТ), на фоне АРВТ);
- фаза ремиссии (спонтанная, после ранее проводимой АРВТ, на фоне АРВТ).

4Б. Потеря массы тела $>10\%$; необъяснимые диарея или лихорадка более 1 мес; повторные стойкие вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов; локализованная саркома Капоши; повторный или диссеминированный опоясывающий лишай.

- фаза прогрессирования (на фоне отсутствия АРВТ, на фоне АРВТ);
- фаза ремиссии (спонтанная, после ранее проводимой АРВТ, на фоне АРВТ).

4В. Кахексия; генерализованные вирусные, бактериальные, микобактериальные, грибковые, протозойные, паразитарные заболевания; пневмоцистная пневмония; кандидоз пищевода, бронхов, трахеи, легких; злокачественные опухоли; поражения центральной нервной системы.

- фаза прогрессирования (на фоне отсутствия АРВТ, на фоне АРВТ);
- фаза ремиссии (спонтанная, после ранее проводимой АРВТ, на фоне АРВТ).

5. Терминальная стадия.

Для определения стадии заболевания у конкретного пациента к классификации прилагаются пояснения, представленные ниже, с уточнениями в отношении педиатрических особенностей ВИЧ.

Интерпретация клинических проявлений у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами, представляет определенные трудности в связи с тем, что такие дети, даже не будучи инфицированы ВИЧ, часто рождаются недоношенными, имеют признаки внутриутробной гипотрофии, могут быть инфицированы от матерей вирусами группы герпеса (простого герпеса, цитомегалии, Эпштейна-Барр и другие), вирусами гепатитов В и С, токсоплазмой и другими возбудителями, а также имеют выраженное отставание в психомоторном и фи-

зическом развитии, часто обусловленное психосоциальной дезадаптацией. Наличие жалоб у ВИЧ-инфицированного ребенка зависит от сроков заражения. При вертикальном инфицировании на ранних сроках внутриутробного периода клинические проявления могут быть выявлены в первые дни после рождения в виде симптомокомплекса задержки внутриутробного развития и вторичных инфекций. При инфицировании незадолго до рождения или в родах манифестация клиники приходится на первые месяцы жизни ребенка в виде острого ретровирусного синдрома – неспецифических симптомов в виде повышения температуры, респираторного катара, стоматита, сыпи, диспепсии; однако, отмечается не у всех детей [64, 65]. Инфицирование при грудном вскармливании может происходить в течение всего периода лактации, поэтому сроки появления первых симптомов ВИЧ-инфекции становятся неопределенными.

Рекомендуется назначать обследование на ВИЧ-инфекцию при обращении детей со следующими клиническими проявлениями для раннего выявления ВИЧ-инфекции:

- лихорадка более 1 месяца;
 - увеличение лимфоузлов двух и более групп свыше 1 месяца;
 - диарея, длящаяся более 1 месяца;
 - необъяснимая потеря массы тела на 10 и более процентов;
 - затяжные, рецидивирующие и возвратные пневмонии или пневмонии, не поддающиеся обычной терапии;
 - затяжные и рецидивирующие гнойно-бактериальные или паразитарные заболевания, сепсис;
 - подострый энцефалит и нейро-когнитивные расстройства у ранее здоровых лиц;
 - волосистая лейкоплакия языка;
 - хронические и рецидивирующие бактериальные, грибковые и вирусные заболевания кожи и слизистых, в том числе с рецидивирующая пиодермия;
 - хронические воспалительные заболевания женской репродуктивной системы неясной этиологии;
 - анемии и другие цитопении (лейкопения, тромбоцитопения, лимфопения) неясной этиологии;
- у детей младше 13 лет:
- длительная необъяснимая гепато-(сплено)-мегалия;
 - персистирующий/рецидивирующий необъяснимый паротит;
 - задержка психомоторного и физического развития;

- нейтропения $<0,5 \times 10^9/\text{л}$;
- тромбоцитопения $<50 \times 10^9/\text{л}$.

Настоятельно рекомендуется назначать обследование на ВИЧ-инфекцию при обращении детей со следующими установленными диагнозами для выявления ВИЧ-инфекции и начала лечения, так как данные заболевания являются СПИД-индикаторными [64, 65]:

- саркома Капоши;
- лимфома мозга;
- Т-клеточный лейкоз;
- легочный и внелегочный туберкулез;
- заболевание, обусловленное цитомегаловирусом;
- генерализованная или хроническая формы инфекции, обусловленной вирусом простого герпеса;
- рецидивирующий опоясывающий герпес;
- инфекционный мононуклеоз (у лиц старше 13 лет);
- пневмоцистоз (пневмония);
- токсоплазмоз с поражением центральной нервной системы;
- криптококкоз (внелегочный);
- криптоспоридиоз;
- изоспороз;
- гистоплазмоз;
- стронгилоидоз;
- кандидоз пищевода, бронхов, трахеи или легких;
- глубокий микоз;
- атипичный микобактериоз;
- прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия;
- рака шейки матки (инвазивный);
- кокцидиомикоз (диссеминированный или внелегочный);
- лимфома (в том числе неходжскинская, иммунобластная, лимфома Беркитта, болезнь Ходжкина и другие);
- сальмонеллезная (нетифоидная) септицемия возвратная;
- бактериальные инфекции (множественные или возвратные) у ребенка в возрасте до 13 лет;
- интерстициальная лимфоидная пневмония у ребенка в возрасте до 13 лет;
- онкологическое заболевание у детей в возрасте до 13 лет.

Диагностика

Клиническая диагностика включает оценку:

- 1) общего состояния (температура тела, активность, физическое развитие, прибавки массы тела и роста);
- 2) состояния кожных покровов и слизистых оболочек (выявление желтушности, проявлений грибковых инфекций, простого и опоясывающего герпеса, себорейного и другого дерматита, неопластических элементов, волосистой лейкоплакии языка и др. патологических изменений);
- 3) состояния периферических лимфатических узлов (выявление персистирующей генерализованной лимфаденопатии);
- 4) состояния околоушной железы (выявление персистирующего паротита);
- 5) дыхательной системы (выявление одышки, катаральных изменений);
- 6) сердечно-сосудистой системы (определение перкуторных размеров сердца и аускультативных изменений),
- 7) размеров печени и селезенки;
- 8) состояния желудочно-кишечного тракта (выявление диарейного синдрома);
- 9) состояния эндокринной системы (выявление изменений щитовидной железы);
- 10) оценку неврологического и психического статуса (выявление депрессии и нейро-когнитивных нарушений: сознание, настроение, сон, зрение, невропатические проявления, когнитивные процессы – память, внимание, успеваемость и др.), у детей младшего возраста проводится оценка психомоторного развития.

Методы лабораторной диагностики [66]:

- 1) основанные на обнаружении генного материала ВИЧ (РНК, ДНК): молекулярно-биологическое исследование крови на вирус иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV-1), его антигенов – определение антигена р24 вируса иммунодефицита человека ВИЧ-1 (HIV-1) в крови, могут обнаруживаться уже на 7-й день после заражения, антиген р24 – на 15-й.
- 2) основанные на обнаружении антител к ВИЧ – определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) и к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови.

Первые антитела обнаруживаются на 30-й день, поздние – через 3–4 месяца.

Критерием подтверждения ВИЧ-инфекции у детей является получение двух и более положительных результатов определения РНК или ДНК ВИЧ методом ПЦР. При получении у ребенка лабораторного подтверждения наличия ВИЧ-инфекции в период не более двух недель необходимо провести обследование у специалиста по ВИЧ-инфекции для установления клинической стадии, иммунной категории, выявления вторичных заболеваний и решения вопроса о начале АРВТ.

Лабораторным критерием отсутствия ВИЧ-инфекции является получение двух и более отрицательных результатов определения РНК или ДНК ВИЧ методом ПЦР, полученных в возрасте старше 14 дней при отсутствии грудного вскармливания с рождения (у детей ВИЧ-инфицированных матерей проводить обследование в декретированные сроки).

При получении лабораторных критериев отсутствия ВИЧ-инфекции методами определения нуклеиновой кислоты (НК) ВИЧ у ребенка серопозитивной матери необходимо продолжать дальнейшее обследование на АТ/АГ ВИЧ с помощью метода ИФА/ИХЛА 1 раз в 3 месяца до прекращения циркуляции материнских АТ в крови ребенка (при получении отрицательного результата исследования повторное обследование проводится через 1 месяц; при получении лабораторных критериев отсутствия ВИЧ-инфекции осуществлять снятие с диспансерного учета детей, имевших риск ВИЧ-инфекции, решением врачебной комиссии при наличии совокупности критериев снятия с учета.

Рекомендуется обследовать ребенка на ВИЧ-инфекцию:

- при выявлении ВИЧ-инфекции у матери (и/или отца);
- при выявлении ВИЧ-инфекции у кормящей матери;
- при отсутствии перинатального контакта по ВИЧ-инфекции при выявлении факторов риска инфицирования или клинико-лабораторных признаков ВИЧ-инфекции;
- детей, оставшихся без попечения родителей.

У детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции в возрасте старше 18 месяцев, а также у детей без перинатального контакта в качестве стандартного метода лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции использовать исследование уровня антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1/2 и антигена

p24 (Human immunodeficiency virus HIV 1/2 + Agp24) в крови с помощью ИФА или ИХЛА с последующим применением подтверждающих тестов (иммунный, линейный блот).

У детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции в возрасте младше 18 месяцев, а также у лиц, находящихся в инкубационном периоде, использовать определение РНК или ДНК ВИЧ молекулярно-биологическими методами – молекулярно-биологическое исследование крови на вирус иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV-1).

**Комментарий: Диагностика ВИЧ-инфекции у детей, рожденных ВИЧ-серопозитивными матерями, проводится с учетом циркуляции материнских антител в кровеносном русле ребенка до 18-месячного возраста, делающей методы определения антител к ВИЧ неинформативными. У детей, рожденных ВИЧ-инфицированными серонегативными матерями, выработка антител происходит, как правило, через 1-4 месяца от момента последнего эпизода возможного заражения (роды и грудное вскармливание). У детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции качественный метод определения ДНК ВИЧ позволяет выявить внутриклеточную ДНК в периферических мононуклеарных клетках крови у 20-55% детей в течение первой недели жизни, у > 90% детей в возрасте 2-4 недели и у 100% детей в возрасте 3 месяца и 6 месяцев. Количественный метод определения РНК ВИЧ (вирусная нагрузка) позволяет выявить внеклеточную вирусную РНК в плазме у 25-58% детей в течение первой недели жизни, у 89% детей в возрасте 1 месяца и у 90-100% детей в возрасте от 2 до 3 месяцев (рис. 2).*

Обследование на ВИЧ-инфекцию детей ВИЧ-серопозитивных матерей в возрасте до 18 месяцев, получающих искусственное вскармливание с рождения

Рекомендуется обследовать на ВИЧ-инфекцию всех детей, рожденных матерями, серопозитивными во время беременности и родов, с целью раннего выявления ВИЧ, с использованием молекулярно-биологическим исследованием крови на вирус иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV-1) в первые 48 часов жизни (нельзя исследовать кровь из пуповины); при получении положительного результата провести повторное исследование в кратчайшие сроки; при получении отрицательного результата повторить исследование в возрасте 14–21 день.

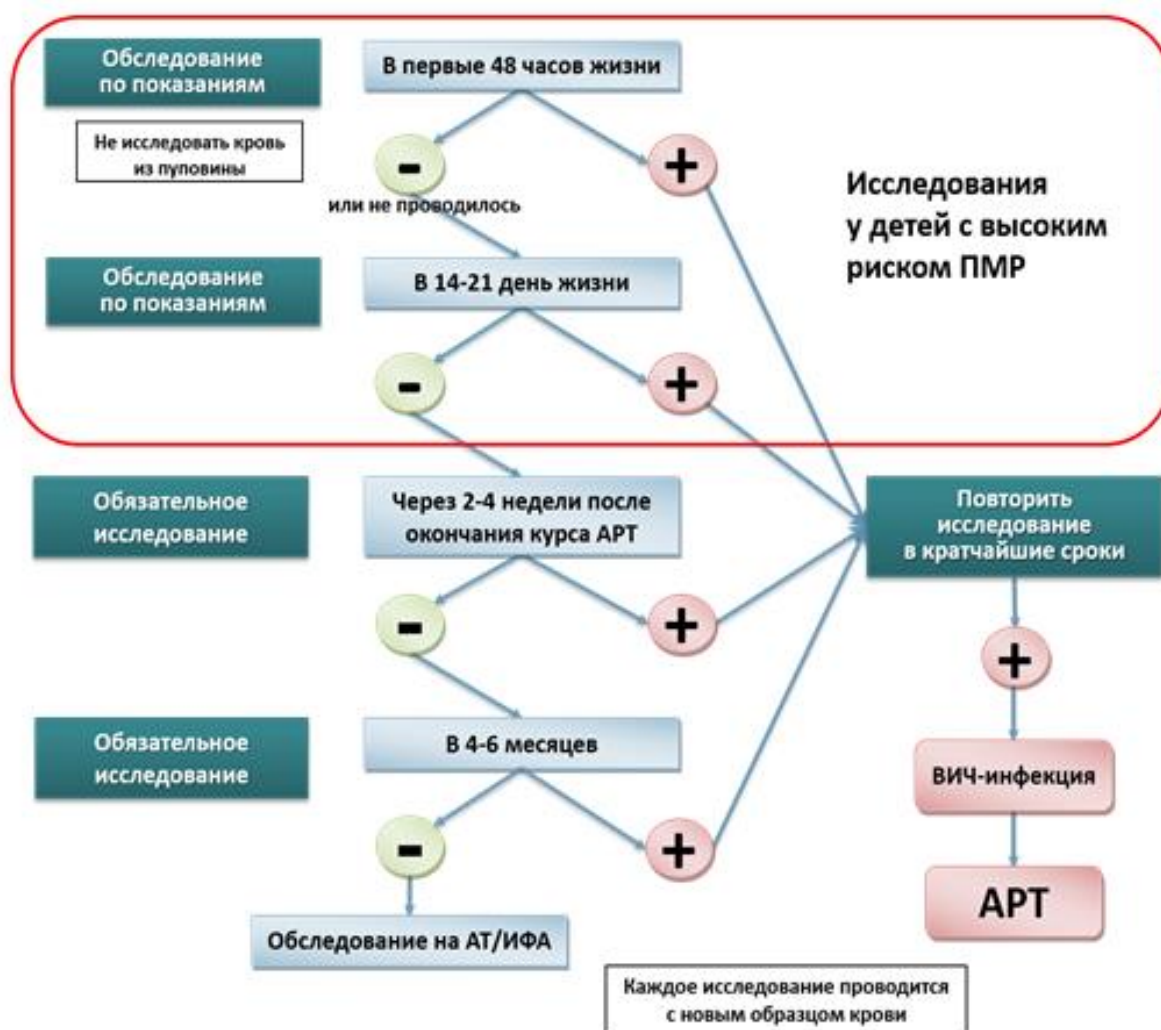


Рис. 2. Алгоритм диагностики ВИЧ-инфекции у детей, рожденных ВИЧ-серопозитивными матерями

Если выявлены факторы повышенного риска передачи ВИЧ от матери во время беременности (мать не наблюдалась или наблюдалась нерегулярно; обследование на ВИЧ не проведено или проведено не полностью; АРВТ отсутствовала или была низкая приверженность; ВН не снизилась до неопределяемого уровня; у ребенка есть клинические проявления при рождении и пр.), обследование ребенка в первые 2 дня после рождения позволяет выявить антенатальное инфицирование. Молекулярно-биологическое исследование крови на вирус иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV-1), проведенное в первые часы после рождения, позволяет выявить детей, инфицированных ВИЧ *in utero* и не выявляет детей, инфицированных в течение недели перед родами и в родах. Если ребенок заразился ВИЧ-инфекцией менее, чем за 10 дней до обследования, результат обследования на НК ВИЧ может быть ложноотрицательным, поэтому отрицательные результаты обследований, проведенных в первые 7–10 дней

жизни, в дальнейшем не учитываются. Рекомендуется у детей с высоким риском ВИЧ-инфекции, начавших получать профилактический курс тремя АРВП, для ранней диагностики ВИЧ-инфекции в первые 48 часов после рождения провести молекулярно-биологическое исследование крови на вирус иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV-1) (нельзя исследовать кровь из пуповины); при получении положительного результата провести повторное исследование в кратчайшие сроки; при получении отрицательного результата повторить исследование в возрасте 14–21 день.

Рекомендуется при наличии высокого риска заражения у ребенка, рожденного ВИЧ-инфицированной матерью, и невозможности провести обследование в первые 48 часов после рождения, с целью более раннего выявления ВИЧ-инфекции провести молекулярно-биологическое исследование крови на вирус иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV-1) в возрасте 14–21 день; при получении положительного результата провести повторное исследование в кратчайшие сроки; при получении отрицательного результата повторить исследование через 2 недели после окончания профилактического курса АРВТ.

Рекомендуется при проведении диагностики ВИЧ-инфекции у ребенка в возрасте 14–21 день, получающего АРВТ, использовать метод определения ДНК вируса иммунодефицита человека методом ПЦР, качественное исследование.

Настоятельно рекомендуется у детей, не обследованных в периоде новорожденности и не имеющих высокого риска ВИЧ-инфекции, провести следующие диагностические исследования в декретированные сроки с использованием методов, направленных на выявление ДНК или РНК ВИЧ:

- провести первое молекулярно-биологическое исследование крови на вирус иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV-1) в возрасте 6 недель, т.е. через 2 недели после окончания профилактического курса АРВТ;

- при получении первого отрицательного результата обследования на НК ВИЧ провести второе (подтверждающее) обследование в возрасте 4–6 месяцев;

- при получении первого положительного результата обследования на НК ВИЧ провести второе (подтверждающее) обследование в кратчайшие сроки.

Обследование на ВИЧ-инфекцию детей ВИЧ-серопозитивных матерей в возрасте 18 месяцев и старше, не обследованных с помощью методов выявления НК ВИЧ и получающих искусственное вскармливание с рождения.

Рекомендуется решать вопрос о наличии/отсутствии лабораторных критериев ВИЧ-инфекции по результатам исследований на АТ/АГ ВИЧ с помощью стандартных методов лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции.

Обследование на ВИЧ-инфекцию детей, рожденных ВИЧ-серопозитивными матерями и получающих грудное вскармливание

Рекомендуется у детей ВИЧ-серопозитивных матерей, получающих грудное вскармливание, проводить обследования на ВИЧ-инфекцию в течение всего периода грудного вскармливания (1 раз в 3 месяца) и после полного прекращения грудного вскармливания (через 4–6 недель, через 3 месяца, через 6 месяцев). Риск передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку при грудном вскармливании составляет от 16–30 % и более, поэтому ВИЧ-инфицированным женщинам настоятельно не рекомендуется прикладывать детей к груди и кормить сцеженным грудным молоком.

Задачи диагностического обследования при взятии ребенка под наблюдение (диспансерный учет):

- установление клинического диагноза ВИЧ-инфекции;
- определение степени поражения иммунной системы, позволяющее прогнозировать течение заболевания и определять лечебную тактику;
- выявление показаний к быстрому началу АРВТ;
- выявление показаний к первичной профилактике вторичных заболеваний;
- выявление вторичных заболеваний и показаний к их лечению;
- выявление сопутствующей патологии и показаний к ее лечению.

Рекомендуется при постановке ребенка, инфицированного ВИЧ, на диспансерный учет провести исследования:

-исследование CD4+ лимфоцитов с определением процентного содержания и абсолютного количества CD4-лимфоцитов и оценкой степени поражения иммунной системы в соответствии с иммунными категориями в зависимости от возраста ребенка, для выявления показаний к быстрому началу АРВТ.

-исследование CD8+ лимфоцитов с определением процентного содержания и абсолютного количества CD8-лимфоцитов и вычислением иммунорегуляторного индекса (ИРИ) – соотношения абсолютных показателей CD4/CD8 для определения прогноза (в норме больше 1,0) и на фоне проводимой АРВТ является предиктором повышения вирусной нагрузки и вирусологической неудачи.

-количественное определение РНК вируса иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV-1) в плазме крови методом ПЦР («вирусная нагрузка») с целью определения прогноза заболевания;

-общий (клинический) анализ крови развернутый для оценки общего состояния пациента и выбора АРВП;

-анализ крови биохимический общетерапевтический (в том числе оценка нарушений липидного обмена) для оценки общего состояния пациента, оценки нутритивного статуса пациента и выбора АРВП;

-выявление аллели 5701 локуса В главного комплекса гистосовместимости человека (HLA B*5701) с целью определения чувствительности к абакавиру** при назначении АРТ;

-общий (клинический) анализ мочи с целью оценки общего состояния пациента;

-скрининговое обследование на вирусный гепатит С (см. соответствующие клинические рекомендации): определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови; скрининговое обследование на вирусный гепатит В (см. соответствующие клинические рекомендации): определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови;

-определение антител класса G (IgG) и класса M (IgM) к токсоплазме (*Toxoplasma gondii*) в крови с целью раннего выявления заболевания;

-определение антител классов M, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови с целью раннего выявления заболевания;

-скрининговое обследование на туберкулез.

Лечение

Главная задача лечения ВИЧ-инфекции у детей на современном этапе – сохранение здоровья для полной и продуктивной жизнедеятельности во взрослой жизни. АРВТ является единственным специфическим методом лечения ВИЧ-инфекции, способным сохранить жизнь

ВИЧ-инфицированного ребенка и обеспечить ее высокое качество. Выделяют две цели АРТ у детей: снижение СПИД-связанной летальности и снижение заболеваемости.

Принципами АРВТ являются:

-добровольность – осознанное принятие решения о начале лечения и его проведении, документированное «информированным согласием»; в случае отказа законного представителя ребенка от терапии необходимо принимать законные меры для начала (возобновления) терапии ребенком;

-своевременность – как можно более раннее начало АРВТ;

-непрерывность – длительное (пожизненное) соблюдение режима приема АРВП.

Быстрое начало АРВТ (в течение двух недель от момента постановки на диспансерный учет) рекомендовано:

- детям с подтвержденной ВИЧ-инфекцией в возрасте 6 недель – 1 год;
- детям с подтвержденной ВИЧ-инфекцией в возрасте ≥ 1 года < 6 лет с выраженными клиническими проявлениями (стадии 2В, 4Б, 4В по РК, а также проявления СПИД-индикаторных заболеваний) и/или с тяжелым иммунодефицитом ($CD4 \leq 500$ клеток/мм³);
- детям в возрасте 6 лет и старше с выраженными клиническими проявлениями (стадии 2В, 4Б, 4В по РК, а также проявления СПИД-индикаторных заболеваний) и/или с выраженными иммунными нарушениями ($CD4 \leq 200$ клеток/мм³).

Комбинации АРВТ делят на предпочтительные, альтернативные и используемые в особых случаях. При выборе схемы стартовой терапии следует в первую очередь рассмотреть возможность применения предпочтительных препаратов/схем.

Профилактика

Профилактика ВИЧ-инфекции у детей подразумевает, в первую очередь, соблюдение протокола профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребёнку (ПМР), а также всего комплекса противоэпидемических мероприятий, предусмотренных санитарными правилами и законодательством Российской Федерации.

Профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку – комплексная задача, решение которой зависит от успешного выполнения следующих этапов:

- первичной профилактики ВИЧ-инфекции у женщин репродуктивного возраста;
- раннего выявления ВИЧ-инфекции у женщин детородного возраста;
- назначения АРВТ ВИЧ-инфицированным женщинам, планирующим беременность;
- назначения АРВТ всем ВИЧ-инфицированным беременным;
- выбора способа родоразрешения в зависимости от показателей ВН у женщины перед родами;
- назначения АРВТ в родах;
- назначения АРВТ ребенку;
- отказа от грудного вскармливания;
- консультирования матери на всем протяжении беременности, во время родов и после рождения ребенка по вопросам профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку.

Профилактическая схема АРВТ у новорожденных зависит от степени риска ПМР. При неопределяемой вирусной нагрузке (ВН) у ВИЧ-инфицированной матери перед родами новорожденному назначается монотерапия зидовудином на срок 4 недели, во всех остальных случаях риск ПМР считается высоким, и новорожденным назначается 3х-компонентная АРВТ на срок 4 недели.

Риск ПМР считается высоким в следующих случаях:

- у ВИЧ-инфицированной матери перед родами (на сроке беременности 34 недели и более) уровень ВН ВИЧ более 50 коп/мл или неизвестен;
- мать не принимала АРВТ во время беременности;
- выявлен положительный экспресс-тест у матери во время родов (прием препаратов может быть в дальнейшем прекращен, если наличие ВИЧ-инфекции не будет подтверждено стандартным методом);
- мать инфицирована ВИЧ во время беременности или грудного вскармливания;
- выявлены эпидемиологические показания (парентеральное употребление матерью наркотиков во время беременности, половые контакты с ВИЧ-позитивным половым партнером, у которого определяемый или неизвестный уровень ВН ВИЧ);
- наличие ВИЧ-инфекция у кормящей матери. Если ребенка прикладывали к груди или кормили молоком ВИЧ-инфицированной женщины, рекомендуется начать профилактику в течение первых 6 часов после отлучения от груди. При этом рекомендуется в кратчайшие сроки

провести обследование ребенка на нуклеиновые кислоты ВИЧ молекулярным методом, и продолжать профилактику только при получении отрицательных результатов обследования. При получении двух положительных результатов решить вопрос о начале АРТ у ребенка.

Рекомендуется врачам, ответственным за наблюдение беременных женщин, проводить химиопрофилактику перинатальной передачи ВИЧ новорожденному при наличии:

- ВИЧ-инфекции у матери;
- положительного результата экспресс тестирования на ВИЧ-инфекцию у матери;
- эпидемиологических показаний (парентеральное употребление матерью наркотиков во время беременности, половые контакты с ВИЧ-позитивным половым партнером, у которого определяемый или неизвестный уровень ВН ВИЧ) [67–71].

Прием АРВП у новорожденных следует начинать как можно быстрее после родов, в пределах первых 4–6 часов. Если с момента последнего возможного риска заражения ребенка (после родов или после последнего вскармливания грудным молоком) прошло более 72 часов (3 дней), назначение химиопрофилактики нецелесообразно ввиду ее неэффективности. Пересчет дозы АРВП у новорожденного следует производить не реже 1 раза в 10 дней.

Клинический случай врожденной ВИЧ-инфекции [72]

Представлено описание клинического случая смерти четырехмесячного ребенка, поступившего на 13-й день болезни с диагнозом «Пневмоцистная пневмония, развившаяся на фоне генерализованной ВИЧ-инфекции». Ребенок К., 4 мес., находилась в ОРИТ НИИДИ с 18.07.12 по 22.07.12 г. Девочка переведена из Республиканской клинической инфекционной больницы Минздравсоцразвития России на 13-й день болезни со следующим диагнозом. Основное заболевание: двусторонняя бронхопневмония предположительно пневмоцистной этиологии, ДН 3 ст. Сопутствующее заболевание: В23 стадия 2В (острая форма), ПЭП, ООО. Анамнез заболевания. Заболела 05.07.12, когда наблюдались многократные эпизоды бронхообструкции, гипертермия до 37,8 °С. Находилась на лечении в РКИБ, куда переведена в 1-е сутки заболевания из ЦРБ Калининграда в тяжелом состоянии, с выраженной дыхательной недостаточностью (ЧД 60 в мин.), укорочением перкуторного тона и ослаблением дыхания без прослушивания хрипов при фи-

зикальном исследовании. Показатели иммунограммы свидетельствовали о наличии иммуносупрессии (CD3 – 2685 клетки (47 %), CD4 – 1051 клетки (18 %), лимфоциты 5699). С 11.07.12 г. состояние ребенка ухудшилось, по рентгенологическим данным диагностирована очаговая пневмония. Отмечено несоответствие тяжести рентгенологической картины выраженности дыхательной недостаточности. Ребенок получал терапию: цефтриаксон, бисептол, АРВТ. В связи с ухудшением состояния ребенка в виде нарастающей дыхательной недостаточности (тахипноэ до 100 дыхательных движений в 1 минуту и развитие цианоза) и необходимостью респираторной поддержки ребенок переведен в НИИДИ 18. 07.12 г.

Анамнез жизни. Ребенок от 5-й беременности, 3-х естественных родов. Беременность протекала на фоне наркотической и алкогольной зависимости, ВИЧ-инфицирования, ХВГВ+С, сифилиса. Масса при рождении 2600 г, длина – 47 см. Ребенок после рождения получал химиопрофилактику. С первых месяцев жизни у ребенка отмечались ОРВИ, явления бронхиальной обструкции, лимфаденопатии, эпизод кандидоза ротоглотки, гипотрофия, анемия, проявления рахита. Неврологическая симптоматика оценивалась как проявление отягощенного преобидного фона и депривации. Установлен ВИЧ-статус (иммунный статус на 02.05.12 – вирусная нагрузка HIV – 944,000 коп/мл, на 31.05.12 г. – вирусная нагрузка HIV – 6850,000 коп/мл, количество CD4 – 2601 клеток (38 %)) и врожденный порок сердца – открытое овальное окно (ЭХО КГ от 29. 06 – ООО, ускорен поток в ЛА). С рождения девочка находилась в Доме ребенка в Калининградской области на искусственном вскармливании. При поступлении. При поступлении в ОРИТ состояние ребенка крайне тяжелое за счет РДС, двухсторонней (пневноцистной?) пневмонии, осложненной декомпенсированной обструктивно -рестриктивной и шунто-диффузной гиповентиляционной ($p\text{CO}_2 > 130$ мм. рт. ст.) дыхательной недостаточности, кардиогенной недостаточности кровообращения, декомпенсированным смешанным ацидозом крайне тяжелой степени ($p\text{H}$ 6,9–6,8), гипоксическим отеком головного мозга, с вентиляционной поддержкой. Сознание подавлено медикаментозной седацией. Температура тела 36,0 °С. Кожные покровы чистые, бледные, периферический цианоз, без нарушения микроциркуляции. Видимые слизистые чистые, умеренно влажные. Язык умеренно влажный. Частота дыхания 60 в мин. Одышка с участием вспомогательной мускулатуры. На продленной оротрахеальной интубации трубкой диаметром до 4,0. Сатурация 94–96 %. Аускультативно

дыхание в легких жесткое, проводится во все отделы, отмечались рассеянные мелкопузычатые хрипы с обеих сторон. Пульс 157 ударов в мин., ритмичный, удовлетворительных качеств. АД 120/60 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, ритмичные, тахикардия. Границы абсолютной и относительной сердечной тупости не расширены. Живот мягкий, подвздут, безболезненный, доступен глубокой пальпации во всех отделах. Печень на 4,5–5,0 см выступает из-под края реберной дуги, край плотный, безболезненный. Пальпируется край селезенки. Стула не было. По мочевому катетеру – моча светлая с хлопьями. Неврологический статус невозможно оценить, так как ребенок был на респираторной поддержке в медикаментозной седации. В ходе обследования в клиническом анализе крови выявились лейкоцитоз до $27,6 \times 10^9$ /л, сдвиг формулы влево (нейтрофилез – 69 %) и гипохромная анемия тяжелой степени – цветовой показатель 0,71, эритроциты – $3,2 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 76 г/л, СОЭ – 42 мм/ч, токсическая зернистость (++) . В клиническом анализе мочи определяются следы ацетона. По данным биохимического анализа крови, наблюдается снижение уровня общего белка до 58,6 г/л, уровень трансаминаз и креатинина в пределах нормы. Уровень электролитов в пределах нормы. При определении кислотнощелочного состояния определяются признаки декомпенсированного метаболического ацидоза – pH 6,96, pCO₂ – 115, BE – -6, HCO₃ – 27,5, сахар – 11,3 ммоль/л. Посевы на флору мокроты и мочи — отрицательные. Были выполнены инструментальные исследования: рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции от 18.07.12 (определяется усиление интенсивности инфильтрационных изменений в обоих легких на фоне усиленного малоструктурированного легочного рисунка, корни легких не дифференцируются, симптом «воздушной бронхографии» с обеих сторон. УЗИ органов брюшной полости от 19.07.12 г. (реактивные изменения печени, поджелудочной железы, околопузырный отек желчного пузыря), ЭХО-КГ от 19.07.12 г. (сократительная способность миокарда в норме), НСГ 19.07.12 г. (без патологии). Таким образом, по клинико-anamnestическим данным и результатам лабораторных и инструментальных обследований у ребенка диагностирована: двусторонняя субтотальная пневмония, осложненная ДНЗ, НК 3, синдромом полиорганной недостаточности (острая церебральная недостаточность, острая сердечно-сосудистая недостаточность 3 степени, острая почечная недостаточность, отек-набухание головного мозга). Сопутствующий диагноз: ВИЧ 2В (острая форма). Перинатальная энцефалопатия. Врожденный порок сердца (открытое овальное окно). Ребенок получал

комплексное лечение: ИВЛ с параметрами вентиляции ДО – 6–8 мл/ кг, Час. Д – 60–65, FiO₂ – 90–100 %, РЕЕР – 5–6 см вод. ст., P_{rik} – 20–22–25 см. вод. ст. Инотропная и вазомоторная терапия (добутамин, дофамин, нитроглицерин). С целью уменьшения перегрузки малого круга кровообращения – капотен, верошпирон. Антибактериальная, противовирусная и противогрибковая терапия – бисептол, цефатоксим, микосист, АРВТ. С целью коррекции анемии и тромбоцитопении проводилась трансфузия эритроцитарной массы и тромбоцитарной. Седация и синхронизация с аппаратом ИВЛ проводилась тиопенталом 1,5–2 мг/кг/ч. Бронхолитическая терапия – ингаляции с беродуалом и пульмикортом. Несмотря на проводимую терапию и положительную динамику в клиническом анализе крови (уменьшение лейкоцитоза), состояние ребенка оставалось крайне тяжелым с прогрессирующим ухудшением. Несмотря на жесткие параметры вентиляции сохранялась стойкая гиперкапния (pCO₂ >130 мм рт. ст.) гипоксемия, сохранялся смешанный декомпенсированный ацидоз, преимущественно дыхательный. Нарастали явления недостаточности кровообращения и острой почечной недостаточности. 22.07.12 г. в 07:30. Сохранившиеся в лимфоидной ткани группы лимфоцитов слабо экспрессировали р24 антиген ВИЧ, у ребенка отмечается остановка кровообращения, фибрилляция желудочков. Реанимационные мероприятия в течение 40 мин без эффекта. В 8 ч 15 мин констатирована смерть. Результаты посмертного патоморфологического исследования свидетельствовали о наличии у ребенка распространенного поражения центральных и периферических органов иммуногенеза в виде резко выраженной гиперплазии в стадии лимфоидного опустошения с резким снижением содержания в лимфоидной ткани лимфоцитов (рис. 3).

Сохранившиеся в лимфоидной ткани группы лимфоцитов слабо экспрессировали р24 антиген ВИЧ (рис. 4).

Увеличение размеров лимфатических узлов шейных, бифуркационной, паратрахеальных и брыжеечных групп, а также селезенки было обусловлено распространенной, характерной для ВИЧ «светлоклеточной» пролиферацией ретикулоэндотелия и реактивной макрофагальной реакцией (рис. 5).

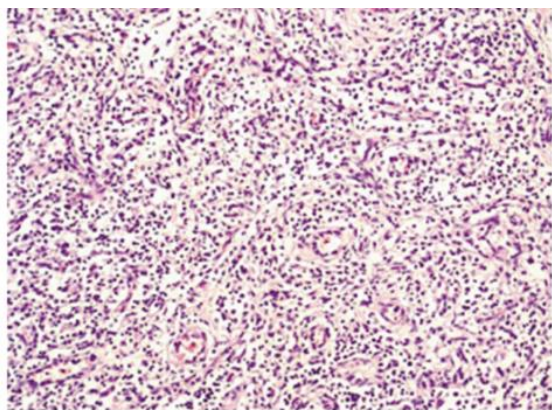


Рис. 3. Выраженное лимфоидное опустошение ткани лимфатического узла и пролиферация ретикулоэндотелия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

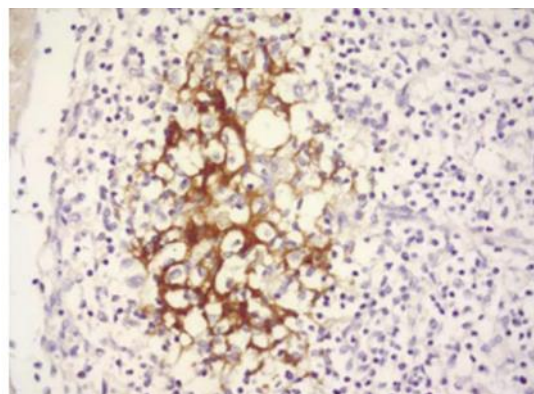


Рис. 4. Экспрессия p24 HIV в лимфоидных элементах лимфатического узла. Иммуногистохимический метод. Ув. $\times 400$

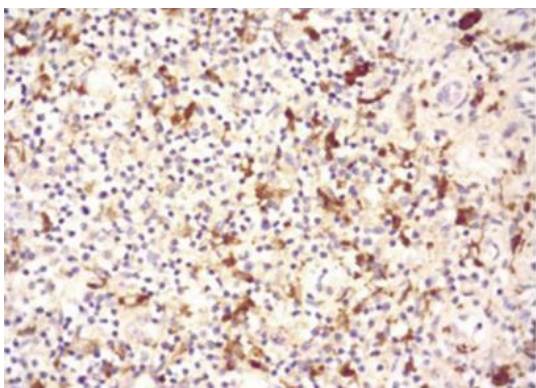


Рис. 5. Выраженная макрофагальная реакция (CD68+ макрофаги окрашены в коричневый цвет) при тяжелом лимфоидном опустошении ткани лимфатического узла. Иммуногистохимический метод. Ув. $\times 400$

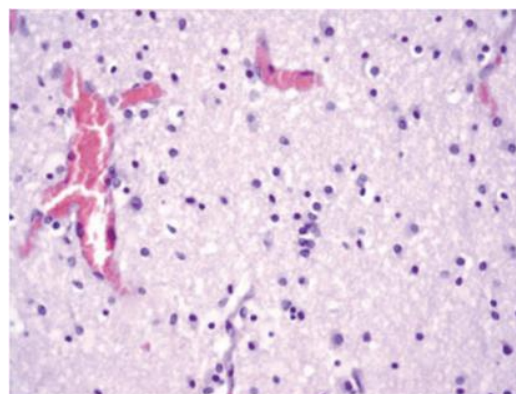


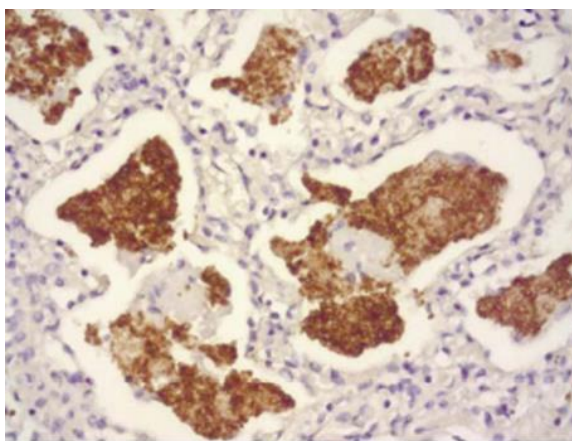
Рис. 6. Периваскулярная глиальная реакция и формирование мелких «глиальных узелков» в белом веществе головного мозга. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

В тимусе имелись морфологические изменения, характерные для акцидентальной трансформации IV стадии, свидетельствующие о глубоко́м истощении иммунной системы. Тяжелое течение генерализованной вирусной инфекции документировалось наличием распространенного сетчатого кардиосклероза в исходе миокардита. Поражение головного мозга было выявлено только при гистологическом исследовании в виде поражения сосудов микроциркуляторного русла белого вещества с повреждением эндотелиальной выстилки, скудной периваску-

лярной круглоклеточной инфильтрации, ВИЧ-специфическими изменениями отдельных элементов глии и формирования мелких глиальных «узелков» (рис. 6).

Такие изменения вещества головного мозга, характерные для подострого ВИЧ-энцефалита, не являясь фатальными, постоянно наблюдаются у больных ВИЧ-инфекцией. Кроме того, в ткани головного мозга наблюдались неспецифические изменения в виде полнокровия, периваскулярного и перицеллюлярного отека, очаговых периваскулярных кровоизлияний, а также дистрофических и некробиотических изменений нейронов, которые были обусловлены расстройствами микроциркуляции и гипоксией в процессе танатогенеза.

Причиной смерти явилась субтотальная пневмоцистная пневмония (рис. 7) с обильным накоплением пенистых белковых депозитов, экспрессирующих при иммуногистохимическом исследовании антигены *Pneumocystis*.



*Рис. 7. Пневмоцистная пневмония. Экспрессия антигенов *Pneumocystis* среди пенистых масс в просвете расширенных альвеол. Иммуногистохимический метод. Ув. $\times 400$*

На основании данных клинического наблюдения, результатов прижизненного лабораторного и посмертного патоморфологического (в том числе иммуноморфологического) исследований в качестве основного заболевания установлена ВИЧ инфекция в стадии СПИД, посредством развития оппортунистической инфекции в виде субтотальной пневмоцистной пневмонии приведшая ребенка к смерти при явлениях прогрессирующей дыхательной недостаточности.

Врожденная инфекция, вызванная вирусами простого герпеса 1 и 2 типа

Врожденная инфекция, вызванная вирусами простого герпеса 1 и 2 типа – тяжелое инфекционное заболевание плода (новорожденного), развивающееся вследствие интранатальной контактной (реже – антенатальной трансплацентарной) передачи возбудителя. Возбудителем врожденной ВПГ-инфекции (синоним – неонатальный герпес) является чаще herpes simplex virus 2 типа (ВПГ-2), реже herpes simplex virus 1 типа (ВПГ-1), семейства Herpesviridae, подсемейства Alphaherpesviridae.

Герпетическая инфекция новорожденных в 80 % случаев обусловлена ВПГ-2, в 20 % – ВПГ-1. 60–70 % случаев дети с неонатальным герпесом рождаются от матерей с бессимптомными формами инфекции [33, 73].

Эпидемиология

Источником инфекции является только человек, являющийся пожизненно носителем вируса. Пути передачи разнообразны: вертикальный (врожденная, трансплацентарная инфекция), контактно-бытовой, воздушно-капельный, половой. Для ВПГ, в прочем как для всех герпесвирусов, характерна убикивитарность, однако чаще наблюдается бессимптомное носительство вируса. Примерно 80 % детей заражаются до 6 лет. Генерализованные формы заболевания чаще встречаются у пациентов с иммунодефицитом. Вертикальный путь передачи вируса (от матери плоду) в большинстве случаев (до 85–90 %) происходит интранатально при наличии у женщины генитальных проявлений инфекции. Передача возможна как при наличии активной генитальной герпетической инфекции в области шейки матки и вульвы, так и при бессимптомном выделении вируса у роженицы. Трансплацентарное поражение плода ВПГ может привести к прерыванию беременности на начальных сроках, возможны врождённые пороки при заражении в первом и втором триместре беременности [33, 74, 75].

Патогенез

Воротами инфекции являются кожа и слизистые оболочки. Вирус адсорбируется на поверхности эпителиальной клетки, проникает внутрь, где размножается, приводя клетку к гибели. В зоне пораженных клеток возникает очаг воспаления, что проявляется появлением на слизистых и коже характерных для герпеса сгруппированных везикул.

Однако инфекционный процесс на этом не ограничивается. Новые вирионы попадают в лимфатические сосуды и кровь. Большую часть вируса несут на себе эритроциты, кроме того, вирус обнаруживают на тромбоцитах и лимфоцитах. При этом наблюдаются грубые повреждения хромосом и большие скопления антигена ВПГ в лейкоцитах. Вирусемия способствует проникновению ВПГ в различные органы и ткани, в том числе возможно поражение ЦНС. Одновременно ВПГ проникает в чувствительные нервные окончания и по центростремительным нервным волокнам в паравертебральные ганглии. В ядрах нейронов происходит репликация вируса. По эфферентным нервным волокнам вирус может вновь достигать кожи и слизистых оболочек и распространяться там с появлением новых высыпаний. При нормальном иммунном ответе вирус элиминируется из органов и тканей, за исключением сенсорных ганглиев, где он сохраняется на протяжении всей жизни хозяина. При дефектах иммунной системы, особенно Т-клеточного звена, макрофагов, продукции интерферона начинается активация вируса и его репродукция. Вирус по аксонам выходит из нервных ганглиев, поражая участки кожи и слизистых оболочек. С учетом прогрессирования иммуносупрессии активация вируса становится более частой, в процесс вовлекаются новые ганглии, увеличивается распространенность очагов поражения. При тяжелом иммунодефиците возникает генерализация процесса с поражением различных органов: головной мозг, легкие, печень и другие.

Классификация и клиническая картина

По механизму заражения:

- 1) врожденная герпетическая инфекция
- 2) приобретенная герпетическая инфекция

Фаза инфекции:

Первичная герпетическая инфекция при инфицировании вирусом.

Вторичная герпетическая инфекция (рецидив) при реактивации вируса.

По степени распространенности процесса:

- ✓ локализованные формы (поражение одного участка кожи, слизистых оболочек, одного органа);
- ✓ распространенные (поражения распространены на обширных участках кожи и слизистых оболочках);
- ✓ генерализованные (одномоментные поражения нескольких органов и тканей).

По локализации:

- ✓ поражение кожных покровов (герпес губ, крыльев носа, рук и т. д.);
- ✓ поражение слизистых оболочек (стоматит, гингивит, фарингит);
- ✓ поражение глаз – офтальмогерпес (кератит, кератоконъюнктивит, иридоциклит);
- ✓ поражение урогенитальных органов;
- ✓ поражение нервной системы (менингит, энцефалит, менингоэнцефалит, неврит др.);
- ✓ генерализованная форма с поражением внутренних органов (эзофагит, пневмония, гепатит, гломерулонефрит).

По типу:

- ✓ типичные
- ✓ атипичные:
 - абортивная
 - герпетическая экзема Капоши
 - зостериформный герпес
 - язвенно-некротический герпес
 - отечная форма
 - геморрагическая форма

По тяжести:

- 1) легкая форма
- 2) среднетяжелая форма
- 3) тяжелая форма.

Критерии тяжести:

- распространенность и выраженность местных изменений
- выраженность интоксикационного синдрома

Клинические проявления врожденной герпетической инфекции разнообразны. Врожденная герпетическая инфекция при трансплацентарном инфицировании в ранние сроки беременности приводит к смерти плода или порокам развития. Инфицирование во II и III триместрах вызывает у плода гепатоспленомегалию, тимомегалию, анемию, желтуху, гипотрофию, пневмонию, менингоэнцефалит, сепсис. После перенесенной инфекции плодом возможны тяжелые поражения ЦНС с аномалиями развития, судорожным синдромом, поражением органа слуха и органа зрения.

При интранатальном инфицировании у новорожденного (особенно у недоношенного ребенка) на 3–6-е сутки после родов отмечается умеренная лихорадка, снижение аппетита, срыгивания. Ребенок становится вялым либо очень возбудимым с синдромом желтухи и дыхательными расстройствами, возможны специфические высыпания на коже. При генерализованной неонатальной герпетической инфекции в процесс обычно вовлекаются сразу несколько органов: мозг, печень, легкие, кожа, поджелудочная железа, почки и надпочечники. Диссеминация вируса в большинстве случаев приводит к развитию герпетического энцефалита.

При приобретенной герпетической инфекции инкубационный период продолжается от 2 до 12 дней, чаще 4 дня. Наиболее тяжелое течение герпетической инфекции присуще как первичному инфицированию, при отсутствии специфических антител к вирусу, так и встречается при иммунодефицитных состояниях различного генеза.

Герпетический стоматит является наиболее частой формой первичной герпетической инфекции, преимущественно у детей в возрасте от 6 мес. до 3 лет. Заболевание начинается остро с явлений общей интоксикации, фебрильной лихорадки, снижения аппетита вплоть до анорексии, гиперсаливации. Одновременно возникает очаговая гиперемия и отек щек, языка, десен, губ, мягкого и твердого нёба и дужек, с появлением типичных герпетических высыпаний в виде сгруппированных пузырьков с серозным содержимым, окруженных венчиком гиперемии, быстро вскрывающиеся, образуя неглубокие эрозии. Чаще высыпания локализуются на языке и слизистой оболочке щек с гиперемией и отечностью десен, и увеличением регионарных лимфатических узлов. Течение герпетического стоматита во многом определяется наслоением бактериальной флоры, обычно его продолжительность составляет 7–10 дней.

Герпетические поражения кожи – наиболее частая форма рецидивирующей герпетической инфекции, чаще всего локализуется вокруг рта, на губах, на крыльях носа (*herpes labialis*, *herpes nasalis*), реже – в области век, на руках, туловище, ягодицах. На месте высыпаний жжение и зуд кожи. На умеренно инфильтрированной коже появляются сгруппированные пузырьки, заполненные прозрачным содержимым с наличием зуда. Пузырьки расположены близко друг к другу, окруженные венчиком гиперемии, иногда могут сливаться в многокамерный элемент. В дальнейшем элементы высыпаний или вскрываются, или высыхают с образованием корки, после отпадения которой дефекта

кожи, рубцов не остается. Возможны рецидивы с поражением, как правило, одних и тех же участков кожи с вовлечением регионарного лимфаденита. При локализованных формах общее состояние, как правило, не нарушается, при распространенных – отмечается лихорадка, головная боль, миалгия, а в некоторых случаях полиаденопатия, увеличение селезенки и печени. При локализованной форме процесс завершается в течение 5–12 дней, при распространенной – до 2–3 недель и более.

Генитальный герпес выявляется преимущественно у взрослых, но может иметь место и в детском возрасте. Герпетические высыпания локализуются на коже половых органов, у девочек на малых и больших половых губах, в промежности, у мальчиков — на коже мошонки. Высыпания могут сопровождаться повышением температуры тела, сильными болевыми ощущениями в пораженных участках. Образуются везикулы, эрозии, увеличиваются регионарные лимфатические узлы.

Герпетическое поражение глаз (офтальмогерпес) характеризуется значительным полиморфизмом клинических проявлений. Чаще возникает поражение передних отделов глаза в виде блефароконъюнктивита, поверхностного и глубокого кератита, кератоиридоциклита, иридоциклита, реже – ретинохориоидит, хориоретинит, увеит, синдром острого некроза сетчатки, неврит зрительного нерва, ретинопатия. Офтальмогерпес является одной из наиболее частых причин роговичной слепоты. Первичный офтальмогерпес встречается достаточно редко, чаще имеет место рецидивирующий (вторичный) офтальмогерпес, с поражением одного глаза.

Поражения центральной нервной системы могут быть проявлением как первичной, так и рецидивирующей герпетической инфекции. Ганглионит, ганглионеврит и радикулоневрит могут сопровождаться высыпаниями, но нередко протекают без них. Герпетический серозный менингит характеризуется относительно легким течением. Наиболее часто регистрируется герпетический энцефалит или менингоэнцефалит в виде локализованной формы поражения только ЦНС, но возможны варианты генерализованной герпетической инфекции, в сочетании с поражением кожи и внутренних органов (печени, поджелудочной железы, почек). Генерализованная форма герпетической инфекции встречается, как правило, у новорожденных и лиц с тяжелыми нарушениями в иммунной системе. Течение хронического герпетического энцефалита имеет характер либо вяло текущей инфекции, либо представляют вариант медленной инфекции с возникновением морфологиче-

ских изменений головного мозга различной давности в виде ремалационных кист, очагов гемосидероза, глиоза в сочетании с очагами некроза и периваскулярной инфильтрации.

Герпетиформная экзема Капоши – особая форма простого герпеса. В настоящее время наиболее распространенным термином данного заболевания является герпетическая экзема. Заболеваемость выше у детей в возрасте от 6 месяцев до 2 лет, реже у подростков. Заболевание развивается на фоне хронических дерматозов, при которых имеются эрозивно-язвенные поражения кожи. Начало заболевания острое с подъемом температуры до высоких цифр (лихорадка до 8–10 дней), герпетические элементы многочисленные, локализуются на лице, туловище, конечностях, занимая обширные участки кожного покрова. Пузырьки однокамерные, западают в центре, содержимое их иногда имеет геморрагический характер. Пузырьки быстро сливаются, подсыхают, и образуется сплошная корка, может быть шелушение кожи. Вовлекаются в процесс регионарные лимфатические узлы, при пальпации болезненные. Выражены симптомы общей интоксикации. Течение заболевания тяжелое, летальность достигает 40 % [76–79].

Диагностика

Опорные клинико-диагностические признаки герпетической инфекции:

- преимущественное поражение кожи и слизистых
- на герпетическую природу заболевания в неонатальном периоде указывает данные анамнеза о наличии генитального герпеса у родителей или одного из них, системный характер поражения кожи, глаз, ЦНС, печени, реже – других органов у ребенка, развивающихся обычно в первые две недели жизни.

- для подтверждения диагноза используются методы выделения вируса методом ПЦР и серологические реакции для выявления антител [33, 76].

Дифференциальная диагностика простого герпеса

Дифференциальная диагностика простого герпеса проводится со следующими заболеваниями:

- Импетиго;
- Синдром Бехчета;
- Коксаки вирусная инфекция – синдром «рука-нога-рот» (Hand-Foot-and-Mouth Disease (англ.), энтеровирусный везикулярный стоматит с экзантемой), а также герпангина;
- Сифилис;

- Синдром Стивенса–Джонсона;
- Афтозный стоматит;
- Опоясывающий лишай;
- Ветряная оспа.

Клинические критерии диагностики простого герпеса: местные патологические изменения на коже и слизистых, при среднетяжелых формах – интоксикационный синдром, при тяжелых формах – поражение центральной нервной системы и внутренних органов [78–82].

Лечение

Принципы лечения детей больных простым герпесом предусматривают одновременное решение нескольких задач:

- предупреждение дальнейшего развития патологического процесса;
- предупреждение генерализации процесса;
- предупреждение формирования остаточных явлений и инвалидизации

Лечение больных с герпетической инфекцией легкой степени тяжести без осложнений проводится в амбулаторных условиях. Госпитализации в инфекционный стационар подлежат дети со среднетяжелыми и тяжелыми формами болезни.

Лечение больных простым герпесом включает режим, диету и методы медикаментозного и немедикаментозного лечения. Выбор метода лечения детей больных герпетической инфекцией зависит от клинической картины, степени проявлений симптомов и синдромов, степени тяжести заболевания, распространенности поражений.

✓ Режим постельный на период лихорадки с постепенным расширением, щадящий вид диеты.

✓ Методы медикаментозного лечения:

- средства этиотропной терапии: нуклеозиды и нуклеотиды: АЦИКЛОВИР при среднетяжелых и тяжелых формах заболевания, ГАНЦИКЛОВИР и ФОСКАРНЕТ при тяжелых формах, диагностированной резистентности вируса герпеса к ацикловиру;

- антимикробные средства: АМОКСИЦИЛЛИН+КЛАВУЛАНОВАЯ КИСЛОТА при тяжелых и сочетанных с бактериальной инфекцией формах герпеса.

- макролиды – АЗИТРОМИЦИН или КЛАРИТРОМИЦИН при сочетании герпеса и бактериальной инфекции, чувствительной к макролидам.

- цефалоспорины – ЦЕФОТАКСИМ или ЦЕФТРИАКСОН при тяжелых и сочетанных с бактериальной инфекцией формах герпеса.

- антибиотики гликопептидной структуры ВАНКОМИЦИН или аминогликозиды АМИКАЦИН или карбопенемы МЕРОПЕНЕМ – при тяжелых и сочетанных с бактериальной инфекцией формах герпеса.

- средства симптоматической терапии: производные пропионовой кислоты ИБУПРОФЕН и анилиды: ПАРАЦЕТАМОЛ при повышении температуры более 38 °С. Глюкокортикоиды ПРЕДНИЗОЛОН или ДЕКСАМЕТАЗОН при тяжелой форме герпетической инфекции с поражением нервной системы, тяжелой экземе, дерматите.

При поражении нижних дыхательных путей – муколитические препараты. Селективные бета 2-адреномиметики – при наличии бронхообструктивного синдрома.

Производные бензодиазепина ДИАЗЕПАМ – при наличии судорожного синдрома; Фуросемид (Лазикс) с целью нормализации диуреза

- средства иммунотерапии и иммунокоррекции: интерферон альфа при среднетяжелых формах заболевания, у лиц с признаками иммунодефицита.

При рецидивирующих, распространенных формах герпеса с признаками иммунодефицита ИНОЗИН ПРАНОБЕКС детям старше 3 лет; МЕГЛЮМИНА АКРИДОНАЦЕТАТ с признаками иммунодефицита старше 4 лет; ТИЛОРОН с 7 лет; ИММУНОГЛОБУЛИН ЧЕЛОВЕКА НОРМАЛЬНЫЙ детям с признаками иммунодефицита старше 1 месяца.

При лечении тяжелых форм герпеса Интерлейкины ИНТЕРЛЕЙКИН-2.

✓ Методы немедикаментозного лечения:

- физиотерапевтические методы лечения;
- физические методы снижения температуры;
- гигиенические мероприятия.

Клинический случай врожденной герпетической инфекции (собственное наблюдение)

Ребёнок П. Родился от 2-й беременности (1 беременность в 2009 г. – мед. аборт), которая протекала на фоне генитального герпеса в 16 недель с температурой 39 °С в течение недели и явлениями цистита. Повторно на сроке 24 и 28 недель появились единичные высыпания на наружных половых органах. Скорой помощью доставлена в областную больницу, где назначена местно терапия ацикловиром. В 33

недели беременности – подтекание околоплодных вод, роды в 35 недель в головном предлежании с массой тела 2380 грамм, ростом 48 см. Окружность головы 32 см, по Апгар 7/7. Переведен в ОРИТ в тяжелом состоянии, угнетен, клонические судороги, на коже везикулы местами сливные, обильные. Дыхание ослаблено, тоны сердца ритмичные. По органам ЖКТ – без патологий. Физиологические отправления в норме. Мышечный тонус снижен, рефлексy угнетены. Диагноз: герпетическая инфекция генерализованная с преимущественным поражением ЦНС, кожи, тяжелой степени тяжести. Недоношенность 35 недель.

Получал этиотропное лечение препаратом Зовиракс 20 мг/кг внутривенно. Антимикробную терапию ампицилином, гентамицином в возрастных дозировках, противосудорожная терапия фенobarбиталом 20 мг/кг /сутки с переводом на 10 мг/кг/сутки. Кислород через «усы». Парентеральное питание с последующим переводом на кормление через зонд.

На 5-й день жизни переведён в ОПН с незначительным улучшением в лечении рекомендован пентаглобин и виферон, противовирусную, противосудорожную терапию продолжить. Состояние ребёнка стабилизировалось на 2-й неделе жизни, но имел место эпизодический подъем температуры до фебрильных цифр с судорогами. Лечение прежнее.

Подсыпания герпетических элементов в первые 4 месяца жизни повторялись после завершения этиотропной терапии. Ребёнок неоднократно госпитализировался в соматический инфекционный стационар.

ОАК на 4-й день болезни: Hb – 88 г/л, лейкоциты $6,7 \cdot 10^{12}$ эритроциты $2,61 \cdot 10^9$, тромбоциты 320 сегментоядерные нейтрофилы 12, моноциты 8, лимфоциты 70 ОАМ – без особенностей.

БХ – в динамике нарост тиртра трансоминаз АЛТ 101, АСТ 71.

Проведены дополнительные методы обследования:

УЗИ почек б/о, УЗИ печени – диффузное изменение паренхимы, эхоКГ – патологии не выявлено.

Консультация окулиста – хориоретинит герпесвирусной этиологии. Невролог: ВУИ. Врожденная аномалия развития головного мозга. Симптоматическая эпилепсия. ЛОР-врач: без патологии.

МРТ головного мозга: картина соответствует перенесенной в последний триместр беременности продолжительной гипоксии с нарушением формирования ЦНС и очаговыми повреждениями теменных

отделов обеих полушарий, гипертрофией мозолистого тела и гипогенезией коры.

ИФА ВПГ – G 1:320, ЦМВИ – G 1690, авидность 74, токсо – G 0?268, хламидиоз, микоплазмоз, уреоплазмоз отрицательно. ПЦР ВПГ кровь – отрицательно, содержимое везикулы – положительно.

В ликворе ПЦР на ВПГ, ЦМВИ – отрицательно. Бак.посевы – ЦВК – без особенностей, белок 1,7, цитоз 25/3, нейтрофилы 8, моноциты 3, лимфоциты 14. Бак. посевы: ЦВК – без особенностей, ликвор – без особенностей, зев, ухо, кожа – без особенностей. Кровь на стерильность из пуповины – без особенностей.

В течение полутора лет ребёнок неоднократно поступал в соматический инфекционный стационар с выраженным интоксикационным и судорожным синдромами и синдромом экзантемы. Через 1,5 года ребёнок вновь поступает в соматический стационар с соответствующей клиникой основного заболевания.

Анамнез заболевания: Заболел 2 нед назад, появились хрипы, пена изо-рта. Осмотрен врачом.

Назначены ингаляции амбробене. Улучшения нет. Мокрота скапливается, назначен амбробене, продолжить ингаляции. Улучшения нет. Последние 2 дня отказался от еды, начал срыгивать, стул 2–3 раза, кашицей. На следующий день у ребенка была однократно обильная рвота.

Вызвали СМП, ребенок госпитализирован.

Наблюдается у невролога, получает депакин – сироп по 1,5 мл 3 р/д. Кормление см. Малютка 100–120 мл.

Объективный статус: состояние тяжелое. Сознание сопор. Самочувствие соответственно заболеванию, на осмотр реакция – слабый крик. Аппетит снижен отказывается от еды. Пьет мало отказывается от питья. Телосложение правильное, голова деформирована, выраженная микроцефалия. Подкожно жировой слой развит избыточно, ребенок пастозный отечный. На конечностях (пальцы) отек резко выражен. Кожные покровы бледные, сыпи нет. Носовое дыхание сохранено. Легкая оральная крепитация. Кашель малопродуктивный, мокрота отходит плохо, кашлевой рефлекс снижен. Грудная клетка цилиндрической формы. Перкуторный звук с коробочным оттенком. Дыхание в легких жесткое. Выслушиваются хрипы влажные мелкопузырчатые по всем полям, больше справа, выдох умеренно удлинён. Тоны сердца ритмичные. Живот округлой формы при пальпации мягкий безболез-

ненный. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не увеличена. Мочеиспускание редкие, 3 раза в сутки. Стул кашицей, 3 раза. Рвота однократно.

Посмертный эпикриз

Платон, 1,6 лет; поступил в ОРИТ 1 21.11.14 в 01:50 с диагнозом: Последствия воспалительных болезней ЦНС (врожденная генерализованная герпетическая инфекция с поражением ЦНС, кроветворного ростка и кожи), симптоматическая фокальная эпилепсия, Микроцефалия. Грубая задержка НИ. Ребенок в течение жизни неоднократно поступал в ДБ№1 с судорожным синдромом, пневмонией (октябрь 2014 г.). В б-це им. Сибирцева проходил лечение по поводу врожденной герпетической инфекции. У ребенка с рождения гипотермия, брадикардия, уровень лимфатико-гипопластический диатез. По данным МРТ от июня 2014 г., у ребенка имеет место врожденные мальформации головного мозга в виде гипогенезии мозолистого тела, моста, мозжечка, кистозного изменения височных и теменных областей в сочетании с вентрикуломегалией.

Состояние при осмотре тяжелое. Контакт не доступен. Сознание кома 1. Отмечаются тонические судороги, тремор конечностей. Кожа и слизистые бледные, мраморность конечностей. Гипертермия до 37,8 °С. По желудочному зонду отделяемое "кофейная гуща". Слизистое отделяемое из носа. Дыхание самостоятельное, поверхностное. В легких жесткое, проводные хрипы. Тоны ритмичные, приглушены, брадикардия. Живот 'мягкий, не вздут. Перистальтика вялая. Мочится. На высоте судорог отмечена неэффективность самостоятельного дыхания. Начата ИВЛ, противосудорожная терапия, инотропная. поддержка. На фоне этого у ребенка брадикардия с переходом в асистолию. Реанимационные мероприятия в течение 30 минут неэффективны. В 05:30 констатирована смерть. Патологоанатомическое исследование не проводится по причине отказа родителей.

Врожденная ветряная оспа

Ветряная оспа – острое инфекционное заболевание, вызываемое Herpesviridae, характеризующееся убикваторностью, высокой восприимчивостью и заболеваемостью, сопровождающееся в типичной

форме интоксикацией и пятнисто-везикулезной сыпью с проявлениями ложного полиморфизма на коже и слизистых оболочках [33].

Этиология и патогенез

Вирус Varicella Zoster (VZV), ДНК-содержащий, является причиной двух клинически несходных заболеваний, таких как ветряная оспа и опоясывающий герпес (опоясывающий лишай), относится к 3-му типу вирусов из семейства Herpesviridae, подсемейству α -вирусов 3 типа. В современной таксономии и классификации патоген обозначен как вирус ветряной оспы -zoster, что объясняется идентичными свойствами простого герпеса и возбудителя опоясывающего герпеса. Внешняя оболочка вируса содержит двойной слой липидов и представляет собой производное ядерной оболочки клетки-хозяина. Между капсидом и внешней оболочкой вируса находятся белки матрикса. Вирус способен образовывать гигантские многоядерные клетки за счет поражения ядра клетки с формированием эозинофильных внутриядерных включений. Возбудитель неустойчив во внешней среде, инактивируется при температуре 50–52 °С в течение 30 мин, чувствителен к ультрафиолетовому облучению, хорошо переносит низкие температуры, повторные замораживания и оттаивания.

Материнская инфекция

Входными воротами инфекции являются слизистые оболочки дыхательных путей, в эпителиальных клетках которых происходит первичная репродукция вирусов. В течение 4–6 дней первичная инфекция сопровождается репликацией вируса в регионарные лимфатические узлы и миндалины, возможно, в протоковую ткань слюнных желез, с последующим распространением на другие внутренние органы, вызывая вирусемию. С кровью попадают в эпителиальные клетки кожи и слизистых оболочек, в результате чего появляются элементы сыпи на лице, туловище, конечностях, слизистой оболочке рта приблизительно в период от 14 до 21-го дня. При мацерации пузырьков вирус легко передается окружающим аэрозольным и реже контактным путем. Общеизвестно, что материнская вирусемия ведёт к плацентарной инфекции с последующим заражением плода.

Внутриутробная инфекция

Вирус VZV из межворсинчатого пространства плаценты проникает в сосудистую систему плода, а затем распространяется по всем органам. ДНК вируса VZV может быть обнаружена в различных органах плода. Внутриутробная VZV-инфекция ведет к развитию латент-

ной инфекции в чувствительных ганглиях плода. В свою очередь антитела класса IgG проникают через плаценту и обеспечивают защиту новорожденного.

Неблагоприятное влияние инфекции на плод зависит от срока инфицирования и тяжести инфекции у матери и протекает по следующему сценарию:

- При ветряной оспе в сроке до 20 недель беременности риск заражения плода составляет 2–5 % и проявляется фетальным ветряночным синдромом. Осложнениями беременности являются самопроизвольные выкидыши и неразвивающиеся беременности в первой половине беременности.

- Инфицирование матери во второй половине беременности, за месяц до родов, сопровождается рождением детей без пороков развития, но у них есть риск появления ветряной оспы в ранний неонатальный период.

- При условии, что беременная инфицируется менее чем за 10 суток до родов (особенно опасно – менее 4 дней) или в первые 2 дня после родов, экзантема у ребенка появляется в возрасте 5–10 дней. Развивается тяжелая неонатальная ветряная оспа или фульминантная диссеминированная инфекция.

Из-за отсутствия защитных титров антител к вирусу Varicella-Zoster, инфекция часто осложняется энцефалитом, гепатитом, пневмонией. Летальность новорожденных в этом случае достигает 21–30 %.

Гистологическое исследование плаценты определяет гранулёмы и очаги острого воспаления, с возможным поражением дорсальных корешковых ганглий. В свою очередь образуется клеточная деструкция в нервной ткани с последующей денервацией конечностей [80–82].

Эпидемиология

В анамнезе учитывается наличие контакта с больным ветряной оспой или опоясывающим лишаем за 2–3 недели до проявлений заболевания. Риск передачи заражения вирусом VVZ, выше от контакта с больным ветряной оспой, чем с опоясывающим герпесом. Пик заболеваемости отмечается в осенне-зимний период. Таким образом, беременные женщины подвержены существенному риску заболеваемости и смертности от VVZ. Материнская инфекция во время беременности также связана с последующим появлением опоясывающего лишая у ребенка в период младенчества. Во время беременности ветряночная пневмония чаще протекает в тяжелой степени тяжести, также материн-

ская инфекция может привести к врождённым аномалиям и патологиям развития плода. По статистике при синдроме врождённой ветряной оспы детская смертность в первые несколько месяцев после рождения достигает 30 %, а риск развития, опоясывающего лишая в первые четыре года жизни достигает 15 % [33, 80, 83].

Пути передачи заболевания:

- воздушно-капельный путь – вирус имеет свойства очень быстро распространяться. После непосредственного общения с человеком, который уже инфицирован, вероятность заражения достигает 90 %. Риск передачи заражения вирусом (VZV), выше от контакта с ветряной оспой, чем с опоясывающим герпесом. Заразный период начинается за 1–2 дня до появления сыпи и длится до тех пор, пока все пузырьки на коже не превратятся в корки.

- контактный путь: при прямом контакте со слюной или сыпью от зараженного человека, в том числе прикосновение к везикулярной жидкости, содержащей вирус.

- возможна трансплацентарная передача вируса, путем внутриутробного и перинатального инфицирования плода, в последующем приводящая к патологии плода. При заболевании женщин в первом триместре беременности имеет место большая вероятность риска возникновения у ребенка врожденных дефектов.

Иммунитет: лица, перенесшие ветряную оспу в детстве, имеют пожизненный иммунитет. В сыворотке крови циркулируют вируснейтрализующие и комплементсвязывающие антитела, которые не могут в полной мере предотвратить рецидивы болезни, так как очаг персистирующей инфекции сохраняется в ганглиях спинного мозга. Также отмечается увеличение Т-супрессоров, что является причиной вторичного иммунодефицита. Люди с ослабленным иммунитетом также могут быть подвержены заражению ветряной оспой от контакта с больным опоясывающим лишаём, хотя вероятность передачи вируса значительно ниже и обычно требуется тесный контакт с открытыми кожными повреждениями больного.

Случаи передачи вируса (VZV) плоду при заболевании опоясывающим герпесом редки. Низкий уровень передачи вируса может быть связан с ранее имевшимися антителами к VZV у матери или с более низким уровнем виремии. Причиной опоясывающего герпеса является эндогенная реактивация латентного возбудителя (VZV). Заболевание проявляется кожными высыпаниями, известными как опоясывающий лишай. В отличие от ветряной оспы, при заболевании опоясывающим

герпесом осложнений со стороны плода не наблюдается. Однако, описан случай, когда беременная женщина дотронулась до везикулярной жидкости на волосистой части головы больного опоясывающим лишаём, отчего заразилась ветряной оспой, что впоследствии привело к аномалиям развития плода.

Классификация ветряной оспы представлена в таблице 1.

Таблица 1

Классификация ветряной оспы (Тимченко В.Н., 2001 г.)

Тип	Тяжесть	Течение
1. Типичные. 2. Атипичные: — рудиментарная; — пустулезная; — буллезная; — геморрагическая; — гангренозная; — генерализованная (висцеральная)	Легкая степень тяжести Средней тяжести Тяжелая степень тяжести <u>Показатели тяжести</u> - поражение внутренних органов - геморрагические проявления - гангренозная форма <u>Критерии тяжести:</u> — выраженность синдрома интоксикации; — выраженность местных изменений	По течению (по характеру): • Гладкое • Негладкое: — с осложнениями; — с наслоением вторичной инфекции; — с обострением хронических заболеваний

Больные становятся заразными в конце инкубационного периода (за 48 часов до появления сыпи) и до 5-го дня с момента появления последнего элемента сыпи.

Клинические проявления

Инкубационный период и у взрослых, и у детей составляет от 10 до 21 дня с момента контакта.

Критерии оценки клинических проявлений по степени тяжести:

Легкая форма – температура тела повышается до 37,5–38,5 °С в течение 2–3 сут., симптомы интоксикации отсутствуют или выражены незначительно. Высыпания необильные, продолжаются 2–3 дня, исчезают бесследно.

Среднетяжелая форма – температура тела повышается до 38,6–39,5 °С в течение 3–5 сут., симптомы интоксикации выражены умеренно. Высыпания обильные, в том числе и на слизистых оболочках,

продолжаются 5–7 сут., после их исчезновения может оставаться кратковременная пигментация. Возможно развитие осложнения в виде гнойных поражений кожи в результате инфицирования бактериальной флорой элементов сыпи.

Тяжелая форма – температура тела выше 39,6 °С в течение 7–10 сут., возможно развитие судорожного синдрома и менингоэнцефалических реакций. Высыпания обильные, крупные, «застывшие» в одной стадии развития, отмечаются как на коже (в том числе на ладонях и подошвах), так и на слизистых оболочках (в том числе верхних дыхательных путей и мочеполового тракта). Длительность высыпаний – 7–8 дней, после исчезновения сыпи, наряду с пигментацией, могут оставаться поверхностные рубчики.

Заражение ветряной оспой у детей, как правило, приводит к легким формам болезни в то время, как у взрослых, при этом у беременных женщин заболевание протекает в среднетяжелой или тяжелой форме с возможными осложнениями: менингит, энцефалит, мозжечковая атаксия, пневмония, гломерулонефрит, миокардит, заболевания органа зрения, надпочечниковая недостаточность, приводящие к смерти.

При врожденной инфекции инкубационный период продолжается от 6 до 16 дней. Чаще болезнь имеет среднетяжелые или тяжелые формы, возможны случаи генерализованной формы с поражением внутренних органов: легких, миокарда, почек и т. д. Встречаются также легкие и рудиментарные формы заболевания. Тяжесть врожденной ветряной оспы зависит от срока беременности, при котором произошло заражение. **Если женщина заболевает перед родами, то ветряная оспа у новорожденного возникает на 5–10-й дни жизни.** Характеризуется тяжелым течением и часто заканчивается летальным исходом. **Если же беременная заболевает за 5–10 дней до родоразрешения, то инфекция появляется сразу после рождения ребенка и характеризуется легким течением и благоприятным прогнозом.** Это объясняется тем, что в крови матери успевают выработаться специфические антитела к вирусу, которые через плаценту передаются к плоду. В целях профилактики беременным, имевшим контакт с больным ветряной оспой в последний триместр беременности, вводят 20 мл иммуноглобулина (если женщина не переболела инфекцией до беременности).

Клинические особенности материнской инфекции VVZ

Ветряная оспа без осложнений. Чаще, в период от одного до четырёх дней до начала высыпаний наблюдаются симптомы продромального периода, такие как лихорадка, недомогание, мышечная боль. Характерно появление экзантемы на коже лица, туловища и конечностях первоначально в виде пятен, которые вскоре образуют папулы, с последующей трансформацией в везикулы, с возможным гнойничковым перерождением за счет вторичной бактериальной инфекции в местах значительных повреждений кожи. В дальнейшем везикулы подсыхают, образуются корочки с последующим их нивелированием в течение примерно одной-двух недель, оставляя временную лёгкую пигментацию на коже. Таким образом, сыпь обычно сопровождается зудом и «ложным полиморфизмом» различной степени зрелости.

Ветряная оспа у беременных приводит к тяжелым формам с осложнениями гораздо чаще, чем в детском возрасте. Хотя, в целом, заболеваемость ветряной оспой беременных женщин находится на низком уровне и составляет от 0,7 до 3 случаев на 1000 беременностей. Во время беременности возможно осложнение в виде ветряночной пневмонии, течение которой непредсказуемо. Основными симптомами ветряночной пневмонии во время беременности являются кашель, одышка, лихорадка и учащённое дыхание. Пневмония обычно развивается в течение одной недели с начала появления сыпи. Клиническое течение данного состояния может быстро прогрессировать в гипоксию и дыхательную недостаточность, что приводит к высокому риску смертности, при отсутствии лечения. Рентгенологическая картина при ветряночной пневмонии может быть весьма разнообразна, к примеру, могут наблюдаться диффузные изменения лёгких, милиарные (узелковые) изменения, инфильтраты, эти явления также могут иметь перибронхиальный характер. Материнская ветряная оспа имеет серьёзные последствия не только для здоровья самой женщины, но и для здоровья её плода с развитием синдрома врожденной ветряной оспы.

Синдром врожденной ветряной оспы. Раннее заражение во время первых 20 недель беременности (с максимальным риском между 13–20-й неделей) в редких случаях приводит к развитию синдрома неонатальной ветряной оспы с линейными рубцами, аномалиями конечностей, дефектами глаз и поражением центральной нервной системы. Возможна внутриутробная гибель плода. Неонатальная ветряная оспа

может возникнуть при инфицировании за 3 недели до родов и характеризуется задержкой внутриутробного развития плода, различными аномалиями и пороками развития различных органов и систем.

Инфицирование плода в любом гестационном возрасте влечет за собой риск развития опоясывающего герпеса в раннем детском возрасте. Исследования показали, что вероятность передачи инфекции в I триместре составляет около 5 %, во II триместре – около 10 % и III триместре – 25 %. Синдром врожденной (конгенитальной) ветряной оспы включает ряд врожденных аномалий у плода при инфицировании матери в первые 2 триместра беременности (до 20–24 нед). Частота развития данной патологии по разным данным составляет 0–2,63 % [83]. Наряду с трансплацентарным механизмом инфицирования новорожденного существует восходящая инфекция во время родов и инфицирование респираторным путем после рождения (контакт по ветряной оспе). Неонатальная ветряная оспа может проявляться классическим поражением кожных покровов, язвенно-некротическими и геморрагическими кожными проявлениями, а также диссеминированной инфекцией.

Клинические признаки синдрома врожденной ветряной оспы:

- рубцы в кожном рисунке;
- неврологические нарушения (умственная отсталость, микроцефалия, гидроцефалия, судороги, синдром горнера);
- глазные аномалии (атрофия зрительного нерва, катаракта, хориоретинит, микрофтальм, нистагм);
- аномалии развития конечностей (гипоплазия, атрофия, парезы);
- желудочно-кишечные нарушения (гастроэзофагеальный рефлюкс, кишечная атрезия или стеноз);
- малый вес при рождении;

Заражение ветряной оспой новорожденных происходит через передачу вируса от матери плоду непосредственно до родов. **Наибольший риск тяжёлого заболевания с неблагоприятным исходом существует у детей, рождённых у матерей, заболевших ветряной оспой за пять дней до или в течение двух дней после родов** [33, 80].

Диагностика

Материнская ветряная оспа.

- обнаружение ДНК вируса при помощи генетического метода ПЦР (полимеразная цепная реакция) из соскобов кожи, взятых у основания везикул
- РИФ (реакция иммунофлюоресценции) с целью обнаружения вирусных антигенов
- серологическое исследование обычно не требуется для диагностики материнской ветряной оспы, поскольку пробы могут различаться по чувствительности и специфичности

Постнатальная диагностика неонатальной ветряной оспы

- ПЦР на ДНК VVZ (в крови, содержимом везикул);
- Наличие специфических IgM (с 4–8 дня болезни до 3 мес.);
- Персистенция специфических IgG после 7 мес.;
- Появление опоясывающего лишая в раннем детстве.

У некоторых IgM-негативных больных ретроспективные доказательства врожденной инфекции были получены путем выявления персистенции специфических IgG-антител в течение первого года жизни.

Синдром врождённой ветряной оспы

При обнаружении материнской инфекции риск развития синдрома врождённой ветряной оспы можно оценить с помощью ПЦР с целью обнаружения ДНК вируса Варицелла-Зостер в крови плода или в околоплодных водах, для выявления патологий плода делают УЗИ. Исследование методом ПЦР для обнаружения VVZ является чувствительным анализом, который обычно проводится между 17 и 21-й неделями гестации. Детальное анатомическое УЗИ для оценки патологий плода, присущих синдрому врождённой ветряной оспы (например, микроцефалия, гипоплазия конечностей, задержка внутриутробного развития плода), должно происходить по меньшей мере по прошествии пяти недель с начала материнской инфекции.

Диагностические критерии:

- если результаты УЗИ и лабораторных анализов без отклонений, предполагают низкий риск развития синдрома врожденной ветряной оспы;
- если УЗИ без отклонений, но ДНК вируса обнаружена, показано повторное УЗИ на сроках с 22 по 24 недели, поскольку такие результаты обследования предполагают потенциальный риск для плода;

- если и повторное УЗИ не демонстрирует отклонений, то риск развития синдрома врождённой ветряной оспы считается незначительным;
- если УЗИ выявило какие-либо признаки синдрома врождённой ветряной оспы, женщина должна получить консультацию инфекциониста и акушера-гинеколога относительно возможных заболеваний плода;
- серологическое исследование плода имеет ограниченное применение из-за его низкой чувствительности и недостаточной специфичности (проводится на 7–10-й день болезни);
- применяются также микроскопический метод (проводится на 2-й день болезни), в периоде высыпания – иммунофлюоресцентный, вирусологический, молекулярнобиологический метод (ПЦР), иммуноцитохимический.

Послеродовая диагностика

Для диагностики синдрома врождённой ветряной оспы необходимы следующие условия:

- История болезни роженицы с материнской инфекцией VVZ в анамнезе в период первого или второго триместра беременности.
- Наличие сочетанных патологий плода, присущих синдрому врождённой ветряной оспы.
- Признаки внутриутробной инфекции VVZ.

Лечение

Лечение ветряной оспы и опоясывающего лишая у пациентов должно быть под контролем их состояния в первую очередь инфекционистом и педиатром или неонатологом, а также другими узкими специалистами.

Выбор метода лечения больных ветряной оспой зависит от клинической картины, степени проявлений симптомов и синдромов, степени тяжести заболевания, наличия осложнений.

Лечение больных ветряной оспой включает: режим, диету, средства этиотропной терапии, средства симптоматической терапии, средства иммунотерапии и иммунокоррекции, а также немедикаментозные методы лечения (физические методы снижения температуры, физиотерапевтические методы, санацию верхних дыхательных путей, аэрацию помещения и гигиенические мероприятия).

Введение эффективной противовирусной терапии на современном этапе повлияло на заболеваемость и смертность, связанные с ветряночной пневмонией среди беременных женщин. При тяжелом течении опоясывающего герпеса во время беременности ацикловир можно применять во II и III триместрах, при очень тяжелом течении – уже в I триместре. Введение специфического VVZ-иммуноглобулина во время беременности проводят и с целью пассивной иммунизации, и с целью профилактики таких тяжелых осложнений ветряной оспы, как ветряночная пневмония.

Специфическое лечение ребенку показано, если ветряночные элементы появились: у матери за 5 дней до и в течение 2 дней после родов; у ребенка в возрасте 5–10 дней жизни:

- VVZ-иммуноглобулин внутривенно капельно (варитект в дозе 1–2 мл/кг). Поскольку выпуск специфического иммуноглобулина практически прекращен, при генерализованных формах рекомендуется неспецифический иммуноглобулин в/в – 10 октагам, гаммимун, иммуновенин, интравеноз, габриглобин в дозе 1–4 мл/кг, не более 25 мл, № 3–5.

- ацикловир в/в капельно в суточной дозе – 30 мг/кг через 8 часов. Курс – 2 недели. При назначении внутрь доза увеличивается до 90 мг/кг/сут.

- при всех клинических формах герпетической инфекции у новорожденного, включая изолированные поражения кожи, противовирусная терапия ацикловиром показана в обязательном порядке. При локализованной инфекции противовирусная терапия приводит к полному выздоровлению почти в 100 % случаев, при генерализованной форме снижает летальность до 57 %.

Патогенетическая терапия проводится в зависимости от ведущих клинических синдромов: дезинтоксикационная, дегидратационная, метаболическая и антихолестатическая терапия, гепатопротекторы, стабилизаторы мембран, препараты, улучшающие микроциркуляцию, сосудопротективные препараты, стабилизаторы мембран, энтеросорбенты, бронхолитики, муколитики, препараты для коррекции микрофлоры кишечника, ферментативные препараты, сердечные гликозиды.

Лечение опоясывающего герпеса у детей и беременных женщин не отличается от схемы лечения ветряной оспы [87].

Профилактика

Постконтактная профилактика

Профилактика направлена на людей, восприимчивых к инфекции VVZ, у которых нет в анамнезе ветряной оспы или серологических признаков наличия первичного контакта с вирусом (антител IgG к вирусу в крови, антител IgG с высокой авидностью). Серологические маркеры перенесенной инфекции обнаруживают у большинства женщин, не имеющих в анамнезе данного заболевания. Возникает необходимость проводить серологические анализы на VVZ до применения иммунопрофилактики, в течение 10 дней с момента контакта, среди женщин, не перенёсших ветряную оспу. Отсутствие возможности получить результаты серологических проб подразумевает применение постконтактной профилактики. С этой целью следует назначать иммуноглобулин ветряной оспы пациентам с иммунодефицитом, восприимчивым беременным женщинам и новорожденным, мать которых заболела в течение 5 дней до родов или спустя 2 дня после родов.

Беременные женщины с восприимчивым иммунитетом после родов должны привиться против вируса Варицелла-Зостер и применять иммунопрофилактику в течение последующих пяти месяцев, даже если во время беременности они получили постконтактную профилактику и не заболели ветряной оспой.

Постконтактная профилактика не нужна женщинам, ранее привитым от вируса Варицелла-Зостер.

При заражении ветряной оспой, несмотря на постконтактную профилактику, проводятся лечебные мероприятия. Следует отметить, что консультативный комитет по методам иммунизации населения (США) рекомендует всем беременным женщинам с неподтверждённым иммунитетом, имевшим контакт с носителями VVZ, принимать специфический иммуноглобулин VariZIG – это очищенный человеческий иммуноглобулин, полученный из плазмы здоровых доноров с высоким уровнем антител к вирусу Варицелла-Зостер. Препарат должен быть назначен как можно скорее, но не позднее десяти дней после контакта. Рекомендуемая дозировка 125МЕ/10 кг, вес из расчёта индекса массы тела, максимальная доза составляет 625МЕ (5 ампул).

Женщины должны избегать наступления беременности в течение одного месяца после вакцинации, поскольку существует теоретическая опасность для плода.

Прививка в первые 72 часа после контакта с зараженным способна предотвратить инфекцию [84]. При введении иммунобиологического препарата позже 72 часов заболевание протекает в более легкой форме.

Рекомендуется также в качестве экстренной профилактики прием Ацикловира в течение 2 недель.

Живую вакцину нельзя назначать беременным женщинам в связи с теоретическим риском индукции врождённого заболевания плода. Тем не менее, если у женщины обнаружили отсутствие иммунитета уже во время беременности, ей должна быть рекомендована вакцинация против ветряной оспы сразу же после родов с введением повторной дозы на шестой неделе.

Младенцы, рождённые у женщин, защищённых от заражения вирусом VVZ, не входят в группу риска заражения синдромом врождённой ветряной оспы. У женщин, которые, несмотря на иммунопрофилактику, всё же заразились вирусом, есть вероятность, что пассивная иммунизация может снизить виремию, что может привести к уменьшению риска передачи вируса от матери к ребёнку.

Вакцину против ветряной оспы с целью постконтактной профилактики назначают иммунокомпетентным пациентам старше 1 года, имеющим право на вакцинацию.

Доконтактная профилактика

ВАРИВАКС – живая ослабленная вакцина против ветряной оспы, рекомендована Консультативным комитетом по методам иммунизации населения (ACIP) детям до 13 лет и взрослым с восприимчивым иммунитетом. Оценивая эффективность двукратной вакцинации против вируса ветряной оспы в ходе наблюдений на протяжении более десяти лет, можно говорить о стопроцентном предотвращении тяжёлого течения инфекции и 98 % предотвращении заражения ветряной оспой, при достаточно высокой сероконверсии (выработки специфических антител) после вакцинации. Также для профилактики применяется вакцина ВАРИЛРИКС и ОКАВАКС.

Существует также комбинированная живая аттенуированная вакцина, в состав которой входит компонент для профилактики ветряной оспы – ПРИОРИКС-ТЕТРА.

Клинический случай врожденной ветряной оспы у ребенка в возрасте 6 дней [85]

Девочка А., 6 дней (20.05.2017 г. р.), переведена из СПб ГУЗ (роддом № 9), доставлена скорой медицинской помощью с диагнозом «ВАИ (внутриутробная антенатальная инфекция) с поражением кожи» в ДГКБ № 5 им. Н. Ф. Филатова. Заключительный диагноз: «Врожденная ветряная оспа от 21.05.17 с вторичным инфицированием элементов. Неонатальная желтуха».

Ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне гипотиреоза, кандидозного кольпита, вагинита, ОРВИ на 34-й неделе беременности. Роды первые на 39-й неделе, самостоятельные, масса тела при рождении – 2800 г, длина – 50 см, окружность головы – 36 см, окружность груди – 37 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Вакцинация против вирусного гепатита В и туберкулеза не проводилась. В биохимическом анализе крови (25.05.17) общий билирубин – 224 мкмоль/л. Ребенка планировали выписать из роддома, но мать обнаружила элементы сыпи на волосистой части головы. Из анамнеза болезни матери известно, что 17.05.17 на фоне нормальной температуры тела появился зуд в области волосистой части головы, затем мать заметила единичные элементы сыпи на лице и животе размером до 5 мм, на слизистых оболочках полости рта элементы сыпи отсутствовали. Со слов матери, контактов с инфекционными больными не было. После амбулаторного обращения к дерматологу был поставлен диагноз «Дерматит беременных». При дальнейшем лабораторном обследовании у матери выявлены антитела класса IgM к VZV. Из анамнеза болезни ребенка известно, что 21.05.17 появились единичные высыпания на лице. 22.05.17 мать заметила обильные элементы (пятна, папулы, везикулы) на волосистой части головы. В динамике элементы сыпи распространились на туловище и конечности. Температура тела – 36,6 °С. Катаральных явлений (ринит, кашель) не отмечалось. Ребенок находился на грудном вскармливании, сосал активно, в весе прибавлял. 26.05.17 ребенок поступил по переводу из роддома № 9 в ДГКБ № 5 им. Н. Ф. Филатова на 6-й день болезни с жалобами на повышение температуры тела до 37,4 °С, с обильными высыпаниями на волосистой части головы, туловище и конечностях. Масса тела при поступлении – 2980 г, состояние средней степени тяжести. Большой родничок размером 1,5×1,5 см на уровне костных краев. Сознание ясное, рефлексы новорожденных живые. Кожные покровы иктеричные, на волосистой части

головы, туловище, конечностях полиморфные ветряные элементы (папулы, везикулы, единичные корочки), шелушение кожи стоп и кистей. На слизистой оболочке полости рта и половых органов элементов не выявлено. Язык умеренно обложен беловатым налетом. Периферические лимфатические узлы мелкие, эластичные, подвижные, до 0,5 см. ЧСС – 150 ударов в минуту, тоны сердца звучные, ритмичные. ЧД – 46 ударов в минуту, дыхание пуэрильное, проводится во всех отделах легких, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации, печень +1,0 см, селезенка не увеличена. Пупочный остаток отпал, под сухой геморрагической корочкой. Диурез не нарушен, стул до 6 раз кашицеобразный, желтый. 27.05.17 (7-й день болезни) самочувствие удовлетворительное, не лихорадит. У ребенка на всех участках тела отмечались обильные элементы ветряночной сыпи в виде папул, везикул, на лице и руках появились единичные пустулезные элементы. При этом на слизистых оболочках полости рта и половых органах высыпаний не обнаружено. 28.05.17 (8-й день болезни) состояние и самочувствие прежние, не лихорадит (температура 36,6 °С). Данные лабораторных исследований представлены в таблицах 2, 3.

Таблица 2

Клинический анализ крови ребенка

<u>Дата</u>	<u>22.05.2017</u>	<u>24.05.2017</u>	<u>27.05.2017</u>
Эритроциты , х10 ¹² /л	6,6	5,7	6,5
Гемоглобин, г/л	224	189	234
Гематокрит	63	62	64
Лейкоциты, х10 ⁹ /л	10,6	4,9	12,0
Нейтрофилы: палочко-ядерные, %	2	1	5
Нейтрофилы сегментоядерные, %	64	41	18
Лимфоциты, %	26	34	67
Моноциты, %	6	10	9
Эозинофилы, %	2	3	1

Таблица 3

Биохимический анализ крови ребёнка

<u>Дата</u>	<u>26.05.2017</u>	<u>29.05.2017</u>
Мочевина, мкмоль/л	3	1,6
Общий билирубин, мкмоль/л	282	193,6
Билирубин прямой, мкмоль/л	6,1	4,3
АЛТ, ед/л	23	20,5
АСТ, ед/л	57,6	55
Креатинин, мкмоль/л	28	27,4

Обильные элементы ветряночной сыпи (папулы, везикулы) отмечались на всех участках тела, выросли инфицированные элементы (пустулы). Высыпаний на слизистых оболочках полости рта и половых органах не обнаружено.

29.05.17 (9-й день болезни) самочувствие удовлетворительное, ребенок активный, сосет хорошо, в весе прибавил 126 г.

31.05.17 (11-й день болезни) состояние и самочувствие девочки удовлетворительное, не лихорадит. Наблюдались подсыхающие элементы ветряночной сыпи на всех участках тела.

Вторичные элементы сыпи (корочки) отмечались на 12-е сутки болезни. Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии на 13-е сутки под наблюдение участкового педиатра. Клинический и биохимический анализ крови ребенка представлен в табл. 2, 3.

В роддоме (25.05.17): ПЦР крови на вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов, ЦМВ – отрицательно. АТ к VVZ класса IgM, IgG – отрицательно.

В ДГКБ № 5 им. Н. Ф. Филатова (29.05.17): ПЦР крови на ДНК VVZ – положительно, посев из носа и зева – *St. aureus* (++) , общий анализ мочи без патологии. В посеве из пустул на флору – *St. aureus*, посев из пупочной ранки – *St. epidermalis*.

В инфекционном стационаре ребенок получал комплексную терапию: этиотропную – ацикловир (в течение 7 дней) в сочетании с вифероном суппозитории ректальные (5 дней), антибактериальную (цефтазидим), инфузионную, гемостатическую (викасол) и симптоматическую (обработка элементов сыпи, туалет глаз и пупочной ранки).

Врожденная цитомегаловирусная инфекция

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), цитомегалия – инфекционное заболевание, вызванное герпесвирусом 5 типа Cytomegalovirus, характеризуется полиморфной клинической и специфичной морфологической картиной с присутствием цитомегалических клеток на фоне лимфогистиоцитарных инфильтратов [73, 86–88].

Этиология

Возбудитель ЦМВИ под видовым названием Cytomegalovirus hominis относится к семейству Herpesviridae, подсемейству Betaherpesvirinae. Для цитомегаловируса характерны следующие свойства: цитотоксичность, медленная репликация, сравнительно низкая вирулентность, меньшая чувствительность к аналогам нуклеозидов,

резкое подавление клеточного иммунитета. Цитомегаловирус (ЦМВ) способен поражать практически все органы и системы человека, хорошо проникает через плаценту, вызывая пороки развития плода или его гибель. Выделено три штамма цитомегаловируса: Davis, АД169, Kerr и Towne. Вирус термолабилен, инактивируется при температуре 56 °С, длительно сохраняется при комнатной температуре, быстро теряет инфекционность при замораживании, может культивироваться в фибробластах эмбриона человека.

Эпидемиология

Источником инфекции является человек – хронический носитель вируса или больной. Возбудитель находится в его биологических жидкостях и выделениях: крови, моче, слюне, цервикальном и вагинальном секретах, слезах, сперме, амниотической и цереброспинальных жидкостях, грудном молоке, отделяемом носоглотки, фекалиях. К источникам инфекции относятся органы и ткани, используемые для трансплантации. Таким образом, передача инфекции возможна воздушно-капельным, контактно-бытовым, парентеральным и половым путями. ЦМВ – наиболее частый возбудитель врожденной инфекции.

По различным эпидемическим данным в мире инфицировано ЦМВ от 20 до 60 % детей с повсеместным распространением. Среди беременных женщин частота выявления антител к ЦМВ по разным исследованиям колеблется от 40 до 90 %. Частота первичной ЦМВИ у женщин во время беременности не превышает 1 %. Внутриутробное инфицирование плодов вирусом цитомегалии у женщин с первичной ЦМВИ во время беременности достигает 30–50 %, из них в среднем у 5–18 % инфицированных детей отмечается манифестная врожденная ЦМВИ, и нередко заканчивающаяся летально. Большинство выживших детей в дальнейшем имеют неврологический дефицит в виде отставания в умственном развитии, нейромышечных нарушений, в том числе церебральный паралич, соматосенсорную недостаточность, что приводит к инвалидизации и значительному нарушению качества их жизни.

Реактивация ЦМВИ во время беременности экспрессирует низкую частоту (0,2–2 %) вертикальной передачи вируса. В результате заболевание у детей протекает в основном в латентной форме, а отдаленные последствия практически не регистрируются. Необходимо отметить, что серопозитивные кормящие матери выделяют ЦМВ с грудным молоком, слюной, мочой, калом и являются источником заражения детей [89].

Патогенез

Входными воротами для ЦМВ в анте- и интранатальном периодах являются плацента, плодные оболочки, внешние покровы тела, эпителий дыхательных путей и пищеварительного тракта. Последние два пути проникновения вируса наблюдаются и в постнатальном периоде. При проникновении вируса в кровь ЦМВ репродуцируется в лейкоцитах и в клетках моноцитарно-макрофагальной системы и пожизненно персистирует в лимфоидных органах, при этом он защищен от воздействия специфических циркулирующих антител и интерферона. Инфекционный процесс при цитомегалии реализуется либо в виде бессимптомной латентной инфекции, либо в виде локализованной или генерализованной форм. При этом важнейшую роль играет система клеточного иммунитета.

В настоящее время ЦМВИ отнесена в группу инфекций, являющихся индикаторами клеточной иммунологической недостаточности. обуславливают Реактивации ЦМВИ с ее клиническими проявлениями может способствовать физиологическая иммунная недостаточность детей раннего возраста, иммунодефицит, вызванный беременностью, антропогенное воздействие на окружающую среду, ятрогенные вмешательства, а также ВИЧ-инфекция. Подавление клеточного иммунитета может быть следствием прямого воздействия вируса на Т-лимфоциты, что в свою очередь способствует нарушению регуляции иммунного ответа с повреждением системы интерлейкинов. При депрессии иммунитета вирус током крови разносится в различные органы. ЦМВ обладает эпителиотропностью с особо высокой чувствительностью к клеткам эпителия слюнных желез, преимущественно околоушных. Адсорбируясь на клеточных мембранах, вирионы проникают в цитоплазму, индуцируя цитомегалический метаморфоз клеток. ЦМВ обладает иммуносупрессирующей способностью и утяжеляет течение заболеваний, вызванных другими патогенами [90].

Классификация ЦМВИ

Согласно Международной классификации болезней (МКБ-10), выделяют врожденную ЦМВИ и приобретенные формы, проявляющиеся в виде пневмонии, гепатита, панкреатита, инфекционного мононуклеоза, хориоретинита, тромбоцитопении и др.:

R35. 1 Врожденная цитомегаловирусная инфекция

B27. 1 Цитомегаловирусный мононуклеоз

B25. 0 Цитомегаловирусный пневмонит (J17. 1)

B25. 1 Цитомегаловирусный гепатит (K77. 0)

B25. 2 Цитомегаловирусный панкреатит (K87. 1)

В25. 8 Другие цитомегаловирусные болезни

В25. 9 Цитомегаловирусная болезнь неуточненная

Существует классификация цитомегаловирусной инфекции по клиническим проявлениям: латентная, субклиническая, клинически выраженные (манифестные) формы (по типу острой, подострой и хронической инфекции). Степень тяжести: легкая, среднетяжелая и тяжелая. При легкой степени тяжести – поражения внутренних органов незначительны, не сопровождаются функциональными нарушениями. При среднетяжелой отмечаются поражения внутренних органов, сопровождаемые функциональными нарушениями при тяжелой форме резко выражена интоксикация, генерализованный характер поражения внутренних органов с тяжелыми функциональными нарушениями.

Клинические аспекты ЦМВИ

Клиника ЦМВИ полиморфна, часто протекает под маской других заболеваний. Вирус цитомегалии может вызвать как системное заболевание, так и поражения отдельных органов: слюнные железы, печень, легкие, головной мозг, сердце, мочеполовые органы, слизистую желудочно-кишечного тракта и др. [91, 92]. Врожденная ЦМВИ может протекать как бессимптомно, так и в тяжелой форме, при которой возможен летальный исход. При этом почти у 90 % детей, перенесших тяжелую форму ЦМВИ, в дальнейшем отмечаются разнообразные соматические и неврологические дефекты развития. Бессимптомное течение ЦМВИ у 5–17 % детей может привести к различным нарушениям здоровья: сенсорная глухота, задержка внутриутробного развития плода, внутриутробная гипотрофия, малые мозговые дисфункции и другие психоневрологические изменения. Следует сказать, что внутриутробное инфицирование плода ЦМВ создает предпосылки для развития иммунологической толерантности к этому возбудителю с формированием длительной его персистенции и реактивации в постнатальном периоде. Характер поражения плода зависит от сроков инфицирования. Заражение в ранние сроки беременности приводит в ряде случаев к внутриутробной гибели плода и выкидышам, мертворождению, рождению детей с пороками развития с формированием «явного цитомегаловирусного синдрома». Данный синдром у больных ЦМВИ включает следующие патологические изменения: сужение легочного ствола и аорты, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, фиброэластоз миокарда, микроцефалия, микро- и макрогирия, гипоплазия легких, атрезия пищевода, аномалия строения почек и др. Необходимо отметить, что в раннем неонатальном периоде течение

ЦМВИ возможно без клинических проявлений и характеризуется скрытым цитомегаловирусным синдромом. Последний включает в себя нарушения, выявляемые на более поздних стадиях развития ребенка: хориоретинит с атрофией зрительных нервов, глухота, нарушение речи, снижение интеллекта. При заражении в поздние сроки беременности пороки развития не формируются. Пренатальное инфицирование характеризуется выявлением симптомов заболевания с первых дней жизни ребенка.

Наиболее типичными симптомокомплексом врожденной ЦМВИ является:

- низкая масса тела при рождении (дети часто рождаются недоношенными)
- гепатоспленомегалия, персистирующая желтуха
- геморрагическая сыпь, тромбоцитопения, анемия
- микроцефалия
- хориоретинит
- интерстициальный нефрит
- лимфаденопатии.

Желтуха при врожденной ЦМВИ может быть обусловлена следующими поражениями печени: врожденные гепатиты и циррозы, атрезия желчных путей, а также повышенный гемолиз эритроцитов. Могут поражаться и другие органы и системы: легкие (интерстициальная пневмония), ЦНС (гидроцефалия, менингоэнцефалит), желудочно-кишечный тракт (энтерит, колит, фиброз, поликистоз поджелудочной железы), почки (нефрит), сердце (миокардит с развитием сердечной недостаточности).

Острая врожденная форма ЦМВИ, как правило, носит генерализованный характер, протекает тяжело, осложняется присоединением вторичных инфекций и часто заканчивается летально в первые недели жизни ребенка [93, 94].

Диагностика

Клиническая диагностика ЦМВИ представляет большие трудности. Сходную клиническую картину могут давать многие врожденные заболевания, в том числе токсоплазмоз, листериоз и др.

Для врожденной ЦМВИ характерны соматические и неврологические дефекты развития: сужение легочного ствола и аорты, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, фиброэластоз миокарда, микроцефалия, микро- и макрогирия, гипоплазия легких, атрезия пищевода, аномалии строения почек, сенсорная глухота, задержка

внутриутробного развития плода, внутриутробная гипотрофия, генерализованная неонатальная инфекция (гепатоспленомегалия, желтуха, геморрагическая сыпь, хориоретинит, интерстициальный нефрит, лимфаденопатия, интерстициальная пневмония, менингоэнцефалит, энтерит, колит, миокардит, тромбоцитопения, анемия).

Для приобретенной ЦМВИ характерными являются: лимфопролиферативный синдром, гепатоспленомегалия, повышение температуры, поражение печени, слюнных желез, ЦНС, легких, мочеполовой системы, сердца.

ЦМВИ у лиц с иммунодефицитом (больные СПИД, после пересадки органов, на иммуносупрессирующей терапии) как правило, протекает в виде генерализованной формы.

Опорные клиничко-диагностические признаки цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста:

- врожденными пороками развития
- поражение центральной нервной системы
- затяжная желтуха
- гепатит
- гепатоспленомегалия
- тромбоцитопеническая пурпура, анемия, нейтропения
- пневмония
- рецидивирующий характер заболеваний с поражением респираторного, желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей.

Обследованию на ЦМВИ, в первую очередь, подлежат дети раннего возраста с поражением центральной нервной системы, врожденными пороками развития, желтухой, гепатоспленомегалией, тромбоцитопенической пурпурой, пневмонией, повторными острыми респираторными заболеваниями, а также недоношенные дети.

Лабораторная диагностика подразумевает следующие методы:

- микроскопический (цитоскопический) – выявление цитомегаловирусных клеток в слюне, моче, соскобах (гигантских клеток с крупным ядром, узкой каймой цитоплазмы и внутриклеточными вирусными включениями);
- гистологическое исследование биопсийного и аутопсийного материалов выявления цитомегаловирусных клеток в тканях и органах;
- вирусологический (изоляция вируса на клеточной культуре (фибробласты эмбриона человека) после заражения ее материалом от

больных (кровь, ЦСЖ), выявление в культуре ткани ранних вирусных антигенов с помощью моноклональных антител;

- молекулярно-генетический метод (ПЦР) – выделение ДНК из биологических сред организма (кровь, ЦСЖ, ткани и органы);
- метод молекулярной гибридизации (выделение ДНК из биологических сред организма (кровь, ЦСЖ, ткани и органы);
- иммуноцитохимический, РИФ – выделение антигена из биологических сред организма (кровь, ЦСЖ, ткани и органы);
- иммуноферментный анализ – определение IgM или низкоавидных, высокоавидных IgG к ЦМВ в крови;
- иммуноблот - определение IgM и IgG.

Дополнительные методы исследования: нейросонография (НСГ), магнитнорезонансная томография (МРТ), электронейромиография (ЭНМГ), электроэнцефалография (ЭЭГ), рентгенография органов грудной клетки, КТ, УЗИ органов брюшной полости, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (УЗИ сердца), офтальмологическое обследование [93, 94].

Лечение

Лечение больных с ЦМВИ легкой степени тяжести без осложнений проводится в амбулаторных условиях. Госпитализации в профильный стационар подлежат дети со среднетяжелыми и тяжелыми формами болезни. Лечение больных ЦМВИ включает режим, диету, этиотропные препараты, симптоматические средства, иммунотерапию и иммунокоррекцию.

Для лечения ЦМВИ средней и тяжелой степени тяжести по решению врачебной комиссии применяется ГАНЦИКЛОВИР (ЦИМИВЕН) в дозе 6 мг/кг курсом 4–6 недель под контролем нейтрофилов, тромбоцитов. При лечении легких и среднетяжелых форм заболевания применяются ИНТЕРФЕРОН АЛЬФА.

Необходимость, целесообразность и показания для назначения антибиотиков при ЦМВИ обусловлены развитием бактериальных осложнений со стороны различных органов и систем [89, 94].

Реабилитация

Необходим комплексный подход восстановительных мероприятий с участием различных узких специалистов и с применением разнообразных лечебно-диагностических мероприятий с постоянным контролем их эффективности.

После выздоровления дети подлежат диспансерному наблюдению и обследованию на активную ЦМВИ в сроки 1, 3, 6, 12 месяцев после выписки из стационара.

Клинический случай врожденной цитомегаловирусной инфекции (собственное наблюдение)

Мальчик М., рождён 10.05.2019 г., в Родильном доме №4 г. Томска, с массой тела – 1,3 кг., рост – 37 см, окружность головы – 27 см., окружность груди – 24 см., по Апгар 6–9 баллов. По шкале Даунса – 5 баллов с диагнозом: Преждевременные оперативные роды на сроке 31 неделя, в головном предлежании, ПН, НФПК III степени тяжести. Риск ГБН по АВО-системе. Из анамнеза известно, что ребёнок от 3 беременности, протекавшей на фоне анемии легкой степени тяжести, избыточной массы тела, гемодинамических нарушений. ВУИ. ВИЧ, ВГВ, ВГС, сифилис – отрицательно. Состояние при рождении тяжелое за счет недоношенности, дыхательных нарушений, ГБН. В родильном зале проведены рутинные мероприятия, показаний для введения курорсурфа не было. Проводилась респираторная неинвазивная поддержка в течение 4 дней. В динамике на фоне регресса дыхательных нарушений респираторная поддержка отменена. В биохимическом анализе крови из пуповины – общий билирубин 50 мкмоль/л. Проба Кумбса отрицательна. С рождения отмечалась иктеричность кожных покровов. Далее, наблюдался почасовой прирост билирубина – 6,3 мкмоль/л. Проведена терапия препаратом иммуновенином. В дальнейшем прироста не отмечалось. Инфузионная терапия с первых суток. На 2-е сутки жизни отмечалось апноэ с десатурацией на фоне кормления. Гликемия в норме. На 3-и сутки – гипербилирубинемия за счет прямой фракции. С 4-х суток у ребенка отмечается появление ахоличного стула, по данным общеклинических анализов отмечается повышение фракций прямого билирубина до 28 % от общего билирубина, синдром холестаза. По данным УЗИ – агенезия желчного пузыря под вопросом, билиарная атрезия. Энтеральное питание с первых суток в трофическом объеме с постепенным расширением до полного объема ЭП до 150 мл/кг.

На 7-е сутки жизни, 17.05.2019 г. переведен из в ОГАУЗ «Областной перинатальный центр им. И. Д. Евтушенко» для дальнейшего наблюдения и лечения. Состояние при переводе – $t - 37,0$, ЧСС – 142 в мин., ЧД – 52–48 в мин. В респираторной поддержке не нуждался. Состояние тяжелое стабильное за счёт незрелости, синдрома холестаза. Умеренный сопор, гипотония, БР 2,0×2,5 см, не напряжен. Показатели

сатурации и гемодинамики в пределах целевых значений, стабильные. Грудная клетка симметрично участвует в акте дыхания. Дыхание ослабленное, хрипов нет. Живот обычных размеров, мягкий. Стул регулярный, ахоличный. Диагноз при переводе – «Недоношенный, ГВ 31,1 нед., СГВ, ОНМТ. ПКВ 32,1 нед.» Сопутствующий – ГБН по АВО-системе, желтушная форма, средней тяжести. Осложнения – синдром холестаза.

17.05.2019. Получены результаты анализов – ОАК – в норме, БХ – признаки холестаза. УЗИ ОБП – гепатоспленомегалия, желчный пузырь не визуализируется. УЗИ почек без патологии, НСГ без патологии.

18.05.2019. Состояние средней тяжести, кислородонезависим, двигательная активность снижена. Тургор низкий. Пуповинный остаток под лигатурой, признаков воспаления нет. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2,5 см. Стул обесцвечен, диурез сохранен.

20.05.2019 (10 сутки жизни) ПЦР мочи и слюны на ЦМВИ – положительно, гепатомегалия сохраняется, состояние средней степени тяжести. Проведена консультация инфекционистом, выставлен диагноз – Врожденная ЦМВИ, генерализованная форма с преимущественным поражением дыхательной, мочевыделительной и гепатобилиарной системы средней степени тяжести, период разгара. Комиссионно рекомендован цимевен в дозе 6 мг/кг каждые 12 часов в/в в течение 6 недель под контролем ОАК и биохимии крови. С учетом положительного анализа ПЦР грудного молока, подключено питание ПРЕНАН.

29.05.2019 (19-е сутки жизни). Вызов палатной мед. сестры. Жалобы на резкое вздутие живота, гиперсаливацию. ЧДД 40/мин. ЧСС 125–115/мин. Из ануса в небольшом количестве кровь. При проведении санации слизи полости рта появились активные срыгивания желудочным содержимым без примеси крови и желчи. Активная аспирация из полости рта и носа эффекта не дала. Вызван реаниматолг. Принято решение перевести ребенка в ОРИТН. Живот резко вздут, перистальтика не прослушивается, по орогастральному зонду отходит слизь с примесью желчи, в памперсе гемаррагический ободок. Состояние ребенка крайне тяжелое, нестабильное, живот напряжен, венозная сеть в области передней брюшной и грудной стенок расширена. Предполагался некротический энтероколит II Б степени. Выраженное угнетение сознания. По зонду отходит содержимое кофейной гущи. По ОАК – тяжелая анемия, сдвиг лейкоцитарной формулы влево. УЗИ ОБП – гепатоспленомегалия, диффузные изменения в паренхиме печени, асцит.

Рентгенография – в кишечнике наблюдается метеоризм, газ в воротной вене, стенки кишечника утолщены, паретичные. Ребенок осмотрен хирургом – подтвержден НЭК. Проведено оперативное вмешательство. Выполнена лапаротомия с резекцией тонкого кишечника, илеостомия. Некроз тонкого кишечника подтвердился. По зонду умеренно отходит старая кровь, КЩС – декомпенсированный метаболический ацидоз, гиперкальциемия, гипонатриемия. Состояние ребёнка крайне тяжелое, нестабильное. Сохранение тяжелой анемии, лактатемия, проводится трансфузионная терапия. На коагулограмме – гипокоагуляция.

30.05.2019 (20-е сутки жизни). Сохраняется отхождение отделяемого по зонду, живот вздут, выше реберных дуг. Сохранение тяжелой анемии, тромбоцитопении. КЩС – декомпенсированный метаболический ацидоз, гиперкальциемия, гипонатриемия. Снижение функций почек за счет выраженной протеинурии. Значительно выросла отечность – область передней брюшной стенки, лицо, грудная клетка. Планируется гемотрансфузия за счет сохраненной гипокоагуляции. У ребенка состояние крайне тяжелое, нестабильное, течение выраженного синдрома полиорганной недостаточности. Сохранялась анурия. По зонду отходит старая кровь, гипогликемия. К концу дня у ребенка появилось состояние агонии, кома. Кожные покровы мраморно-серые. В ночь наблюдалась брадикардия – менее 60 в мин. Реанимационные мероприятия в течении 30 минут не дали результата. Биологическая смерть констатирована в 01:22 на 21-е сутки жизни.

Патологоанатомический эпикриз. На основании данных аутопсии вынесено основное комбинированное заболевание, состоящее из 2 конкурирующих и фонового состояния. На первое место вынесен НЭК III А стадии, обусловивший необходимость оперативного пособия (операция: лапаротомия, резекция тонкого кишечника, илеостомия от 29.05.2019 и вторым заболеванием определена – Врожденная цитомегаловирусная инфекция с поражением легких (интерстициальная, экссудативная с CMV-клетками), печени (цитомегаловирусный гепатит) и почек (тубулоинтерстициальный нефрит с CMV-клетками), сопутствующий диагноз – недоношенность (срок гестации 31,1 неделя). Основное заболевание осложнилось ДВС-синдромом, синдромом полиорганной недостаточности.

Врожденная микоплазменная инфекция

Микоплазменная инфекция – это группа заболеваний, вызываемых микоплазмами и характеризующихся преимущественным поражением легких, мочеполовой системы, и других органов плода. Описано более 70 видов микоплазм паразитирующих в организме человека и животных, а также обитающих в окружающей среде [95, 96]. Микоплазмы, которые инфицируют человека, являются внутриклеточными патогенами организма. В патологии людей наибольшее значение имеют: *M. pneumoniae*, *M. hominis*, *Ureaplasma urealyticum*.

Этиология

Mycoplasma pneumoniae – грамотрицательная бактерия веретенообразной формы с простым строением, лишенная клеточной стенки. Размножается бинарным делением, а одним из основных факторов вирулентности *M. pneumoniae* считается клеточная адгезия [97].

Mycoplasma genitalium – патогенный микроорганизм, способный вызывать уретрит у лиц обоего пола, цервицит и воспалительные заболевания органов малого таза у женщин, в том числе эпидидимита и простатита. Патоген имеет самую маленькую величину генома (600 т. п. н.) из всех микоплазм, что обуславливает значительные сложности в ее изучении, связанные с трудностью культивирования (рост на питательных средах составляет от 1 до 5 месяцев). *M. genitalium* обладают тропизмом к цилиндрическому эпителию и способны поражать слизистую оболочку уретры и цервикального канала. Инфицирование происходит интранатальным и половым путями. Способность *M. genitalium* к прикреплению к поверхности эукариотических клеток определяется рецепторами, которые содержат нейраминовую кислоту, что обуславливает выраженное цитопатогенное действие и формирование клеточного воспалительного ответа.

Mycoplasma hominis, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum* – условно-патогенные микроорганизмы, которые при реализации своих патогенных свойств способны вызывать уретрит, цервицит, цистит, а также осложнения течения беременности, послеродовые и послеабортные осложнения.

Уреаплазмы выделяют в отдельный род *Ureaplasma* семейства *Mycoplasmataceae*. Секвенирование РНК *Ureaplasma* позволило выделить два биовара: биовар 1 – *U. parvum*, биовар 2 – *U. urealyticum*.

Микоплазмы способны как к внутриклеточному, так и внеклеточному размножению. Патогенность микоплазм определяется большой

их подвижностью и способностью прикрепляться к различным клеткам хозяина, оказывая токсическое и деструктивное действие.

Следует отметить, что экспертами Всемирной организации здравоохранения (2006 г.) *U. urealyticum* определена как потенциальный возбудитель неспецифических негонококковых уретритов у мужчин и, возможно, воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин.

Эпидемиология

Источник – больной человек, в том числе с бессимптомными формами: здоровые носители. Возможно длительное асимптомное носительство *Mycoplasma pneumoniae* у детей и взрослых, которое способствует распространению инфекции и сохранению ее в дыхательных путях в течение нескольких недель или месяцев.

Частота выявления *M. genitalium* у больных воспалительными заболеваниями мочеполовой системы составляет, по данным различных исследователей, от 10 % до 45 %. Частота обнаружения генитальных микоплазм (*Ureaplasma* spp. и *Mycoplasma hominis*) широко варьирует, составляя 10–50 %. Уреаплазмы и *M. hominis* могут выявляться у клинически здоровых лиц (в 5–20 %), но при реализации своих патогенных свойств они способны вызывать инфекционно-воспалительные заболевания мочеполовой системы.

Пути передачи: воздушно-капельный, реже контактно-бытовой (загрязненные руки, предметы быта), трансплацентарный.

Врожденный микоплазмоз, вызванный *Ureaplasma urealyticum* (уреаплазменный) чрезвычайно распространен и диагностируется практически у половины детей.

Патогенез

При заражении плода после 27 недель гестационного периода возникает специфическая реакция на внедрение возбудителя инфекции в виде лейкоцитарной инфильтрации, тканевых и гуморальных изменений. Для гематогенного (трансплацентарного) пути инфицирования характерна полиорганность поражения (печени, легких, ЦНС, перикарда, кожи) в результате вегетации возбудителя и воздействия экзотоксина. Внутриутробная гипоксия, асфиксия, родовая травма и т.п. могут спровоцировать развитие генерализованного инфекционного процесса. Инфицирование плода может возникать и во время прохождения плода по родовым путям. Входными воротами инфекции чаще всего является слизистая глаз, половых органов (у девочек) и дыха-

тельных путей. Наиболее выраженные изменения отмечаются в органах дыхания. Возбудители респираторного микоплазмоза проникают в организм через дыхательные пути, фиксируются на поверхности эпителия слизистой оболочки трахеи и бронхов. Прикрепившись к клеткам респираторного эпителия, микоплазмы повреждают реснички, вплоть до цитолиза. В дальнейшем происходит цитoadсорбция патогена и встраивание участков мембраны возбудителя в мембрану клеток с поражением альвеол, вызывая, врожденный микоплазмоз. Происходит разрушение и гибель альвеоцитов, обеспечивающих газообмен между кровотоком и средой. Перегородки между альвеолами начинают меняться, утолщаться, таким образом, врожденный микоплазмоз приводит к интерстициальной (воспаление соединительной ткани легких) пневмонии, с последующей бронхопневмонией.

Одним из основных механизмов патогенеза является поликлональная активация лимфоцитов, что приводит к пролиферации Т- и В-лимфоцитов и плазматизации В-клеток. Именно поликлональной лимфоцитарной активацией объясняется развитие интерстициальной пневмонии и тяжелых форм инфекции.

При развитии врожденного микоплазмоза у новорожденных выделяют антенатальное или интранатальное заражение, в том числе и в первые дни жизни.

Инфицирование может произойти интранатальным путем, когда ребенок контактирует в родовых путях. Врожденный микоплазмоз передается через околоплодные воды, особенно в первом триместре беременности при условии, если мать перед началом беременности уже инфицирована, и заболевание протекает бессимптомно и не диагностировано. Трансплацентарное заражение возможно на любом этапе вынашивания ребенка. Врожденный микоплазмоз может распространяться и гематогенным путем с поражением дыхательной, нервной системы, органов пищеварения, мочевыделения и зрения.

При ante- или интранатальном заражении микоплазмоз имеет все признаки генерализованного процесса с поражением различных систем и органов: печени, почек, легких и ЦНС. Ведущими клиническими синдромами врожденного микоплазмоза являются:

- прогрессирующая гидроцефалия на первой неделе жизни;
- нарастающие симптомы дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности по правожелудочковому типу;

- геморрагический синдром с пенисто-кровянистыми выделениями изо рта, кровотечениями и кровоизлияниями во внутренние органы.

При инфицировании новорожденных в первые дни жизни наиболее выраженные изменения имеют место в респираторном тракте, особенно у недоношенных детей. Кроме того, характерны конъюнктивиты, поражения кожи в виде абсцессов и некрозов, вульвиты, кардиопатии, тяжелые поражения ЦНС с последующим развитием гидроцефалии.

При хроническом течении уреоплазменной инфекции нередко имеет место летальный исход у недоношенных детей с низкой массой тела при рождении, как следствие слабой воспалительной и иммунной реакции.

Клиника микоплазменной инфекции у новорожденных

Клинические признаки врожденного микоплазмоза у новорожденных детей многовариантны и зависят от состояния иммунной системы ребенка.

1. Врожденный микоплазмоз у недоношенных новорожденных в виде дыхательных, респираторных расстройств, склеремы новорожденных (*sclerema neonatorum*) – патологическое уплотнение, утолщение подкожной клетчатки и кожи, геморрагий, кефалогематомы, кровоизлияний чаще в теменной, реже – в затылочной доле, менингоэнцефалита, повышения билирубина крови.

2. Врожденный микоплазмоз у доношенных детей протекает в виде пневмония, чаще интерстициальной, геморрагического синдрома, характерны поздние проявления менингоэнцефалита.

Заболевание начинается остро с повышения температуры тела до 38–39 °С в течение 4–5 дней, повторной рвоты (температурная реакция для недоношенных не характерна). В большинстве случаев у детей с микоплазменной инфекцией, родившихся в удовлетворительном состоянии после непродолжительного «светлого промежутка», регистрируются симптомы поражения респираторного тракта: одышка, незначительный непродуктивный кашель, пневмония. появляются дыхательные расстройства, двигательное беспокойство, повышение возбудимости, тремор, постанывание, судороги, угнетение физиологических рефлексов. При интранатальном инфицировании в первые дни жизни может развиваться общемозговая, менингеальная симптоматика. Состояние чаще тяжелое или среднетяжелое, с развитием судорог, по-

тери сознания, возбуждения, очаговой симптоматики в виде гиперкинезов, атаксии, пирамидной недостаточности, пареза глазодвигательных нервов, лицевого нерва и т.д.). Церебральная форма микоплазменной инфекции у детей протекает в виде менингита, менингоэнцефалита и энцефалита. В ликворе отмечается повышение давления и белка, преимущественно лимфоцитарный плеоцитоз (возможен нейтрофильный плеоцитоз). Санация ликвора происходит через 3–5 недели. Возможны пороки развития ЦНС, формирование которых происходит на 3–6-й неделе внутриутробного развития. В некоторых случаях развивается острая окклюзионная гидроцефалия, на первой неделе жизни, с гипоплазией височных долей обоих полушарий. Латентное течение с манифестацией клинических проявлений менингита или энцефалита так же может способствовать через несколько недель развитию гидроцефалии, абсцессов мозга с задержкой нервно-психического развития ребенка. Врожденная микоплазменная инфекция способствует развитию полирадикулоневритов, энцефалопатии, поражению глаз, почек, перикарда, плевры, лимфатических узлов, костей в виде остеомиелита, гепатомегалии, реже спленомегалии. У недоношенных детей кроме синдрома дыхательных расстройств регистрируются склерема, геморрагический синдром, желтуха, увеличение печени и селезенки. В большинстве случаев внутриутробная микоплазменная пневмония, как правило, протекает с клинической картиной интерстициальной пневмонии при выраженной дыхательной недостаточности. Более выраженная клиника наблюдается у недоношенных детей с первых минут жизни с наличием тахипноэ, поверхностного дыхания, цианоза, усиливающегося при плаче, участия вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, пенисто-кровянистых выделения из рта. Аускультативно выслушиваются мелкопузырчатые и крепитирующие хрипы, так же возможны признаки сердечной недостаточности по правожелудочковому типу, геморрагический синдром. Рентгенологически отмечаются расширения корней легких, эмфизема.

*Пневмония, вызванная *Mycoplasma pneumoniae**

Инкубационный период: от 8 до 35 дней (в среднем 15–20 дней)

Начальный период не выражен. Период разгара: начало острое или постепенное. Интоксикация (головная боль, озноб, мышечные и суставные боли), лихорадка, достигающая 39 °С. Для катарального синдрома типичны проявления в виде фарингита, конъюнктивита, реже ринита. Кашель в начале заболевания сухой, затем влажный, с

отхождением небольшого количества вязкой мокроты, коклюшеподобный, заканчиваться рвотой, но без реприз. Физикальные данные чаще скудные или отсутствуют. При аускультации – непостоянно выслушиваются разнокалиберные хрипы. Рентгенологически характерны интерстициальные изменения с усилением сосудистого и бронхолегочного рисунков, развитием интерстициального отека (рис. 8). У детей раннего возраста отмечают увеличение медиастинальных лимфатических узлов. Наряду с интерстициальным описаны очаговые и долевые пневмонии. Чаще двусторонний процесс.



Рис. 8. Рентгенограмма новорожденного ребенка с микоплазменной пневмонией

Диагностика

Диагноз основывается на клинико-анамнестических, лабораторно-инструментальных методах.

Проводится следующий спектр методов лабораторной диагностики: микробиологические, серологические методы (РПГА, РСК, РНГА, определение холодовых агглютининов), прямой и непрямой метод иммунофлюоресценции, иммуноферментного анализа (в качестве скрининга), полимеразная цепная реакция с выявлением ДНК.

Серологические методы – малоинформативны из-за отсутствия стойкого иммунитета и разнообразия серотипов возбудителя. В общем анализе крови у новорожденных при микоплазмозе выявляется анемия, тромбоцитопения, моноцитоз, возможен умеренный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево (у недоношенных иногда имеется выраженный лейкоцитоз).

Для этиологической верификации микоплазменной пневмонии и установления активной и персистирующей форм инфекции проводится комплекс анализов, включающих серотипирование (ИФА, РСК, РНИФ) и молекулярно-биологическое исследование (ПЦР). Лабораторные сдвиги – лейкоцитоз и подъем СОЭ в периферической крови при микоплазменной пневмонии менее выражены, чем у больных бактериальным воспалением легких. При подозрении на респираторный микоплазмоз используют мазки из носоглотки, мокроту, лаважную жидкость, бронхиальные смывы, а при патологоанатомическом исследовании — мазки-отпечатки тканей и органов.

Врожденный микоплазмоз выявляется с помощью анализов мочи, исследований околоплодной жидкости. При самопроизвольном выкидыше или гибели плода, исследованию подвергаются органы погибшего ребенка. Проводится ПЦР-исследование, как информативный метод.

Врожденный микоплазмоз в активной, острой форме проявляется наличием микоплазм в ликворе, крови, в плевральной жидкости, либо в околоплодных (амниотических) водах. Порой возбудителя выявляют в плаценте или прочих фетальных тканях (это ткани погибшего плода, стволовые клетки).

Лечение

На современном этапе этиотропная терапия включает антимикробную терапию макролидами, в том числе, применяемых для лечения врожденного микоплазмоза полусинтетическими препаратами, такими как РОКСИТРОМИЦИН или КЛАРИТРОМИЦИН, АЗИТРОМИЦИН или ВИЛЬПРАФЕН (ДЖОЗАМИЦИН).

Терапия длится от 5–10 дней, все зависит от анамнеза (истории болезни) и состояния здоровья матери и ребенка.

Препараты группы макролидов хорошо нейтрализуют микоплазмы, которые передаются половым путем. Беременная женщина, у которой определен микоплазмоз, получает соответствующую терапию.

По жизненным показаниям возможно использование препаратов тетрациклинового ряда. Макролиды применяют в комплексе с тетрациклиновыми препаратами: собственно тетрациклином или доксициклином, метациклином и добавляют левомицетин. Этот комплекс препаратов очень эффективен, но также и токсичен для организма, назначается лишь при микоплазменных менингоэнцефалитах и при тяжелых формах пневмонии, обусловленных наличием микоплазмы. Кроме

того, обязательно проводится терапия, которая улучшает кровообращение со снижением вязкости крови, назначают и антиоксиданты для снижения токсичности.

Женщинам с диагнозом бесплодие или с невынашиванием беременности, а также перинатальными потерями в анамнезе, при отягощённом акушерском анамнезе проводят лечение, направленное на эрадикацию *M. hominis* и/или *Ureaplasma spp.*, как потенциальных возбудителей воспалительных заболеваний органов малого таза.

Для лечения урогенитальных заболеваний, вызванных *Ureaplasma spp.* и/или *M. hominis*, назначается перорально один из следующих антибактериальных препаратов: ДОКСИЦИКЛИНА МОНОГИДРАТ 100 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней или ДЖОЗАМИЦИН 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней. Длительность курса терапии зависит от степени клинических проявлений воспалительных процессов мочеполовых органов, результатов лабораторных и инструментальных исследований, оценки степени риска предстоящих оперативных или инвазивных вмешательств, акушерско-гинекологического анамнеза у беременных. Длительность лечения может быть увеличена до 14 дней. При отсутствии эффекта от лечения необходимо исключение реинфекции и назначение антибактериального препарата другой фармакологической группы. Лечение беременных антибактериальными препаратами осуществляется на любом сроке беременности. Для лечения детей с массой тела менее 45 кг назначается перорально ДЖОЗАМИЦИН 50 мг на кг массы тела в сутки, разделённые на 3 приема, в течение 10 дней.

Антибиотики для лечения врожденного микоплазмоза

1. Эритромицин или варианты: глюнамицин, илозон, эригексал, этомит. Таблетки или капсулы по 0,1 0,2; 0,25 и 0,5 г; а также гранулят для приготовления суспензии (в 5 мл суспензии 0,125; 0,2 и 1,83 г эритромицина); суспензия и сироп (в 5 мл суспензии 0,125 и 0,25 г эритромицина). Суточная доза приема 30–50 мг/кг.

2. Кларитромицин или клацид, фромилид. Сухое вещество для приготовления суспензии. В 5 мл – 125 мг. Суточная доза 7,5 мг/кг.

3. Рокситромицин, реницин, роксимизан, рулид. Таблетки по 0,05; 0,1; 0,15 и 0,3 г. Суточная дозировка 5 мг/кг.

4. Азитромицин или азивок, сумамед. Таблетки или капсулы по 0,125; 0,25 и 0,5 г, сироп. Суточная доза 5 мг/кг.

5. Мидекамицин, макропен. Таблетки по 0,4 г или сухое вещество для приготовления суспензии (в 5 мл суспензии 175 мг). Суточная доза – 30 мг/кг.

6. Джосамицин, вильпрафен. Таблетки по 0,5 или суспензия (в 5 мл суспензии – 150 (300) мг). Суточная доза 30 мг/кг.

Патогенетическая и симптоматическая терапия: ингаляционно – применение бета-адреномиметиков при бронхоспазме.

Прогноз и профилактика

Прогноз благоприятный. Пневмонии могут оставлять после себя участки склерозирования легочной ткани, бронхоэктазы.

Общая профилактика: осуществление карантинных мероприятий в очаге инфекции, изоляция больных на дому либо в стационаре, соблюдение санитарно-гигиенических норм в лечебных учреждениях и коллективах. Предохранение беременных от инфицирования, своевременное выявление микоплазмоза и проведение специфической терапии. Все беременные женщины с неблагоприятным акушерско-гинекологическим анамнезом подлежат обследованию на микоплазмоз.

Личная профилактика: избегание тесного контакта с больными лицами, применение средств индивидуальной защиты.

Специфическая профилактика отсутствует [98].

Врожденная хламидийная инфекция

Хламидийная инфекция является распространенным заболеванием периода новорожденности, отличающимся полиморфизмом клинических проявлений и отсутствием специфических симптомов.

Хламидийная инфекция (ХИ) приобретает все большее значение в структуре патологии новорожденных и детей раннего возраста в связи с ростом частоты урогенитальных хламидиозов у беременных. Частота врожденной ХИ в последние годы увеличилась. Основным и существенным фактором риска реализации ХИ у новорожденных является хламидиоз мочеполовых органов у беременных женщин в стадии обострения. При рождении хламидиями инфицируются 6–7 % детей [99].

Этиология

Хламидии представляют большую группу облигатных внутриклеточных паразитов, являются мелкими грамотрицательным бактериям шаровидной или овоидной форм. Хламидии лишены собственной дыхательной системы, используют дыхательную систему клеток

хозяина и целиком зависят от него. Существуют несколько видов хламидий. Существенную роль в патологии неонатального периода играет *Chlamydia trachomatis*. Полный жизненный цикл хламидий составляет 48–72 часа.



Рис. 9. Жизненный цикл хламидии

Выход элементарных телец из клетки может происходить либо в результате разрыва клеточной мембраны (в этом случае клетка погибает), либо путем экзоцитоза (в этом случае зараженная клетка сохраняет жизнеспособность, а инфекция приобретает хроническое течение) (рис. 9).

Патогенез

Плод инфицируется не только во время родов при контакте с инфицированными родовыми путями или при заглатывании и аспирации околоплодных вод, но и антенатально. При этом заболевание протекает особенно тяжело, чаще с генерализацией процесса.

При локализации воспалительного процесса в области шейки матки заражение плода происходит, как правило, интранатально, а при поражении эндометрия, децидуальной и плодных оболочек – антенатально.

Дети могут также инфицироваться через руки персонала или матери, предметы обихода, бельё, игрушки, а также воздушно-капельным путём. Время заражения, массивность инфицирования, гестаци-

онный возраст и условия внутриутробного развития определяют тяжесть и характер клинических проявлений ХИ в раннем неонатальном периоде.

В основе наблюдаемых расстройств лежит усиленное размножение микроорганизмов, способных выделять тумор-некротизирующий фактор и разрушение пораженных эпителиальных клеток хозяина, что ведет к активации процессов перекисного окисления липидов. Происходящее на первых этапах развития ХИ усиление метаболизма арахидоновой кислоты и изменение синтеза простагландинов в свою очередь способствуют возникновению нарушений микроциркуляции в мозге, легких и других органах, повышению сосудистого тонуса, возникновению выраженных расстройств гемодинамики малого и большого круга кровообращения. В силу особенностей биологического цикла хламидии и морфофункциональной зрелости новорожденного ребенка развитие локальной воспалительной реакции происходит медленно и выявляется обычно лишь на 2–4-й неделе жизни.

Классификация хламидийной инфекции [95]:

- ✓ Поражение глаз: трахома, паратрахома, др.; конъюнктивит новорожденных (семейная очаговость).
- ✓ Поражения урогенитального тракта.
- ✓ Поражения респираторного тракта, в т. ч. пневмония новорожденных.
- ✓ ВУИ-ассоциированный гепатит.
- ✓ Генерализованная форма.

Клиника

У всех инфицированных хламидиями детей уже в первые часы и дни жизни наблюдаются неспецифические признаки заболевания, свидетельствующие о нарушении микроциркуляции и гемодинамики (они часто расцениваются как следствие гипоксического поражения ЦНС).

В первые 12 ч. жизни, как у детей, перенесших интранатальную гипоксию, так и у родившихся в удовлетворительном состоянии, отмечается повышенное беспокойство, расстройство сна, повышенная реактивность, изменение мышечного тонуса, угнетение физиологических рефлексов, тремор конечностей. Дети склонны к быстрому охлаждению или перегреванию, у них длительно сохраняются локальный цианоз, мраморность кожи. В последующие дни жизни, несмотря на проводимую терапию, нарушения функционального состояния ЦНС приобретают устойчивый характер, а в ряде случаев наблюдается нарастание неврологических симптомов, присоединяется упорное

срыгивание, нередко рвота. В первые часы и дни жизни отмечены приглушенность сердечных тонов, нечистый 1 тон сердца или систолический шум. На ЭКГ выявляются признаки перегрузки правых отделов сердца, на рентгенограмме органов грудной клетки определяются симптомы нарушения гемодинамики малого круга кровообращения – усиление прикорневого рисунка («влажные» легкие), а у ряда детей – увеличение размеров сердца за счет правых отделов (легочная гипертензия). При ЭХО-КГ нередко выявляются изменения эндокарда и клапанного аппарата сердца в виде повышения акустической плотности створок, пролапса митрального и трикуспидального клапанов. У детей аспирировавших околоплодные воды, и у глубоко недоношенных на первый план выступают дыхательные расстройства. Воспалительная инфильтрация в легких чаще выявляется к концу 1-й недели, у остальных – на 2–3-й неделе жизни. Также у этих детей выраженная желтуха, гипербилирубинемия нередко требуют заменного переливания крови. Характерно увеличение размеров печени и селезенки. В наиболее тяжелых случаях присоединяются геморрагические явления по типу ДВС-синдрома.

Генерализованная форма

Генерализованную ХИ у новорожденного можно заподозрить на основании наличия у матери цервицита, и септического состояния у ребенка с признаками тяжелой пневмонии или респираторного дистресс-синдрома новорождённых (РДСН), наличия конъюнктивита, диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС).

При рентгенологическом исследовании выявляют грубые перибронхиальные изменения, перекрывающие тень сердца, обусловленные преимущественным поражением верхних дыхательных путей и бронхов.

В крови наблюдается снижение уровней Hb и эритроцитов, длительно сохраняющийся относительный нейтрофилез, увеличение к концу 1–2-й недели жизни числа эозинофилов и моноцитов.

У детей с выраженными изменениями со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной систем в крови может определяться высокий титр антихламидийных антител – 1:64 и более. У глубоко недоношенных новорожденных специфические антитела в раннем неонатальном периоде отсутствуют.

Поражение глаз:

Наиболее часто встречающаяся форма ХИ – конъюнктивит. По данным ВОЗ, частота встречаемости 14 на 1000 новорожденных. Конъюнктивит развивается после 4-го дня жизни, чаще через 1–2 недели после рождения и характеризуется торпидным течением. Отмечается диффузная гиперемия конъюнктивы, особенно в хрящевом отделе, без перехода на роговицу. Хламидийный конъюнктивит характеризуется склеиванием век после сна, псевдомембранозными образованиями, отсутствием обильного гнойного отделяемого, двустороннее поражение. Продолжительность заболевания 3–4 недели без ухудшения зрения. Лечение длительное.

Поражения респираторного тракта:

При ХИ часто развиваются интерстициальные пневмонии, нередко проявляются в сроки от 2 недель до 4 мес. после рождения. Дети, заболевшие хламидийной пневмонией, чаще рождаются с оценкой по шкале Апгар менее 6 баллов, чаще всего отмечается РДСН, возможно проведение ИВЛ.

В половине случаев у новорожденных детей регистрируется патологическая первоначальная убыль массы тела, признаки морфофункциональной незрелости к сроку гестации, гепатоспленомегалия, выраженные отеки. У всех детей с первых дней жизни в мазках соскобов из верхних дыхательных путей и в легочных аспиратах определяется хламидийный антиген. Хламидийная пневмония у недоношенных проявляется на 5–7-й день жизни, протекает на фоне тяжелого токсикоза, что сочетается с обнаружением хламидийного антигена в крови, трахеальном аспирате. Отмечается бледный и «мраморный» рисунок кожи, угнетенное функциональное состояние ЦНС, вздутие живота, срыгивания, увеличение лимфатических узлов, иногда кратковременная точечная сыпь. Аускультативно – дыхание пуэрильное или несколько ослабленное, рассеянные хрипы. Имеется диссоциация между выраженной одышкой и относительно скудными физикальными и рентгенологическими данными. Рентгенологически выявляется интерстициальная пневмония, усиление сосудистого рисунка, понижение пневматизации легочных полей, больше справа. В остром периоде характерна перегрузка правых отделов сердца. На 2–3-й неделе присоединяется кашель приступообразный, влажный, с отхождением мокроты. В гемограмме – лейкоцитоз до 17–23 тыс. со сдвигом формулы влево до миелоцитов, эозинофилия. Развивается гиперкапния и гипо-

ксия (pCO_2 более 50 мм рт. ст. $pO_2 < 60$ мм рт. ст.). Заболеванию свойственно затяжное течение. Прогноз у недоношенных детей в связи с иммунодефицитным состоянием неблагоприятный. Из других проявлений ХИ для недоношенных свойственны: хламидийный хориоретинит, средний отит, тубоотит, назофарингит, миокардит, бронхит.

На первом году жизни у таких детей выявляется высокий процент ослабленных детей, часто страдающих респираторными заболеваниями. Возможны нарушения функции ЖКТ в виде срыгиваний, снижения аппетита, неустойчивого стула. Девочки страдают вульвитом. При отсутствии специфического лечения отмечена персистенция хламидий.

Методы диагностики

Для диагностики хламидиоза используют иммунофлюоресцентную микроскопию для выявления антигенов хламидий, а также серологические методы (реакцию связывания комплемента, иммуноферментный анализ).

Серологическая диагностика наиболее часто применяется для оценки инфицированности матери на различных сроках беременности. С целью предупреждения инфицирования плода необходимо обследование с последующим лечением женщин еще до беременности. Определяется наличие антител класса М и низкоавидных антител класса G, свидетельствующих о первичной инфекции. Учитываются общие и специфические IgG материнского происхождения в первый месяц жизни ребенка вследствие пассивного переноса через плаценту. Период полураспада материнских иммуноглобулинов составляет 21 день.

Диагностическая значимость может быть подтверждена повторным исследованием, при котором титр антител повышается. Принято считать, что лишь четырехкратно превышающий материнский титр антител ребенка может указывать на активную инфекцию. Стабильно высокие и тем более растущие титры в течение первых месяцев жизни могут считаться диагностическими.

Однако отсутствие прироста уровня антител не позволяет исключать наличия внутриутробного инфицирования. IgM не переносятся трансплацентарно и могут определяться в крови новорожденных при интранатальном инфицировании.

При пренатальном инфицировании острая стадия инфекционного процесса у плода может развиваться до наступления родов, в таком случае IgM в сыворотке крови не обнаруживаются. Следует учитывать,

что информативность ИФА снижается в неонатальном периоде в связи с относительным иммунодефицитом у новорожденных детей.

1. Возможно культивирование хламидий на клеточных культурах. Применение культуральных методов остается «золотым стандартом» в диагностике.

2. Наибольшее предпочтение уделяется выделению ДНК *S. trachomatis* методом ПЦР в различных биологических субстратах: сыворотке крови, моче, слюне, ликворе, отделяемом конъюнктивального мешка, назофарингеальных и трахеобронхиальных аспиратах.

3. Диагностика хламидиоза проводится методом прямой иммунофлюоресценции с использованием коммерческих наборов (исследуются мазки со слизистых оболочек).

Лечение

Новорожденным с ХИ назначают ЭРИТРОМИЦИН по 40 мг/кг/сут в течение 3 недель. Для лечения используют также: КЛАРИТРОМИЦИН, АЗИТРОМИЦИН, РОКСИТРОМИЦИН (дозы препаратов приведены в разделе «Микоплазменная инфекция. Лечение»).

Целесообразны сочетания перечисленных антибиотиков с курсами интерферона. В неонатологии используется ВИФЕРОН – рекомбинантный альфа-2 интерферон в сочетании с антиоксидантами, применяемый в виде ректальных свечей. Эффективно применение Виферона-1 в дозе 150000 МЕ 2 раза в день в течение 10 дней. При тяжелом течении заболевания использовалась дозировка 250000 МЕ 2 раза в сутки в течение 5 дней, второй курс лечения проводился в обычной дозировке (по 150000 МЕ).

При отсутствии специфического лечения или при назначении эритромицина в течение 7–10 дней отмечена персистенция хламидий у новорожденных. Излечение возможно при комплексной, длительной терапии (21 день) в условиях стационара.

При конъюнктивите применяют 0,5 % ЭРИТРОМИЦИНОВУЮ МАЗЬ с частотой 5–6 раз в сутки в течение 14 дней [99, 100].

Врожденная краснуха

Краснуха – острое инфекционное заболевание, передающееся воздушно-капельным путем и характеризующееся наличием симптомов умеренно выраженной интоксикации, непостоянной субфебрильной лихорадки, мелкопятнистой или пятнисто-папулезной экзантемы,

незначительными катаральными явлениями и увеличением периферических преимущественно затылочных и заднешейных лимфатических узлов.

Значимость для общественного здоровья обусловлена тератогенным потенциалом вируса, который проявляется в развитии синдрома врожденной краснухи (СВК). Еще до зачатия на протяжении первых 8–10 недель беременности краснуха у беременной женщины может повлечь за собой множественные аномалии развития плода до 90 % случаев, а также закончиться выкидышем или мертворождением [101, 102].

Синдром врожденной краснухи

Вызванные СВК дефекты могут отрицательно повлиять на функционирование любых систем организма, органы зрения, слуха, сердца, нервную систему, печень и систему кроветворения. По истечении 18 недель беременности риск возникновения СВК невелик. Наиболее распространенными дефектами, как следствие СВК, являются нарушение слуха и глухота, глазные дефекты (катаракты, врожденная глаукома или пигментная ретинопатия) и пороки сердца. Биологические жидкости инфицированных младенцев могут быть источником распространения вируса краснухи в большом количестве в течение целого года, таким образом, представляя собой потенциальную угрозу возникновения вспышек.

Младенцы, пережившие неонатальный период, могут столкнуться с развитием серьезных нарушений функций (например, глухоты), а также повышенным риском нарушения общего развития (в частности, аутизма) и аутоиммунных заболеваний (сахарного диабета 1-го типа, тиреоидита).

В некоторых случаях краснуха, возникшая в период беременности, особенно после 20-й недели, может вызвать инфицирование плода, но без дальнейшего развития признаков и симптомов СВК. Таких детей грудного возраста относят к категории лиц с врожденной краснухой (ВК), которые являются также источниками распространения вирусов краснухи [103].

Определение случая, подозрительного на синдром врожденной краснухи, для выявления случаев заболевания

Любой младенец в возрасте < 12 месяцев со следующими проявлениями: «врожденный порок сердца» подозрение на нарушение

слуха» один или больше из таких признаков со стороны органов зрения, как катаракта (белый зрачок), врожденная глаукома (увеличенное глазное яблоко) или пигментная ретинопатия.

Любой младенец в возрасте < 12 месяцев, у которого медработник подозревает СВК, даже без явных признаков СВК, включая сведения о подозреваемой или подтвержденной краснухе в период беременности в материнском анамнезе.

Окончательная классификация случая СВК отчасти зависит от определения клинических признаков СВК, относящихся к Группе А или Группе В.

Группа А. Катаракта, врожденная глаукома, пигментная ретинопатия, врожденный порок сердца (чаще всего периферический стеноз легочной артерии, незаращение Баталлова протока или дефект межжелудочковой перегородки), нарушение слуха.

Группа В. Пурпура, спленомегалия, микроцефалия, отставание в развитии, менингоэнцефалит, несовершенный остеогенез, желтуха, проявляющаяся в пределах первых 24 часов после рождения.

Эпиданамнез

Отслеживание контактов рекомендовано среди матерей младенцев с СВК или ВК с целью выявления у матери источника распространения вируса краснухи. Дети грудного возраста с диагнозом СВК или ВК длительное время выделяют вирус краснухи во внешнюю среду (60% из них выделяют его на протяжении первых четырех месяцев жизни), поэтому должны соблюдаться соответствующие меры по снижению риска передачи инфекции. Особенно важно, чтобы беременные женщины, не обладающие иммунитетом против краснухи, не находились под воздействием вирусной инфекции младенцев с СВК или ВК. В целях предотвращения дальнейшего распространения вируса краснухи и заболевания необходимо обеспечить защитный иммунитет среди лиц, контактирующих с больными СВК, включая медработников и членов семей. Лица, контактирующие с таким младенцем, должны обладать иммунитетом против краснухи либо за счет вакцинации, либо в результате перенесенной естественной инфекции (иммунитет на основании результатов серологических исследований). Небеременные женщины без документального подтверждения наличия иммунитета подлежат вакцинации.

Клиника врожденной краснухи (триада Грегга)

Синдром врожденной краснухи характеризуется широким спектром клинических форм и отличается длительным, до 3 лет, периодом

активности с выделением возбудителя. Заражение матери вирусом краснухи в свою очередь ведет к поражению плода с классической триадой Грегга, включающий:

- поражение органа слуха с развитием глухоты;
- поражение глаз (катаракта, реже глаукома, помутнение роговицы, миопия, недоразвитие век, ретинопатия);
- пороки сердца (чаще незаращение артериального протока, возможны также ДМЖП, ДМПП, стеноз легочной артерии и аорты, транспозиция сосудов).

Большой краснушный синдром включает в себя триаду Грегга и поражение других органов и систем в виде: пурпуры, тромбоцитопении, спленомегалии, желтухи, микроцефалии и изменений костной системы, аномального мышечного тонуса, менингита, менингоэнцефалита и отставания в умственном развитии.

Риск для зародыша тем более велик, чем раньше случается заражение во время беременности: в течение 1-го триместра риск повреждения зародыша равен примерно 25 %, после четвёртого месяца он сводится к нулю. Для врожденной краснухи характерна хроническая форма инфекции, сопровождающаяся длительной персистенцией вируса.

Схема классификации случая, подозрительного на СВК представлена на рис. 10, рис. 11.

Профилактика

Неспецифическая профилактика:

- исключение контактов беременных с больными краснухой;
- своевременная и точная диагностика краснухи у беременных с подозрением на краснуху;
- расшифровка этиологии очагов экзантемных заболеваний, где оказались беременные;
- определение иммунного статуса;
- серологический надзор за неиммунными (восприимчивыми) лицами.

Иммунизация населения живыми аттенуированными вакцинами против краснухи является наиболее эффективным путем защиты от приобретенной и врожденной краснухи [84].

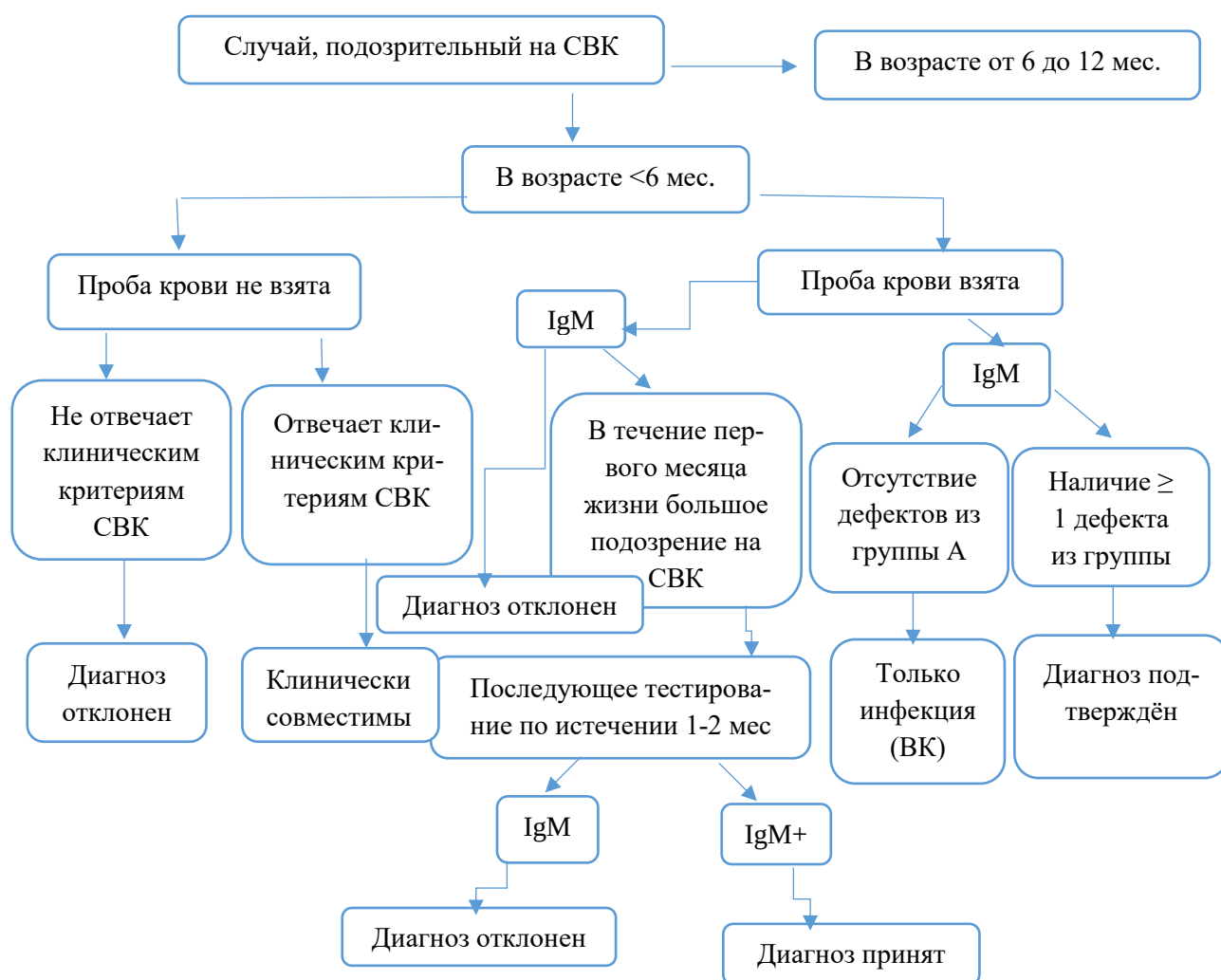


Рис. 10. Классификация в рамках эпиднадзора случаев, подозрительных на СВК, в возрасте <6 мес.

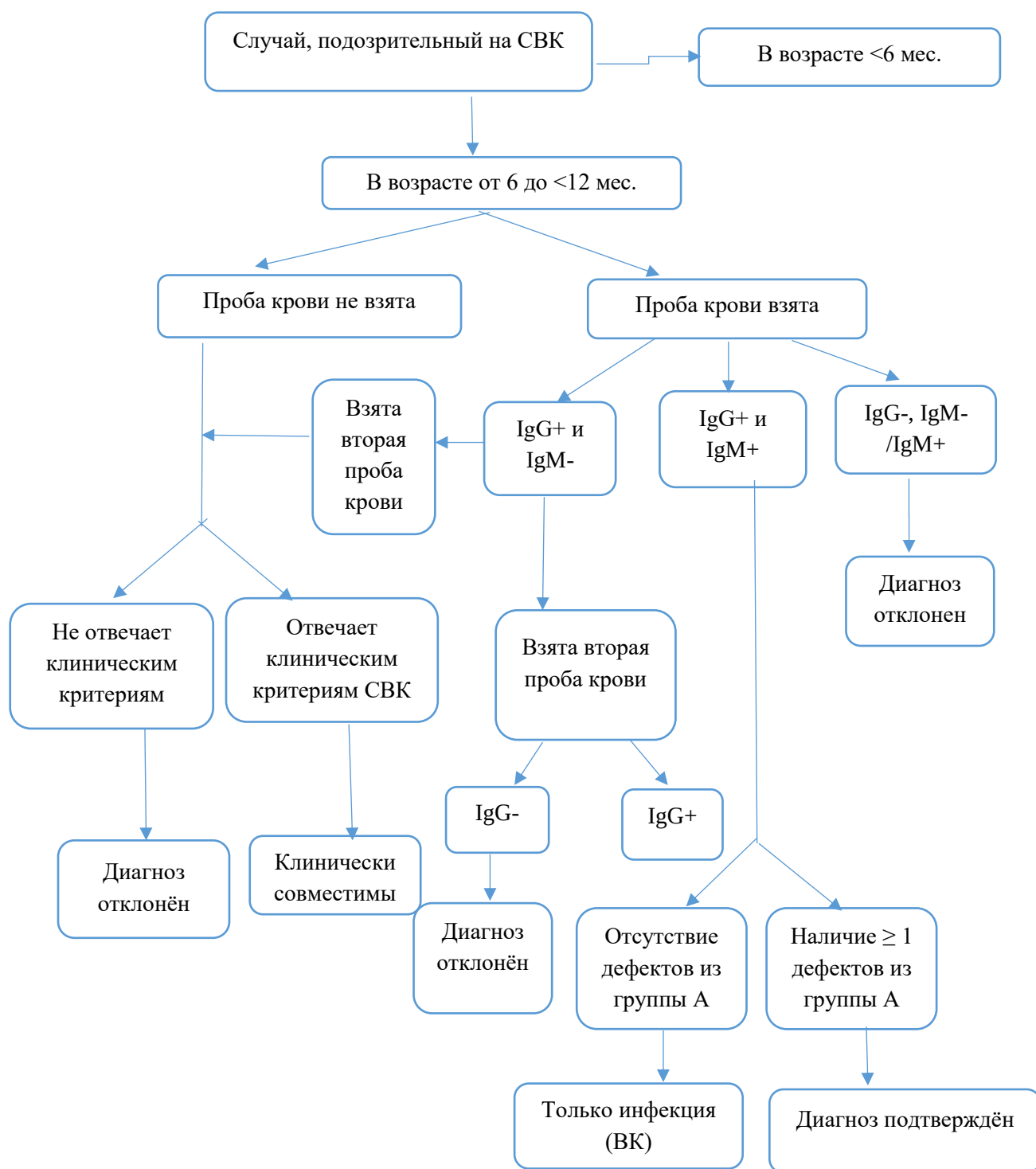


Рис. 11. Классификация в рамках эпиднадзора случаев, подозрительных на СВК, в возрасте <6 мес, <12 мес [103]

Неонатальный гепатит

Код МКБ: P35.3

Врожденный гепатит (неонатальный, внутриутробный гепатит) – острое или хроническое воспалительное, дистрофическое и пролиферативное заболевание печени, возникающих во внутриутробном периоде либо во время родов инфекционное поражение печени или в первые 3 мес после рождения. Суммарная распространенность врожденных гепатитов составляет 1:5 000–10 000. [104]. Фактически, внутриутробный гепатит – ВУИ инфекция. Она входит в группу врожденных инфекций вместе с гепатитами интранатальными. Гепатиты, возникшие после отделения пуповины, относятся к перинатальным гепатитам, перинатальной инфекции.

Врожденные гепатиты у детей – это гетерогенная по этиологии группа заболеваний печени. По данным разных авторов, инфекционную природу поражений печени можно доказать у 10–45,9 % новорожденных с неонатальным гепатитом [105]. Поражение печени может быть единственным проявлением перинатальной инфекции (при вирусных гепатитах В и С, герпесвирусных заболеваниях) либо присутствовать наряду с поражением других органов и систем (генерализованная форма при герпесвирусных заболеваниях, токсоплазмозе, бактериальных инфекциях).

Ведущую роль в этиологии неонатальных гепатитов играют вирусные инфекции из группы TORCH: цитомегаловирус, вирусы гепатита В, С, простого герпеса, Эпштейна-Барр, ЕСНО, краснухи и другие.

Кроме вирусных поражений, гепатит может развиваться при ряде бактериальных инфекций, таких как листериоз, сифилис, стрептококковая инфекция (обусловленная стрептококком группы В), хламидиоз, микоплазмоз а также при инфекциях, вызванных бактериями семейства *Enterobacteriaceae*, при развитии генерализованных форм заболевания (неонатальный сепсис).

Причиной могут стать и простейшие, в частности *Toxoplasma gondii* при развитии острого токсоплазмоза у неиммунизированной беременной.

Развитие врожденного гепатита у детей могут спровоцировать наследственные ферментопатии, обусловленные нарушениями мета-

болизма, например аминокислот (тирозинемия и др.), углеводов (галактоземия), желчных кислот (болезнь семьи Байлер), липидов (болезни Гоше, Ниманна-Пика тип С и др.), а также недостаточность аргиназы, дефицит $\alpha 1$ -антитрипсина, мукополисахаридозы, гемохроматоз и др. [106].

Среди других вероятных неинфекционных причин неонатального гепатита необходимо также отметить лекарственные поражения печени. Гепатотоксичность могут проявлять антибактериальные средства (макролиды, противотуберкулёзные, противогрибковые препараты), нестероидные противовоспалительные средства (парацетамол, диклофенак) и др.

Вероятность развития неонатального гепатита у детей зависит от этиологического фактора. В случае невозможности определения этиологии заболевания устанавливается диагноз идиопатический врожденный гепатит.

Механизм заражения при врожденных гепатитах у детей основывается на трансплацентарной (вертикальной) передаче вирусных или инфекционных агентов от матери к ребенку или их интранатальной аспирации вместе с околоплодными водами. Реже заражение происходит при контакте кожи и слизистых оболочек ребенка с инфицированными родовыми путями. Среди всех новорожденных около 15 % инфицируются трансплацентарно и 10 % – непосредственно во время родов. При остром вирусном гепатите В она составляет до 90 %, при HCV-инфекции – около 5 %. Развитие врожденного гепатита во внутриутробном периоде обычно происходит в III триместре. Воздействие TORCH-инфекций на плод в I-II триместре может привести к спонтанному аборту. Данные экспериментальных и клинко-морфологических исследований свидетельствуют о взаимосвязи между персистенцией некоторых вирусов (ЦМВ, респираторно-синцитиального вируса, вируса Эпштейна-Барр, а также реовируса 3-го типа) и формированием билиарной атрезии [107].

Механизмы повреждения гепатоцитов при неонатальном гепатите инфекционного происхождения различны. Возможны следующие варианты: прямое воздействие вируса (при герпесвирусных инфекциях) – вирусный цитолиз; опосредованное, через иммунную систему (при гепатите В) – иммунный цитолиз; смешанный вариант (при гепатите С) – вирусно-иммунный цитолиз.

В основе патогенеза врожденных гепатитов у детей помимо структурных изменений гепатоцитов лежит холестатический синдром.

Его главное морфологическое проявление – имбибиция цитоплазмы желчными пигментами и образование желчных тромбов в начальных отделах внутрипеченочных ходов. Также при врожденных гепатитах у детей возможна гипо- или аплазия внепеченочных отделов желчевыводящих путей, что еще больше усугубляет холестаз.

В настоящее время самая частая причина перинатального инфицирования – ЦМВ, который выявляют у 1–2 % всех новорождённых [108]. Основным путём инфицирования при этом является гематогенно-трансплацентарный, который реализуется при развитии первичной инфекции у женщины на фоне повреждения плаценты с нарушением её барьерной функции. Возможен также восходящий путь заражения – при наличии ЦМВ в цервикальном и вагинальном секретах, а также через инфицированные околоплодные воды. Интранатально заражаются до 5–7 % новорождённых, как путём непосредственного контакта с инфицированным материалом, так и при аспирации околоплодных вод, содержащих ЦМВ [109]. В постнатальном периоде новорождённый заражается в 30 % случаев от выделений матери, содержащих вирус: слюны, мочи, выделений из гениталий, грудного молока, крови [89]. Манифестные формы врождённой ЦМВ-инфекции регистрируют в 10–15 % случаев, при этом поражение печени выявляют у 40–63,3 % детей [110].

Вероятность вертикальной передачи вируса простого герпеса составляет от 1:2500 до 1:15 000 новорождённых [108]. Доминирующую роль в развитии неонатального герпеса играет вирус простого герпеса 2-го типа, который обуславливает развитие заболевания в 70 % случаев. Чаще всего (60–70 %) инфицирование вирусом простого герпеса происходит интранатально, возможно также заражение в виде восходящей инфекции. Трансплацентарная передача вируса простого герпеса происходит редко – при вирусемии у беременной в результате первичного инфицирования. Поражение печени при герпетической инфекции развивается достаточно часто и встречается как при локализованных, так и при генерализованных формах заболевания [108].

Особенности течения инфекционных неонатальных гепатитов

В зависимости от возбудителя наблюдаются характерные клинические особенности. Сроки возникновения симптоматики врожденного гепатита у детей, а также его клиническая характеристика зависят от этиологии. Идиопатическая форма развивается на протяжении первых 2–10 дней жизни ребенка. Основные проявления – желтушность склер, слизистых оболочек и кожных покровов. Интенсивность может

варьировать в течение нескольких суток, после чего кожа приобретает зеленоватый оттенок. Также идиопатический врожденный гепатит у детей может сопровождаться нарушением общего состояния (вялость, апатия), дефицитом массы тела и ее медленной прибавкой, гепатоспленомегалией разной степени выраженности, увеличением живота, асцитом, частой рвотой. Уже с первых дней моча приобретает темный или «кирпичный» цвет, спустя 2–3 недели становится ахоличным кал. В тяжелых случаях врожденных гепатитов у детей наблюдаются неврологические расстройства – снижение тонуса рефлексов, вялые парезы, нарушение актов глотания и сосания. Реже выявляются судороги и менингеальная симптоматика. Длительность заболевания составляет от 14 дней до 3 месяцев.

Клиническая картина врожденного вирусного гепатита характеризуется значительной вариабельностью – от бессимптомного течения до тяжёлых холестатических форм с развитием фиброза и цирроза печени [109] вплоть до печеночной недостаточности. Фульминантная печеночная недостаточность обозначает печеночную недостаточность в результате повреждения печени у пациентов без предшествующей печеночной патологии или на фоне хронического гепатита и представляет собой симптомокомплекс генерализованной потери функциональных способностей печени. Она представляет собой полиорганные нарушения, в основе которых лежит тяжелое острое нарушение печеночных функций с или без энцефалопатии, происходящее в результате гепатоцеллюлярного некроза. К клиническим симптомам, характеризующим тяжелое течение гепатита, относят специфическую интоксикацию (снижение аппетита, срыгивания, рвота, вздутие живота, а также неврологические симптомы, такие как снижение рефлексов, гипотония, судороги, менингеальные знаки); интенсивную, быстрыми темпами нарастающую желтуху; симптом ножниц (выраженная интоксикация и желтуха в сочетании с малыми размерами печени); мягкую, малую, болезненную печень; повышение температуры без видимой причины (ССВО и массивный некроз гепатоцитов); тахикардию; гипотонию; геморрагический синдром и др. (рис. 12)



Рис. 12. Типичная поза (опистотонус) у недоношенного ребёнка с неонатальной желтухой и острой билирубиновой энцефалопатией. Вид головного мозга недоношенного ребёнка при желтухе (гипербилирубинемии) с характерным прокрашиванием жёлтым (Mitra S., Rennie J., 2017 г.)

Лабораторными критериями тяжести гепатита являются: снижение показателя протромбина $< 0,6$; удлинение МНО $> 1,5$; снижение содержания общего белка, альбумина, снижение содержания холестерина и бета-липопротеидов, глюкозы, мочевины; соотношение неконъюгированного/конъюгированного билирубина 1:1 и более; изменения в периферической крови (возможен как относительный или абсолютный нейтрофилез, так и апластическая анемия различной степени тяжести). Фульминантный гепатит характеризуется клиникой заболевания печени, вызвавшей данную патологию, с появлением качественно новой симптоматики, среди которой выделяют отек мозга/печеночную энцефалопатию, нестабильность гемодинамики, высокую чувствительность к инфекции. Бактериальные и грибковые суперинфекции сопровождаются коагулопатией, стрессовыми язвами, кровотечениями, гепаторенальным синдромом, пульмональным синдромом, отечно-асцитическим синдромом и любыми другими органными нарушениями, апластической анемией и глубокими метаболическими нарушениями, гипогликемией. Наиболее частыми причинами смерти при ФГ являются кровотечения и сепсис.

Существуют особенности течения ненатального гепатита в зависимости от этиологии заболевания.

ЦМВ-гепатит может протекать в безжелтушной и желтушной формах. Безжелтушная форма ЦМВ-гепатита характеризуется скудной клинической симптоматикой, самочувствие детей, как правило, не страдает. Повышение активности aminотрансфераз в крови в этих случаях может быть единственным доказательством развития гепатита.

Активность аминотрансфераз повышается незначительно (в 1,5–2,0 раза), с преобладанием уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) над аланинаминотрансферазой (АЛТ) [111]. Прогноз заболевания для этой формы обычно благоприятный. Желтушная (холестатическая) форма ЦМВ-гепатита может протекать в двух вариантах: в первом случае отмечают острое течение с последующим выздоровлением, в другом – прогрессирующее хроническое течение с формированием цирроза печени вследствие развития облитерирующего холангита [111]. Желтушная форма ЦМВ-гепатита характеризуется иктеричностью кожных покровов, появляющейся в большинстве случаев уже с первых дней жизни, тёмной мочой, гепатоспленомегалией, умеренно выраженным нарастанием активности аминотрансфераз, повышением содержания билирубина в крови с преобладанием прямой фракции. Развитию холестаза, кроме инфекционных факторов, может способствовать отсутствие или снижение экспрессии некоторых мембраносвязанных белков транспортной системы гепатоцитов, таких как MDR3, MRP2, BSEP, осуществляющих перенос различных соединений (жёлчных кислот, фосфолипидов и др.) [112]. Кроме поражений печени для ЦМВИ характерны геморрагии, микроцефалия или гидроцефалия, поражения сетчатки, легких и почек.

Герпетический гепатит может развиваться как на 1-й неделе жизни (более характерно для вируса простого герпеса 1-го типа), так и позднее, на 2–3-й неделях (характерно для вируса простого герпеса 2-го типа), и характеризуется развитием желтушного синдрома, гепатомегалией, повышением в крови активности печёночных ферментов, количества прямой фракции билирубина. При герпесвирусном гепатите, помимо других симптомов, возникают высыпания на коже, слизистых оболочках рта и конъюнктивы, а также геморрагический синдром и ДВС-синдром. Исход герпетического гепатита может быть как благоприятным, когда выздоровление происходит в течение 3 мес [108], так и фатальным вследствие развития фульминантной формы заболевания, характеризующейся быстрым развитием печёночной недостаточности, геморрагическим синдромом, снижением в крови протромбинового индекса [113, 114]. Раннее назначение ацикловира при герпетическом гепатите увеличивает вероятность благоприятного исхода заболевания [115, 116].

Первые симптомы бактериальных врожденных гепатитов у детей возникают на 2–3-и сутки после рождения. Как правило, отмечается субфебрильная или фебрильная температура тела, диарея, увеличение

печени. Часто развиваются пневмонии и инфекционно-токсический шок, появляются признаки энцефалита. НГ при бактериальных инфекциях бывает, как правило, проявлением неонатального сепсиса, при котором, кроме поражения печени, отмечают патологию других органов и систем в форме пневмонии, энтероколита, менингита, а также признаки полиорганной недостаточности. При этом доминируют проявления холестаза: развивается гепатомегалия, повышаются в крови показатели прямого билирубина, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы. В пользу бактериальной этиологии указывают признаки генерализованного инфекционного процесса в сочетании с признаками системного воспалительного ответа (лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, увеличение скорости оседания эритроцитов, повышение содержания С-реактивного белка и прокальцитонина в крови, а также выделение микроорганизмов из крови). При заболевании сифилитической этиологии формируется специфическая сыпь на коже и слизистых, обнаруживается периостит.

Алгоритм диагностики

Для определения причин НГ диагностику НГ должна быть направлена на исключение инфекционных причин, а также метаболических заболеваний, при которых поражение печени происходит в неонатальном периоде. Диагностический поиск должен начинаться с проведения биохимического исследования крови и установления характера гипербилирубинемии (с преобладанием конъюгированной или неконъюгированной фракции билирубина) – наиболее распространённого в этом возрасте признака поражения печени. Нормативы биохимических показателей представлены в таблицах 4, 5.

Визуальная оценка гипербилирубинемии может проводиться по шкале Kramer L.I., предложенной в 1969 г. (табл. 6). В настоящее время эксперты РОН считают, что клиническая оценка степени выраженности желтухи на основе шкалы Крамера достаточно субъективна и требует подтверждения наличия гипербилирубинемии инструментальными и лабораторными методами. Шкала Крамера может быть использована для определения необходимости забора крови на биохимический анализ билирубина у доношенных новорожденных в тех медицинских организациях, в которых отсутствуют аппараты для чрезкожного определения билирубина (рис. 13).

Таблица 4*Нормативы биохимических показателей (Кильдиярова Р.Р., 2022)*

Показатель	Возраст	Система СИ
АЛТ (аланинаминотрансфераза)	Новорожденный	25–75 Ед/л
	1 мес–18 лет	15–45 ЕД/л
АСТ (аспартатаминотрансфераза)	Новорожденный	8–20 Ед/л
	1 мес –18 лет	13–40 ЕД/л
Тимоловая проба	1 мес – 18 лет	0–4 ЕД
Амилаза в крови	1 мес – 18 лет	25–131 ЕД
Щелочная фосфатаза (ЩФ)	1 мес – 18 лет	До 644 ЕД
Холестерин	Новорожденные	1,3–2,6 ммоль/л
	0–1 мес	1,6–2,9 ммоль/л
	До 1 года	1,8–4,9 ммоль/л
	1–18 лет	3,7–6,5 ммоль/л
Общий белок	Новорожденные	56 (46–70) г/л
	6 мес	61 (54–68) г/л
	12 мес	65 (57–73) г/л
	1–4 года	69 (59–79) г/л
	5–18 лет	72 (62–82) г/л

Таблица 5

*Нормы содержания билирубина у детей в зависимости от возраста
(Мусатова Л. А., 2022)*

Возраст	Норма билирубина в крови (мкмоль)		
	Общий	Непрямой	Прямой
С рождения до 4-х дней	24	14,5	8,7
Дети первых 4-х дней жизни	54,5–90	45,5–82,5	7,8
От 5 до 10 дней жизни	53–70	45,5–64	7,75–8,7
С 10 до 30 дней жизни	9,5–14,5	6,5–10,5	1,1–4,5
Дети до 1 года	3,4–20,7	2,56–17,3	0,83–3,4
С 1 года до 14 лет	3,4–20,7	2,56–17,3	0,83–3,4

Таблица 6

Диапазон уровня билирубина в сыворотке крови в зависимости от степени выраженности желтухи (Kramer L.I., 1969)

Степень желтухи	Желтушные участки кожи	Уровень билирубина мкмоль/л
I	Лицо, шея	>80
II	Лицо, шея, спина, грудь, живот до пупка	150
III	Вся кожа до локтевых сгибов и колен	200
IV	Все тело, кроме кожи на ладонях и подошвах	>250
V	Все тело	>350



Рис. 13. Измерение уровня билирубина на разных участках кожи с помощью транскутанного анализатора (Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Горяйнова А.Н., 2018)

Причины развития неонатальных гипербилирубинемий разнообразны: при неконъюгированных гипербилирубинемиях это различные гемолитические заболевания, в том числе гемолитическая болезнь новорождённых, желтуха грудного молока, синдром Криглера-Найяра; при конъюгированных – билиарная атрезия, синдром Алажиля, болезнь Кароли, инфекционные и метаболические заболевания.

При неонатальном гепатите характерно выявление всех основных синдромов поражения печени: цитолиз, внутрипеченочный холестаз,

мезенхимально-воспалительный синдром и недостаточность белково-синтетической функции печени, которая отмечается, как правило, при тяжелых формах заболевания (табл. 7). Определение в крови содержания железа и ферритина (при подозрении на неонатальный гемохроматоз), α_1 -антитрипсина (для выявления недостаточности этого протеина), галактозы и галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы (с целью диагностики галактоземии), аргиназы (при нарушении мочевинообразования) и др. метаболические заболевания указывает на метаболический характер поражения. При паренхиматозном поражении печени выявляется гипокоагуляция, ее выраженность коррелирует с тяжестью поражения печени, вследствие чего контроль коагулограммы важен для мониторинга тяжести гепатита. Определение уровня альфа-фетопротеина: его содержание повышается при врожденных гепатитах.

Таблица 7

*Биохимические синдромы при патологии печени
(Вахлова И.В., Сафронова Л.Е., 2014 г.)*

Синдромы	Показатели
Синдром цитолиза	Повышение АСТ, АЛТ Снижение уровня альбумина, протромбина, факторов свертывания, холестерина, холестеринэстеразы Повышение уровня прямого билирубина
Мезенхимально–воспалительный синдром	Повышение СРБ, фибриногена ↑ α_2 - и у-глобулинов, тимоловой пробы
Синдром холестаза:	Без желтухи: повышение уровня щелочной фосфатазы, ЛАП, ГТТ
	Без желтухи, но с повреждением гепатоцитов: повышение уровня АСТ, АЛТ, ГТТ, ХЭ, ЛАП, ГТТ
	С желтухой: повышение уровня ЩФ, ЛАП, ГТТ и билирубина
	С желтухой и с повреждением гепатоцитов: повышение уровня ЩФ, ЛАП, ГТТ, билирубина, АЛТ, АСТ.
Синдром печёчно-клеточной недостаточности	Снижение активности холинэстеразы, протромбина, альбумина, общего белка
Синдром шунтирования	Повышение уровня аммиака в сыворотке крови (28,6-85,8 мкмоль) и отдельных аминокислот (тирозина, фенилаланина, триптофана), фенолов, индикана, меркаптана, жирных кислот.
Синдром опухолевого роста	Лейкоцитоз Увеличение СОЭ Анемия Повышение α -фетопротеина

Этиологическая расшифровка неонатального гепатита включает проведение следующих исследований (табл. 8):

- молекулярно-генетических (полимеразная цепная реакция) — для выявления ДНК вирусов (гер-песвирусов, вирусов гепатитов В, С и др.) в крови, а также с целью диагностики метаболических заболеваний; в настоящее время полимеразная цепная реакция занимает основное место среди «прямых» методов диагностики инфекционных заболеваний, поскольку позволяет диагностировать острую фазу заболевания, определять продолжительность виремии и эффективность проводимой терапии;

- бактериологических (посев различных биологических жидкостей и выделений больного на специальные среды) — для диагностики бактериальных инфекций, протекающих с поражением печени, в частности при развитии неонатального сепсиса;

- реакции иммунофлюоресценции и иммуноферментного анализа — с целью определения в крови «ранних» антигенов возбудителей различных инфекционных заболеваний: при вирусном гепатите В — HbeAg, при ЦМВ-инфекции — pp65 и др.; выявление в крови «ранних» антигенов, также, как и определение ДНК возбудителя, служит маркёром активности инфекционного процесса, основанием для ранней диагностики и своевременного начала этиотропной терапии;

- серологических (иммуноферментный анализ) — для обнаружения в крови иммуноглобулинов класса М и низкоавидных иммуноглобулинов класса G (антител к вирусам и бактериям); однако необходимо отметить, что результаты серологических исследований при внутриутробных инфекциях могут быть малоинформативными из-за недостаточного синтеза иммуноглобулинов вследствие незрелости иммунной системы новорождённых, особенно у недоношенных.

Среди инструментальных методов диагностики для оценки степени выраженности фиброза печени рекомендуется ультразвукового исследования и эластографии печени.

Таблица 8

*Обследование на маркеры вирусных инфекций методом ИФА,
ПЦР у пациентов с врожденным гепатитом*

Вирусные инфекции	Маркеры
ВГВ	HBsAg, анти-HBcorIgM, HBeAg, анти-HBcorIgG, DNA HBV, вирусная нагрузка, генотип вируса
ВГС	Анти-HCV, RNA HCV, вирусная нагрузка, генотип вируса
Токсоплазмоз	Титр антител у матери и ребенка: анти-IgG, анти-IgM
Вирус простого герпеса	Анти-IgM, анти-IgG, DNA HSV в клетках крови, слюне, моче
ЦМВ инфекция	Анти-IgM, анти-IgG, DNA CMV крови, слюне, моче, антиген вируса в культуре клеток
Вирус Эпштейна–Барра	Анти-IgM, анти-IgG, DNA EBV в клетках крови, слюне, моче
ВГ 6-го типа	Анти-IgM, анти-IgG, DNA VH6 в клетках крови
ВИЧ*	Кровь на анти-ВИЧ, ДНК ВИЧ (качественный тест), РНК ВИЧ (количественный тест)
Энтеровирус	Анти-IgM, анти-IgG, RNA в клетках крови, слюне, моче

Пункционная биопсия печени проводится для оценки сохранности структуры печени, характера течения заболевания (острое или хроническое), наличия или отсутствия фиброза, выявления маркёров микроорганизмов (антигенов и ДНК-вирусов) *in situ*, а также определения избыточного накопления в гепатоцитах различных веществ и соединений (гликогена, железа, меди и др.), врожденных аномалий. Данный метод диагностики может иметь решающее значение при проведении дифференциальной диагностики заболеваний, протекающих с клинической картиной гепатита и холестаза [117].

Патоморфологические изменения в печени при НГ определяются этиологическим фактором и характером иммунного ответа. Для ЦМВ-инфекции характерно развитие гигантоклеточного метаморфоза гепатоцитов, эпителия жёлчных протоков и эндотелия с образованием гигантских цитомегалических клеток (ЦМВ-клеток), получивших название «совиный глаз». ЦМВ-клетки чаще обнаруживают в эпителии жёлчных протоков, реже – в капиллярах эндотелия и клетках паренхимы печени [118]. Однако вследствие медленной репликации ЦМВ обнаружить ЦМВ-клетки в печени можно только через 1–2 мес после инфицирования.

При герпетической инфекции отмечают дистрофические изменения гепатоцитов, а также очаговые некрозы. Вирус простого герпеса – быстро реплицирующийся вирус, поэтому оказываемое им цитопатическое действие на поражаемые клетки выявляется уже через несколько дней после инфицирования. Возможно также формирование кальцификатов [119].

Дифференциальный диагноз врожденных гепатитов проводится внутри группы заболеваний печени вирусной этиологии, а также с аномалиями развития желчных протоков, гепатопатий разного генеза.

Терапия

Специфическое этиотропное лечение врожденных гепатитов у детей осуществляется в соответствии с их этиологией. При идиопатических формах применяется только патогенетическая и симптоматическая терапия. Проводится коррекция рациона ребенка, при подтверждении ВИЧ-инфекции у матери показан перевод на искусственные смеси, в других случаях – грудное вскармливание. При наличии структурных аномалий или атрезии желчевыводящих путей выполняется их хирургическая коррекция. В тяжелых случаях врожденного гепатита у детей показана трансплантация печени.

Прогноз и профилактика врожденных гепатитов у детей

Прогноз при врожденном гепатите у детей зависит от этиологии, тяжести состояния ребенка и эффективности лечения. Неэффективность иммунной защиты новорожденных и формирование иммунной толерантности при вирусных гепатитах В и С приводит к первично-хроническому течению заболевания и развитию в последующем хронического гепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Перинатальные гепатиты отличаются прогрессивным течением.

Прогностически благоприятными формами врожденных гепатитов у детей считаются холестатические, неблагоприятными – с выраженной гепатоцеллюлярной недостаточностью. Врожденные вирусные гепатиты чаще всего проходят спонтанно, при этом показатели спонтанного излечения колеблются от 20 до 45 %. В то же время, частота формирования первично-хронического гепатита в исходе внутриутробного инфицирования достигает 90 %. Показатель смертности при гепатоцеллюлярной недостаточности на первом году жизни составляет 25–40 %. У 35–40 % детей формируются хронические заболевания печени и различные осложнения. Наиболее распространенными среди них являются холестатический синдром, синдромы недостаточ-

ности витаминов D, E и K, цирроз печени и фиброзирующий хронический гепатит, портальная гипертензия и острая печеночная недостаточность, энцефалопатия, задержка физического развития.

Прогностически неблагоприятными факторами терапии пациентов с ХГ считаются мужской пол, длительность инфицирования более 2 лет, низкая исходная активность трансаминаз, высокая концентрация вируса в крови.

Специфическая профилактика врожденных гепатитов у детей проводится при выявлении у матери в крови HBs-антигенов или подтверждении диагноза острого гепатита В.

Врожденный гепатит В

Врожденный гепатит В – заболевание, возникающее в результате вертикального инфицирования плода во II–III триместре беременности и/или интранатального инфицирования новорожденного HBV-инфекцией. Передача вируса от матери ребенку в большинстве случаев происходит во время родов в результате контаминации из содержащих кровь околоплодных вод через мацерированные кожные покровы и слизистые оболочки ребенка, в то время как трансплацентарная передача выявлена менее чем в 2 % случаях инфекций. Возможно также внутриутробное инфицирование при использовании приборов для мониторинга плода и при длительном (более 6 часов) разрыве плодных оболочек. При ВИЧ-позитивном статусе вероятность инфицирования плода ВГВ возрастает до 32–60 %. [120–123]. В редких случаях заражение ребенка происходит сразу после рождения при тесном контакте с инфицированной матерью. Передача инфекции в этих случаях осуществляется через микротравмы в результате попадания крови матери (из трещин сосков).

Риск перинатального заражения HBV-инфекцией при реализации всех путей передачи выше, чем при HCV-инфекции, достигает 40 % [122–127] и пропорционален репликативной активности вируса. Наиболее высокая возможность инфицирования имеется при заболевании матери острым ВГВ и наличии маркеров активной репликации ДНК HBV, HBsAg, HBeAg, анти- HBc- IgM, достигая 70–90 % случаев (табл. 9). Меньший риск заражения плода HBV – вирусом при хроническом гепатите В (около 30 %), когда геном возбудителя не определяется, женщины без HBeAg или с анти-HBe передают инфекцию лишь в 5–20 % случаев. Если женщина переносит острый гепатит В в I и II

триместрах беременности, вероятность заболевания новорожденного невелика, наибольший риск возникает в III триместре и колеблется от 25 % до 76 %.

Таблица 9

Факторы, определяющие вертикальную трансмиссию HBV- и HCV-инфекции (Голубева М.В., 2009 г.)

<i>Гепатит В</i>	
Виремия у матери с наличием ДНК-HBV	>90 %
HBsAg+ и HBeAg+	>70–90 %
HBsAg+ и анти-HBeAg+	10–20 %
<i>Гепатит С</i>	
Высокая вирусная нагрузка (более 10^6 вирионов)	5–10 %
Низкая вирусная нагрузка	2 %
Отсутствие ДНК-HCV при наличии	<1 %

Этиология

Вирус гепатита В представляет собой ДНК-содержащий вирус диаметром 42 нм. Относится к семейству гепадновирусов, состоит из оболочки и нуклеокапсида. Основные структурные элементы оболочки вируса: поверхностный антиген – HBsAg и рецептор для полиальбумина (полимеризированного альбумина) – комплекс пре-S. В нуклеокапсиде находятся ядерный антиген (core) HBcAg, сопряженный с ним антиген (инфекциозности) HBeAg, двунитчатая ДНК вируса, ДНК-полимераза, протеинкиназа.

HBV имеет 10 генотипов, способен существовать в мутантных формах. Наиболее распространенный мутант – HBe-негативный.

Клиническая картина

У практически 90 % детей, инфицированных внутриутробно, развивается хроническая инфекция, а перинатально приобретенная HBV-инфекция может быть важным вирусным резервуаром в отсутствие клинических проявлений.

Течение врожденных гепатитов В отличается чрезвычайной вариабельностью клинических симптомов, различными темпами прогрессирования в зависимости от степени репликативной активности вируса и непредсказуемостью исходов, вплоть до развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Клинические формы врожденных гепатитов В:

1. Транзиторная виремия (редко). Выявление ДНК-HBV при отсутствии клинико-лабораторных изменений.

2. Острая форма гепатита. Молниеносный неонатальный гепатит (редко).

3. Первично-хронический гепатит с периодами обострений и ремиссий.

Транзиторная виремия. Характеризуется спонтанной элиминацией вируса в течение года. Антигенемия у ребенка выявляется в промежутке между 6-й неделей и 6-м месяцем жизни. Обнаруживается высокий уровень репликации вируса. В крови циркулирует значительное количество HBV-ДНК и выявляется HBeAg. В связи с низкой активностью Т-цитотоксических лимфоцитов синдром цитолиза у новорожденных не выражен, активность трансаминаз нормальная.

Характерные патогистологические изменения в печени встречаются у детей с такой же частотой, что и у взрослых. Однако обнаруживается высокий уровень репликации вируса. При высокой активности заболевания ядерный антиген выявляется в цитоплазме гепатоцита, при низкой обнаруживается в ядре или отсутствует.

Относительно часто наблюдаются перипортальный фиброз, который прогрессирует с возрастом по мере увеличения длительности инфекции. Выявление порто-портальных и порто-центральных септ, ложных долек, вероятно, является исходом воспалительных реакций в период раннего фетогенеза.

Острая форма гепатита врожденного гепатита В развивается в 5–10 % случаев и протекает как желтушный вариант с гепатоспленомегалией, гиперферментемией, прямой гипербилирубинемией. Интенсивность желтухи быстро нарастает и продолжается от 2–3 недель до 2–3 месяцев. Возможно развитие фульминантной формы гепатита с формированием печеночной недостаточности и печеночной энцефалопатии на 3–4-м месяце жизни. Острая циклическая инфекция ВГВ развивается редко. Преджелтушный период отсутствует. Симптомы интоксикации есть с рождения в виде вялости, беспокойства, ухудшения аппетита. Может быть субфебрильная температура. Желтуха появляется на 1–2 сутки жизни, усиливается до умеренной. Гепатомегалия есть у всех больных. Часто увеличивается селезенка. Развивается геморрагический синдром: сыпь петехиальная на коже туловища и конечностей, кровоизлияния в местах инъекций. В крови содержание общего билирубина возрастает в 3–6 раз, чаще преобладает конъюгированная фракция. Гиперферментемия: АЛТ превышает норму в 4–6 раз, АСТ – в 3–4 раза. Могут повышаться в 2–3 раза активность ГГТП, ЩФ. Снижаются показатели протромбинового комплекса. до 50%. и более.

Гепатит В врожденный может протекать с холестатическим синдромом с интенсивной желтухой и увеличением общего билирубина в 10 раз и более превышает норму с преобладанием конъюгированной фракции и активности ЩФ и ГГТП. При этом активность АЛТ, АСТ увеличивается лишь в 2–3 раза по сравнению с нормой.

Первично-хронический гепатит развивается в 90 % случаев и характеризуется минимальными клиническими проявлениями, незначительным повышением трансаминаз, умеренной вирусемией и слабо выраженными гистологическими изменениями.

Врожденный гепатит В чаще протекает в виде первично-хронического гепатита со слабо выраженной клинической симптоматикой. У детей отмечаются снижение аппетита, срыгивания, раздражительность. Желтуха обычно слабая, появляется на 2–3 сутки и через несколько дней исчезает. Практически у всех детей увеличивается печень, пальпируется из подреберья на 3–5 см, плотноватой консистенции. Одновременно увеличивается селезенка у большинства больных. Характерны внепеченочные знаки. Есть проявления перинатальной энцефалопатии у многих детей. Функциональное нарушение печени выражены умеренно: уровень общего билирубина при практически равных конъюгированной и не конъюгированной фракциях повышен в 1,5–2 раза. Активность АЛТ, АСТ превышает норму в 2–3 раза. Может быть диспротеинемия. УЗИ признаки: повышенная эхогенность и усиление рисунка паренхимы печени. Маркеры HBV-инфекции: HBs-, HBeAg, анти-HBc-IgG. Не всегда обнаруживается. ДНК вируса гепатита В. Клинические проявления первично-хронического гепатита: умеренные явления интоксикации, отставание в физическом развитии, отсутствие желтухи, нормальные показатели билирубина, гепатомегалия (2–5 см), спленомегалия (1–3 см), повышение АЛТ, АСТ в 2,5–5 раз, повышение уровня холестерина, В-липопротеидов, УЗИ-признаки гепатомегалии, повышения эхогенности паренхимы, в динамике быстрое появление признаков фиброза. Характерно многолетнее сохранение синдрома цитолиза и виремии. Инфекция протекает с рецидивами и устойчивым прогрессированием в сторону цирроза.

У большинства новорожденных HBV-инфекция протекает бессимптомно, но при этом развивается хроническая субклиническая инфекция, которая характеризуется стойкой циркуляцией HBsAg в крови и периодически повышающейся активностью трансаминаз. Многие новорожденные дети, рожденные женщинами, перенесшими острый

гепатит В во время беременности, имеют низкий вес при рождении независимо от того, были они инфицированы или нет.

В редких случаях у инфицированных новорожденных развивается острый симптоматический гепатит В, который обычно протекает в легкой форме и проходит самостоятельно. У них развиваются желтуха, вялость, отсутствие быстрого роста, вздутие живота, стул землистого цвета. Иногда развиваются тяжелые инфекции с гепатомегалией, асцитом и гипербилирубинемией (повышается в основном связанный билирубин). Редко заболевание протекает молниеносно и даже с летальным исходом. Молниеносная форма чаще встречается у новорожденных детей, матери которых являются хроническими носителями гепатита В.

При внутриутробном гепатите В выделяют 4 основных варианта изменений в печени [120]:

- минимальные или умеренные изменения, характеризующиеся усилением экстрамедуллярного кроветворения, дистрофическими изменениями цитоплазмы гепатоцитов с умеренно выраженным ядерным полиморфизмом;
- гигантоклеточный гепатит, характеризующийся появлением многоядерных клеток, по размеру в несколько раз превышающих обычный гепатоцит. В цитоплазме гепатоцитов содержатся многочисленные включения, гликоген и мелкие зерна желчных пигментов;
- гепатит, напоминающий острый вирусный гепатит взрослых. В 7% случаев он может протекать в острой форме с массивным или субмассивным некрозом печени. Встречается крайне редко;
- гепатит, напоминающий хронический вирусный гепатит взрослых, с дискомплексацией печеночных балок и выраженным фиброзом вокруг центральных вен и в области портальных трактов.

Исходы внутриутробного гепатита

У 3,8 % детей, инфицированных внутриутробно гепатитом В, в 15–27 лет развивается гепатокарцинома. Годичный индекс прогрессирования фиброза равен 0,142 балла. У 50–70 % через 20–30 лет формируется выраженный фиброз. Существует мнение, что у детей с врожденным гепатитом В чаще формируется атрезия желчевыводящих путей. Частота цирроза и гепатокарциномы в исходе врожденного гепатита С точно не известна.

Диагностика врожденного гепатита В

Диагноз гепатита В подтверждается обнаружением маркеров HB-вирусной инфекции (HBeAg, HBsAg, antiHBcor-IgM, antiHBcor-суммарные), а также выявлением ДНК вируса (HBV DNA).

Дети от матерей-носителей HBV-инфекции в большинстве случаев рождаются негативными по HBsAg, антигенемия у них развивается позже, в возрасте от 1 до 3 мес.

Лабораторными маркерами, указывающими на репликацию вируса, являются HBsAg, antiHBcor-IgM и HBV DNA.

При подозрении на инфекцию осуществляют контроль HBsAg и HBV DNA каждые 3 месяца до конца первого полугодия жизни. Интерпретация результатов количественного анализа ДНК HBV:

- низкая вирусемия: до 10^4 копий/мл;
- средняя вирусемия: 10^4 – 10^6 копий/мл;
- высокая вирусемия: более 10^6 копий/мл.

Контроль прививочных титров (анти-HBs) у детей, рожденных от HBV -инфицированных матерей, проводится на 8-м месяце жизни.

При вирусном гепатите В возможно несколько вариантов патоморфологических изменений: при острых формах регистрируют дистрофические изменения в гепатоцитах, портальную инфильтрацию лимфоцитами, могут присутствовать очаговые некрозы; при фульминантной форме выявляют крупные очаги некрозов, в части случаев имеющие массивный характер; при хроническом течении отмечают фиброз вокруг центральных и в области портальных вен.

Лечение

Лечение основано на пассивно-активной иммунизации новорожденных, родившихся от женщин-носительниц антигена гепатита В.

Проведение вакцинации против ГВ по схеме 0–1–2–12 месяцев показано детям, относящимся к группам риска:

- родившихся от матерей носителей HBsAg,
- больных ГВ или перенесших вирусный гепатит В в третьем триместре беременности,
- не имеющих результаты обследования на маркеры гепатита В,
- потребляющих наркотические или психотропные вещества.

Для пассивной иммунизации детей, родившихся от матерей-носительниц HBV, требуется однократно ввести 2 мл (100 МЕ) Иммуноглобулина человека против гепатита В. Пассивная иммунизация с исполь-

зованием Иммуноглобулина человека против гепатита В для профилактики ГВ проводится у новорожденных, родившихся от матерей инфицированных HBV и носительниц HbsAg. Наиболее желательным временем проведения профилактики считаются первые 24 часа жизни. Введение препарата рекомендуется с одновременным введением вакцины против для профилактики вирусного гепатита В в разные участки тела.

В тех случаях, когда новорожденный от матери-носительницы вируса гепатита В не может быть своевременно вакцинирован из-за тяжести состояния или других временных противопоказаний, показано раннее (не позднее чем через 12 часов после рождения) однократное введение специфического иммуноглобулина против гепатита В в дозе 0,4–0,5 мл/кг (не менее 2 мл на введение) с обязательной активной иммунизацией сразу после стабилизации состояния.

У детей, как правило, ХГВ протекает малосимптомно и в большинстве случаев дети раннего возраста не нуждаются в ее проведении. Поэтому назначение этиотропной терапии детям следует осуществлять с осторожностью.

Проведение ПБТ рекомендуется у детей с хроническим гепатитом В в следующих случаях [128–130]:

- вирусологическая и/или серологическая активность гепатита, свидетельствующих о выраженной репликации вируса (HBeAg (+) положительно и/или ДНК HBV >20 000 МЕ /мл);
- патологическая активность процесса, определяемая при гистологическом исследовании ткани печени (гистологические критерии) или по уровню АЛТ и АСТ в крови (биохимические критерии – АЛТ >1,5–2 ВГН в течение минимум 6 мес.);
- фиброз печени равный или более, чем F2 по шкале METAVIR (независимо от уровня АЛТ, ДНК HBV и отсутствия HBeAg);
- отсутствие противопоказаний к используемым противовирусным средствам.

Стандартный курс терапии у детей с хроническими гепатитами В включает парентеральные интерфероны (ИФН) и аналоги нуклеозидов, однако они не разрешены к применению у детей с рождения из-за возможности возникновения токсических осложнений. Пациентам в возрасте до 2 лет, которым по международным стандартам терапии парентеральные ИФН не показаны, в РФ стране назначается виферон –

отечественный а2-ИФН с витаминами Е и С ректально в дозе из расчета 3 млн. МЕ ИФН/м² или 50–100 тыс. МЕ/кг/сутки ректально.

В первые 10 дней ежедневно 2 раза в сутки, далее 2 раза в сутки 3 дня в неделю через день в течение 6–9 месяцев.

Детям до 1 мес. – виферон 150 тыс. МЕ по 1 суппозиторию 2 р/сут.;

2–3 мес. – виферон 150 тыс. МЕ 2 суппозитория утром, 1 вечером;

3–5 мес. – виферон 150 тыс. МЕ по 2 суппозитория утром и вечером;

5–9 мес. – виферон 500 тыс. МЕ по 1 суппозиторию утром и вечером;

старше 9 мес. – виферон 100000 МЕ 1 суппозиторий утром и виферон 500 тыс. суппозиторий вечером.

Оценка эффективности проводится через 3 месяца после начала интерферонотерапии.

Критерии эффективности интерферонотерапии:

- исчезновение или уменьшение в сыворотке ДНК HBV;
- нормализация активности трансаминаз;
- улучшение морфологической картины печени.

При отсутствии положительной динамики (высокий уровень ДНК в крови, АЛТ, прежняя гистологическая картина) интерферонотерапия признается неэффективной и прекращается. Если достигнута первичная ремиссия (улучшение показателей в течение 3 мес.), то терапия продолжается до 6 месяцев. Если достигнута стабильная ремиссия (нормализация и сохранение ремиссии в течение 6 мес.), терапия продолжается до 12 месяцев.

Интерферонотерапия при перинатальном инфицировании эффективна у 20–30 % больных, частота сероконверсии HBsAg не превышает 10 %.

Патогенетическая терапия предусматривает купирование синдрома холестаза. С этой целью у новорожденных используется урсodeоксихолевая кислота (урсофальк, урсосан) в суточной дозе 15–20 мг/кг в 3 приема, при неэффективности возможно увеличение дозы до 30 мг/кг/сут. При длительном лечении препарат применяют в поддерживающей дозе 10 мг/кг/сут. Курс лечения 3–12 месяцев. Экстракт артишока полевого, экстракты расторопши, хелидонина, одуванчика можно использовать у детей с рождения в каплях. Курс 3–4 недели.

Профилактика

Для предупреждения заражения новорожденных гепатитом В всех беременных дважды обследуют на HBsAg – при взятии беременной на учет (8 недель беременности) и при оформлении декретного отпуска (32 недели). Важно учитывать, что риск внутриутробного инфицирования плода особенно велик при наличии у женщины HBeAg и ничтожно мал при его отсутствии – даже если HBsAg обнаруживается в высокой концентрации.

Диспансерное наблюдение

Новорожденных, рожденных женщинами с гепатитом В и получивших специфический иммуноглобулин или вакцину против гепатита В, наблюдают до 12–15 месяцев жизни педиатр и инфекционист [10].

Рекомендуется в течение курса вакцинации проводить клинический осмотр ребенка в 1 месяц, 2 месяца, 6 месяцев и 12 месяцев врачом-педиатром по месту жительства и врачом-консультантом гепатологического центра, где проводилась вакцинация.

Биохимическое исследование и тестирование HBsAg назначается в 6–12 месяцев. В дальнейшем для поддержания вакцинального иммунитета рекомендуется проводить ревакцинацию ребенку каждые 5–7 лет в зависимости от уровня сохраняющегося иммунитета.

Считается, что грудное вскармливание не увеличивает риск передачи HBV, особенно если уже введен иммуноглобулин против HBV и проведена вакцинация.

Однако при наличии у матери трещин сосков, абсцессов или другой патологии молочных желез, при грудном вскармливании потенциально может произойти передача HBV.

Необходимыми являются симптоматическая терапия и адекватное питание. Иммуноглобулин против гепатита В (HBIG) неэффективен при острой инфекции [131]. Никакая терапия не снижает вероятность развития хронического, субклинического гепатита после заражения инфекцией.

Все дети с хроническим гепатитом В должны быть иммунизированы с помощью вакцины против гепатита А.

Врожденный гепатит С

В 2013 г. зарегистрированная распространенность хронического вирусного гепатита С (ХВГС) составляла 14 случаев на 100 000 детей в возрасте от 1 до 14 лет, с соответствующей заболеваемостью 1,75 на 100 000 детей [132, 133].

В последние годы наблюдается тенденция к снижению заболеваемости, в 2016–2017 гг. количество впервые зарегистрированных случаев ХВГС у детей составило 1,33–1,44 на 100 000 детей [134].

Распространенность ХВГС у детей ниже, чем у взрослых, однако, от 3,5 до 5 миллионов детей во всем мире имеют хроническую инфекцию ВГС [135].

Во всем мире 58 млн инфицированных HCV, из них 3,5 млн детей. По оценкам специалистов во всем мире ежегодно рождается около 60 000 инфицированных детей [136, 137].

Этиология

Возбудитель гепатита С – мелкий вирус из семейства флавивирусов (30–38 нм). Состоит из суперкапсида (липидной оболочки) и нуклеокапсида. Геном представлен одноцепочечной РНК. РНК кодирует единственный липопротеин, который расщепляется на 3 структурных и 7 неструктурных белков. К структурным белкам относят сердцевинный соге-регион (p22) (нуклео-капсид) и два оболочечных гликопротеина Е1 и Е2 (суперкапсид).

Эпидемиология

В настоящее время инфицирование детей HCV чаще всего происходит в результате вертикальной передачи с трансплацентарным, интранатальным и постнатальным инфицированием ребенка от матери.

Интранатальная передача вируса новорождённому ребёнку является наиболее оптимальной (80,0%), доказан факт обнаружения РНК HCV-вируса в вагинальном секрете, лохиях, амниотической жидкости беременной женщины. На риск вертикальной передачи влияют многие факторы, включая высокую вирусную нагрузку у матери и гипоксию плода в процессе родов, длительность родов, коинфекцию ВИЧ и амниоцентез.

Горизонтальный постнатальный путь передачи инфекции реализуется редко, в 1,0–1,5 % наблюдений, и в этом случае РНК HCV определяется не ранее шести месяцев жизни младенца (рис. 14) [135, 136].

Передача HCV от матери ребёнку происходит примерно в 3–10 % случаев, в основном в позднем внутриутробном периоде, во время родов или в перинатальном периоде. Более высокая частота инфицирования в 10,8–16,3 % случаев связана с наркоманией или ВИЧ инфекцией матери [135–137].



Рис. 14. Пути передачи HCV-инфекции у детей [132]

Низкая вертикальная скорость передачи HCV-вируса, длительный инкубационный период болезни, минимализм клинических проявлений инфекции привели к тому, что гепатит С «не замечают» как у будущих матерей, так и у их младенцев. В частности, диагноз хронического гепатита С у 54,3–66,8 % женщин впервые ставится во время текущей беременности. Неэффективность иммунной защиты новорожденных и формирование иммунной толерантности при вирусном гепатите С приводит к первично-хроническому гепатиту в исходе внутриутробного инфицирования у 90 % детей.

Прогностическими критериями риска реализации перинатального инфицирования являются высокий показатель вирусемии у беременной женщины и интранатальный путь передачи вируса. Степень инфицирования плода прямо пропорционально коррелирует с уровнем вирусной нагрузки матери и не зависит от генотипа HCV.

Клинические проявления

Врождённый гепатит С (ВГС) дебютирует в 3,0–7,2 % случаев [138–140].

Исходы инфицирования HCV в различные сроки беременности.

При внутриутробном инфицировании в первые 12 недель (главным образом 15–75 дней) при высокой вирусной нагрузке (ВН), при наличии патологии фетоплацентарного комплекса (хроническая внутриутробная гипоксия плода, задержка внутриутробного развития, плацентит) возможно прерывание беременности в ранние сроки.

При продолжающейся инфекции у матери при высокой вирусной нагрузке в сроки от 75 до 180 дней внутриутробного периода плода возможно развитие ранних фетопатий, приводящих к позднему прерыванию беременности или аномалиям развития печени и желчевыводящих путей.

При продолжающейся инфекции у матери при высокой вирусной нагрузке в сроки более 180 дней внутриутробного периода плода возможно развитие фетального HCV-гепатита или, что наблюдается крайне редко при отсутствии коморбидной патологии фетального HCV- цирроза печени.

Врожденный гепатит С может протекать в виде транзиторной вирусемии и первично-хронического гепатита.

Транзиторная вирусемия. Выявление РНК-HCV без клинико-лабораторных признаков заболевания. Характеризуется спонтанной эрадикацией вируса в течение года.

Первично-хронический гепатит с периодами обострений и ремиссий. Первично-хронический гепатит развивается в 90 % случаев и характеризуется минимальными клиническими проявлениями (умеренные явления интоксикации, отставание в физическом развитии, отсутствие желтухи, нормальные показатели билирубина, гепатомегалия, спленомегалия), незначительным повышением трансаминаз, повышение уровня холестерина, липопротеидов, умеренной вирусемией и слабо выраженными гистологическими изменениями. В динамике быстрое появление признаков фиброза. Инфекция протекает с рецидивами и устойчивым прогрессированием. Фаза реактивации ХГС манифестирует клиникой активного гепатита.

Симптомы инфекции минимальные или отсутствуют. Длительное время болезнь может оставаться нераспознанной.

На первом году жизни острый гепатит С протекает в безжелтушной или субклинической форме, желтушные формы отмечаются у 12,0–17,0 % детей [141].

Ведущими симптомами ХВГС у детей раннего возраста являются: умеренное увеличение размеров печени на 2,5–3,0 см., реже

пальпируется увеличенная селезёнка. У каждого третьего ребёнка имеет место задержка прибавки массы тела.

Гепатомегалия может быть единственным проявлением.

Спленомегалия, чаще сочетается с геморрагическим синдромом (кожными кровоизлияниями петехии, тромбоцитопения).

У старших детей можно выявить признаки хронической коагулопатии в виде «синячков», спонтанных носовых кровотечений без признаков вазопатии носовой перегородки и артериальной гипертензии.

Кроме прямого цитопатического действия, к ведущим механизмам повреждения клеток печени относятся иммунный цитолиз, апоптоз, а также аутоиммунный механизм, с которым связаны внепеченочные проявления при HCV-инфекции (васкулит, гломерулонефрит, периферическая нейропатия, узелковый периартериит, артриты, синдром Шегрена) [140]. Внепеченочные проявления HCV-инфекции у детей встречаются редко, за исключением субклинического гипотиреоза и аутоиммунного тиреоидита, встречающихся соответственно в 11 % и 5,6 % случаев.

Яркие метаболические нарушения (гипербилирубинемия за счет конъюгированной фракции), синдром цитолиза выражен значительно, в динамике имеет волнообразный характер с тенденцией к нивелированию в многолетней динамике через 7–10 лет.

Характерна многолетняя латентность течения хронического гепатита С в детском возрасте [134, 139]. При врожденном гепатите С отмечают преобладание выраженности фиброза печени над воспалительными изменениями. Риск развития цирроза печени у детей с хронической HCV-инфекцией составляет от 1 до 4 %, в то время как мостовидный фиброз и тяжелое воспаление печени описаны примерно у 15 % [140, 142].

Прогноз заболевания определяется клинико-лабораторными показателями и степенью развития фиброза.

Диагностика

В биохимических анализах крови активность трансфераз при первично/хроническом гепатите колеблется от нормальных до умеренных значений, превышающих верхнюю границу нормы в 5–6 раз. Но в большинстве случаев уровень гиперферментемии минимальный – АЛТ и АСТ (не превышает 1,5–2 норм) и носит волнообразный характер. Гиперферментемия у 87,8 % детей после трёх месяцев жизни совпадает со сроками завершения инкубационного периода HС-вирусной

инфекции. Пигментный обмен, белково-синтетическая функция печени, как правило, не нарушены.

В крови обнаруживаются анти-HCV IgG суммарные (антитела к структурным и неструктурным белкам вируса – core, NS3, NS4, NS5), РНК HCV. Диагностика ВГС представляет определённые трудности, т.к. материнские антитела могут обнаруживаться до 15–18 месяцев жизни ребёнка, имеют транзиторный характер носительства, а репликация вируса сохраняется в течение трёх лет у 80,9 % детей раннего возраста.

Двукратное выделение РНК HCV из крови ребёнка, проведённое с интервалом 1–3 месяца в первом полугодии жизни, идентичного РНК вируса матери, и положительный тест анти-HCV свидетельствуют в пользу внутриутробного инфицирования младенца. В связи с существующей вероятностью спонтанной эрадикации вируса на первом году жизни, определение HCV-РНК и анти-HCV в крови грудных детей, рожденных от HCV-инфицированных матерей, проводить не рекомендуется [143–146].

Обследование детей из перинатального контакта по вирусному гепатиту С рекомендовано проводить в возрасте старше 2 мес. При отсутствии РНК HCV в крови ребенка, наблюдение проводится до 18 месяцев с обследованиями 1 раз в 6 месяцев. В случае стойко отрицательных результатов ПЦР и отсутствии anti-HCV в ИФА крови ребенок снимается с учета, как здоровый. В том случае, если ИФА крови anti-HCV отрицательно уже к возрасту 12 мес., допустимо снятие с учета в этом возрасте. Проведение ИФА крови anti-HCV целесообразно в возрасте 12 и 18 месяцев для решения о снятии с учета по перинатальному контакту. ПЦР крови HCV РНК – в возрасте 2 месяца, 6 месяцев, 12 месяцев, 18 месяцев. Определение генома вируса в реакции ПЦР подтверждает диагноз. Генотип вируса должен быть одинаковым у матери и ребенка.

При обнаружении РНК HCV в крови ребенка в возрасте младше 6 месяцев выставляется диагноз «Острый вирусный гепатит С», в возрасте старше 6 месяцев – «Хронический вирусный гепатит С». При подтверждении диагноза диспансерное наблюдение проводится аналогично старшим возрастным группам.

Детям с иммунодефицитом в обязательном порядке должно быть выполнено ПЦР крови с определением РНК вируса, вне зависимости от наличия или отсутствия антител к вирусу гепатита С, т.к. антитела у них могут отсутствовать ввиду дефекта иммунитета.

Для острой фазы характерно повышение уровня анти-HCV IgG с нарастанием титров IgM и IgG core HCV, а также РНК-HCV при повышении активности печеночных ферментов.

Латентная фаза характеризуется наличием в крови анти-HCV IgG в высоких титрах, IgG core HCV, при отсутствии антител класса IgM core HCV и РНК-HCV либо их присутствием в низких концентрациях на фоне нормальной активности печеночных ферментов.

Для фазы реактивации характерно наличие антител класса IgG, присутствие РНК-HCV и нарастание титров антител класса IgM к HCV в сочетании с повышением активности трансаминаз.

Определение низкой (менее 37 %) авидности IgG лишь косвенно свидетельствует о первичной инфекции. Высокий индекс авидности свидетельствует о материнском происхождении антител.

Важной особенностью течения HCV-инфекции у детей первых 3-х лет жизни является достаточно высокий процент спонтанного клиренса вируса (35–45 %) [141]. Однако, в большей мере это относится к посттрансфузионному ВГС.

Первое исследование ребенку рекомендуется проводить в 6 месяцев. Необходимый объем включает показатели биохимии крови – АЛТ и АСТ. При нормальных показателях второе исследование крови проводится в 12 месяцев. Оно включает в себя АСТ, АЛТ и анти-HCV. В случаях сохранения нормальных показателей биохимии крови и отсутствия анти-HCV врачом может быть сделано заключение, что ребенок здоров. В тех случаях, когда показатели АЛТ и АСТ находятся в норме, но выявляется анти-HCV, проводится третье исследование крови в возрасте 1,5 года (18 мес.). Оно включает в себя АЛТ, АСТ, анти-HCV и РНК HCV. Только при повторном выявлении анти-НОУ и обнаружении РНК-HCV может быть диагностирован гепатит С у ребенка. В противном случае врач фиксирует, что ребенок здоров (рис. 15).

Исходы врожденного гепатита С

При перинатальном гепатите частота спонтанного клиренса вируса, по данным различных авторов, составляет 2,4–18 %, и единичные исследования указывают на более высокие цифры – до 50 % [131].

Выздоровление при ВГС фиксируется в 15,0–28,0 % случаев и чаще при типичных желтушных формах проявления болезни [139–141].

У 72,0–85,0 % детей раннего возраста HС-вирусная инфекция принимает хроническое малосимптомное течение [139].

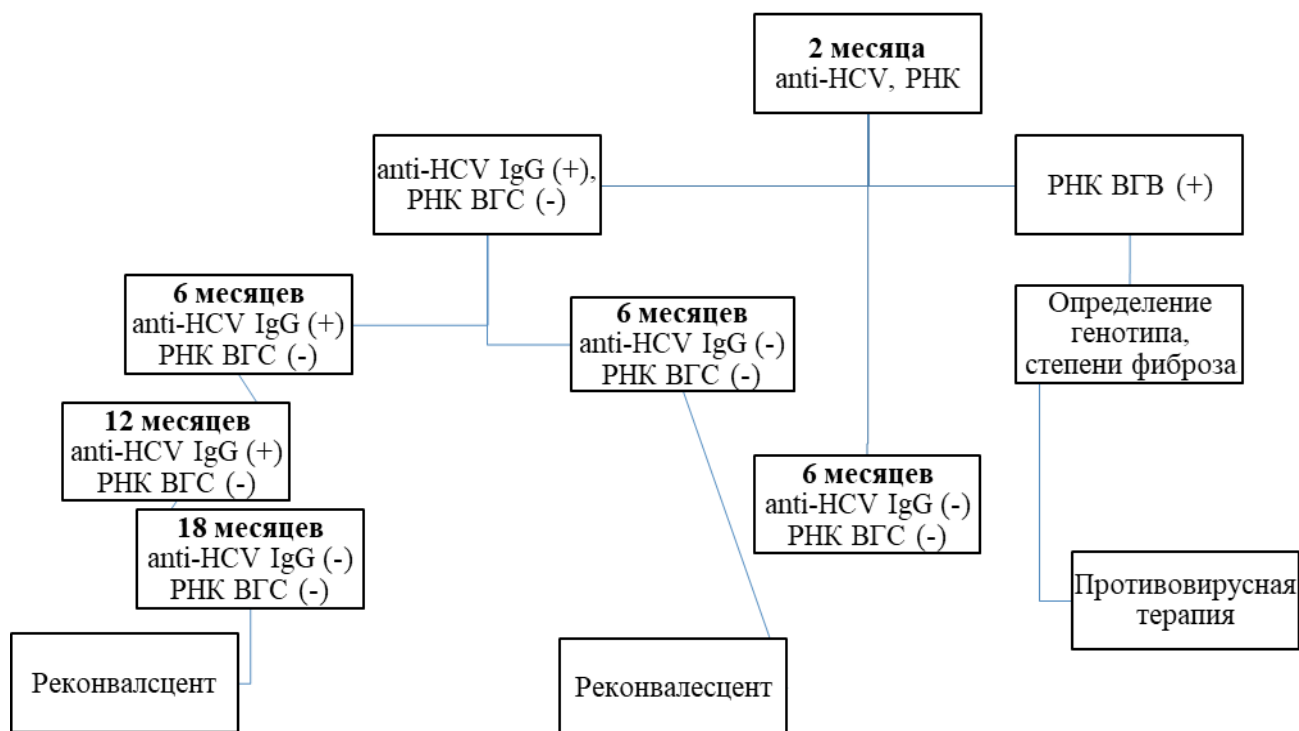


Рис. 15. Алгоритм обследования ребенка, рожденного от HCV-инфицированной матери

Лечение

В рекомендациях Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN), Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA), Управления по контролю за продуктами и лекарствами (FDA), ВОЗ, РФ в применении препаратов прямого противовирусного действия для детей рекомендовано в возрасте от 3-х лет [136–140]. Назначение на основе интерферона нецелесообразно вследствие низкой эффективности, большой продолжительности лечения, выраженности побочных эффектов.

Патогенетическая терапия гепатита С не разработана.

Профилактика

Отсутствие вакцины против гепатита С и утверждённого протокола превентивной терапии HCV-вирусной инфекции у беременной женщины означает, что профилактика вертикальной передачи вируса в настоящее время не представляется возможной.

Единственным эффективным методом профилактики врожденного гепатита С является своевременная диагностика и излечение не менее чем за 6 месяцев до планируемой беременности.

Выбор операции методом кесарева сечения, факт применения естественного вскармливания и продолжительность кормления грудью не влияют на частоту передачи НС-вируса ребёнку.

Врожденный токсоплазмоз

Токсоплазмоз – протозойная антропозоонозная инфекция, вызываемая условно-патогенным внутриклеточным паразитом (простейшим) *Toxoplasma gondii*, со склонностью к хроническому течению с лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, поражением ЦНС, миокарда и глаз [141].

Этиология

В жизненном цикле возбудителя токсоплазмоза различают две фазы: кишечную (или половую); внекишечную (тканевую).

Кишечная фаза осуществляется в клетках слизистой кишечника окончательного хозяина (кошек и представителей семейства кошачьих).

Внекишечную фазу (тканевую) паразит проходит в тканях человека, других млекопитающих и птиц, являющихся его факультативными промежуточными хозяевами (350 видов).

Токсоплазма может существовать в виде нескольких форм: трофозоиты (внутриклеточные паразиты), тканевые цисты (большое скопление паразитов – до 3000), ооцисты (могут оставаться инфекционно-опасными в течение многих месяцев, а иногда до 2 лет).

В организме человека и других промежуточных хозяевах токсоплазма существует в виде трофозоитов и тканевых цист, в организме основного хозяина (кошки) в виде ооцист (рис. 16).

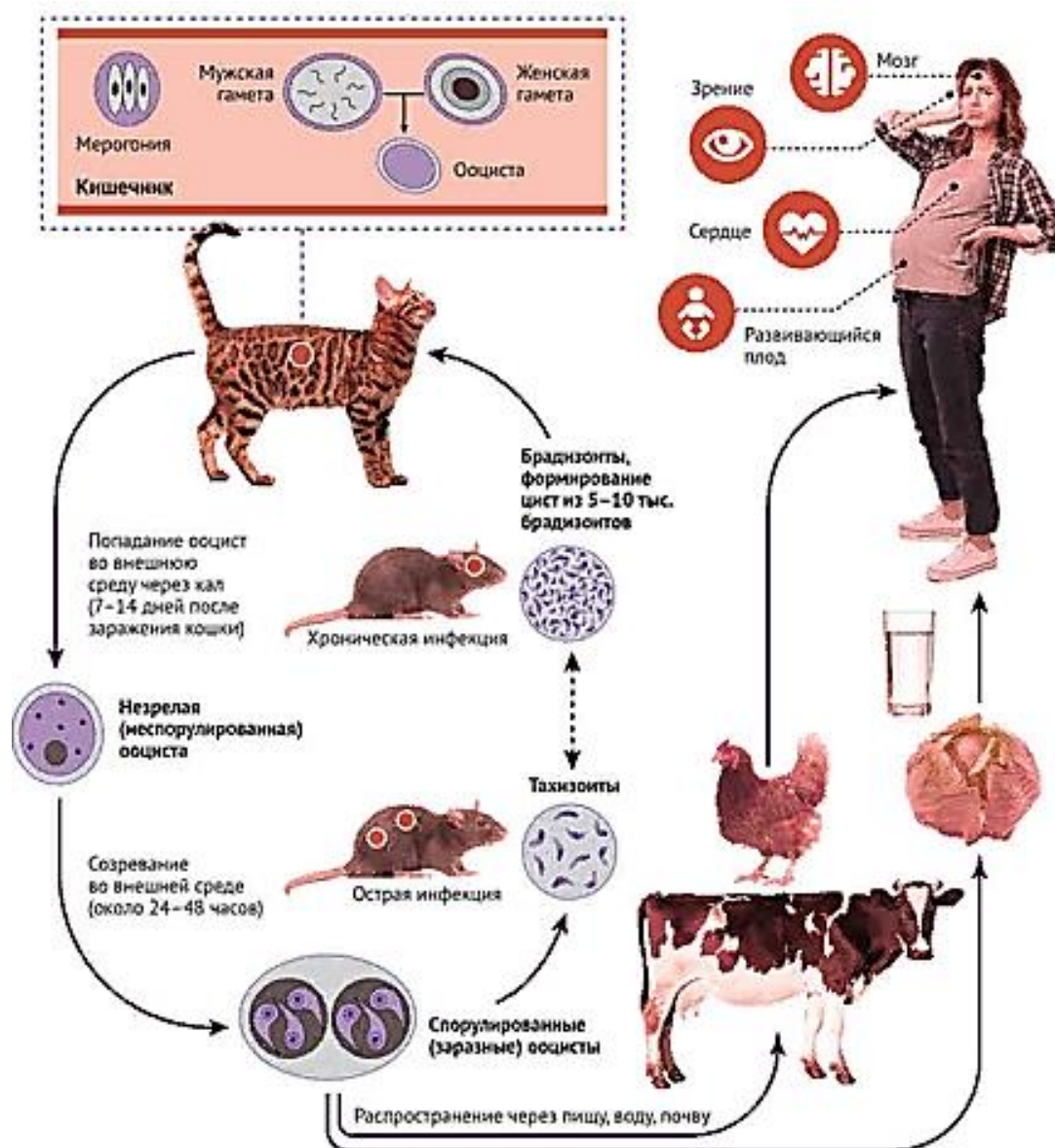


Рис. 16. Жизненный цикл паразита *Toxoplasma gondii*

Жизненный цикл паразита *Toxoplasma gondii* состоит из двух фаз.

1. Половая часть жизненного цикла. Проходит только в некоторых видах семейства кошачьих (дикие и домашние кошки), которые становятся первичным хозяином паразитов.

2. Бесполовая часть жизненного цикла. Может проходить в любом теплокровном животном, например, в млекопитающих (и в кошках тоже) и в птицах.

Кошки распространяют ооцисты после проглатывания любой из трёх инфекционных стадий *T. Gondii*. Люди заражаются при проглатывании ооцист (например, поедая немытые овощи и т. д.) или ткане-

вых цист (в плохо приготовленном мясе). Паразиты внедряются в макрофаги в кишечном тракте и через кровь распространяются по организму.

Эпидемиология

Заражение плода от матери наиболее вероятно при первичном инфицировании женщины во время беременности. Риск первичной инфекции составляет 0,3–1 %. В среднем у 50 % зараженных матерей возбудитель во время беременности оказывает влияние на плод. При заражении в последнюю неделю беременности частота увеличивается до 90 %. Опасность развития тяжелой инфекции у плода, напротив, уменьшается с гестационным возрастом. Риск инфицирования плода не зависит от того, в клинически выраженной или бессимптомной форме протекает токсоплазмоз у матери в период гестации.

Патогенез

Токсоплазмы оказывают цитопатогенное действие на клетку.

В местах их внедрения образуются воспалительные гранулемы, в центре которых развивается некроз, в дальнейшем образуются кальцификаты. Первичный очаг инфекции формируется в плаценте, откуда трофозоиды гематогенно проникают в плод, диссеминируя по всему организму. Острая фаза. До 16 недель беременности – поражение трофобластов (следствие – выкидыши без эмбриопатий). Подострая фаза. Поражения ЦНС и глаз. Угасание очагов воспаления происходит, прежде всего, во внутренних органах и намного позднее в головном мозге и глазах вследствие защитного действия гематоэнцефалического и гемофтальмического барьеров. Классификация врожденного токсоплазмоза представлена в табл. 10 [142].

Таблица 10

Классификация врожденного токсоплазмоза (Титова А. И., 1962)

Возраст больных	Форма	Течение
Дети новорожденные и первых месяцев жизни (от 0 до 3 месяцев)	Генерализованная	Острое
	Менингоэнцефалическая	Острое, подострое
	Энцефалическая	Подострое и хроническое
	Резидуальная	
Дети грудного и раннего возраста (от 4,5 мес. до 3 лет)	Энцефалическая	Подострое, хроническое
	Резидуальная	
Дети дошкольного и школьного возраста	Энцефалическая	Хроническое
	Резидуальная	

Клиника

При заражении в 1 триместре беременности может произойти самопроизвольный аборт. При сохранении беременности острая и подострая стадии проходят внутриутробно т. е. ребенок рождается с постэнцефалическими дефектами: необратимыми поражениями ЦНС, глаз.

При заражении во 2 триместре беременности органогенез проходит нормально, но воспалительные процессы в организме плода могут вызвать дефекты развития (фетопатии) головного мозга и глаз: гидроцефалия; микроцефалия; кальцификаты в ткани головного мозга; микрофтальм; анофтальм; хориоретинит; увеит; катаракта; помутнение, фиброз стекловидного тела. При этом острая фаза токсоплазмоза проходит внутриутробно, и ребенок рождается в подострой фазе.

При заражении в 3 триместре ребенок рождается без дефектов, но с признаками генерализованного токсоплазмоза, к которым относятся: лихорадка, желтуха длительностью 1,5–2 недели, гепато- и спленомегалия, пневмония, миокардит, экзантемы, отеки, кровоизлияния, диспепсические явления.

Поздние проявления врожденного токсоплазмоза в 5–7 лет включают поражения ЦНС и глаз и их последствия: внутричерепную гипертензию; олигофрению; судорожный синдром; нейроэндокринные нарушения; кальцификаты в ткани головного мозга; хориоретинит; увеит; арофию зрительного нерва; колобому.

Диагностика

Главным фактором, ограничивающим эффективность прямых методов выявления токсоплазм в организме человека (микроскопия, культуральный метод, ПЦР) является кратковременность пребывания возбудителей в доступных для исследования биологических жидкостях (кровь, ликвор).

Для серологической диагностики токсоплазмоза используют методы ИФА, РСК, РНИФ. Обнаружение у новорожденного в реакции ИФА анти-Тохо IgM свидетельствует о врожденной инфекции и выявляются у 75 % новорожденных. Концентрация материнских антител анти-Тохо IgG снижается к 4–6 мес. Стойкое повышение уровня анти-Тохо IgG ко второму полугодию жизни подтверждает врожденный токсоплазмоз.

В общем анализе крови выявляется эозинофилия, анемия, тромбоцитопения, лимфоцитоз.

Большое значение при диагностике токсоплазмоза имеет КТ и МРТ головного мозга (рис. 17).

Показание для прерывания беременности – серологически подтвержденное заболевание в первом триместре!

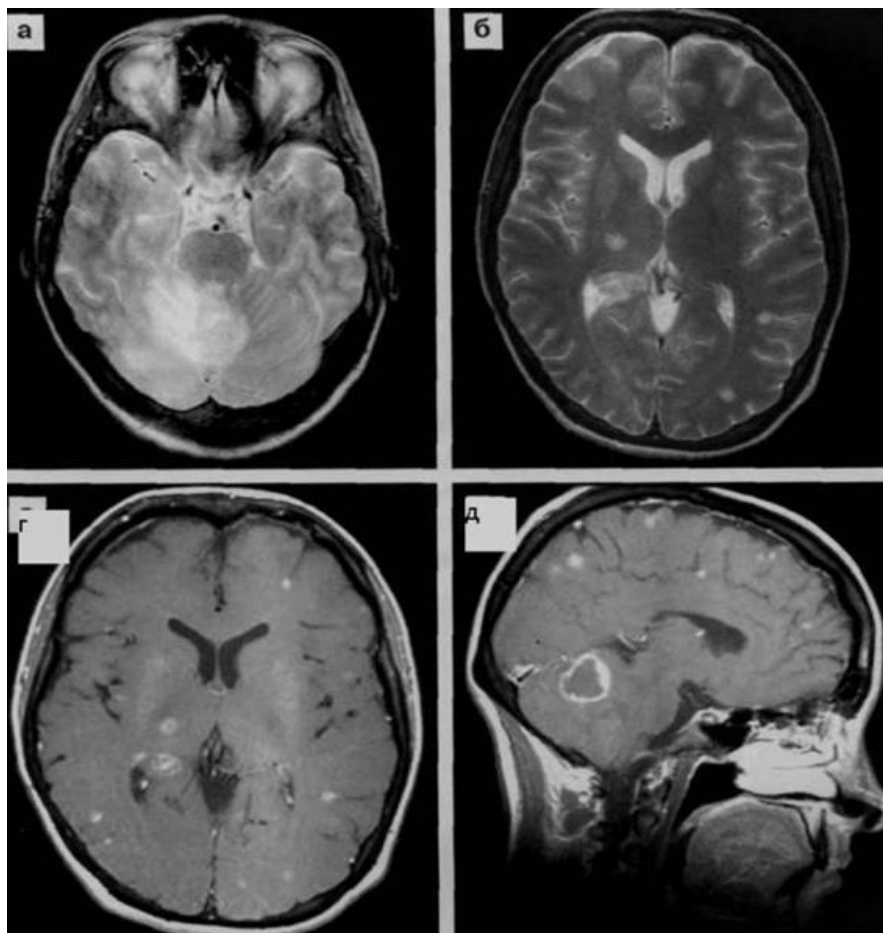


Рис. 17. МРТ головного мозга новорожденного при токсоплазмозе
(<https://id-clinic.ru/upload/iblock/9cc/9ccfb71b1173ce9675b1c79cf7f549ba.jpg>.)

Лечение беременных

Показания для терапии беременной: нарастание титров антител IgG, появление IgM, манифестация симптомов заболевания.

I триместр – макролиды, не повреждающие плод (ЭРИТРОМИЦИН, РОВАМИЦИН, КЛАЦИД).

II триместр – хлоридины, в сочетании с сульфаниламидами (ТИНДУРИН, ПИРИМЕТАМИН, ДАРАПРИМ), действующие на внецистные формы паразита, антагонист фолиевой кислоты.

III триместр – отмена сульфаниламидов за 2 недели до родов во избежание конкурентнозависимой гипербилирубинемии. В перерывах между циклами – фолиевая кислота.

Побочные явления: тошнота, аллергические реакции.

Необходим контроль состояния крови и письменное согласие женщины на лечение из-за его потенциальной опасности!

Лечение новорожденных

Этиотропное лечение. Точками воздействия на тахизоиды токсоплазм являются обмен фолиевой кислоты и синтез белков паразита.

Основным лекарственным средством, нашедшим широкое применение, являются антифолаты: ПИРИМЕТАМИН (ТИНДУРИН, ДАРАПРИМ, ЛОРИДИН) в комбинации с СУЛЬФАНИЛАМИДАМИ. Сочетанное действие этих препаратов по сравнению с изолированным действием каждого в отдельности характеризуется восьмикратным синергизмом.

В качестве альтернативных средств рекомендуют СПИРАМИЦИН и КЛИНДАМИЦИН. Они действуют слабее, чем комбинированная терапия. Спирамицин накапливается в пораженной ткани, в частности плаценте, что оправдывает назначение в 1 триместре. Спирамицин хорошо проникает в ткани глаза, поэтому его целесообразно применять для терапии хориоретинита.

Схемы терапии

1-я схема – ПИРИМЕТАМИН (ХЛОРИДИН) 1 мг/кг/сут (в 2 приема) в комбинации с СУЛЬФАНИЛАМИДОМ короткого действия 0,1 мг/кг/сут (в 3–4 приема), курсами: Пириметамин – 5 дней, Сульфаниламид – 7 дней, с повторением трижды с интервалом 7–14 дней. По показаниям (хроническая форма при иммунодефицитном состоянии, обострение хориоретинита и др.) курс терапии повторяют через 1–2 мес., при непереносимости сульфаниламидов возможна терапия Пириметамином в комбинации с Клиндамицином по 10–40 мг/ (кг х сут) в 3 введения.

2-я схема – ПИРИМЕТАМИН 1 мг/кг/сут в сочетании с КО-ТРИМОКСАЗОЛОМ (БИСЕПТОЛ, БАКТРИМ, СЕПТРИН) 6 мг/кг/сут по Триметоприму или с макролидами (СПИРАМИЦИН 150–300 тыс. ЕД/кг/сут в 2 приема в течение 10 дней, РОКСИТРОМИЦИН 5–8 мг/кг/сут, АЗИТРОМИЦИН 5 мг/кг/сут в течение 7–10 дней).

Побочные действия всех антифолатов устраняют назначением производного фолиевой кислоты. Официальный препарат кальция фолиат назначают по 1–5 мг 1 раз в 3 дня в течение всего курса терапии [144].

Диспансерное наблюдение. Лица, перенесшие острый токсоплазмоз, а также дети с врожденным латентным токсоплазмозом в течение

10 лет 2 раза в год обследуются невропатологом, офтальмологом, инфекционистом. Больные хроническими формами токсоплазмоза осматриваются инфекционистом в стационаре через 1, 3 и 6 мес. после лечения.

Профилактика

Ограничение контактов с инфицированными кошками, соблюдение правил личной гигиены [143]. Запрещение употребления сырого мясного фарша и мясных блюд без достаточной термической обработки. Не рекомендуется кормить кошек сырым мясом.

С целью предупреждения врожденного токсоплазмоза, помимо санитарно-просветительной работы, следует обследовать беременных на наличие антител к токсоплазмам [144]. Используют ИФА, РСК. Серонегативные женщины составляют группу риска по инфицированию токсоплазмами и должны обследоваться повторно во II и III триместрах беременности. При выявлении у беременных сероконверсии (отрицательные иммунологические реакции перешли в положительные) и наличии 4-кратного увеличения титра специфических антител необходимо проведение экстренного превентивного лечения. Новорожденные подлежат обязательному серологическому и клиническому обследованию на токсоплазмоз.

С целью профилактики врожденного токсоплазмоза проводится лечение беременных, больных токсоплазмозом (после 20-й нед. беременности). Рекомендуется назначение СПИРАМИЦИНА (РОВАМИЦИНА) по 1,5–3 млн ЕД 2–3 раза в сутки перорально в течение 4–6 недель; СУЛЬФАНИЛАМИДОВ короткого действия (1 г/сут) в сочетании с кальция фолинатом в течение 3 недель. Прием препаратов прекращают за 3 недели до родов. ТИНДУРИН не показан из-за выраженного тератогенного действия. Противоэпидемические мероприятия в очаге не проводятся. Вакцинопрофилактика токсоплазмоза человека не разработана.

Врожденный сифилис

МКБ 10 А. 50

Врожденный сифилис – внутриутробная инфекция, передающаяся плоду трансплацентарным путем от больной сифилисом матери; проявления врожденного сифилиса могут впервые возникнуть у плода

в первые месяцы жизни, спустя год и даже в подростковом и зрелом возрасте [145, 146].

Этиология и патогенез

Возбудитель сифилиса относится к порядку Spirochaetales, семейству Spirochaetaeaceae, роду Treponema, виду Treponemapallidum, подвиду pallidum (син. Spirochaetapallidum). Не устойчива в окружающей среде. Легко разрушается под воздействием внешних агентов: высыхание, прогревание при 55 °С в течение 15 мин., воздействие 50–56° раствора этилового спирта, выживает при низких температурах. Представляет собой микроорганизм спиралевидной формы (число оборотов спирали от 8 до 12). Совершает характерные виды движения: вращательные, поступательные, волнообразные и сгибабельные. Размножается преимущественно путем поперечного деления на два или несколько сегментов, каждый из которых вырастает затем во взрослую особь. Микроорганизм также может существовать в виде цист (форма выживания в неблагоприятных условиях среды, стадия покоя, обладает антигенной активностью) среды и L-форм, которая является способом выживания бледной трепонемы, обладает слабой антигенной активностью.

Эпидемиология

Заболеваемость врожденным сифилисом (ВС) в последние годы в РФ составляет в среднем 0,59 на 100 000. Наибольшая заболеваемость ВС в Российской Федерации была зарегистрирована в 1998 г., составив 2,4 на 100 тыс. детей в возрасте 0–14 лет [146]. Четырехкратное повышение удельного веса беременных среди больных сифилисом женщин с 4,8 (1995 г.) до 8,8 % (2000 г.), позднее их обращение в медицинские организации или отказ от медицинской помощи и неполноценное лечение и превратили ВС в тот период в часто встречаемую форму внутриутробной инфекции [145, 147, 148].

Сифилис – строгий антропоноз. Чаще всего источниками инфекции являются больные ранними формами сифилиса (в первые два года после заражения) с мокнущими высыпаниями на коже и слизистых оболочках. Путь инфицирования ВС трансплацентарный, начиная с 4 месяца беременности [148]. При нелеченом сифилисе мать может заражать своих детей на протяжении всего детородного периода, однако наиболее опасным для потомства являются первые 3 года от момента заражения, что соответствует первичному, вторичному и раннему скрытому периоду приобретенного сифилиса. Женщина, больная сифилисом и имеющая специфические высыпания в области соска и ареолы, может инфицировать ребенка при грудном вскармливании.

Клиническая классификация и клинические проявления
МКБ-10:

A50 Врожденный сифилис

A50.0 Ранний врожденный сифилис с симптомами

Любое врожденное сифилитическое состояние, уточненное как раннее или проявившееся в возрасте до двух лет.

Ранний врожденный сифилис:

- кожи;
- кожи и слизистых оболочек;
- висцеральный.

Ранний врожденный сифилитический (ая):

- ларингит;
- окулопатия;
- остеохондропатия;
- фарингит;
- пневмония;
- ринит.

A50.1 Ранний врожденный сифилис скрытый

Врожденный сифилис без клинических проявлений, с положительной серологической реакцией и отрицательным результатом при исследовании цереброспинальной жидкости, проявившийся в возрасте до двух лет.

A50.2 Ранний врожденный сифилис неуточненный

Врожденный сифилис (без дополнительных уточнений), проявившийся в возрасте до двух лет.

A50.3 Позднее врожденное сифилитическое поражение глаз

Поздний врожденный сифилитический интерстициальный кератит (H19.2).

Поздняя врожденная сифилитическая окулопатия (H58.8).

Исключена триада Гетчинсона (A50.5).

A50.4 Поздний врожденный нейросифилис (ювенильный нейросифилис)

Деменция паралитическая ювенильная.

Ювенильный (ая):

- прогрессирующий паралич;
- спинная сухотка;
- табопаралич.

Поздний врожденный сифилитический (ая):

- энцефалит (G05.0);

- менингит (G01);
- полиневропатия (G63.0).

При необходимости идентифицировать любое связанное с данным заболеванием психическое расстройство используют дополнительный код.

Исключена: триада Гетчинсона (A50.5).

A50.5 Другие формы позднего врожденного сифилиса с симптомами

Любое врожденное сифилитическое состояние, уточненное как позднее или проявившееся через два года или более с момента рождения.

Суставы Клаттона (M03.1).

Гетчинсона:

- зубы;
- триада.

Поздний врожденный:

- кардиоваскулярный сифилис (198.);
- сифилитическая:
- артропатия (M03.1);
- остеохондропатия (M90.2).

Сифилитический седловидный нос.

A50.6 Поздний врожденный сифилис скрытый

Врожденный сифилис без клинических проявлений, с положительной серологической реакцией и отрицательным тестом цереброспинальной жидкости, проявившийся в возрасте двух и более лет.

A50.7 Поздний врожденный сифилис неуточненный

Врожденный сифилис без дополнительных уточнений, проявившийся в возрасте двух и более лет.

A50.9 Врожденный сифилис неуточненный

В настоящее время широко используется традиционная клиническая классификация сифилиса, согласно которой в 2 пункте врожденный сифилис делится на:

I. Сифилис плаценты и плода

II. Ранний врожденный сифилис (*syphilis congenita praesox* диагностируют у детей в возрасте до 2 лет, его подразделяют на:

- а) сифилис грудного возраста – от 0 до 1 года
- б) сифилис раннего детского возраста – от 1 до 2 лет.

Ранний врожденный сифилис может быть:

1) активным (с клиническими проявлениями) (A50.0) [1A90.0, JB62.1]

2) скрытым – без клинических проявлений, но с положительными серологическими реакциями (A50.1) [1A90.1, JB62.1].

III. Поздний врожденный сифилис (*syphilis congenita tarda*) диагностируют у детей старше 2 лет, его делят на:

а) сифилис детей от 2 до 5 лет с признаками вторичного сифилиса;

б) сифилис детей старше 5 лет и взрослых с признаками третичного сифилиса.

Поздний врожденный сифилис может быть:

1) активным (A50.3, A50.4, A50.5) [1A90.2, 1A90.3, 1A90.4] и

2) скрытым (A50.6) [1A90.5].

****Комментарии: Деление сифилиса на ранние и поздние формы является условным. В качестве границы между ними приняты 2 года с момента инфицирования, потому что в сроки до 2 лет пациенты представляют опасность в эпидемиологическом отношении, и требуется предпринимать адекватные противоэпидемические меры. Кроме того, поздние клинические проявления, в основе которых лежит гранулематозное воспаление (бугорки и гуммы), как правило, не появляются ранее 2 лет с момента заражения. В приведенной клинической классификации в помощь при работе практическому врачу приведены коды МКБ-10 и МКБ-11 – в круглых скобках (МКБ-10), в квадратных скобках [МКБ-11].*

Клинические проявления раннего врожденного сифилиса: (A50.0) характеризуется 3 группами симптомов:

1) патогномоничные для врожденного и не встречающиеся при приобретенном сифилисе (сифилитический пемфигOID, диффузная инфильтрация кожи Гохзингера, специфический ринит (сухая, катаральная и язвенная стадии) и остеохондрит длинных трубчатых костей Вегнера (I, II и III степени, выявляется при рентгенологическом исследовании; I степень диагностического значения не имеет, так как аналогичные изменения могут наблюдаться и при рахите);

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

нервной системы в виде специфического менингита, гидроцефалии и т. д.);

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

Клинические проявления позднего врожденного сифилиса (A50.3; A50.4). Проявляется достоверными признаками (триада Гетчинсона: паренхиматозный кератит, лабиринтная глухота, зубы Гетчинсона), вероятными признаками (саблевидные голени, хориоретиниты, деформации носа, лучистые рубцы вокруг рта, ягодицеобразный череп, деформации зубов, сифилитические гониты, поражения нервной системы в виде гемипарезов и гемиплегий, расстройств речи, слабоумия, церебрального детского паралича и джексоновской эпилепсии) и дистрофиями (утолщение грудинного конца правой ключицы, дистрофии костей черепа в виде «олимпийского» лба, высокое «готическое» или «стрельчатое» небо, отсутствие мечевидного отростка грудины, инфантильный мизинец, широко расставленные верхние резцы, бугорок на жевательной поверхности первого моляра верхней челюсти. Характерны поражения на коже и слизистых оболочках в виде бугорковых и гуммозных сифилидов кожи, слизистых оболочек, поражения органов и систем, особенно костной (периостит, остеопериостит, гуммозный остеомиелит, остеосклероз), печени и селезенки, сердечно-сосудистой, нервной и эндокринной систем.

1) Поражение кожи

-Сифилитическая пузырчатка.

Появляются при рождении или в первые дни жизни ребенка. Пузыри локализуются на ладонях и подошвах, реже они располагаются на голених и предплечьях. Кожа в основании пузырей уплотнена, застойно гиперемирована. Пузыри имеют размеры от 3 до 10 мм в диаметре, достаточно плотную покрывку, прозрачное или мутное содержимое. Они обычно не увеличиваются в размерах, не сливаются друг с другом, при вскрытии образуют эрозии с последующим наслоением

корок, а если не вскрываются, то ссыхаются и в дальнейшем отшелушиваются. В содержимом пузырей можно обнаружить бледную трепонему.

Современные особенности:

- ✓ отсутствие выраженной инфильтрации в основании пузырей (не напряженные), носят абортивный характер, легко вскрываются и проявляются на умеренно эритематозной коже ладоней и подошв многочисленными эрозиями с обрывками эпидермиса по периферии, пузыри поверхностные, что клинически проявляются обильными пластинчатыми чешуйко-корками (рис. 18).



Рис. 18. Сифилитическая пузырчатка (А.В.Дмитриев, Т. Г.Ткаченко, Н. В. Федина, Е.Е. Шатская) [146]

- ✓ Диффузная папулезная инфильтрация Гохзингера. Появляется уплотнение и покраснение кожи кистей стоп, ягодиц, лица. Кожа становится напряженной и блестящей, как бы «лакированной». В дальнейшем на лице, особенно вокруг рта, на губах и подбородке, образуются глубокие кровоточающие трещины, покрывающиеся корками. Исходом диффузной папулезной инфильтрации на лице являются радиарные рубцы (рубцы Робинсона–Фурнье), которые сохраняются в течение всей жизни (рис. 19).

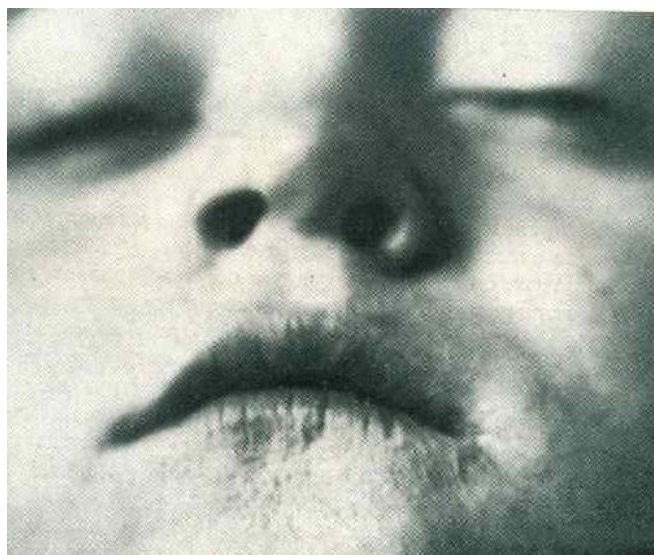


Рис. 19. Рубцы Робинсона-Фурнье
 (https://present5.com/presentation/3/90700099_455861958.pdf-img/90700099_455861958.pdf-60.jpg)

- ✓ Розеолезная сыпь, которая возникает обычно на 2–3-м месяце жизни. Локализуется на туловище, конечностях, иногда на лице. Папулы плоские, размером с горошину, медно-красного цвета, имеют четкие границы, поверхность их незначительно шелушится. Высыпания обычно не группируются, а сливаются и эрозируются только в складках. После их остается нестойкая пигментация. Розеолезные сифилиды (наблюдаются редко) существуют недолго и обычно исчезают на 2–3-й день после начала специфической терапии.
- ✓ Специфическое поражение околоногтевых валиков паронихии.

Кожа дистальных фаланг пальцев кистей выглядит отечной, уплотненной, застойно-гиперемированной, безболезненна при пальпации. Появляются в 2–3 месячном возрасте, захватывают околоногтевые валики и могут сочетаться с периоститами дистальных фаланг пальцев.

2) Поражение слизистых оболочек

Специфический ринит. Проявляется при рождении отеком слизистой оболочки носа и затрудненным носовым дыханием (I стадия). Затем появляется вначале скудное, а спустя некоторое время обильное слизисто-гнойное отделяемое, засыхающее в носовых ходах в плотные корки (II стадия). Слизистая оболочка может изъязвляться, что приводит к появлению крови в отделяемом и даже к носовым кровотечениям

(III стадия). В дальнейшем специфический процесс переходит на хрящевую и костную ткани носа, вызывая их деструкцию и рубцевание, что клинически проявляется деформацией носа.

Поражение слизистой полости рта и гортани. На слизистой щек, спинки языка, мягкого неба и миндалин могут обнаруживаться папулезные высыпания в виде округлых, плотноватых, некрупных (с горошину) безболезненных элементов серовато-белого цвета, окруженных гиперемизированным венчиком. Благодаря мацерации, папулезные элементы могут эрозироваться. Из-за высыпаний на слизистой гортани может отмечаться осиплость голоса вплоть до полной афонии.

3) Поражение костей

Возникает у плода уже на 6–7 мес. беременности. Чаще выявляются в первые 3 месяца жизни ребенка.

Остеохондрит, при котором происходит нарушение энхондрального окостенения, вследствие торможения развития остеобластов.

Рентгенологически различают три степени остеохондрита (рис. 20).

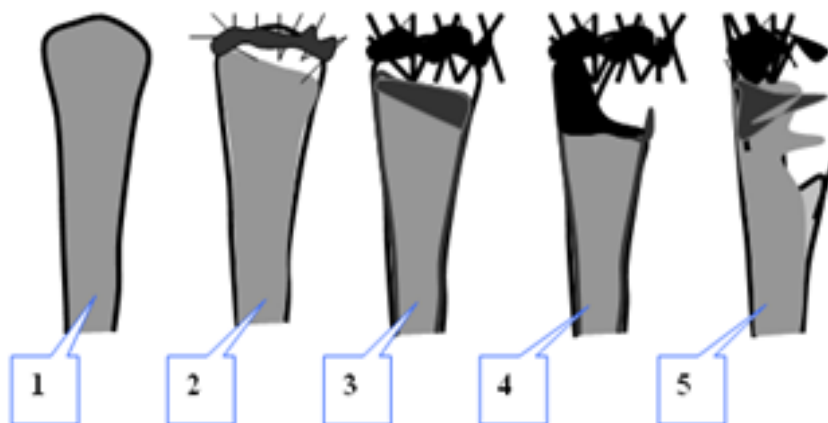


Рис. 20. Схема рентгенологических симптомов сифилитического остеохондрита при врожденном сифилисе по С.А. Рейнбергу

(<https://studizba.com/z.php?f=/uploads/lectures/medicina/luchevaya-diagnostics-v-klinike-detskih-bolezney/files/3-10-luchevaya-diagnostics-sifilisa-kostey-i-sustavov.png>)

При I степени на рентгенограмме в зоне предварительного обызвествления выявляется темная слегка зазубренная полоска шириной до 2 мм (в норме 0,5 мм). При отсутствии других признаков врожденного сифилиса и отрицательных серологических реакциях, первая степень остеохондрита не является диагностической, так как может встречаться и при других заболеваниях, таких как пневмония, рахит, а также и у здоровых детей при незрелости костной ткани.

При остеохондрите II степени темная полоска более широкая (2–4 мм), зазубренность отчетлива, направлена в сторону эпифиза. Рентгенологически обычно наблюдается расширенная зона обызвествления вокруг неровной полосы разрежения.

При остеохондрите III степени под хрящем ближе к диафизу образуется грануляционная ткань. В этой стадии легко возникает внутриметафизарный перелом и возникает состояние, получившее название «псевдопаралич Парро». Клинически удается выявить лишь остеохондрит III степени, когда ребенок болезненно реагирует на любые манипуляции, в частности, на пеленание и массаж, и псевдопаралич Парро, когда отсутствуют активные движения в пораженных конечностях, положение кистей напоминают тюленьи лапы, а нижние конечности согнуты в коленях. Вокруг коленного и голеностопного суставов нередко обнаруживается болезненная припухлость. При псевдопараличе пораженная конечность обездвижена, и при малейшей попытке к пассивному движению ребенок вскрикивает.

Периоститы. Чаше поражаются длинные трубчатые кости, но могут поражаться и кости черепа. На рентгенограммах представлены утолщением надкостницы в виде довольно широкой оссифицированной полосы или слоистыми наложениями. Нередко сочетаются с остеохондритами.

4) Поражение органа зрения (хориоретинит, паренхиматозного кератита, атрофии зрительного нерва).

Наиболее специфическим поражением является хориоретинит, характеризующийся очагами желтовато-красного цвета, расположенными по периферии, и мелкими депигментированными участками, сочетанием белых и желтоватых очагов по периферии глазного дна (симптом «соли и перца»). Атрофия зрительного нерва и кератит, по литературным данным, встречаются редко.

5) Поражение центральной нервной системы (внутренняя гидроцефалия, хронический сифилитический лептоменингит, при котором наблюдается утолщение мягких мозговых оболочек в основании мозга и в области полушарий). В стенках сосудов отмечается лимфоцитарная инфильтрация. Просвет сосудов сужен вплоть до облитерации. Воспалительный процесс по ходу сосудов распространяется на вещество головного мозга.

Вялость, частые срыгивания, монотонный плач или беспричинное вскрикивание (симптом Систо), судорожный синдром, очаговая симптоматика.

6) Поражение внутренних органов. Гепатомегалия (60 %) сочетается с гипербилирубинемией и увеличением трансаминаз. Спленомегалия у 30 %. Поражение почек встречается довольно редко и протекает в виде гломерулонефрита (протеинурия, гематурия и цилиндрурия).

7) Изменения в периферической крови: гипохромная анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз, повышенная СОЭ. При лейкоцитозе, превышающем $15 \times 10^9/\text{л}$, нередко наблюдается сдвиг нейтрофильной формулы влево. В тяжелых случаях манифестного сифилиса может развиваться лейкемоидная реакция, когда сдвиг нейтрофилов доходит до появления в периферической крови бластных клеток.

Чем больше органов и систем вовлекается в патологический процесс при раннем врожденном сифилисе детей грудного возраста, тем тяжелее состояние больного ребенка и больше времени требуется для его реабилитации.

Скрытый врожденный сифилис характеризуется только положительными серологическими реакциями крови при отсутствии каких-либо клинических проявлений. У матерей таких больных к моменту родов остаточный леченный сифилис.

Ранний врожденный сифилис детей раннего детского возраста (от 1 до 2 лет)

Встречается исключительно редко.

Возникает при:

- 1) возможно скрытое (латентное) течение раннего врожденного сифилиса на протяжении всего первого года жизни
- 2) больной ребенок, которому не был своевременно поставлен диагноз «ранний врожденный сифилис грудного возраста», мог неоднократно получать антибактериальную терапию препаратами пенициллинового ряда по поводу каких-либо инфекционных заболеваний
- 3) возможно не были правильно расценены проявления врожденного сифилиса на первом году жизни и заболевание из одной стадии перешло в другую, оставив при этом характерные черты – признаки перенесенной ранее инфекции
- 4) ребенок мог получить недостаточное лечение по поводу раннего врожденного сифилиса на первом году жизни.

Характерен специфический внешний вид:

- 1) задержка физического развития по типу гипотрофии или гипостатуры;
- 2) отставание в умственном развитии;

3) обилие стигм дисморфогенеза – низкий рост волос, деформация костей черепа, широкая переносица и западение корня носа, добавочное веко, высокое «готическое» небо, короткопалость.

Являются неспецифическими проявлениями и могут встречаться при других внутриутробных инфекциях и заболеваниях, алкогольной эмбриофетопатии.

В некоторых случаях у больных можно обнаружить следы перенесенного ранее специфического инфекционного процесса: радиарные рубцы вокруг рта на месте бывшей папулезной инфильтрации, хориоретинит, деформацию конечностей вследствие перенесенных периоститов, перихондритов, деформации носа.

Специфические проявления врожденного сифилиса у детей старше года

1. Кожа. Крупные папулы буровато-синюшного цвета в области промежности и вокруг ануса, в углах рта, паховых и подмышечных складках, межпальцевых складках, которая эррозируется, вегетирует с образованием широких кондилом.

2. Сифилитическая лейкодерма: в области шеи и верхней трети груди и спины появляются гипопигментированные пятна одинаковых размеров, в среднем от 6 до 10 мм в диаметре, окруженные гиперпигментированной кожей, не шелушатся

1) поражение слизистых оболочек

Папулы на слизистой оболочке щек, губ, на языке и миндалинах, гортани (хриплый голос или афония).

2) алопеция

Выпадение волос в виде очаговой («мех, изъеденный молью») или диффузной алопеции (очаги поредения волос располагаются преимущественно в затылочной и теменно-височной областях).

3) Специфический орхит

Поражение симметричное, яичко увеличено в размере, плотное, изредка бугристое, безболезненное.

4) Поражение лимфатических узлов

Увеличение и уплотнение периферических лимфатических узлов, чаще кубитальных.

5) Периоститы

Длинные трубчатые кости – большеберцовая, предплечий, реже костей черепа. Изредка в этом периоде начинается поражение коленных суставов.

6) Поражение печени и, реже, селезенки.

Печень увеличена, несколько уплотнена, поверхность её ровная.

7) Неврологические проявления

-специфический эндартериит, ведущий к облитерации церебральных сосудов и ишемии нервной ткани

-центральные гемипарезы, нередко сочетающиеся с парциальными или генерализованными судорожными припадками (Джексоновская эпилепсия)

-задержкой умственного развития.

-глазная симптоматика: анизакория, симптом Аргайла-Робертсона, атрофия зрительных нервов.

Могут проявляться как манифестной картиной заболевания, так и моносимптомно.

Поздний врожденный сифилис

В настоящее время встречается крайне редко

Первые проявления заболевания возникают в возрасте 4–17 лет, но могут появиться и на 3-м году жизни.

По клинике сходен с приобретенным третичным сифилисом

Проявляется:

-бугорковыми и гуммоznыми сифилидами на коже и слизистых оболочках;

-гуммы во внутренних органах, костях и суставах;

-поражаются нервная система, сосуды головного и спинного мозга с развитием эпилептиформных припадков, параличей;

-иногда сухотка спинного мозга и ювенильная форма прогрессивного паралича.

Безусловные признаки:

– триада Гетчинсона (паренхиматозный кератит, гетчинсоновские зубы и лабиринтная глухота). Гетчинсоновские зубы представляют собой третье проявление триады. Передние верхние резцы имеют бочкообразную форму или форму отвертки («dent en tournez»). Зубы при этом широкие и округлые на уровне шейки суживаются к режущему краю. На свободном крае зуба видны полулунные «изящные выемки». В средней части режущего края зуба после прорезывания имеются 3–4 маленьких острых шипика, которые вскоре отламываются. С возрастом края зубов стачиваются и к 20–22 годам зубы становятся короткими, с широким, ровным и кариозным краем.

Вероятные признаки:

-симптом Робинсона-Фурнье – тонкие белесоватые линейные рубчиками, радиарно располагающимися вокруг губ, углов рта, на подбородке. Он возникает после перенесенной в грудном возрасте диффузной инфильтрации Гохзингера;

-саблевидные голени (*lame de sabre*) возникают в результате перенесенного в грудном возрасте остеохондрита и периостита, характеризуются искривлениями большеберцовых костей вперед и ночными болями (рис. 21).



Рис. 21. *Саблевидные голени*

(https://medsbb.ru/wp-content/uploads/2021/06/vrozhdennyj-sifilis_4_1.jpg)

- специфический гонит Клеттона-хронический синовит коленных суставов без поражения хрящей и эпифизов кости. Он протекает хронически, безболезненно, не нарушая функции сустава. В процесс вовлекаются один или оба сустава, а иногда локтевые или голеностопные;

- деформации носа («седловидный», «козлиный», «лорнетовидный» нос) возникают вследствие разрушения костей носа и носовой перегородки после сифилитического ринита;

- ягодицеобразный череп является следствием перенесенных в раннем возрасте гидроцефалии и остеопериостита плоских костей (рис. 22).



Рис. 22. Ягодицеобразный череп

(https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/5/5c/Frontal_bossing-in_a_child.jpg/1280px-Frontal_bossing-in_a_child.jpg)

- Симптом Авситидийского-Игуменакиса (Higoumenakis) – утолщение правого грудинного отдела ключицы вследствие перенесенного остеопериостита.

Стигмы дисморфогенеза: олимпийский лоб, высокое «готическое» или «стрельчатое» твердое небо, аксифоидию (отсутствие мечевидного отростка грудины), бугорок Карабелли на первом моляре верхней челюсти, диастему Гоше, гипертрихоз с ростом волос на висках и в области лба, почти до бровей (признак Тарновского В. М.), инфантильный мизинец Дюбуа Гиссара, асимметрию и деформацию ушных раковин, короткую шею и др. Эти признаки не являются специфичными, так как могут встречаться у детей с внутриутробными заболеваниями.

Диагностика врожденного сифилиса в антенатальном периоде

Рекомендовано 3-кратное обследование беременной женщины на реакцию Вассермана (RW). Абсолютным доказательством наличия заболевания является обнаружение бледной трепонемы в образцах, полученных от беременной [149].

Диагностика врожденного сифилиса у новорожденного

1. Прямые методы диагностики (выявляют самого возбудителя или его генетический материал) используются для диагностики ранних форм заболевания (первичный и вторичный сифилис) с клиническими проявлениями (эрозивно-язвенные элементы), для подтверждения

врожденного сифилиса (ткань пуповины, плаценты, органы плода, отделяемое слизистой оболочки).

2. Непрямые методы диагностики (тесты, выявляющие антитела к возбудителю сифилиса в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости).

Абсолютным доказательством наличия заболевания является обнаружение бледной трепонемы в образцах, полученных из очагов поражений, с помощью микроскопии в темном поле зрения, прямой иммунофлюоресценции, иммуногистохимического исследования с использованием моноклональных или поликлональных антител, а также выявление специфической ДНК и РНК возбудителя методом полимеразной цепной реакции с использованием тест-систем, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации [150].

Серологические методы диагностики, рекомендуемые для исследования сыворотки крови.

Нетрепонемные тесты:

реакция микропреципитации (РМП) с плазмой и инактивированной сывороткой или ее аналоги:

– **RPR (ППР)** – тест быстрых плазменных реагинов (Rapid Plasma Reagins), или экспресс-тест на реагины плазмы.

– **VDRL** – Venereal Disease Research Laboratory test – тест Исследовательской лаборатории венерических заболеваний.

– **TRUST** – тест с толудиновым красным и непрогретой сывороткой (ToluidinRedUnheatedSerumTest).

– **USR** – тест на реагины с непрогретой сывороткой (Unheated Serum Reagins).

Преимущества:

- низкая стоимость;
- техническая простота выполнения;
- быстрота получения результатов.

Показания к применению:

- проведение скрининга населения на сифилис;
- определение активности течения инфекции (определение титров антител);

Трепонемные тесты:

– **ИФА (иммуноферментный анализ)** – высокочувствительный и специфичный тест. Чувствительность при врожденном сифилисе – 98–100 %, специфичность – 96–100 %.

Дает возможность дифференцированного и суммарного определения IgM и IgG антител к возбудителю сифилиса;

– **иммуноблоттинг является модификацией ИФА.** Чувствительность и специфичность – 98–100 %. Может применяться для подтверждения диагноза, в особенности при сомнительных или противоречивых результатах других трепонемных тестов.

-методы выявления трепонемоспецифических антител, основанные на методах иммунохемилюминесценции (ИХЛ) и иммунохроматографии (ИХГ):

– **метод ИХЛ**, (иммунохемилюминесценции) обладающий высокой чувствительностью и специфичностью (98–100 %), дает возможность быть использован для подтверждения сифилитической инфекции и скрининга.

Ограничения применения: не может быть использован для контроля эффективности терапии, может давать ложноположительный результат.

– **ПБТ** (простые быстрые тесты у постели больного, или иммунохроматографические тесты) позволяют проводить быстрое определение содержания трепонемоспецифических антител к возбудителю сифилиса в образцах сыворотки и цельной крови без использования специального лабораторного оборудования и применяться при оказании первичной медико-санитарной помощи, в том числе по эпидемиологическим показаниям. Ограничения применения: не могут быть использованы для контроля эффективности терапии, могут давать ложноположительный результат.

– **РПГА (реакция пассивной гемагглютинации)** – высокочувствительный и специфичный тест. Чувствительность при врожденном сифилисе – 76 %–100 %, при скрытом – 94–97 %, специфичность – 98–100 %;

– **РИФ** (реакция иммунофлуоресценции, в том числе в модификациях РИФабс и РИФ200) – достаточно чувствительна на всех стадиях сифилиса, специфичность – 94–100 %. РИФ применяется для дифференциации скрытых форм сифилиса и ложноположительных результатов исследований на сифилис;

– **РИБТ (РИТ) (реакция иммобилизации бледных трепонем)** – классический тест для выявления специфических трепонемных антител; чувствительность (суммарно по стадиям сифилиса) составляет 87,7 %; специфичность – 100 %. Трудоемкий и сложный для поста-

новки тест, требующий значительных средств для проведения тестирования. Сфера применения РИБТ сужается, однако она сохраняет свои позиции как «реакция-арбитр» при дифференциальной диагностике скрытых форм сифилиса с ложноположительными результатами серологических реакций на сифилис.

Общая характеристика трепонемных тестов:

- применяется антиген трепонемного происхождения;
- чувствительность – 70–100 % (в зависимости от вида теста и стадии сифилиса);
- специфичность – 94–100 %.

РИФ, ИФА, иммуноблоттинг (ИБ) становятся положительными с 3-й недели от момента заражения и ранее, РПГА и РИБТ — с 7–8-й.

Преимущества: высокая чувствительность и специфичность.

Показания к применению:

- подтверждение положительных результатов нетрепонемных тестов;
- подтверждение в случае расхождения результатов скринингового трепонемного теста и последующего нетрепонемного теста, а также скринингового и подтверждающего трепонемных тестов;
- проведение методами ИФА, РПГА, ИХЛ, ПБТ скрининга отдельных категорий населения на сифилис (доноры, беременные, больные офтальмологических, психоневрологических, кардиологических стационаров, ВИЧ-инфицированные).

Примечание:

-трепонемные тесты не могут быть использованы для контроля эффективности терапии, т. к. антитрепонемные антитела длительно циркулируют в организме больного, перенесшего сифилитическую инфекцию;

– трепонемные тесты дают положительные результаты при неверических трепонематозах и спирохетозах;

– трепонемные тесты могут давать ложноположительные реакции у больных с аутоиммунными заболеваниями, лепрой, онкологическими заболеваниями, эндокринной патологией и при некоторых других заболеваниях.

Лечение

Специфическое лечение детей, больных ранним врожденным сифилисом.

-Бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая:

-детям в возрасте до 1 месяца – 100 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки, разделенные на 4 инъекции (каждые 6 часов) внутримышечно.

-детям в возрасте от 1 до 6 месяцев – 100 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки, разделенные на 6 инъекций (каждые 4 часа), внутримышечно;

-детям в возрасте от 6 до 12 месяцев – 75 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки внутримышечно;

-детям в возрасте старше 1 года – 50 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки внутримышечно

Длительность терапии – в течение 28 суток – как при манифестном, так и при скрытом раннем врожденном сифилисе, в том числе при поражении центральной нервной системы, подтвержденном положительными серологическими реакциями ликвора [151, 152].

Бензилпенициллина новокаиновая соль 50 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки, разделенные на 2 инъекции (каждые 12 часов) внутримышечно в течение 28 суток как при манифестном, так и при скрытом раннем врожденном сифилисе.

При указании на наличие аллергических реакций на пенициллин рекомендуется использовать препараты резерва:

Цефтриаксон детям первых двух месяцев жизни назначают в дозе 50 мг/кг массы тела в сутки в 2 введения. детям от двух месяцев до 2 лет – в дозе 80 мг на кг массы тела в сутки в 2 введения. Продолжительность лечения – 28 суток как при манифестном раннем врожденном сифилисе (в том числе с поражением ЦНС), так и при скрытом раннем врожденном сифилисе.

Рекомендовано для специфического лечения детей, больных поздним врожденным сифилисом применять:

- бензилпенициллин (бензилпенициллина натриевая соль) 50 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки, разделенные на 6 инъекций (каждые 4 часа) внутримышечно в течение 28 суток; через 2 недели – второй курс лечения бензилпенициллин (бензилпенициллина натриевая соль) в аналогичной дозе в течение 14 суток;

- или бензилпенициллин (бензилпенициллина новокаиновая соль) 50 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки, разделенные на 2 инъекции (каждые 12 часов) внутримышечно в течение 28 суток; через 2 недели – второй курс лечения бензилпенициллина (бензилпенициллина новокаиновая соль) в аналогичной дозе в течение 14 суток. Рекомендовано при указании на наличие аллергических реакций на пенициллин у детей применять цефтриаксон:

- детям в возрасте от 2 до 12 лет назначают в дозе 80 мг на кг массы тела в сутки в два введения. При манифестном или скрытом позднем врожденном сифилисе продолжительность первого курса лечения – 28 суток; через 2 недели проводят второй курс лечения цефтриаксоном в аналогичной дозе в течение 14 суток.

Профилактика

Рекомендовано 3-кратное обследование беременных женщин на RW.

Рекомендовано проведение профилактического лечения женщинам, перенесшим сифилис при сохранении у них положительных серологических тестов. Превентивное лечение показано всем детям до 3 лет. Для детей более старшего возраста вопрос о лечении решается индивидуально с учетом формы сифилиса у контактного взрослого, локализации высыпаний, степени контакта ребенка с больным. Проводится по методике превентивного лечения взрослых, исходя из возрастных доз антибактериальных препаратов. Профилактическое лечение проводят с целью предупреждения врожденного сифилиса новорожденным, родившимся без проявлений сифилиса от нелеченной либо неадекватно леченной во время беременности матери (специфическое лечение начато после 32-й недели беременности, с нарушением или изменением утвержденных схем лечения), а также новорожденным, мать которых, при наличии показаний, во время беременности не получила профилактического лечения. Препараты, разовые дозы и кратность введения соответствуют таковым при специфическом лечении. Длительность терапии новорожденных, мать которых при наличии показаний во время беременности не получила профилактического лечения или получила неадекватное лечение, составляет 14 суток, новорожденных, родившихся без проявлений сифилиса, от нелеченной матери – 28 суток. Детям, родившимся от матерей, получивших специфическое лечение до наступления беременности и профилактическое лечение в период беременности, у которых к моменту родов сохраняются позитивные нетрепонемные тесты со стойко низкими титрами (РМП <1:2, РПР <1:4), профилактическое лечение не показано, если нетрепонемные тесты у ребенка отрицательны, либо их титры не превышают титров у матери. Подтверждением проведения лечения матери следует считать наличие медицинской документации о проведении в медицинском учреждении терапии в соответствии с клинической формой, со строгим соблюдением разовых и курсовых дозировок и кратности введения антибактериальных препаратов [153–157].

Клинические случаи врожденного сифилиса [157]

Случаи рождения детей с врожденным сифилисом на фоне отрицательных серологических реакций у женщин во время беременности описываются в литературе неоднократно. В большинстве своем данные случаи объясняются анергией и дефектом лабораторных исследований. В доказательство этому факту приводятся случаи из практики [157]. В Областную детскую клиническую больницу в августе 2007 г. поступила трехмесячная девочка по направлению одной из центральных районных больниц Пензенской области с диагнозом «инфекция мочевыводящих путей, анемия тяжелой степени, острая правосторонняя пневмония, гематологическое заболевание». Из истории развития ребенка: от первой беременности, роды срочные, головное предлежание, родоразрешение путем операции Кесарева сечения по поводу слабости родовых сил; вес при рождении 3,210 кг, рост 53 см; находилась на грудном вскармливании одну неделю, затем переведена на искусственное; во время проведения эпидрасследования установлено, что у ребенка в возрасте одного месяца десяти дней появилась обильная сыпь.



Рис. 23. Ранний врожденный сифилис. Множественные розеолезные элементы на коже лица, туловища, конечностей

Характер сыпи не описан. Ребенок консультирован аллергологом, который описывает мелкопапулезные элементы по всему кожному покрову, выставляет диагноз «атопический дерматит», назначает десенсибилизирующую терапию и диету (рис. 23, 24). Несмотря на лечение, высыпания сохраняются и появляются новые элементы. Через

один месяц состояние ребенка ухудшается, появляются новые папулезные элементы на стопах, инфильтрация в паховой области и других участках. Консультация дерматолога за два месяца наличия высыпаний не проводилась. Перед проведением плановой вакцинации у ребенка в общем анализе крови выявляют снижение гемоглобина до 67 г/л, ускорение СОЭ до 70 мм/ч. С диагнозом «анемия тяжелой степени» ребенок госпитализируется сначала в районную детскую больницу. На тот момент отмечались кашель во время кормления, срыгивание после каждого приема пищи, беспокойство при мочеиспускании. Объективно: выявлено увеличение печени до 3 см, селезенки до +2 см, на коже шелушение. Общее состояние средней степени тяжести. После назначения цефатоксина отмечен однократный подъем температуры до 39,4 °С.



Рис. 24. Ранний врожденный сифилис. Розеолезные и папулезные элементы на коже подошвенной поверхности стопы

В связи с отсутствием положительной динамики ребенок был переведен в Областную детскую клиническую больницу. При поступлении: состояние средней степени тяжести, печень +3,5 см, селезенка +1 см, на коже щек пятна бледно-розового цвета, скудное слизистое отделяемое с примесью крови из носа, на рентгенограмме грудной клетки признаки очаговой пневмонии. Неонатологами вызван дерматовенеролог для исключения врожденного сифилиса у ребенка. После дополнительных методов исследования на рентгенографии трубчатых костей выявлена патологическая перестройка костной структуры в метафизах нижней трети обоих предплечий, очаги деструкции в виде просветления и полости уплотнения, выраженная периостальная реакция в виде

сложного периостита и более грубого периостита на костях нижних конечностей, особенно бедер. Заключение: данные свидетельствуют о раннем врожденном сифилисе. Лабораторно RW 4+(1:16), 4+4+(1:200), ИФА САТ+, IgM+, IgG+, в общем анализе крови Hb 86 г/л, СОЭ 63 мм/ч, Le 14,6 · 10⁹ /л. На основании клинико-лабораторных данных консилиумом врачей ребенку был выставлен диагноз «ранний врожденный сифилис с клиническими проявлениями (гепатоспленомегалия, сифилитический ринит, розеолезная сыпь)». Мать ребенка параллельно обследована: ИФА САТ+, IgM–, IgG+ (1:2560), RW 4+(1:16) 4+4+ (1:200). Объективно папулы на правой подошве, розеола туловища, паховый лимфаденит. Диагноз: Lues II recens. Получила стационарное лечение. Отец ребенка обследован: на ладонях и подошвах псориазиформные папулы, на головке полового члена папулезная сыпь, паховый лимфаденит слева. RW 4+ (1:16) 4+4+. Диагноз: Lues II recidiva. Во время проведения эпидрасследования выяснено, что мать встала на учет по беременности в сроке 8–10 недель в женскую консультацию по месту жительства в районном центре. При постановке на учет RW: отр, отр, отр. Во время беременности высыпаний на коже и слизистых не отмечалось. В 30 недель беременности RW: отр., отр., отр. На 34–35-й неделе беременности госпитализировалась в отделение патологии родильного дома ЦРБ по поводу гестоза легкой степени, RW: отр., отр., отр. Через месяц в 37–38 недель беременности поступила в Областной родильный дом г. Пензы для родоразрешения, где была обследована на сифилис методом ИФА: САТ – отр. Данный случай показывает, что женщина обследована в лабораториях разных городов разными методами исследования на сифилис (RW, ИФА), которые показывали отрицательные результаты на протяжении всей беременности, что исключает анергию и ошибки лабораторной диагностики.

Другой проблемой диагностики врожденного сифилиса является позднее появление и схожесть симптомов со многими заболеваниями различной этиологии. Данный факт иллюстрирует другой клинический случай [158]. В отделение венерологии поступил мальчик 1 года 8 месяцев с направительным диагнозом «вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек», который был выявлен как бытовой контакт матери. При клиническом осмотре состояние ребенка средней тяжести, кожные покровы бледные, он отказывается вставать на ноги, при попытке поставить на ножки поджимает их к животу, плачет, отмечается хромота на левую ногу. На ладонной поверхности кистей множество

папул размером до 0,5 см в диаметре, розового цвета, окруженных эпидермальным венчиком – воротничок Биетта (рис. 25 а). На подошвенной поверхности стоп обильные округлые папулы до 1 см в диаметре, розового цвета (рис. 25 б). В перианальной области множество папул «ветчинного» цвета, единичные папулы гипертрофированы (широкие кондиломы), некоторые элементы частично эрозированы. Повреждений в области половых органов и перианальной области (следы травмы, разрывы, кровоизлияния) не выявлено. Слизистая оболочка зева гиперемирована, на спинке языка, ближе к корню, множественные гипертрофированные папулы, покрытые белым налетом, 0,5–10 см в диаметре (широкие кондиломы) (рис. 25 в).



Рис. 25. Клинические проявления раннего врожденного сифилиса у ребенка 1 года 8 месяцев: а) папулезный сифилид ладоней; б) папулезный сифилид стоп; в) множественные широкие кондиломы на спинке языка, ближе к корню

Со слов матери, за 3 месяца до госпитализации ребенок стал жаловаться на боли в нижних конечностях, особенно ночью, отказывался передвигаться самостоятельно. Ребенок был осмотрен хирургом, проведено ультразвуковое исследование левого коленного сустава. Установлен диагноз «ушиб левого коленного сустава», проведено лечение, не давшее положительного эффекта. За 3 недели до госпитализации у мальчика появились высыпания на ладонях и подошвах, в связи с чем мама обратилась к педиатру, затем к дерматовенерологу, который назначил антигистаминные препараты и препараты кальция, однако на фоне проводимого лечения высыпания сохранялись. После появления высыпаний на коже ладоней и подошв у матери, обращения ее к дерматовенерологу и установления диагноза «вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек», ребенок был обследован как имевший бытовой контакт серологическими методами, в результате чего были выявлены

положительные результаты. При сборе анамнеза были получены следующие данные. Мальчик родился доношенным с весом 3400 г, ростом 52 см, находился на естественном вскармливании до 9 месяцев, рос и развивался в соответствии с возрастом. При рождении клинических проявлений врожденного сифилиса не было, серологическое обследование не проводилось. Мать состояла на учете во время беременности у акушера-гинеколога, проходила скрининг на сифилис на сроках 10 недель и 32 недели при помощи реакции микропреципитации (РМП) с получением отрицательных результатов, трепонемные тесты не исследовались. Во время беременности женщина была двухкратно пролечена антибиотиком из группы макролидов (джозамицин): в I триместре 14 дней по поводу обострения хронического пиелонефрита и во II триместре 14 дней по поводу хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта. На сроке 36 недель женщина отмечала высыпания в области гениталий, которые акушер-гинеколог расценил как проявления генитального герпеса, на сифилис исследований не проводилось. В родильном отделении были получены положительные результаты РМП и ИФА, но на момент получения результатов обследования пациентка уже была выписана из родильного отделения. Данные обследования не были переданы венерологу по месту жительства, специфического лечения женщина и ребенок не получили. Источник заболевания выявить не удалось, так как отец ребенка выехал в другую страну до рождения ребенка. Сожитель, с которым женщина проживает в настоящее время, здоров. Другие половые контакты женщина отрицает. Результаты серологического обследования ребенка при госпитализации: РМП + 1/128, ИФА IgM 4+, IgG 4+, РНГА 4+, РИФ 4+. Данные рентгенографии бедренных костей и голеней: очаги деструкции костной ткани (гуммы) в области дистальных метафизов бедренных костей, проксимальных метафизов большеберцовых костей (рис. 26 а).

На основании данных клинического обследования (гуммы длинных трубчатых костей, папулы ладоней, подошв, широкие кондиломы языка и перианальной области), положительных результатов серологических тестов у ребенка и у матери при родах, отсутствия лечения матери во время беременности ребенку был установлен диагноз «врожденный сифилис раннего детского возраста». Учитывая тяжесть костной патологии, врачебной комиссией было принято решение провести специфическую терапию двумя курсами цефтриаксона в дозе 50 мг/кг/сут.

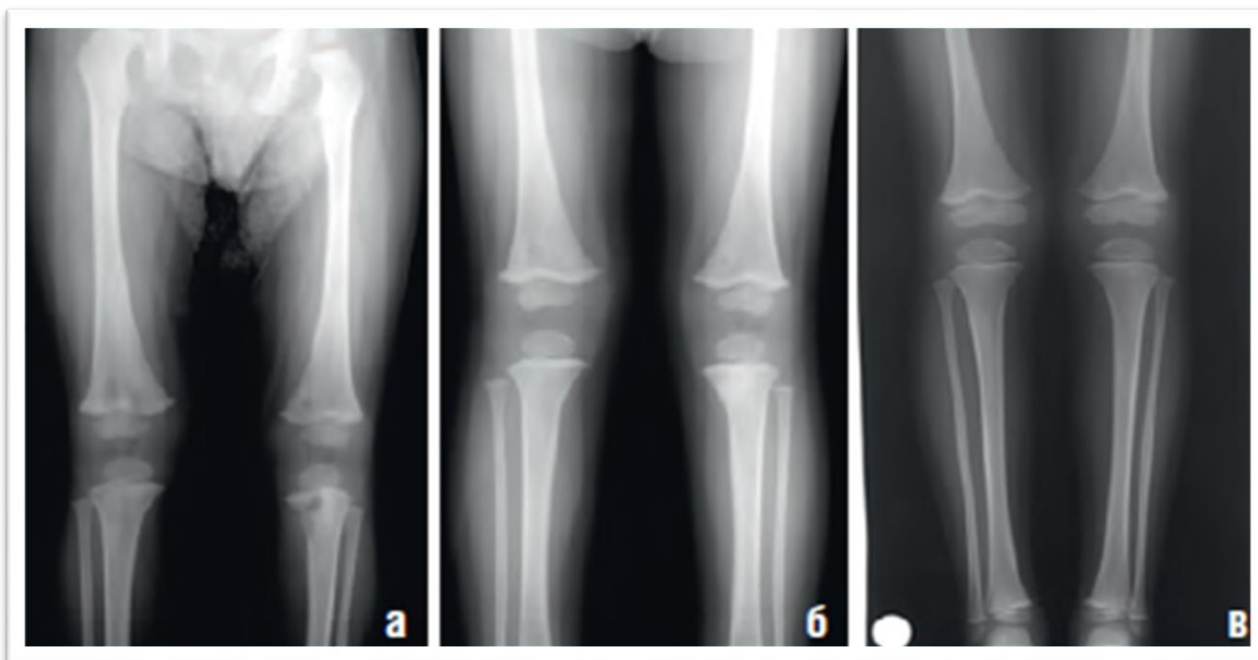


Рис. 26. Рентгенографическое исследование длинных трубчатых костей нижних конечностей у ребенка 1 года 8 месяцев с ранним врожденным сифилисом в динамике: а) до лечения, очаги деструкции костной ткани в области дистальных метафизов бедренных костей, проксимальных метафизов большеберцовых костей, серологические тесты: РМП 4+ титр 1/128, ИФА IgM 4+, IgG 4+, РПГА 4+; б) через полтора месяца, исход гуммозного специфического процесса проксимального метафиза левой большеберцовой кости, признаки специфического поражения скелета, серологические тесты: РМП 4+ титр 1/16, ИФА IgM 2+, IgG 4+, РПГА 4+; в) через 3 года, остаточные изменения после перенесенной инфекции, посттерапевтические изменения, серологические тесты: РМП -, ИФА IgG 3+, IgM-, РИФ 4+.

Первый курс проводился 28 дней. В первые сутки терапии отмечалась реакция обострения в виде повышения температуры тела до 38,4 °С с появлением единичной розеолезной сыпи на коже туловища. На фоне терапии розеола регрессировала на 2-е сутки, папулы в области языка – на 5-е сутки, ладоней и подошв – на 19-е сутки, перианальной области – на 14-е сутки. Хромота уменьшилась на 19-е сутки, исчезла на 27-е сутки. При выписке ребенок подвижен, жалоб на болезненность в области нижних конечностях не предъявляет. Через две недели был проведен второй курс в течение 10 дней. При поступлении состояние ребенка удовлетворительное, жалоб нет. Наблюдалась положительная динамика серологических показателей крови ребенка со снижением титров РМП в 8 раз, позитивности ИФА IgM – в 2 раза. Заключение рентгенографического исследования длинных трубчатых костей нижних конечностей через 6 недель: «Исход гуммозного спе-

цифического процесса проксимального метафиза левой большеберцовой кости. Признаки специфического поражения скелета. Положительная динамика от первичной рентгенограммы» (рис. 26 б, в). По данным клинико-лабораторного наблюдения полный регресс специфических изменений со стороны костной системы произошел через 6 месяцев (по данным рентгенографического исследования), негативация нетрепонемных тестов – через 2 года. Таким образом, врожденный сифилис все еще является проблемой для здравоохранения, сифилис может остаться незамеченным у беременных даже в развитых странах при активном дородовом наблюдении. Врачи должны быть бдительными и рассматривать возможность врожденного сифилиса у любого ребенка с клиническими проявлениями, укладывающимися в клинику сифилиса, несмотря на материнский серологический статус.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врожденные инфекции являются в настоящее время ведущей патологией детского возраста. В перинатальном периоде они приводят к высокому проценту летальности, развитию глубокой инвалидности, обусловленной врожденными пороками развития и хроническими заболеваниями [159]. Возрастание частоты инфицирования беременной женщины в современных условиях делают эту проблему актуальной. Иммунная перестройка в ее организме сопровождается своеобразием инфекционного процесса в период беременности. Это создает предпосылки более выраженной генерализации инфекции и поражения плода. Антенатальная гибель плода, исследование его и плаценты – достоверные источники информации для постановки диагноза и определения причины смерти. Представленные в данной работе клинические примеры иллюстрируют это положение, а также позволяют в ряде случаев выявить хроническую инфекцию матери. Применение разнообразных методов (молекулярно-биологического, серологического, гистологии, ИФ-микроскопии) дает достоверные результаты для постановки диагноза соответствующей инфекции, проведению лечения женщины и профилактике врожденных инфекций. Важно установить, что есть у новорожденного: моно- или микст-инфекция? Клинические проявления и параклинические показатели их имеют особенности. Для усовершенствования диагностики, лечения и профилактики врожденных инфекций проблеме взаимодействия микро- и макроорганизма на молекулярном уровне придается большое теоретическое значение. Определение только одной нуклеиновой кислоты возбудителя не позволяет верифицировать заболевание. Необходимо комплексное обследование несколькими методами. Выявление минимальных количеств возбудителя в тканях и жидкостях новорожденного также не может служить достоверным основанием для постановки диагноза соответствующей инфекции, тем более для назначения этиотропного лечения. Современные противовирусные, антимикробные препараты обладают цитотоксическим действием и назначение их должно быть строго обоснованным.

Особое значение имеют двойные и более микст-инфекции. Так, сочетание герпесвирусных и респираторных вирусных инфекций приводит к усилению воспаления и нарушению кровообращения прежде всего в плаценте. Это ухудшает прогноз для плода. Каждый возбудитель сочетанной инфекции нарушает, прежде всего, сосудистое русло ворсин последа, что приводит к затяжному течению инфекционного процесса, развитию склероза. Возникает угнетение антителообразования, нарушение синтеза гамма-иммунного интерферона и его проникновение к плоду через плацентарный барьер, так как он имеет большой молекулярный вес. При сочетанных инфекциях, особенно вызванных более чем двумя возбудителями, необходимы большие количества этого интерферона. Число инфекционных агентов влияет на выработку плацентарного интерферона, который способен стимулировать выработку антител у плода или, возможно, более интенсивное проникновение их к плоду. Мы посчитали целесообразным представить вышеизложенную информацию о механизме поражения плода после знакомства с теоретическим материалом и клиническим, прежде всего с выписками из медицинских карт, клиническими примерами для понимания роли инфекционных агентов при разных исходах врожденных инфекций. Это послужит закреплению представленного в учебном пособии материала. Необходимо отметить, что инфекционные поражения плаценты существенно влияют на течение беременности, родов, внутриутробное развитие и постнатальные заболевания ребенка. Они позволяют ретроспективно оценить инфицирование беременной и определение прогноза для ребенка.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько верных ответов.

1. ИНАПΠΑРАНТНАЯ ФОРМА ИНФЕКЦИИ ВОЗМОЖНА ПРИ

- 1) выделении возбудителя
- 2) обнаружении IgM к возбудителю
- 3) обнаружении низкоовидных IgG к возбудителю
- 4) обнаружении IgM и низкоовидных IgG к возбудителю

2. САМОПРОИЗВОЛЬНЫЙ ВЫКИДЫШ ПРОИСХОДИТ НА ЭТАПЕ

- 1) гаметопатии
- 2) бластопатии
- 3) эмбриопатии
- 4) фетопатии

3. ИНФИЦИРУЮТ ПЛОД ТОЛЬКО ТРАНСПЛАЦЕНТАРНО

- 1) ЦМВ и энтеровирусы
- 2) возбудители гепатита В и сифилиса
- 3) краснухи и токсоплазма
- 4) микоплазмы и ВПГ 2 типа

4. ВПР ЕСТЬ СЛЕДСТВИЕ

- 1) апоптоза поврежденных клеток
- 2) гипоксии плода
- 3) дисрегенерации соединительной ткани

5. ИСХОДЫ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

- 1) выкидыш
- 2) мертворождение
- 3) синдром внезапной смерти новорожденного
- 4) выкидыш, мертворождение, синдром внезапной смерти новорожденного

6. ДЕЙСТВИЕ ЭНТЕРОВИРУСОВ НА ПЛОД

- 1) прямое цитолитическое
- 2) тератогенное
- 3) мутагенное
- 4) прямое цитолитическое, тератогенное, мутагенное

7. ИСХОДЫ ВРОЖДЕННЫХ ИНФЕКЦИЙ

- 1) летальный
- 2) рецидивирующее течение
- 3) хронически стабильное течение (нарастание симптомов при интеркуррентных заболеваниях)
- 4) прогрессирующее течение (аутоиммунные изменения при длительной персистенции и развитии аутоагрессии)
- 5) выздоровление с резидуальными явлениями
- 6) летальный, рецидивирующее течение, хронически стабильное течение (нарастание симптомов при интеркуррентных заболеваниях), прогрессирующее течение (аутоиммунные изменения при длительной персистенции и развитии аутоагрессии), выздоровление с резидуальными явлениями

8. ПЕРВИЧНО ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ РАЗВИВАЕТСЯ ПРИ

- 1) цитомегаловирусной инфекции
- 2) токсоплазмозе
- 3) краснухе
- 4) вирусном гепатите В

9. ТЕЧЕНИЕ ОСТРОЕ И ХРОНИЧЕСКОЕ ИМЕЮТ ИНФЕКЦИИ

- 1) грипп
- 2) РСВ-инфекция
- 3) парагрипп
- 4) аденовирусная инфекция

10. ПОРАЖЕНИЕ ГЛАЗ ХАРАКТЕРНО ДЛЯ ИНФЕКЦИЙ

- 1) краснуха
- 2) РСВ- инфекция
- 3) парагрипп
- 4) токсоплазмоз

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача №1

Мальчик Ю., 1 месяц, находится в стационаре.

Из анамнеза известно, что ребенок от матери 24 лет. Беременность первая, протекала с токсикозом в первом триместре, в 24–26 недель гестации отмечалось повышение температуры без катаральных явлений, не лечилась. Роды на 37-й неделе, в головном предлежании. 1-й период – 8 часов, 2-й – 25 минут, безводный промежуток 9 часов, околоплодные воды светлые. Масса тела при рождении 2700 г, длина тела 48 см, окружность головы – 35 см, грудной клетки – 32 см. Выписан из родильного дома на 7-й день жизни.

Дома ребенок был вялым, сосал по 60–70 мл за одно кормление. Прибавка в массе на первый месяц составила 200 г. При посещении поликлиники выявлено увеличение размеров головы, и для обследования ребенок был госпитализирован.

При поступлении состояние тяжелое. Кожа бледно-розовая, сухая. Питание понижено, подкожно-жировой слой истончен. Голова гидроцефальной формы. Окружность головы – 40 см, грудной клетки – 34 см, сагиттальный шов открыт на 1 см, венечный – на 0,2 см, большой родничок 4х4 см, выполнен, малый родничок – 0,5х0,5 см. Выражен симптом Грефе, горизонтальный нистагм. Преобладает тонус разгибателей. Печень выступает из-под реберного края на 2,5 см, селезенка – на 1 см.

Исследование спинномозговой жидкости: прозрачность мутная, белок 1,6 г/л, цитоз 32 в 3 мкл: нейтрофилы 5 %, лимфоциты 95 %. РСК с токсоплазменным антигеном: у ребенка 1:64, у матери 1:192.

1. Перечислите имеющиеся синдромы. При каких заболеваниях они встречаются. Укажите ведущий синдром.
2. Оцените результаты дополнительных методов исследования.
3. Проведите дифференциальный диагноз.
4. Обоснуйте и сформулируйте клинический диагноз.
5. Осветите этиологию и патогенез данного заболевания.
6. Классификация основного заболевания и осложнений.
7. Какие существуют пути инфицирования плода и новорожденного? Каков путь передачи возбудителя в данном случае?
8. Какие изменения можно выявить при нейросонографии и чем они обусловлены?
9. Какие изменения могут быть выявлены окулистом при офтальмологическом исследовании?
10. Принципы лечения данного заболевания.
11. Составьте план индивидуального наблюдения на участке.
12. Каков календарь профилактических прививок у данного ребенка?

Задача № 2

Мальчик В., трех дней, находится в родильном доме.

Из анамнеза известно, что ребенок от матери 18 лет. Беременность вторая (первая закончилась медицинским абортом без осложнений), протекала с угрозой прерывания во втором и третьем триместрах. При обследовании во время беременности реакция Вассермана отрицательна. Роды первые на 36-й неделе гестации в головном предлежании: 1-й период – 3 часа, 2-й – 20 минут, безводный промежуток – 6 часов. Околоплодные воды мутные с неприятным запахом. Оценка по шкале Апгар 5/6 баллов. Масса тела при рождении 1900 г, длина тела 45 см, окружность головы – 29 см, грудной клетки – 26 см. В родильном зале проводилась санация верхних дыхательных путей, масочная ИВЛ.

Состояние при рождении тяжелое, поза "лягушки", мышечная гипотония, гипорефлексия. Подкожно-жировая клетчатка практически отсутствует. Тепло удерживает плохо. Кожные покровы бледные, сухие, на туловище, конечностях, ладонях на инфильтрированном основании имеются вялые пузыри диаметром до 1 см. Пальпируются множественные шейные, паховые лимфоузлы плотно-эластической консистенции диаметром до 1 см. В легких дыхание ослабленное, выслушиваются крепитирующие хрипы. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Живот мягкий, печень выступает из-под края реберной дуги на 3 см, селезенка – на 1 см, плотно-эластической консистенции. На 2-й день жизни появились признаки ринита.

Кровь матери: реакция Вассермана +++++.

Гемограмма на 3-и сутки: гемоглобин 152 г/л, эритроциты $4,3 \times 10^{12}/л$, ЦП 0,94, тромбоциты $220 \times 10^9/л$, лейкоциты $8,0 \times 10^9/л$, миелоциты 7 %, метамиелоциты 2 %, п/ядерные 8 %, с/ядерные 38 %, лимфоциты 29 %, моноциты 16 %, СОЭ 3 мм/час. Выражены анизоцитоз, пойкилоцитоз, полихроматофилия.

1. Перечислите имеющиеся синдромы. При каких заболеваниях они встречаются. Укажите ведущий синдром.
2. Оцените результаты дополнительных методов исследования.
3. Проведите дифференциальный диагноз.
4. Обоснуйте и сформулируйте клинический диагноз.
5. Каковы этиология и патогенез данного заболевания?
6. Классификация основного заболевания и осложнений.
7. Каков путь инфицирования в данном случае?
8. Оцените физическое развитие новорожденного.
9. Какие изменения могут быть выявлены при рентгенологическом исследовании трубчатых костей?
10. С какими заболеваниями следует проводить дифференциальный диагноз в данном случае?

11. Составьте план лечения.
12. Составьте план наблюдения данного ребенка на участке.
13. Как такому ребенку следует проводить профилактические прививки?

Задача № 3

Первородящая М. поступила в родильный дом с жалобами на регулярные схваткообразные боли внизу живота в течение последних двух часов. Анамнестические данные: не замужем, на учете в женской консультации не состояла, наличие соматической, гинекологической и инфекционной патологии отрицает. Беременность 4-я, предыдущие беременности окончились искусственными хирургическими абортами. По данным первого дня последней менструации срок беременности составляет 39 нед. Наружное акушерское обследование: Положение плода продольное, I позиция, вид передний, предлежит головка плода, прижата ко входу в малый таз. ВДМ: 40 см, ОЖ: 96 см. Схватки через 7 мин., по 25–30 с, средней силы. Влагалищное исследование: влагалище узкое, шейка матки центрирована, сглажена, до 3,0 см в диаметре. Плодный пузырь цел. Предлежит головка плода, прижата ко входу в малый таз. Мыс крестца недостижим. Экспресс-тест на ВИЧ-положительный.

1. Сформулируйте диагноз
2. Классификация основного заболевания и осложнений.
3. Определите тактику родоразрешения.
4. Какое дополнительное лабораторно-инструментальное исследование необходимо провести данному ребенку?
5. Назначьте лечение.
6. Возможна ли профилактика этого заболевания?

Задача № 4

Пациентка И. обратилась в родильный дом с жалобами на регулярные схваткообразные боли внизу живота в течение 4 часов. Анамнестические данные: на учете в женской консультации с 8 нед. беременности. В 20 недель беременности – герпетические высыпания в паравульварной области (лечение ацикловиром). Со слов пациентки данные элементы сыпи возникают 1–2 раза в год на протяжении последних трех лет. По данным первого дня последней менструации и I-го скринингового УЗИ срок беременности составляет 40 нед. Беременность – 2, роды – 2. Предыдущие роды срочные, без осложнений. Наружное акушерское обследование: Положение плода продольное, II позиция, вид передний, предлежит головка плода, прижата ко входу в малый таз. ВДМ: 40 см, ОЖ: 105 см. Схватки через 5–6 мин., по 30–35 с, хорошей силы. Влагалищное исследование: влагалище узкое, шейка матки центрирована, сглажена, до 4,0 см в диаметре. Плодный

пузырь цел. Предлежит головка плода, прижата ко входу в малый таз. Мыс крестца недостижим. Поверхность кожи аногенитальной области без особенностей.

- 1. Сформулируйте диагноз*
- 2. Определите тактику родоразрешения*
- 3. Каков прогноз аболевания?*
- 4. Какова тактика лечения данного больного?*
- 5. Возможна ли профилактика этого заболевания?*

Задача № 5

Пациентка М., 24 лет, обратилась в женскую консультацию для постановки на учет по беременности. Анамнестические данные: не замужем, наличие экстрагенитальной и гинекологической патологии отрицает. Начало половой жизни с 16 лет. Половых партнеров в течение жизни – 15. По данным первого дня последней менструации срок беременности составляет 10 нед. Беременность – 2, предыдущая беременность завершилась самопроизвольным выкидышем в 7 недель, без осложнений. – ИФА АТ к HbsAg – положительный

- 1. Сформулируйте диагноз*
- 2. Кто из смежных специалистов, помимо стандартного перечня, должен проконсультировать пациентку?*
- 3. Какие биохимические маркеры позволят судить о тяжести течения процесса?*
- 4. Какое дополнительное лабораторно-инструментальное исследование необходимо провести данному ребенку?*
- 5. Какой метод родоразрешения предпочтителен при данном заболевании?*
- 6. Какова тактика лечения данного больного?*

Задача № 6

Ребенок Н., 8 дней, находится в отделении патологии новорожденных. Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей с изменениями в анализах мочи (лейкоцитурия, умеренная протеинурия) в третьем триместре беременности. Лечение не проводилось. Роды срочные, безводный период 16 часов. Ребенок закричал после отсасывания слизи. Оценка по шкале Апгар 5/6 баллов. Масса тела при рождении 2850 г, длина тела 50 см, окружность головы 35 см, окружность грудной клетки 35 см. К груди не прикладывали, проводилась оксигенотерапия. С первых суток отмечались вялость, срыгивание околоплодными водами, сосал вяло, тремор конечностей, гипорефлексия, гипотония. На 6-й день жизни отмечался подъем температуры до 39 °С, возбуждение, судорожная готовность, сры-

гивание фонтаном, в связи с чем ребенок переведен в стационар. При поступлении состояние тяжелое, температура 39 °С, крик монотонный, гиперестезия кожных покровов, большой родничок 3 х 3 см, пульсирует. Повышение мышечного тонуса, положительный симптом подвешивания. Кожные покровы с сероватым оттенком, в легких дыхание жестковатое, хрипов нет, сердечные тоны учащены, живот умеренно вздут, печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см, селезенка у реберного края. Стул желтого цвета, с неперевааренными комочками и прожилками слизи. Исследование спинномозговой жидкости: белок – 0,66 г/л, реакция Панди - +++, цитоз – 600 в 3 мкл: нейтрофилы – 30 %, лимфоциты – 70 % Бактериологическое исследование ликвора: выделены листерии.

1. *О каком заболевании с большей вероятностью можно думать в данном случае? Охарактеризуйте возбудителя.*
2. *Укажите эпидемические и патогенетические особенности заболевания.*
3. *Оцените результаты исследования ликвора.*
4. *Какие изменения можно выявить при нейросонографическом исследовании?*
5. *Проведите дифференциальный диагноз.*
6. *Консультация каких специалистов необходима дополнительно.*
7. *Какова тактика лечения данного больного?*
8. *Возможна ли профилактика этого заболевания?*

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Номер вопроса	Верный ответ
1.	4
2.	2
3.	3
4.	3
5.	4
6.	4
7.	6
8.	4
9.	2, 4
10.	1, 4

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Володин Н.Н. Новые технологии в решении проблем перинатальной медицины // Педиатрия. – 2004. – № 3. – С. 56–60.
2. Неонатология : учебное пособие : в 2 т. / Н. П. Шабалов и др. – 7-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – Т. 1. – 720 с.
3. Инфекции в акушерстве и гинекологии / под ред О.В. Макарова, В.А. Алешкина, Т.Н. Савченко. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 464 с.
4. Ярославский В. К., Исаков В. А., Семенов А. Е. Клинико-иммунологические особенности атипично протекающей герпетической инфекции при невынашивании в первом триместре беременности // Вестник Рос. ассоциации акушеров-гинекологов. – 1996. – № 4. – С. 15–18.
5. Голубева М.В., Барычева Л.Ю., Погорелова Л.В., Кулакова Е.В. Врожденные инфекции: Учебное пособие. – Ставрополь, 2013. – 289 с.
6. Врожденные инфекции: клиника, диагностика, лечение, профилактика: учебное пособие для врачей. – СПб, 2010 – 72 с.
7. Врожденные инфекции: клиника, диагностика, лечение, профилактика: учебное пособие для врачей. Издание 2-е, исправленное и дополненное / под ред. Ю.В. Лобзина. – Спб., 2013. – 102 с.
8. Безнощенко Г.Б. Внутриутробные инфекции (Вопросы диагностики и врачебной тактики). – М.: Мед.книга, Н.Новгород: БГМА, 2003. – 87 с.
9. Буданов П.В., Стрижаков А.Н. Этиология, патогенез, диагностика и лечение внутриутробной инфекции. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. № 32. Т. 9. – С. 61–71.
10. Федоренко Т.П., Гелашвили Е.П. Особенности внутриутробной инфекции у новорожденных. // Достижения, перспективы диагностики, лечения и профилактики инфекционной и соматической патологии: сборник научных тезисов «Фундаментальные науки и практики»: Материалы третьей Международной телеконференции «Проблемы современной медицины, биологии и экологии». – Томск, 2010. – 1 (4): С. 67–69.
11. Заплатников А.Л., Коровина Н.А., Корнева М.Ю., Чебуркин А.В. Внутриутробные инфекции: диагностика, лечение, профилактика / А.Л. Заплатников // Медицина неотложных состояний. – 2013. № 1 (48). – С. 25–33.
12. Иванова Г.П. Врожденные инфекции. Избранные лекции по инфекционной и паразитарной патологии детского возраста. – Санкт-Петербург. 2013; 463.
13. Терещенко И.П. Патогенетическая роль внутриутробных инфекций в формировании и клиническом проявлении врожденных пороков развития и хромосомной патологии. Дисс. канд. –Томск, 2007. – 121 с.
14. Методические указания МУ 3.1.1.2363-08 "Эпидемиологический надзор и профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции" (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 25 мая 2008 г.)
15. Chiou C.C., Liu W.T., Chen S.J. et al. Coxsackievirus B1 infection in infants less than 2 months of age // Am. J. Perinatol. – 1998. – 15. – P.155–159.

16. Jankovic B., Pasic S., Kanjuh B. et al. Severe neonatal echovirus 17 infection during a nursery outbreak // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1999. – Vol. 18. P. 393–394.
17. Servant-Delmas A. Advances in human B19 erythrovirus biology / Servant-Delmas A., Lefrère J.-J., Morinet F., Pillet S., // *J. Virol.* – 2010. – Vol. 84, № 19 – P. 9658–9665.
18. Bendig J.W., Ossuetta I. Vertical transmission of human echovirus 11 at the time of Bornholm disease in late pregnancy // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2005. – № 24. (1). – P. 88–89.
19. Dagan R., Hall C.B., Powell K.R., Menegus M.A. Epidemiology and laboratory diagnosis of infection with viral and bacterial pathogens in infants hospitalized for suspected sepsis // *J. Pediatr.* – 1989. 115. – P. 351–356.
20. Демина А. В., Маркович Н. А., Нетесов С. В. Энтеровирусы. Часть 1: история открытия, таксономия, строение генома, эпидемиология // *Сибирский научный медицинский журнал.* – 2008. – №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/enterovirusy-chast-1-istoriya-otkrytiya-taksonomiya-stroenie-genoma-epidemiologiya> (дата обращения: 09.01.2024).
21. Yoon J.W., Austin M., Onodera T., Notkins A.L. Isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic ketoacidosis // *New Engl. J. Med.* 1979. 300. 1173–1179.
22. Yoon J.W., London W.T., Curfman B.L. et al. Coxsackie virus B4 produces transient diabetes in nonhuman primates // *Diabetes.* 1986. 35. 712–716.
23. Maus M.V., Posencheg M.A., Geddes K. et al. Detection of echovirus 18 in human breast milk // *J. Clin. Microbiol.* 2008. 46. (3). 1137–40.
24. Lonnrot M., Korpela K., Knip M. et al. Enterovirus infection as a risk factor for p-cell autoimmunity in a prospectively observed birth cohort. The Finnish Diabetes Prediction and Prevention Study // *Diabetes.* 2000. 49. 1314–1318.
25. Лозовская Л.С., Осипов С.М. и др. Значение вертикальной передачи энтеровирусов группы Коксаки в этиологии врожденных иммунодефицитных состояний // *Вопр. вирусол.* – 1997. (2). – С. 175–178.
26. Злобин В.И. Энтеровирусные инфекции // *Инфекционные болезни.* – М., 1999. – С. 302–307.
27. Гейдарова Н.Ф. Оценка влияния энтеровирусной инфекции на состояние новорожденных // *Фундаментальные исследования.* – 2014. – № 4–1. – С. 72–75; URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=33669> (дата обращения: 09.01.2024).
28. Roivainen M., Knip M., Hyoty H. et al. Several different enterovirus serotypes can be associated with prediabetic autoimmune episodes and onset of overt IDDM. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group // *J. Med. Virol.* 1998. 56. 74–78.
29. Глинских Н.П., Пацук Н.Б. Перинатальные вирусные инфекции (этиопатогенез, диагностика, лечение и профилактика). – Екатеринбург: ЕНИЖИ; АМБ, 2001. – 128 с.
30. Кицак В.Я. Вирусные инфекции беременных: патология плода и новорожденных – Кольцово, 2004. – 70 с.

31. Chapman N.M., Kim K.S. Persistent coxsackievirus infection: enterovirus persistence in chronic myocarditis and dilated cardiomyopathy// *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2008. 323. 275–292.
32. Гриноу, А., Осборн, Дж., Сазерленд, Ш. (Ред.). Врожденные перинатальные и неонатальные инфекции. Пер. с англ. – М.: Медицина, 2000. – 288 с.
33. Дегтярев Д.Н., Заплатников А.Л., Рюмина И.М. Врожденные и перинатальные инфекции. Неонатология: Национальное руководство. Под ред. Н.Н. Володина. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – С. 566–597.
34. Богданова А.В., Самодова О.В., Кригер Е.А., Лобанов А.В. Энтеровирусная инфекция у новорожденного // *Детские инфекции.* – 2015. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/enterovirusnaya-infektsiya-u-novorozhdenного> (дата обращения: 17.11.2023).
35. Woodruff J.F. Viral myocarditis. A review // *Am. J. Pathol.* 1980. 101. 425–484.
36. Солдаткин П. К. Энтеровирусные инфекции/ П.К. Солдаткин, А.В. Гаврилов, Т.А. Долгих. – Благовещенск: Амурская гос. мед. академия, 2020. – 75 с.
37. Демина А. В., Маркович Н. А., Нетесов С. В. Энтеровирусы. Часть 2. Энтеровирусные инфекции: многообразие клинических проявлений // *Сибирский научный медицинский журнал.* 2009. №6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/enterovirusy-chast-2-enterovirusnye-infektsii-mnogoobrazie-klinicheskikh-proyavleniy> (дата обращения: 09.01.2024).
38. Schultheiss H.P., Kuhl U. Overview on chronic viral cardiomyopathy/chronic myocarditis // *Ernst Schering Res Found Workshop.* 2006. 55. 3–18.
39. Wagner D.K., Marti G.E., Jaffe E.S. et al. Lymphocyte analysis in a patient with X-linked agammaglobulinemia and isolated growth hormone deficiency after development of echovirus dermatomyositis and meningoencephalitis // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1989. 89. 143–148.
40. Wilfert C.M., Buckley R.H., Mohanakumar T. et al. Persistent and fatal central-nervous-system ECHOvirus infections in patients with agammaglobulinemia // *New Engl. J. Med.* 1977. 296. 1485–1489.
41. Амвросьева Т.В., Поклонская Н.В., Зуева В.Л., Богущ З. Ф., Дедюля К. Л., Лукашев А.Н. Энтеровирусные инфекции в Республике Беларусь // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* – 2014. №5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/enterovirusnye-infektsii-v-respublike-belarus> (дата обращения: 31.03.2024).
42. Mellouli F, Arrouji Z, Debre M, Bejaoui M. Guérison d'une méningo-encéphalite à Echovirus 27 par immunoglobulines intraventriculaires au cours d'une agammaglobulinémie. *Arch Pediatr.* 2003 Февраль; 10 (2): 130–3. doi: 10.1016/s0929-693x(03)00309-9. PMID: 12829354.
43. Овсянников Д.Ю., Пушко Л.В., и др. Трудности диагностики энтеровирусной инфекции у ребенка грудного возраста и клинико-морфологические сопоставления // *Детские инфекции.* 2014. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trudnosti-diagnostiki-enterovirusnoy-infektsii-u-rebenka-grudnogo-vozrasta-i-kliniko-morfologicheskie-sopostavleniya> (дата обращения: 09.01.2024).

44. Pallansch M.A., Roos R.P. Enteroviruses: polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses, and newer enteroviruses // *Fields' Virology*. 4th Ed. Eds. D.N. Knipe, P.M. Howley. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. Chapter 24. 723–775.
45. Pino-Ramirez R.M., Pertierra-Cortada A., Iriondo-Sanz M., et al. Neonatal echovirus 30 infection associated with severe hepatitis in twin neonates // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2008. 27. (1). 88.
46. Демина А. В., Маркович Н. А., Нетесов С. В. Энтеровирусы. Часть 3. Лабораторная диагностика, лечение, иммунопрофилактика и профилактические мероприятия в очаге (обзорная статья) // *Сибирский научный медицинский журнал*. 2011. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/enterovirusy-chast-3-laboratornaya-diagnostika-lechenie-immunoprofilaktika-i-profilakticheskie-meropriyatiya-v-ochage-obzornaya> (дата обращения: 09.01.2024).
47. Вопросы общей вирусологии : учебное пособие / под ред. проф. О.И. Киселева, И.Н. Жилинской. – СПб.: DJVU, 2007. – 374 с.
48. Клинические рекомендации (Проект) по диагностике, лечению и профилактике врожденной инфекции, вызванной парвовирусом B19, <https://raspm.ru/files/parovirus.pdf>.
49. Lindenburg I.T. Long-term neurodevelopmental and cardiovascular outcome after intrauterine transfusions for fetal anaemia: a review / Lindenburg I.T., van Klink J.M., Smits-Wintjens V.E., van Kamp I.L., Oepkes D., Lopriore E. // *Prenat Diagn.* – 2013. – Vol. 33. – № 9. – P. 815–822.
50. Nicolay N. Clinical and epidemiological aspects of parvovirus B19 infections in Ireland, January 1996–June 2008 / Nicolay N., Cotter S. // *Euro Surveill.* – 2009. – Vol. 14. – P. 1–5.
51. Crane J. Parvovirus B 19 infection in pregnancy / Crane J., Mundle W., Boucoiran I.; Maternal Fetal Medicine Committee, Gagnon R., Bujold E., Basso M. et al // *J Obstet Gynaecol Can.* –2014. –Vol. 36. – № 12. – P. 1107–16.
52. Elnifro E. Seroprevalence of parvovirus B19 among pregnant women in Tripoli, Libya / Elnifro E., Nisha A.K., Almabsoot M., Daeki A., Mujber N., Muscat J. // *J. Infect. Dev. Ctries.* – 2009. – Vol. 3. – P. 218–220.
53. Lassen J. Parvovirus B19 infection in pregnancy and subsequent morbidity and mortality in offspring / Lassen J., Bager P., Wohlfahrt J., Böttiger B., Melbye M. // *Int. J. Epidemiol.* – 2013. – Vol. 42. – № 4. – P. 1070–1076).
54. Дудина К.Р. Парвовирусная 19 инфекция и ее клинические проявления / Дудина К.Р., Знойко О.О., Ющук Н.Д. // *Тер. архив.* – 2007. – Т. 79, № 11. – С. 75–78.
55. Цвиркун О.В. Клинико-эпидемиологические особенности вспышки инфекционной эритемы / Цвиркун О.В., Москалева Т.Н., Герасимова А.Г., Тихонова Н.Т., Чава О.О., и соавт. // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* –2005. – № 2. – С. 21–25.
56. Курцер М.А. Неиммунная водянка плода: диагностика и тактика / Курцер М.А., Гнетецкая В.А., Мальмберг О.Л., Белковская М.Э., Лукаш Е.Н. и соавт. // *Акушерство и гинекология.* – 2009. – № 2. – С. 37–40.

57. Васильев В.В. Парвовирусная (B19V) инфекция у беременных и детей раннего возраста / Васильев В.В., Мурина Е.А., Сидоренко С.В., Мукомолова А.Л. и соавт. // Журнал инфектологии. – 2011. – Т. 3, № 4. – С. 26–33.
58. Матвеев В.А. Клинико-лабораторная характеристика B19 парвовирусной инфекции / Матвеев В.А., Прощаева Н.В., Самойлович Е.О., Ермолович М.А. // Инфекционные болезни. – 2008. – Т. 6, № 3. – С. 33–37.
59. Филатова Е.В. Определение маркеров парвовируса B 19 в крови доноров / Филатова Е.В., Зубкова Н.В., Новикова Н.А., Голицина Л.Н., Кузнецов К.В. // Журн. Микробиологии. – 2010. – № 5. – С. 67–70.
60. Simms R.A. Management and outcome of pregnancies with parvovirus B19 infection over seven years in a tertiary fetal medicine unit / Simms R.A., Liebling R.E., Patel R.R., Denbow M.L., Abdel-Fattah S.A., et al. // Fetal Diagn. Ther. – 2009. – Vol. 25. – P. 373–378.
61. Stelma F.F. Occupational risk of human cytomegalovirus and parvovirus B19 infection in female day care personnel in the Netherlands; a study based on seroprevalence / Stelma F.F., Smismans A., Goossens V.J., Bruggeman C.A., Hoebe C.J. // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 28. – P. 393–397.
62. Вахитова Л. Ф., Казакова Ф. М., Абдульмянова Г. Ф., Ишкина Ф. А. Клинический случай врожденной парвовирусной инфекции у новорожденного ребенка. // Практическая медицина. – 2019. – Том 17, № 8. – С. 125–128. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-8-125-128
63. ВИЧ-инфекция и СПИД: Национальное руководство / под ред. акад. В.В. Покровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 608 с.
64. Воронин Е.Е., Афонина Л.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Садовникова В.Н. Раннее выявление ВИЧ-инфекции у детей. Методические рекомендации. – 2018. М: МЗ РФ. – 11 с.
65. Санитарные правила СП 3.1.5.2826-10 “Профилактика ВИЧ-инфекции”, утвержденные 11 января 2011 года, с изменениями №1 от 21 июля 2016 года.
66. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Соколова Е.В., Буравцова Е.В. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень №43. – М: 2018. – 55 с.
67. Ладная Н.Н., Покровский В.В., Дементьева Л.А., Соколова Е.В., Козырина Н.В., Нарсия Р.С. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2018 г. // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. – 2019 – С. 3–12.
68. Латышева И.Б., Воронин Е.Е. ВИЧ-инфекция у детей в Российской Федерации : сборник материалов научно-практической конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья детей с ВИЧ-инфекцией» в рамках реализации программы "Десятилетие детства в России" Санкт-Петербург, 14–15 мая 2018 года. / ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ в рамках реализации программы «Десятилетие детства в России». Материалы конференции СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2018. – 260 с.
69. ВИЧ-инфекция и СПИД: Национальное руководство/ под ред. акад. В.В.Покровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 608 с.

70. Воронин Е.Е., Афонина Л.Ю., Фомин Ю.А. Антитретовирусная терапия у детей: учебное пособие для врачей/ под ред. акад. Ю.В.Лобзина. – М.: ООО «Бионика Медиа». – 2014. – 31 с.

71. ВИЧ-инфекция у детей. МКБ 10: B20/B21/B22/B23/B24/R75/Z21/Z20.6 Возрастная группа: дети Разработчик клинических рекомендаций: Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. – Москва, 2020. – 112 с. – Текст : электронный / Рубрикатор клинических рекомендаций МЗ РФ : [сайт]. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/459_ (дата обращения: 13.06.2024).

72. Карев В.Е., Скрипченко Н.В., Вахнина А.В. Случай летального исхода у ребенка с ВИЧ-инфекцией и пневмоцистной пневмонией // Журнал Инфектологии. – Том 5, № 2. – 2013. – С. 103–108.

73. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей/ под ред. В.А. Исакова. – СПб: СпецЛит. – 2013. – 2-е изд.перераб. и доп. – 670 с. ISBN 978-5-299-00454-0.

74. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса. Организации-разработчики: ФГБУ НИИДИ ФМБА России, общественная организация «Евроазиатское общество по инфекционным болезням», общественная организация «Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области» 2015 г. https://dep_pediatr.pnzgu.ru/files/dep_pediatr.pnzgu.ru/fkr_po_vedeniyu_detej_s_virusom_prostogo_gerpesa_priobr_pdf.

75. Samies N.L., James S.H. Prevention and treatment of neonatal herpes simplex virus infection. *Antiviral Res.* 2020 Apr; 176:104721. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104721.

76. Клинические рекомендации [проект] по диагностике, лечению и профилактике врожденной инфекции, вызванной вирусами простого герпеса. <http://www.raspm.ru/files/herpes.pdf> [Clinical practice guidelines [draft] for the diagnosis, treatment and prevention of congenital herpes simplex virus infection.<http://www.raspm.ru/files/herpes.pdf> (In Russ.)]

77. Fernandes N.D., Arya K., Ward R. Congenital Herpes Simplex. 2021 Jul 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. PMID: 29939674.

78. Исаков Д.В., Исаков В.А. Простой и опоясывающий герпес (клиника, лечение и профилактика): руководство для врачей / под ред. В.А. Исакова. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2021. – 539 с.

79. Шишкин М. К., Исаков В. А., Ермоленко Д. К. [и др.]. Герпесвирусные инфекции // Избранные вопросы терапии инфекционных больных : руководство для врачей / под ред. Ю. В. Лобзина. – СПб. : Фолиант, 2005. – С. 636–664.

80. Кольцова И.В., Домонова Э.А., Сильвейстрова О.Ю., Кистенева Л.Б. Ветряная оспа и беременность: риски для матери и плода. Пути решения проблемы. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2021; 66(3): 87–93.

81. МР 3.1.0224-20. 3.1. Профилактика инфекционных болезней. Эпидемиологический надзор за инфекцией, вызываемой вирусом Varicella Zoster. Методические рекомендации" (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 14.12.2020).

82. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным ветряной оспой. Организации-разработчики: ГБОУ ВПО СПбГПМУ МЗ РФ, ФГБУ НИИДИ ФМБА РОССИИ, Общественная организация «Евроазиатское общество по инфекционным болезням», Общественная организация «Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области» (АВИСПО). – Санкт-Петербург. – 62 с.

83. Gershon A.A., Breuer J., Cohen J.I. Varicella zoster virus infection. Nat Rev Dis Primers 2015; 1: 15016. DOI: 10.1038/nrdp.2015.16/.

84. Национальный календарь профилактических прививок «Приказ Министерства здравоохранения РФ от 6 декабря 2021 г. N 1122н» – <https://kdp121.mos.ru/nacionalnyj-kalendar-profilakticheskix-privivok/>

85. Тимченко В.Н., Каплина Т.А., Баннова С.Л., и др. Врожденная ветряная оспа: клинический случай у ребенка в возрасте шести дней // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 1. – С. 100–105.

86. Александрова Е. П., Шахгильдян В.И. Анализ заболеваемости цитомегаловирусной инфекцией в Российской Федерации за период 2008–2018 гг // Инфекционные болезни в современном мире: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика : Сборник трудов XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием / под ред. В.И. Покровского. – М.: “ММА,” 2020. – Р. 9–10.

87. Шахгильдян В.И. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: актуальные вопросы, возможные ответы // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Vol. 8, № 4. – Р. 61–72.

88. Кимирилова О.Г., Харченко Г.А., Кимирилов А.А. Цитомегаловирусная инфекция – актуальная проблема педиатрии. // Лечение и профилактика. – 2015. – № 4 (16). – С. 81–84.

89. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным цитомегаловирусной инфекцией. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/260_2.

90. Mussi-Pinhata M.M. et al. Seroconversion for Cytomegalovirus Infection during Pregnancy and Fetal Infection in a Highly Seropositive Population: “the BraCHS Study” // J. Infect. Dis. 2018. Vol. 218, № 8. P. 1200–1204.

91. Bartlett A.W. et al. Hearing and neurodevelopmental outcomes for children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: A systematic review // Rev. Med. Virol. 2017. Vol. 27, № 5. P. 1–10.

92. Заплатников А.Л., Шахгильдян В.И., Подзолкова Н.М., Ефимов М.С., Шипулина О.Ю., Карасева Л.Н., Подкопаев В.Н., Домонова Э.А., Дементьев А.А., Чабайдзе Ж.Л. Возможно ли предупредить последствия врожденной цитомегаловирусной инфекции? (взгляд акушера-гинеколога, инфекциониста и неонатолога) // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2018. – Т. 2. № 10. – С. 45–50.

93. Персистирующие герпес-вирусные инфекции у детей / Под ред. Л.Б. Кистеневой, В.С. Сухорукова, А.Д. Царегородцева. — Москва : ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2021. — 280 с.

94. Шахгильдян В.И., Александрова Е.П., Козырина Н.В., Шипулина О.Ю., Додонова Э.А., Шахгильдян Н.В. Цитомегаловирусная инфекция у беременных и новорожденных: эпидемиологический анализ, новые подходы к диагностике и лечению // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. —2020. —Vol. 8, № 2. — Р. 80–94.

95. Урогенитальные заболевания, вызванные *Mycoplasma genitalium* A63.8 : клинические рекомендации / Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». Российское общество акушеров-гинекологов. — Москва, 2021. — 34 с. — Текст : электронный / Рубрикатор клинических рекомендаций МЗ РФ : [сайт]. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/194_ (дата обращения: 13.06.2024).

96. Takeshi, S. *Mycoplasma pneumonia* infection / S. Takeshi // Basics. Journal of General and Family Medicine. 2017. N 18 (3). P. 118–125.

97. Pereyre, S. *Mycoplasma pneumoniae* : current knowledge on macrolide resistance and treatment / S. Pereyre, J. Goret, C. Bebear // Front Microbiol. 2016. Vol. 974, N 7.

98. Харламова Ф.С., Шамшева О.В., Воробьева Д.А., Романова Ю.В., Вальтц Н.Л., Денисова А.В. Микоплазменная инфекция у детей: современная диагностика и терапия. // Детские инфекции. — 2016;15(3). — С. 50–57.

99. Хламидийная инфекция : А56, А74 : клинические рекомендации / Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». Российское общество акушеров-гинекологов. — Москва, 2021. — 34 с. — Текст : электронный / Рубрикатор клинических рекомендаций МЗ РФ : [сайт]. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/194_ (дата обращения: 13.06.2024).

100. Kohlhoff C.A., Hammerschlag M.R. Treatment of chlamydial infections: 2014 update (review). Expert Opin. Pharmacother. (2015)16 (2): 205–212.

101. Постановление Главного государственного врача РФ «Об утверждении Программы «Профилактика кори и краснухи в период верификации их элиминации в Российской Федерации (2013-2015 гг.)» и плана ее реализации». Зарегистрировано в Минюсте РФ 30 августа 2013 г. № 29831.

102. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания Медицинской помощи детям больным краснухой — 2015. — <http://niidi.ru/dotAsset/ba8dd601-7b01-40b6-806c-21bf63436a55.pdf>.

103. Синдром врожденной краснухи. Стандарты эпиднадзора за управляемыми инфекциями (последнее обновление 4 сентября 2018). Стандарты эпиднадзора за управляемыми инфекциями. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/vpd_surveillance/vpd-surveillance-standards-publication/03-who-surveillancevaccinepreventable-03-crs-russian-r1.pdf?sfvrsn=7d83d274_8&download=true

104. Учайкин В. Ф. Инфекционная гепатология: руководство для врачей / В.Ф. Учайкин, Т.В. Чередниченко, А.В. Смирнов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 608 с.
105. Басараба Н. Врождённый гепатит: современные подходы к диагностике и пути профилактики // Перинатол. и педиатр. – 2009. – №4. – С. 79–83.
106. Каганов Б.С. Детская гепатология. – М.: Династия, 2009. – 575 с.
107. Ranger-Rogez S., Alain S., Denis F. Hepatitis viruses: mother to child transmission // Pathol. Biol. (Paris). – 2002. – Vol. 50, N 9. – P. 568–575.
108. Орехов К.В. Внутриутробные инфекции. – М.: Медпрактика-М, 2002. – 252 с.
109. Дегтярёва А.В., Мухина Ю.Г., Дегтярёв Д.Н. Синдром холестаза у новорождённых детей. Пособие для врачей. – М.: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, Российский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 2011. – 36 с.
110. Цинзерлинг В.А., Васильева Г.Г., Индикова М.Г., Попов С.Д. О взаимодействии цитомегаловирусной инфекции и иммунодефицитов // Арх. патол. – 1990. – №7. – С. 16–20.
111. Чешик С.Г., Вартанян Р.В., Кистенёва Л.Б. и др. Внутриутробная цитомегаловирусная инфекция. Методические рекомендации (№12). – М.: Комитет здравоохранения правительства Москвы, 2001. – 32 с.
112. Герок В., Блюм Х.Е. Заболевания печени и желчевыделительной системы. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 199 с.
113. Benador N, Mannhardt W, Schranz D. et al. Three cases of neonatal herpes simplex virus infection presenting as fulminant hepatitis // Eur. J. Pediatr. – 1990. – Vol. 149, N 8. – P. 555–559.
114. Herrero-Romero M. Hepatitis due to herpes group viruses // Enferm. Infect. Microbiol. Clin. – 2006. – Vol. 24, N 6. – P. 392–397.
115. Kaufman B, Gandhi S.A., Louie E. et al. Herpes simplex virus hepatitis: case report and review // Clin. Infect. Dis. – 1997. – Vol. 24, N 3. – P. 334–338.
116. Pilorget H, Estoup C, Mariette J.B., Fourmaintraux A. Neonatal herpes simplex hepatitis with favorable outcome after treatment with acyclovir // Arch. Pediatr. – 1994. – Vol. 1, N 9. – P. 822–825.
117. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита / под ред. А.А. Шептулина. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. – 432 с.
118. Simon M.W., McCracken G.H. Neonatal cytomegalovirus infection // J. Ky. Med. Assoc. – 1986. – Vol. 84. – P. 345–350.
119. Mannhardt W, Schumacher R. Progressive calcifications of lung and liver in neonatal herpes simplex virus infection // Pediatr. Radiol. – 1991. – Vol. 21, N 3. – P. 236–237.
120. Шамшева О.В. Парентеральные вирусные гепатиты у детей: учебное пособие [для студентов медицинских вузов]. – Москва: РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 2021. – 82 с.
121. Чередниченко Т.В., Московская И.А. Вирусные гепатиты у детей первого года жизни // Детские инфекции. – 2003. – Vol. 3. – P. 11–14.

122. Горячева, Л.Г., Грешнякова, В.А., Рогозина, Н.В., Иванова В.В. Перинатальный вирусный гепатит С и возможности его лечения. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. № 3. –С. 4–8.

123. Горячева Л.Г. Неонатальные гепатиты: прогноз течения и тактика ведения. Методическое пособие // Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей. СПб: Тактик-Студио, 2013. – С. 531–548.

124. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection Elsevier Enhanced Reader [Electronic resource]. URL: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S016882781730185X?token=996B34855DDD70609EE7ADCF455D71735A969FF633F937EFF23051F7A4C119D59EE8800F7057DC95F9265AE3DF0D13FC&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210617135011>,

125. Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Hepatol 2013; 59: 814–29, 707, 718.

126. Голубева М. В., Барычева Л. Ю., Погорелова Л. В. Врожденные гепатиты В и С у детей // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2009. – №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vrozhdennyye-gepatity-v-i-s-u-detey> (дата обращения: 26.02.2024).

127. Turkova A, Volynets GV, Crichton S, Skvortsova TA, Panfilova VN, Rogozina NV, Khavkin AI, Tumanova EL, Indolfi G, Thorne C. J Viral Hepat. 2019 Jul;26(7):881–892. doi:10.1111/jvh.13093. Epub 2019 Apr 7. PMID: 30803105

128. Современные аспекты диагностики, лечения и прогноза течения гепатитов у детей раннего возраста [Текст] : Монография / Р. А. Ушакова, О. П. Ковтун, Я. Б. Бейкин; ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. – Екатеринбург : Изд-во УГМУ, 2018. – 220 с.

129. Chronic hepatitis C in children in the Russian Federation: a multicenter study. Journal of Hepatology. 2017; V66 (1), 316 – 317.

130. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2014;59(6):765– 73.

131. Грешнякова В.А., Горячева Л.Г., Скрипченко Н.В. Вирусный гепатит С с перинатальным путем инфицирования: эпидемиология и особенности клинического течения. // Педиатрия. – 2019; 98 (2) – С. 203–208.

132. Turkova A, Volynets GV, Crichton S, Skvortsova TA, Panfilova VN, Rogozina NV, Khavkin AI, Tumanova EL, Indolfi G, Thorne C. J Viral Hepat. 2019 Jul;26(7):881–892. doi:10.1111/jvh.13093. Epub 2019 Apr 7. PMID: 30803105.

133. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. Clin Infect Dis. 2005;41(1):45–51. Doi: 10.1086/430601.

134. Cacoub P., Gragnani L., Comarmond C., Zignego A.L. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. Dig Liver Dis. 2014;46(5): 165–73. doi: 10.1016/j.dld. 2014.10.005.

135. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 477–87.
136. WHO. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. [<https://www.who.int/publications/i/item/global-hepatitis-report-2017>].
137. WHO. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy // Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy. 2020. № July. 1–58 p.
138. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection // *J. Hepatol.* 2017. Vol. 67. P. 370–398.
139. Terrault N.A. et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance // *Hepatology*, 2018. Vol. 67, № 4. P. 1560–1599.
140. Sokal E.M. et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: Consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition // *J. Hepatol. European Association for the Study of the Liver*, 2013. Vol. 59, № 4. P. 814–829.
141. Медицинская микробиология (частный курс) \ под ред. Е.П. Красноженова, М.Р. Карповой, Ю.Н. Одинцова. – Томск, 2010. – 387 с.
142. Врожденный токсоплазмоз [Текст] / Яросл. мед. ин-т ; [Редколлегия: проф. М. М. Попов (отв. ред.) и др.]. – Ярославль : [б. и.], 1962 [вып. дан. 1963]. – 119 с. : ил.; 22 см.
143. Санитарные правила и нормы СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней" (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 г. N4).
144. Paquet C. Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment / Paquet C., Yudin M.H. / *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. –2013. Jan 35; 1:78–79.
145. Иванова М.А., Лосева О.К., Малыгина Н.С., Поршина О.В. и др. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации за период с 2000 по 2008 г.: основные тенденции // *Клин. дерматол. и венерол.* – 2009. № 6. – С. 26–30.
146. Дмитриев А.В., Ткаченко Т.Г., Федина Н. В., Шатская Е. Е. Ранний врожденный сифилис: эпидемиологическая характеристика и клинические варианты // *Неонатология: Новости. Мнения. Обучение.* – 2016. №2 (12). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ranniy-vrozhdennyiy-sifilis-epidemiologicheskaya-harakteristika-i-klinicheskie-varianty> (дата обращения: 29.03.2024).
147. Инфекции, передаваемые половым путем / под ред. В.А. Аковбяна, В.И. Прохоренкова, Е.В. Соколовского. – М., Медиасфера, 2007. – С. 324–337.
148. Janier M., Hegyi V., Dupin N. et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol. Venereol*, 2014; 28 (12): 1581–1593.
149. Ballard R., Hook E.W. III. Syphilis. In: Unemo M., Ballard R., Ison C., Lewis D., Ndowa F., Peeling R., eds. *Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus*. World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland, 2013: 107–129.

150. Красносельских Т.В., Соколовский Е.В. Современные стандарты диагностики сифилиса: сравнение российских и зарубежных клинических рекомендаций (сообщ. I). // Вестник дерматологии и венерологии – 2015; 2: 11–22.
151. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015; MMWR Recomm Rep 2015; 64 (No. RR-3): 1–138.
152. Clement M.E., Okeke N.L., Hicks C.B. Treatment of syphilis: a systematic review. JAMA, 2014; 312 (18); 1905–1917.
153. Ghanem K.G., Workowski K.A. Management of adult syphilis. Clin Infect Dis, 2011; 53 Suppl 3: S110–S128.
154. Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Ю. С. Бутова, Ю. К. Скрипкина, О. Л. Иванова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 372 с.
155. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем: рук. для практикующих врачей /под общ. ред. А.А. Кубановой, В.И. Кисиной. – М.: Литтера, 2005. – 882 с.
156. Дмитриев Г.А., Доля О.В., Василенко Т.И. Сифилис: феномен, эволюция, новации. – М.: Издательство БИНОМ, 2010. – 256 с., илл.
157. Рясенцева С.В., Николашина О.Е., Рыбалкин С.Б., Коган З.А., Орлов Е. В. К вопросу о врожденном сифилисе // Известия вузов. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2009. – №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/k-voprosu-o-vrozhdennom-sifilise> (дата обращения: 29.03.2024).
158. Сурганова В.И., Полякова Н.В., Левчик Н.К., Зильберберг Н.В., Сырнева Т.А. К проблеме диагностики раннего врожденного сифилиса: анализ клинического случая // ЛВ. – 2021. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/k-probleme-diagnostiki-rannego-vrozhdennogo-sifilisa-analiz-klinicheskogo-sluchaya> (дата обращения: 29.03.2024).
159. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. (Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений). Практическое руководство. – СПб.: Элби СПб, 2002. – 352 с.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Инфекционные болезни у детей : учебник для студентов / под ред. В. Н. Тимченко. – 4-е изд., испр. и доп. – СПб : СпецЛит, 2012. – 623 с. – ISBN 9785299004939. – Текст : электронный // ЭБС «BookUp» : [сайт]. – URL:<https://www.books-up.ru/book/infekcionnye-bolezni-u-detej-4440398/>(дата обращения: 26.12.2022). – Режим доступа: по подписке.
2. Учайкин, В. Ф. Инфекционные болезни у детей : учебник / В. Ф. Учайкин, О. В. Шамшева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 800 с. – ISBN 978-5-9704-3165-8. – Текст: электронный // ЭБС «Консультант студента» : [сайт]. – URL:<http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970431658.html> (дата обращения: 12.12.2022). – Режим доступа: по подписке.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса. Организации-разработчики: ФГБУ НИИДИ ФМБА России, общественная организация «евроазиатское общество по инфекционным болезням», общественная организация «ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области» (АВИСПО) 2018, 2021 г.
2. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным цитомегаловирусной инфекцией. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/260_2 – клинические рекомендации с сайта «Рубрикатор клинических рекомендаций» 2023.
3. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным ветряной оспой. Организации-разработчики: ГБОУ ВПО СПбГПМУ МЗ РФ, ФГБУ НИИДИ ФМБА РФ, Общественная организация «Евроазиатское общество по инфекционным болезням», Общественная организация «Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области» (АВИСПО). – Санкт-Петербург. – 62 с.
4. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания Медицинской помощи детям больным краснухой – 2015. – <http://niidi.ru/dotAsset/ba8dd601-7b01-40b6-806c-21bf63436a55.pdf>.
5. Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у детей», 2022 г. Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции).
6. Клинические рекомендации «Хламидийная инфекция» – 2021–
https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/194_1
7. Синдром врожденной краснухи. Стандарты эпиднадзора за управляемыми инфекциями (последнее обновление 5 сентября 2018). Стандарты эпиднадзора за управляемыми инфекциями.

Учебное издание

Авторы:

Юлия Александровна Ермолаева
Светлана Владимировна Самарина
Елена Викторовна Саган
Татьяна Владимировна Згерская
Юлия Геннадьевна Самойлова

ВРОЖДЕННЫЕ ИНФЕКЦИИ

Учебное пособие

Редактор Е.М. Харитонова
Технический редактор И.Г. Забоенкова
Обложка Е.М. Харитонова

Издательство СибГМУ
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107
тел. +7 (3822) 901–101, доб. 1760
E-mail: izdatelstvo@ssmu.ru

Подписано в печать 10.06.2024 г.
Формат 60x84 $\frac{1}{16}$. Бумага офсетная. Печать цифровая.
Гарнитура «Times». Усл. печ. л. 12,8. Авт. л. 9,43
Тираж 100 экз. Заказ № 27
Отпечатано в Издательстве СибГМУ
634050, Томск, ул. Московский тракт, 2
E-mail: lab.poligrafii@ssmu.ru