

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский  
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России)

**В.В. Шкарин, Л.Ю. Послова, О.В. Ковалишена,  
А.В. Сергеева, Н.Е. Сениягина**

# **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВНУТРИУТРОБНЫХ И ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ НОВОРОЖДЕННЫХ**

*Учебное пособие*

Нижний Новгород  
2019

УДК 618.3-022-053.1-036.22(075)

ББК 51.9я73

Э-71

**Э-71 Эпидемиология внутриутробных и внутрибольничных инфекций новорожденных:** учебное пособие / В.В. Шкарин, Л.Ю. Послова, О.В. Ковалишена, А.В. Сергеева, Н.Е. Сеньгина. – Н. Новгород: Изд-во «Ремедиум Приволжье», 2019. – 124 с.

ISBN 978-5-906125-71-2

Издание предназначено для профессиональной подготовки аспирантов, обучающихся по направлению подготовки 32.06.01 Медико-профилактическое дело направленность Эпидемиология.

Утверждено ЦМС ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России  
(протокол № 7 от 22.04.2019 г.).

Рецензенты:

**Ю.Г. Пискарев** – д.м.н., доцент кафедры военной гигиены и эпидемиологии ФГКОУ ВПО «Институт ФСБ России (г. Нижний Новгород)»;

**Р.С. Рахманов** – профессор, д.м.н. кафедры гигиены ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

В учебном пособии систематизирован теоретический и практический материал о современном уровне знаний в области эпидемиологии и профилактики внутриутробной инфекции. Подробно изложена этиологическая структура возбудителей внутриутробных и внутрибольничных инфекций новорожденных. Даны основные группы факторов риска возникновения внутриутробной инфекции. Описана клиническая картина и осложнения. Представлены особенности диагностики внутриутробной инфекции. Указаны критерии дифференцирования внутриутробных и внутрибольничных инфекций среди новорожденных детей.

ISBN 978-5-906125-71-2



© Шкарин В.В., Послова Л.Ю., Ковалишена О.В.,  
Сергеева А.В., Сеньгина Н.Е., 2019

© Издательство «Ремедиум Приволжье», 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                                                                |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Словарь определений.....                                                                                                                                       | 5   |
| Введение.....                                                                                                                                                  | 7   |
| 1. Современное состояние проблемы ВУИ.....                                                                                                                     | 9   |
| 1.1. Терминология.....                                                                                                                                         | 9   |
| 1.2. Эпидемиологические данные о частоте возникновения ВУИ.....                                                                                                | 11  |
| 2. Этиология.....                                                                                                                                              | 13  |
| 3. Эпидемиологические особенности ВУИ.....                                                                                                                     | 18  |
| 4. Клинические особенности ВУИ.....                                                                                                                            | 27  |
| 5. Возможности и сложности диагностики ВУИ.....                                                                                                                | 35  |
| 5.1. Актуальность проблемы диагностики ВУИ.....                                                                                                                | 35  |
| 5.2. Общие принципы диагностики ВУИ.....                                                                                                                       | 37  |
| 5.3. Характеристика методов диагностики ВУИ.....                                                                                                               | 38  |
| 5.4. Современная лабораторная диагностика ВУИ в практическом<br>здравоохранении. Критерии диагностики ВУИ.....                                                 | 43  |
| 5.5. Применение метода ПЦР для диагностики ВУИ.....                                                                                                            | 48  |
| 5.6. Применение серологического метода для диагностики ВУИ.....                                                                                                | 53  |
| 5.7. Дополнительные методы диагностики ВУИ.....                                                                                                                | 75  |
| 5.8. Проблема дифференциальной диагностики внутриутробного<br>и постнатального инфицирования. Дифференциальная диагностика<br>пневмоний.....                   | 78  |
| 5.9. Критерии дифференцирования внутриутробных<br>и внутрибольничных инфекций бактериальной этиологии<br>среди новорожденных детей.....                        | 87  |
| 6. Организация системы эпидемиологического надзора за ВУИ<br>в детской МО.....                                                                                 | 90  |
| 6.1. Эпидемиологический надзор за гнойно-воспалительными<br>заболеваниями среди новорожденных.....                                                             | 91  |
| 6.2. Стандартные определения случаев гнойно-септических<br>инфекций новорожденных.....                                                                         | 96  |
| 7. Профилактика ВУИ.....                                                                                                                                       | 99  |
| Список рекомендуемой литературы.....                                                                                                                           | 101 |
| Тестовые задания.....                                                                                                                                          | 103 |
| Ответы к тестовым заданиям.....                                                                                                                                | 106 |
| Ситуационные задачи.....                                                                                                                                       | 107 |
| Ответы к ситуационным задачам.....                                                                                                                             | 107 |
| Приложение 1. Характеристика некоторых нозологических форм ВУИ.....                                                                                            | 108 |
| Приложение 2. Краткая клинико-эпидемиологическая характеристика<br>внутриутробных инфекций в зависимости от этиологии.....                                     | 111 |
| Приложение 3. Диагностические значения и характеристика показателей<br>антител против антигенов возбудителей некоторых ВУИ (метод ИФА).....                    | 119 |
| Приложение 4. Интерпретация результатов лабораторного обследования<br>матери и ребенка.....                                                                    | 122 |
| Приложение 5. Допустимая степень обсемененности вагинального<br>отделяемого различными видами микроорганизмов здоровых женщин<br>репродуктивного возраста..... | 123 |

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – антиген  
Анти-ЦМВ – специфические антицитомегаловирусные антитела  
ВУИ – внутриутробные инфекции  
ВПГ – вирус простого герпеса  
ВПР – врожденные пороки развития  
ИФА – иммуноферментный анализ  
МО – медицинская организация  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция  
ЦНС – центральная нервная система  
IgG – иммуноглобулины класса G  
IgM – иммуноглобулины класса M  
IgA – иммуноглобулины класса A  
ИЦХ – иммуноцитохимический анализ  
ИСМП – инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи  
ХЛИА – иммунохемилюминисцентный анализ  
БКМ – быстрый культуральный метод  
СКВ – системная красная волчанка  
ПИТ – палата интенсивной терапии  
КИЛИ – комиссия по изучению летальных исходов  
ДВС – синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания  
ИМВП – инфекции мочевыводящих путей  
СДР – синдром дыхательных расстройств  
РДС – респираторный дистресс-синдром  
ЗВУР – задержка внутриутробного развития

## СЛОВАРЬ ОПРЕДЕЛЕНИЙ

*Внутриутробное инфицирование* – свидетельствует только о факте инфекционного заражения плода в период внутриутробного развития или во время родов (отсутствуют признаки и клинические проявления инфекционной болезни). («Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей» / под ред. Н.Н. Володина, 2002).

*Внутриутробные инфекции* – инфекционные заболевания, при которых инфицирование плода произошло в ante- или интранатальный период; которые сопровождаются клиническими проявлениями, это динамический процесс, развивающийся в макроорганизме в результате внедрения в него микроорганизма. («Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей» / под ред. Н.Н. Володина, 2002).

«*TORCH-синдром*» (термин предложен А.Namias в 1971 г.) – включает первые буквы латинских названий наиболее часто верифицируемых врожденных инфекций: Т (*Toxoplasmosis*), R-краснуху (*Rubella*), С-цитомегалию (*Cytomegalia*), Н-герпес (*Herpes*) и О-другие инфекции (*Other*), которые также могут передаваться вертикально и приводят к развитию внутриутробных инфекционно-воспалительных процессов (сифилис, листериоз, вирусные гепатиты, хламидиоз, ВИЧ-инфекция, микоплазмоз и др.).

*Перинатальный период* – начинается с 22 полных недель беременности (154 дня) и завершается на 7-й полный день после родов; разделяют на три периода (антенатальный, интранатальный и ранний неонатальный).

*Аntenатальный период* – начинается с момента образования зиготы и заканчивается началом родов; разделяют на эмбриональный, ранний фетальный и поздний фетальный периоды.

*Интранатальный период* – исчисляют от начала родовой деятельности до рождения ребенка.

*Неонатальный период* – начинается от момента рождения и заканчивается через 28 полных дней после рождения; выделяют ранний неонатальный период (с момента рождения до 6 дней 23 ч и 59 мин жизни) и поздний неонатальный период (7 дней – 27 дней 23 ч 59 мин).

*Постнатальный период* – период онтогенетического развития индивидуума с момента рождения до конца жизни (до момента смерти).

*Авидность* – характеризует скорость и прочность связывания специфических антител с соответствующими антигенами; является косвенным признаком функциональной активности антител.

*Иммунологическая толерантность* (ИТ) – невозможность для организма вырабатывать иммунный ответ на строго определенный антиген при сохранении иммунологической реактивности к другим антигенам.

*Гестационный возраст* – продолжительность срока беременности, которую высчитывают от первого дня последней нормальной менструации и выражают в полных днях или полных неделях.

*Доношенным* считают ребенка, родившегося при сроке беременности 38–42 недели (большинство доношенных имеет массу тела более 2500 г и длину тела более 46 см, однако у 10% новорожденных отмечают как более низкие, так и более высокие показатели массы и длины тела).

*Недоношенным* считают ребенка, родившегося до окончания 37-й недели беременности (70–80% недоношенных детей имеют массу тела менее 2500 г и длину тела менее 45 см; 20–30% – массу и рост, характерные для доношенных новорожденных; независимо от массы тела недоношенные дети обычно морфофункционально незрелы).

*Переношенным* считают ребенка, родившегося при сроке беременности 42 недели и более.

*Категории новорожденных по массе тела при рождении:* ребенок с низкой массой тела (ребенок любого срока гестации, имеющий при рождении массу тела менее 2500 г); ребенок с очень низкой массой тела (ребенок любого срока гестации, имеющий при рождении массу тела менее 1500 г); ребенок с экстремально низкой массой тела (ребенок любого срока гестации, имеющий при рождении массу тела менее 1000 г).

## ВВЕДЕНИЕ

Медико-социальная проблема внутриутробных инфекций (ВУИ) – одна из актуальных и сложных в современной неонатологии, педиатрии, акушерстве и инфектологии, поскольку ВУИ являются одной из ведущих причин мертворождаемости, неонатальной заболеваемости, инвалидности и летальности среди детей.

Значимость проблемы ВУИ обусловлена также огромным спектром патогенов и высокой частотой инфицирования населения, возможностью длительной персистенции возбудителей в организме. ВУИ протекают с поражением жизненно важных органов и нередко являются причиной всего спектра антенатальной патологии: мертворождений, невынашивания беременности, преждевременных родов, хронической гипоксии, задержки внутриутробного развития, врожденных пороков, оказывают влияние на дальнейшее развитие детей после родов, приводя к глубокой инвалидности, обусловленной врожденными пороками развития и хроническими заболеваниями, перинатальной и младенческой смертности. Актуальность проблемы ВУИ обусловлена не только существенными пери- и постнатальными потерями, но и тем, что у детей, перенесших тяжелые формы врожденной инфекции, очень часто развиваются серьезные нарушения здоровья – отдаленные последствия в виде психо-неврологических, нейросенсорных и соматических нарушений, нередко приводящие к снижению качества жизни в целом, наиболее неблагоприятными из которых являются грубая задержка нервно-психического развития, детский церебральный паралич, эпилепсия.

Сложности диагностики ВУИ, клинико-этиологическое разнообразие этих инфекций, особенности эпидемического процесса, особые подходы к эпидемиологическому надзору требуют более углубленного рассмотрения этой проблемы при изучении различных медицинских дисциплин и их разделов, в частности, эпидемиологии и раздела «госпитальная эпидемиология», в медицинском вузе и в рамках дополнительного и непрерывного профессионального образования.

Риск возникновения внутриутробной патологии во многом определяется широким, повсеместным распространением и высоким уровнем инфицированности взрослого населения вирусами, простейшими и бактериями. Так 40–95–100% населения в различных регионах мира инфицировано ЦМВ, в 90% случаев инфекция у взрослых протекает субклинически в латентной форме. У детей первых 5 лет жизни серологические маркеры ЦМВИ, перенесенной как внутриутробно, так и постнатально, выявляются у 40–60%. Инфицировано ВПГ 60–97% населения, у 50% из них отмечают рецидивирующее течение заболевания. Герпесвирусы способны пожизненно персистировать в организме хозяина и пантропны. Высокая инфицированность населения паразитом *Toxoplasma gondii* – от 10–37% в возрасте 10–20 лет до 60–90% к 50–60-летнему возрасту. Распространенность субклинических вариантов токсоплазмоза, выявляемых

только серологически, в популяции разных стран значительно варьирует: во Франции – 50–73%, в Европе – 30%, в США – 20–67%, в Африке и Южной Америке – инфицированность населения достигает 90%, в России – 5–50%. Инфицирование и паразитизм у детей и взрослых, включая беременных женщин, в большинстве случаев бессимптомны, и только у 10% инфицированных людей отмечается малосимптомная картина заболевания. Показатели инфицированности микоплазмами, по данным разных авторов, варьируют от 10 до 50%, уреаплазмами – от 11 до 80%. Микоплазмы и уреаплазмы широко распространены в виде здорового микоплазмонительства. Как моноинфекция микоплазмоз встречается лишь в 12–18% случаев, в ассоциации с хламидиями в 25–30%, а с другими патогенными микробами 87–90%. Частота выявления уреаплазм у женщин репродуктивного возраста достигает 30–46%, а при наличии хронического воспалительного процесса в различных отделах половой системы – 70%. Очень часто (до 75–80% случаев) отмечается совместное выявление уреаплазм, микоплазм и анаэробной микрофлоры. Распространенность хламидийной инфекцией среди женщин составляет от 5–20% до 30–60–80%, которая в 70–90% случаев протекает бессимптомно в виде хронических персистирующих форм. Хламидии выявляются у 30–40% женщин с хроническими воспалительными заболеваниями и у 57% женщин, страдающих бесплодием. В США ежегодно регистрируется более 4,5 млн случаев урогенитального хламидиоза, в Европе – 3 млн. Более 90% взрослой популяции человека серопозитивно в ВЭБ. По данным авторов, инфицированность ВЭБ женщин фертильного возраста составляет 88,1%, а в возрастной категории старше 30 лет 100%.

В многочисленных исследованиях показано, что вирусные и другие инфекции среди беременных женщин имеют широкое распространение. В разных странах уровень серопозитивности среди беременных женщин в зависимости от разных факторов составляет к ЦМВ – от 43 до 92–100%. Частота обнаружения ЦМВ в генитальном тракте беременных, по данным разных авторов составляет 7,4–9,7%. В Европе 10–40% беременных серопозитивны к ВПГ-2, от 10% в Англии, 31% в России. В США частота ВПГ-2-инфекции во время беременности составляет 2,4–20 на 1000 беременностей, а ВПГ-1 – 1,8. Клинические проявления генитального герпеса наблюдаются только у 5–10% инфицированных, в остальных случаях он протекает субклинически или бессимптомно. В настоящее время во всех странах отмечается рост герпетической инфекции, передаваемой половым путем. Большинство детей с неонатальным герпесом рождаются от матерей с недиагностированной герпетической инфекцией во время беременности. Инфицированы урогенитальными микоплазмами 15–40% беременных. Каждая третья беременная имеет субклинически текущую активную ВЭБ-инфекцию. Бессимптомная реактивация хронической ВЭБ-инфекции отмечается у 55% серопозитивных женщин в разные сроки беременности. В 28% случаях наступает прерывание беременности, а в 22% –

внутриутробное инфицирование новорожденных. Распространенность хламидийной инфекции среди беременных женщин составляет от 10 до 30–40% с бессимптомным течением у 70% женщин. Среди беременных серологическая распространенность токсоплазмоза различна: в Чехии инфицированы 21,6%, в Словении – 37%, в Польше – 59%, в Швейцарии – 4,6%, в Испании – 43%, в России – 20–40%, при этом 1% женщин впервые заразились токсоплазмозом в период текущей беременности. Во время беременности инфицируется токсоплазмами до 1% женщин. У 90–95% заразившихся беременных токсоплазмоз протекает малосимптомно и часто не обнаруживается, при этом в 30–40% случаев происходит трансплацентарная передача.

## 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ВУИ

### 1.1. Терминология

**Внутриутробные инфекции (ВУИ)** – группа инфекционно-воспалительных заболеваний плода и новорожденного, вызванных различными возбудителями, но характеризующихся общими эпидемиологическими закономерностями и нередко имеющими сходные клинические проявления.

В РФ принята определенная терминология, используемая при инфекциях внутриутробного периода, имеющая принципиальное значение для диагностики и лечения:

1) Под **внутриутробным инфицированием** следует понимать предполагаемый факт внутриутробного проникновения к плоду микроорганизмов, при котором не выявляется признаков инфекционной болезни плода.

Данный термин не должен использоваться в качестве диагноза; он только позволяет подчеркнуть потенциальный риск реализации инфекционно-воспалительного процесса у ребенка.

2) Под **внутриутробной инфекцией** следует понимать установленный факт внутриутробного проникновения к плоду микроорганизмов, при котором в организме плода и/или новорожденного произошли характерные для инфекционной болезни патофизиологические изменения, выявляемые пренатально или вскоре после рождения.

Частота заражения плода составляет от 5 до 60%. Частота клинической манифестации внутриутробной инфекции у новорожденного зависит от: свойств микроорганизма (вид и вирулентность возбудителя), массивности инфицирования, сроков беременности, состояния защитного потенциала макроорганизма, путей и сроков передачи от матери к плоду; и составляет в среднем около 10% от всех случаев внутриутробного инфицирования. Эти же факторы определяют течение инфекционного процесса в виде нескольких вариантов:

- инфекционная болезнь в виде – манифестной, субклинической или бессимптомной (инаппарантной) формы;
- носительство;
- быстрая элиминация инфекционного агента без развития патологических проявлений.

По мнению российских ученых, к врожденным инфекционно-воспалительным заболеваниям целесообразно относить заболевания, манифестирующие в течение первых 3 суток жизни.

3) **Врожденная инфекция** – инфекционная болезнь, при которой инфицирование плода и клиническая манифестация болезни произошло внутриутробно (антенатально) – к моменту рождения ребенка имеются клинические признаки инфекции.

Зарубежные специалисты используют термины «конгенитальная (врожденная) инфекция» и «**перинатальная инфекция**» (perinatal infection), рассматриваемые как инфекции микробными/вирусными агентами, возникшие соответственно в ante- или интранатальном периоде.

Учитывая низкую специфичность клинических проявлений ВУИ, в англоязычной литературе для обозначения ВУИ неустановленной этиологии, манифестирующих с первого дня жизни, используется термин «**TORCH-синдром**».

В соответствии с МКБ-10 врожденные инфекции представлены в классе XVI «Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде»:

1. P23 – Врожденная пневмония – в зависимости от этиологии:

- P23.0 Вирусная врожденная пневмония
- P23.1 Врожденная пневмония, вызванная хламидиями
- P23.2 Врожденная пневмония, вызванная стафилококком
- P23.3 Врожденная пневмония, вызванная стрептококком группы В
- P23.4 Врожденная пневмония, вызванная кишечной палочкой (*Escherihia coli*)
- P23.5 Врожденная пневмония, вызванная *Pseudomonas*
- P23.6 Врожденная пневмония, вызванная другими бактериальными агентами
- P23.8 Врожденная пневмония, вызванная другими возбудителями
- P23.9 Врожденная пневмония неуточненная
- A50 Пневмония, связанная с ранним врожденным сифилисом

2. P35-P39 – «Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода»

1) По этиологическому принципу:

- P35 Врожденные вирусные болезни
- P35.0 Синдром врожденной краснухи
- P35.1 Врожденная цитомегаловирусная инфекция
- P35.2 Врожденная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса (*Herpes simplex*)
- P35.3 Врожденный вирусный гепатит

- P35.8 Другие врожденные вирусные инфекции
- P36 Бактериальный сепсис новорожденного, врожденная септицемия
- P37 Другие врожденные инфекционные и паразитарные болезни
- P37.0 Врожденный туберкулез
- P37.1 Врожденный токсоплазмоз
- P37.2 Неонатальный (диссеминированный) листериоз
- P37.3 Врожденная малярия, вызванная *Plasmodium falciparum*
- P37.4 Другая врожденная малярия
- P37.8 Другие уточненные врожденные инфекционные и паразитарные болезни
- P39 Другие инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода
- P39.2 Внутриамниотическая инфекция плода, не классифицированная в других рубриках
- P39.8 Другая уточненная инфекция, специфичная для перинатального периода
- 2) Неуточненного генеза
- P35.9 Врожденная вирусная болезнь неуточненная
- P36.9 Бактериальный сепсис новорожденного неуточненный
- P37.9 Врожденная инфекционная или паразитарная болезнь неуточненная
- P39.9 Инфекция, специфичная для перинатального периода, неуточненная

## **1.2. Эпидемиологические данные о частоте возникновения ВУИ**

В настоящее время отсутствуют достоверные данные о частоте ВУИ, так как диагностика ВУИ связана с определенными трудностями и тотального скрининга на ВУИ нет ни в одной стране мира. Большая часть инфекционных болезней беременных, приводящих к внутриутробному инфицированию, протекает в субклинической форме или бессимптомно, что значительно затрудняет диагностику ВУИ. В 50% случаев инфекционная патология среди новорожденных скрывается за такими диагнозами, как внутриутробная гипоксия, анте- или интранатальная асфиксия, пневмопатия, сепсис, родовая травма, пороки развития и др. Установлено, что в период новорожденности диагностируется только 15–20% врожденной патологии. Большая часть врожденной патологии выявляется только на первом году жизни или в более позднем возрасте.

По литературным данным, частота ВУИ варьирует от 2,0–6,0% до 21–37–58%, основная часть авторов указывает 10%. При этом в публикациях даются показатели без учета различий между внутриутробными инфекциями

и внутриутробным инфицированием. В последние годы отмечается рост заболеваемости ВУИ среди новорожденных детей. По данным исследователей, в структуре детской смертности ВУИ составляют 11–28–37–45% и более, находясь на 3 месте после ОРЗ и ВПР. В структуре антенатальной

смертности вследствие внутриутробной инфекции 27,2% приходится на вирусную инфекцию, 26,3% на смешанную и 17,5% на бактериальную.

ЦМВИ является одной из наиболее частых врожденных инфекций и встречается у 0,2–2,5–3% и до 10% новорожденных детей. В Европе частота врожденной ЦМВИ составляет 3–5 на 1000 родов. Данные о частоте неонатального герпеса существенно колеблются: от 1,65 до 50 случаев на 100000 новорожденных, по другим данным – от 1:500 – 1:5000 до 1:60000 живорожденных; в Англии – 1 случай на 40 тысяч родов, тяжелых форм – 1 случай на 200 тысяч живорожденных; в США – 1 случай на 2500–10000 живорожденных. Смертность от неонатального герпеса достигает 50–70%, здоровыми остаются только 15% детей, остальные страдают тяжелыми неврологическими заболеваниями. Перинатальная ВЭБИ достигает 17,4%. Частота врожденного токсоплазмоза составляет от 1 до 10 на 1000 рождений. Заболеваемость хламидийной инфекцией новорожденных колеблется от 0,5 до 7% живорожденных детей. Частота внутриутробной микоплазменной инфекции колеблется от 3 до 59%. Заболеваемость новорожденных в результате внутриутробного инфицирования уреаплазмой составляет от 5,3 до 32,6%.

В соответствии с официальными данными по РФ в 2015 г. зарегистрировано 3663 случая ГСИ новорожденных. Отмечено, что в многолетней динамике увеличивается соотношение внутрибольничных ГСИ новорожденных и внутриутробных инфекций новорожденных, в целом по стране в 2015 г. оно составило 1:8,3, что выше аналогичного показателя 2014 г. – 1:7,1 (2013 г. – 1:6,9). При этом в разрезе субъектов РФ отмечается значительный разброс значений этого соотношения. Территориями, на которых этот показатель значительно превышает среднероссийский, являются Краснодарский край – 1:233, г. Москва – 1:51, Республика Мордовия - 1:33, Ставропольский край - 1:41, Чувашская Республика – 1:40, Красноярский край – 1:26, Смоленская – 1:99, Волгоградская – 1:77, Тамбовская – 1:66, Белгородская – 1:53, Кировская – 1:39, Новосибирская – 1:26, Амурская – 1:24, Астраханская – 1:22, Саратовская – 1:21, Курская – 1:17 области, Ханты-Мансийский автономный округ-Югра – 1:20. В Магаданской области и г.Севастополе при отсутствии ГСИ новорожденных регистрируются только внутриутробные инфекции.

## 2. ЭТИОЛОГИЯ

Этиология ВУИ постоянно расширяется за счет получения новых знаний, внедрения новых технологий, методов и тест-систем в здравоохранение. Количество возбудителей инфекционных заболеваний, способных к вертикальной передаче, практически не ограничено. В настоящее время известно более 100 микроорганизмов, способных вызывать ВУИ. Этиологическая структура ВУИ представлена широким спектром микроорганизмов: вирусы, бактерии, грибы, простейшие и их ассоциации. Последние десятилетия характеризовались сменой патогенов, появлением новых возбудителей, усилением агрессии ранее известных условно-патогенных микроорганизмов; увеличением частоты смешанных вирусно-вирусных и вирусно-бактериальных инфекций.

Наиболее частыми возбудителями ВУИ являются: цитомегаловирус – *Cytomegalovirus hominis* (CMV), вирус простого герпеса 1 и 2 типов (*HSV-1, 2*), токсоплазмы (*Toxoplasma gondii*), хламидии (*Chlamydia trachomatis*), представители семейства *Mycoplasmataceae* (*Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*). Возбудителями ВУИ так же могут быть энтеровирусы, вирусы гриппа и парагриппа, аденовирусы, вирус папилломы человека, вирусы гепатитов В и С (*HBV и HCV*), ВИЧ (*HIV*), вирус краснухи (*Rubella virus*), вирус Эпштейн-Барр (*Epstein-Barr virus – EBV*), парвовирус В19 (*Parvovirus – PV B19*), вирус варицелла-зостер (*Varicella zoster virus*), ротавирус (*Rotavirus*); возбудители сифилиса (*Treponema pallidum*), гонореи (*Neisseria gonorrhoeae*), листериоза (*Listeria monocytogenes*); грибы (*Candida spp.*); стрептококки групп А и В (*GBS*), золотистый стафилококк, условно-патогенные микроорганизмы (грамотрицательные аэробные и анаэробные бактерии) и другие инфекционные агенты, а также сочетание микроорганизмов.

По данным литературы, этиология ВУИ различается в зависимости от периода, в котором произошло инфицирование. Для антенатального инфицирования наиболее значима роль патогенов вирусной этиологии (*CMV, HSV, Enterovirus B19, Hepatitis B virus, HIV, Rubella*), микробных агентов (*Treponema pallidum*) и паразитов (*Toxoplasma gondii*). Интранатальную трансмиссию осуществляют, как правило, бактериальные агенты (*Strept pyogenes, Strept agalactiae, Enterococcus, Escherichia coli, Neisseria gonorrhoeae, Listeria monocytogenes, Chlamydia trachomatis*), возможна также роль патогенов вирусной (*CMV, HSV type 2, Hepatitis B virus*) и грибковой (*Candida*) этиологии. При генитальных инфекциях значительная роль принадлежит ассоциациям аэробно-анаэробной флоры. В связи с ростом в последние годы частоты ЗППП, отмечен рост хламидийной, микоплазменной, уреаплазменной, ЦМВИ и герпес-вирусной инфекции, а также инфекций, вызванных стрептококком группы В и гемофильной палочкой. Однако, деление возбудителей ВУИ на категории по способам передачи условно, так как некоторые патогены могут передаваться разными путями. Все выше перечисленные инфекционные агенты могут являться причиной ВУИ, приводя к гибели эмбриона, нарушению развития плода,

преждевременным родам или различным формам реализации инфекционного процесса в периоде новорожденности.

Ведущее место среди ВУИ принадлежит герпесвирусным инфекциям (ЦМВ, ВПГ, ВЭБ), которые имеют латентно-хроническое течение и являются одной из ведущих причин мертворождаемости, самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, заболеваемости новорожденных и младенческой смертности. Среди новорожденных с различной патологией конгенитальное инфицирование вирусом Эпштейн-Барр составляет 15,5% и занимает первое место среди основных TORCH-инфекций. В структуре ВУИ при обследовании новорожденных методом ПЦР на ВЭБИ приходится 9%. При исследовании секционного материала умерших новорожденных данная инфекция занимает первое место, составляя 42,8%.

Изучению этиологии ВУИ посвящены многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов. По результатам морфологических и лабораторных исследований, проведенных в отделении ОРИТ ДГКБ св. Владимира (г. Москва), в последние годы отмечена тенденция к снижению частоты бактериальной инфекции новорожденных, частота и значение ВУИ вирусной этиологии имеют тенденцию к увеличению. Авторы отмечают, что этиология ВУИ зависит от гестационного возраста и массы тела новорожденного. У недоношенных новорожденных чаще выявляется вирусная инфекция, у доношенных – бактериальная. Соотношение вирусной и бактериальной инфекции у доношенных новорожденных составляет 0,66, в то время как у недоношенных в 2,5–5 раз чаще выявляется именно вирусная и вирусно-бактериальная микстинфекция. В структуре подтвержденных ВУИ ЦМВИ выявлена у 48% детей, ГВИ – у 32%, хламидийная инфекция – у 25%, мико- и уреаплазменная инфекция – у 20%. Моноинфекция выявлена только у 34% детей, остальные имели смешанный характер инфекции. По результатам исследований наиболее часто отмечали внутриутробную трансмиссию *Ureaplasma urealyticum*, инфицирование ЦМВ выявляли в единичных случаях. Показана возможность внутриутробного инфицирования герпес-вирусами типа 4 (*Human Herpes Virus IV – Epstein-Barr virus*) и типа 6 (*Human Herpes Virus VI*). При лабораторном обследовании новорожденных, находившихся в реанимационном отделении, выявлено: В-гемолитический стрептококк у 44% недоношенных и у 18% доношенных детей, В-гемолитический стрептококк в сочетании с одним из возбудителей (*Toxoplasma gondii*, CMV, HerpesV, Candida) – у 25 и 16% соответственно, возбудителей к одной или двум инфекциям (*Chlamydia trachomatis*, *Toxoplasma gondii*, CMV, HerpesV, Candida) – у 11% доношенных и 66% недоношенных детей. При изучении этиологии ВУИ установлено наличие моно-инфекции в 64,7% с преобладанием EBV, HHV-6, CMV, Parvovirus B19. В исследовании показано, что при этиологической расшифровке ВУИ с поражением ЦНС (менингоэнцефалит, органическое поражение головного мозга) из крови и/или ликвора была детектирована ДНК ВПГ 1, 2 типов – 11,8%, ЦМВ – 17,6%, ВЭБ – 47,1%, вируса герпеса 6 типа – 5,9%, микст-

инфекции – 17,6%. В исследованиях показана высокая частота обнаружения прямых маркеров ВПГ и ЦМВ в материалах аутопсии: в органах мертворожденных детей ДНК или антигены ВПГ обнаружены в 41,9%, ЦМВ – в 35,4%; в органах умерших новорожденных – ВПГ – в 20%, ЦМВ – в 61,5%; одновременное выявление ВПГ и ЦМВ – 45,4%. По данным других исследований ДНК ЦМВ в плаценте и отпечатках органов умерших новорожденных с различной патологией выявлялись в 46,3–52,4% случаев, а антигены – у 42,8% умерших новорожденных.

Многие авторы отмечают разницу в патогенезе ВУИ вирусной, микоплазменной и бактериальной этиологии. Воздействие на плод вирусных (микоплазменных) поражений последа имеет особенности, обусловленные внутриклеточным паразитированием этих возбудителей, возможностью перехода их в персистентную форму, а также встраивание генетического вирусного материала (при ДНК-вирусной инфекции) в геном клетки. Видимо с этим связано то, что соотношение частоты вирусных и микоплазменных ВУИ с другими инфекциями составляет 2:1. Особенно же частыми в структуре ВУИ являются микоплазменная, хламидийная и герпетическая инфекции, вследствие их хронического течения, часто приводящие новорожденного к смерти.

По мере расширения методов исследований все более возрастает частота диагностирования сочетанных ВУИ. В литературе имеются данные по изучению самых разнообразных смешанных инфекций, например, хламидийно-микоплазменной и многих других. По результатам многолетних исследований секционного материала детских стационаров С.Петербурга были диагностированы: группа микоплазмоза и хламидиоза – 13%, герпес-вирусные инфекции 6,1%, бактериальные пневмонии 7,4%. Большую группу составили сочетанные инфекции.

### ***Характеристика отдельных возбудителей ВУИ***

Возбудитель *Cytomegalivirus hominis* – ДНК-содержащий вирус семейства *Herpesviridae*, подсемейства *Betaherpesvirinae*; относится к группе «*Human Herpesvirus-5*». Зарегистрировано 4 этиологически значимых для человека штамма ЦМВ: АД169, Davis, Towne, Kerr. ЦМВ характеризуется: значительным антигенным разнообразием; обладает свойствами иммунорезистентности и способен существовать в организме одновременно с антителами к нему; возможностью репликации без повреждения клеток, сравнительно низкой вирулентностью, резким угнетением клеточного иммунитета, способностью вызывать персистентную и латентную инфекцию и реактивироваться в условиях ослабления иммунитета, обладает онкогенным эффектом. Пораженные ЦМВ клетки гипертрофируются, ядра в них увеличиваются в размерах. В результате этого инфицированные клетки приобретают типичные для цитомегалии признаки в виде «совиного глаза» – увеличенная в размерах клетка, в которой протоплазма из-за большого диаметра ядра визуализируется лишь в виде очень тонкой полоски. ЦМВ термолабилен, быстро теряет вирулентность во внешней среде.

Вирусы простого герпеса 1- и 2-го типов (*Human herpesvirus 1, 2 – HSV*) – ДНК-содержащие, относятся к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Alphaherpesvirinae*. Геном ВПГ упакован в капсид с кубическим типом симметрии в форме икосаэдра (двадцатигранника). Снаружи вирус покрыт белково-липидным суперкапсидом – тегументом, формирующимся из клеточной оболочки при выходе вириона из клетки. В составе вирионов обнаружено более 30 белков (гликопротеидов), 7 из которых находятся на поверхности и вызывают образование вирус-нейтрализующих антител. Геномы ВПГ-1 и ВПГ-2 на 50% являются гомологичными. ВПГ-1 в подавляющем большинстве случаев поражает кожу лица, туловища, конечностей, слизистую полости рта, глаз, носа и др.; ВПГ-2 (генитальный герпес) поражает половые органы, а в 80% вызывает генерализованное заболевание новорожденных (неонатальный герпес). Герпесвирусы человека (HSV) 1 и 2 типа характеризуются наличием латентной формы в ганглиях нервной системы. При инфицировании HSV человек пожизненно является носителем вируса.

Вирус Эпштейн-Барр (*EBV*) – ДНК-содержащий вирус из семейства *Herpesviridae* (*HHV-4 tina*), обладает тропизмом к В-лимфоцитам, длительно персистирует в клетках хозяина в виде латентной инфекции. По структуре и размерам неотличим от других герпесвирусов, но существенно отличается от них по антигенным свойствам. Вирус содержит ряд специфических антигенов: вирусный капсидный антиген (VCA), ядерный антиген (EBNA), ранний антиген (EA) и мембранный антиген (MA). Вирус строго лимфотропен.

Токсоплазма (*Toxoplasma gondii*) – облигатный внутриклеточный паразит относится к типу простейших, классу споровиков (*Sporozoa*), отряду кокцидий (*Coccidiida*); основным хозяином которого являются животные семейства кошачьих. Выделяют один вид токсоплазмы. Уникальными свойствами токсоплазмы являются убиквитарность, поликсенность и пантропизм. Токсоплазмы существуют в природе в трех отличных по морфологии формах: 1) тахизоиты (трофозоиты, эндозоиты) – инвазивная форма (способны мигрировать и быстро размножаться в клетках различных органов); 2) бразидзоиты (цисты) – латентная форма (образуют цисты в тканях); 3) спорозоиты в ооцистах (устойчивы во внешней среде); и проходят в своем развитии фазы полового и бесполого размножения. Цисты имеют плотную оболочку, через которую не проникают антитела и лекарственные препараты; устойчивы к различным воздействиям и в форме бразидзоита могут находиться пожизненно в состоянии *vita minima* (локализуясь в скелетных мышцах, миокарде, ЦНС), активируясь в случае значительного снижения иммунитета. Токсоплазма обладает низкой патогенностью и в большинстве случаев при попадании в организм человека не вызывает развития манифестного выраженного процесса, а реализуется в носительстве паразита. Клинические проявления заболевания у человека чаще всего связаны с наличием первичного или вторичного иммунодефицита; преобладает некроз с последующим фиброзом и кальцинацией тканей.

По биологическим характеристикам хламидии («атипичные микроорганизмы») занимают промежуточное положение между вирусами и бактериями. В семействе *Chlamydiaceae* выделено два рода *Chlamydia* и *Chlamydophila*. В патологии человека наибольшее значение имеют виды *Ch.trachomatis*, *Ch.pneumonie*, *Ch.psittaci*, *Ch.trachomatis* – мелкие грамотрицательные кокковидные бактерии, включающий 18 сероваров. Серотипы от D до K вызывают урогенитальные заболевания, артрит, инфицирование новорожденных от матерей (конъюнктивит, пневмонию). Вид *Ch.pneumonie* объединяет возбудителей респираторных заболеваний человека. Хламидии рассматривают как грамотрицательные бактерии, которые утратили способность выработки метаболической энергии, что обуславливает их внутриклеточный рост. Хламидии являются облигатными внутриклеточными паразитами с длительной персистенцией в организме, строение клеточной стенки соответствует бактериальной, что определяет чувствительность к антибиотикам. Хламидии отличаются двухфазным циклом развития, состоящим из неинфекционной внутриклеточной и инфекционной внеклеточной стадий. Хламидии имеют сложную антигенную структуру, в которой выделяют три антигенных комплекса: родо-, видо-, сероварспецифический.

Микоплазмы относятся к классу *Mollicutes*, семейству *Mycoplasmataceae*, которое включает два рода: *Mycoplasma* и *Ureaplasma*. Человек является естественным хозяином 16 видов микоплазм, из которых 6 выделяют в органах урогенитальной системы. Наиболее патогенны для человека *M.pneumoniae* (возбудители респираторных заболеваний), *M.hominis* и *Ureaplasma urealyticum* (возбудители заболеваний урогенитального тракта). Микоплазмы – это мелкие грамотрицательные условно-патогенные бактерии, характеризуются выраженным полиморфизмом, способностью к репродукции, отличительной особенностью является отсутствие ригидной клеточной стенки со всеми ее компонентами, что при внутриклеточном характере паразитирования ведет к устойчивости микоплазм к терапевтическим агентам, действующим на поверхностную структуру микробных клеток. Сходство микоплазмменных мембран с мембранами клеток организма обуславливает их слабую иммуногенность и длительную персистенцию в организме, вызывая хронические воспалительные процессы и аутоиммунные патологические состояния. Факторами, обуславливающими патогенность микоплазм, являются их большая подвижность и способность прикрепляться к различным клеткам, оказывая токсическое и деструктивное действие. Микоплазмы способны вызывать необратимые изменения в хромосомном аппарате клеток и оказывать тератогенное влияние на плод. Инфекция протекает преимущественно латентно, бессимптомно и в виде микоплазмноительства. Микоплазма и уреаплазма относятся к УПМ и часто встречаются у здоровых женщин в виде носительства.

### 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВУИ

#### *Источник инфекции*

Основным источником внутриутробного инфицирования является мать ребенка, перенесшая во время беременности инфекцию в латентной или манифестной форме (от которой возбудитель в антенатальном или интранатальном периоде проникает в организм плода).

#### *Механизм и пути передачи*

ВУИ развиваются в результате внутриутробного (антенатального и/или интранатального) инфицирования плода – вертикальный механизм передачи возбудителя.

Инкубационный период при интранатальном инфицировании составляет в среднем 3–14 дней.

Пути передачи ВУИ довольно разнообразны, имеет значение срок инфицирования и разновидность возбудителя.

В настоящее время имеется две классификации путей передачи ВУИ.

1. С учетом периодов внутриутробного развития и механизмов заражения, предложенных Н. Sinnecker (1971 г.), выделено 5 вариантов вертикальной передачи возбудителей болезней человека (табл. 1).

**Таблица 1.**

#### **Типы вертикальной передачи болезней человека**

| <b>Тип</b>                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Представители возбудителей</b>                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Герминативный (через половые клетки): от зачатия до появления у плода кровообращения (заканчивается в конце 3-й недели)                                                                                                                         | Вирус краснухи, цитомегаловирус (ЦМВ), <i>Mycoplasma hominis</i>                                                                                                                   |
| Гематогенно-трансплацентарный: с момента появления у плода кровообращения до конца 4-го месяца (плацентарный барьер двухслойный, его способны преодолевать только вирусы)                                                                       | Вирусы краснухи, эпидемического паротита, кори, ВГВ, ВГС, ВГД, ветряной оспы, ЦМВ                                                                                                  |
| Гематогенно-трансплацентарный (фетальный период): начинается с 5-го месяца внутриутробного развития (плацентарный однослойный барьер могут преодолевать вирусы, бактерии, простейшие), характерно поступление антител беременной через плаценту | Вирусы краснухи, ветряной оспы, кори, ЦМВ, вирус простого герпеса (ВПГ) 2-го типа, токсоплазма, вирусы ВГВ, ВГС, ВГД, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>M. hominis</i> , бруцеллы |
| Восходящий: через влагалище и шейку матки                                                                                                                                                                                                       | ВПГ 2-го типа, стафилококки, стрептококки группы В, <i>M. hominis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Candida albicans</i>                                                          |
| Интранатальный (во время родов)                                                                                                                                                                                                                 | Гонококк, бледная трепонема, ЦМВ, ВПГ 2-го типа, стафилококки, стрептококки группы В, <i>M. hominis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Candida albicans</i>                        |

2. Вертикальная передача инфекции может быть осуществлена следующими путями:

1) трансплацентарный или гематогенный – инфицирование происходит через плацентарный барьер к плоду;

2) восходящий (из родовых путей – из влагалища или шейки матки при наличии длительного безводного периода вследствие затяжных родов, обусловленных развитием аномалий родовой деятельности) – чаще при урогенитальной инфекции у матери (например, хламидиоз) – возбудитель проникает в полость матки, поражает оболочки плода, попадает в околоплодные воды через вскрывшийся околоплодный пузырь; инфицирование происходит через шейку матки, оболочки плодного яйца, как правило, во время родов, но возможно и во время беременности;

3) нисходящий путь (из брюшной полости, через фаллопиевы трубы) – в антенатальный период – инфекционный агент проникает через маточные трубы, а далее – как и при восходящем пути (при хронических инфекциях половых органов, прежде всего яичников и маточных труб, например, при гонорейном пельвиоперитоните); инфицирование происходит из воспалительно измененных придатков, аппендикса и других органов брюшной полости;

4) трансвариальный, трансдецидуальный (трансмуральный) – инфицирование происходит через миометрий и децидуальную оболочку, чаще после предшествующего воспаления матки;

5) интранатальный – контактный и аспирационный пути – инфицирование происходит непосредственно во время родов, через естественные родовые пути – при прохождении плода через инфицированные родовые пути матери. Инфицированные околоплодные воды создают благоприятные условия для заражения плода контактным путем – через кожу, глаза, слизистые оболочки респираторного (носоглотка) и желудочно-кишечного тракта. Так, вследствие аспирации и заглатывания инфицированных околоплодных вод плод может инфицироваться листериями, бактериями, вирусами;

6) смешанный путь передачи.

Антенатальное инфицирование в большей степени характерно для агентов вирусной природы (ЦМВ – более 90% – трансплацентарный путь; вирусы краснухи, Коксаки и др.) и внутриклеточных возбудителей (тоскоплазмы, реже – представители семейства микоплазм).

Интранатальное инфицирование более характерно для бактерий и грибов. При этом спектр потенциальных возбудителей индивидуален, значительно разнообразней и зависит от особенностей микробного пейзажа слизистых оболочек родовых путей матери. Наиболее часто в этот период плод инфицируется такими микроорганизмами, как стрептококки (группы В), энтеробактерии, эшерихии коли, а также ВПГ типов 1 и 2 (70–85–90%), ВИЧ, микоплазмы, уреаплазмы, хламидии и др. При интранатальном инфицировании (при прохождении плода через инфицированные родовые

пути матери во время родов) возбудитель поступает в организм за счет аспирации или заглатывания инфицированных околоплодных вод и/или секретов родовых путей матери; посредством контакта плода с выделениями из половых путей матери; входными воротами являются кожные покровы, глаза, слизистые оболочки ротоглотки и дыхательных путей.

В тоже время возбудители могут инфицировать новорожденного разными путями. Инфицирование ребенка хламидиями может происходить антенатально (трансплацентарным-гематогенным путем) и во время родов (контактным путем при наличии плацентита или хориоамнионита и инфицирования околоплодных вод). Инфицированность амниона хламидиями составляет 64,5%. При внутриутробном заражении микоплазмами возможны гематогенный путь, восходящий – из половых органов матери (чаще всего), нисходящий, трансдецидуальный, смешанный путь. При наличии возбудителя в околоплодных водах – через пищеварительный тракт и кожу. Возможен интранатальный путь. ВПГ – в 5–8% случаев может передаваться трансплацентарным или восходящим путями. Установлено, что заражение плода токсоплазмозом возможно только от женщин с первичной инфекцией, приобретенной во время данной беременности, когда имеется паразитемия и возбудитель с кровью может попасть в плаценту.

Использование инвазивных методов пренатальной диагностики и лечения беременных (амниоцентез, пунктирование сосудов пуповины и др.) и внутриматочное введение (через сосуды пуповины) препаратов крови плоду (эритроцитарная масса, плазма, иммуноглобулины), пролонгирование беременности при преждевременном разрыве околоплодных оболочек могут привести к ятрогенному внутриутробному инфицированию плода. Например, возможна трансфузионная передача ЦМВ при внутриутробном введении плоду препаратов крови, контаминированных ЦМВ.

При таких инфекциях как ЦМВИ и др, среди новорожденных возможно приобретенное постнатальное (в том числе при грудном вскармливании) и трансфузионное (при использовании ЦМВ-инфицированных препаратов крови) заражение, которое чаще приводит к латентной инфекции, манифестирующей клинически на фоне возрастных особенностей иммунитета. Инкубационный период при этом может быть более 3 недель, возможно возникновение гепатоспленомегалии, лимфаденопатии и пневмонии. Не исключена возможность постнатального инфицирования ВПГ при наличии у людей, ухаживающих за ребенком, герпетических проявлений на коже и слизистых оболочках.

### ***Факторы риска внутриутробного инфицирования, факторы риска реализации внутриутробной инфекции***

К основным факторам, способствующим высокой частоте внутриутробного инфицирования относят:

- 1) эпидемиологические особенности:

- широкое распространение разнообразных возбудителей в человеческой популяции, в подавляющем большинстве в виде латентно-персистирующего течения;

- значительная генетическая вариабельность штаммов;
- разнообразие механизмов и путей передачи инфекций;
- преобладание субклинических форм инфекций.

2) особенности иммунитета у беременных женщин, плодов и новорожденных детей (адаптационные иммунные изменения в организме женщины во время беременности – снижение функциональной активности клеточных механизмов иммунитета, при которых возможна реактивация латентно-персистирующей инфекции; незрелость иммунитета плодов и новорожденных).

В последние годы идет активный поиск наиболее информативных факторов перинатальной патологии с целью снижения риска заболеваний в системе «мать-плацента-плод-ребенок».

Согласно современным представлениям, риск и патогенетические механизмы возникновения, развития и воздействия возбудителей ВУИ разнообразны и зависят от многих факторов:

- срока беременности, при котором происходит инфицирование;
- вида возбудителя (моно- или микстинфекции), его вирулентности и иммуногенных свойств;
- массивности инфицирования, длительности контакта патогена с фетоплацентарным комплексом, тропности возбудителя к органам и системам плода;
- характера инфекционного процесса у беременной (первичная инфекция или реактивация латентной инфекции);
- путей проникновения инфекционного агента к плоду (анте-, интранатальное);
- степени распространенности и интенсивности воспалительного процесса;
- состояния здоровья и иммунной системы матери, ее иммунологической толерантности;
- зрелости плода, состояния его защитных систем.

### *1. Сроки беременности*

Исход инфицирования и характер поражения плода зависят от сроков беременности, в котором произошло внутриутробное инфицирование. Установлено, что чем меньше срок беременности, тем выше вероятность задержки развития и формирования пороков развития плода, формирования грубых дефектов развития.

1) При ВУИ в ранние сроки беременности формируются инфекционные эмбриопатии с истинными пороками развития, первичная плацентарная недостаточность, в тяжелых случаях беременность заканчивается самопроизвольным выкидышем.

2) Инфицирование плода в более поздние сроки беременности может нарушать функциональные механизмы дифференцировки клеток и тканей. Инфицирование плода в поздний фетальный период может сопровождаться воспалительным повреждением как отдельных органов и систем (гепатит, кардит, менингит или менингоэнцефалит, хориоретинит, поражение кроветворных органов с развитием тромбоцитопении, анемии и др.), так и генерализованным поражением.

Риск инфицирования плода увеличивается с ростом срока беременности, в котором произошло заражение, в I триместре – 15%, во II – 30%, в III – 60%. Однако у плодов, инфицированных на ранних сроках, признаки инфицирования выражены в большей степени. Инфекция в первые 3 мес беременности, как правило, приводит к спонтанным абортам. Если заражение ВПГ происходит в I триместре, отмечается гибель плода, возникают ВПР (в т. ч. пороки развития ЖКТ, микроцефалия, микрофтальмия, хориоретинит), стигмы, нарушение органогенеза. При инфицировании в поздние сроки или во время родов возможны гибель плода или развитие у новорожденного генерализованной инфекции с тяжелым течением и поражением многих органов и систем. Летальность при генерализованной инфекции новорожденных составляет 80–90%, при поражении только ЦНС – 50%. У 50% выживших отмечаются тяжелые резидуальные поражения ЦНС и печени. При неонатальной герпетической инфекции в 60–80% случаев у матери имеется бессимптомная генитальная инфекция. Наиболее высокий риск развития герпетической инфекции у новорожденного наблюдается в случае проявления генитального герпеса у беременной женщины незадолго до родов (в пределах 1 месяца). Заражение матери после 32 недель беременности приводит к инфицированию 10% плодов, а накануне родов – 40–60%.

Наибольшую угрозу для плода представляет инфицирование ЦМВ в первые 2 недели беременности. Заражение ЦМВ в ранние сроки беременности приводит в ряде случаев к внутриутробной гибели плода и выкидышам, мертворождениям, рождению детей с пороками развития (пороки сердца, фиброэластоз миокарда, микроцефалия, глухота, атрофия зрительных нервов, косопласть, гипоспадия, паховые грыжи и др.). При заражении в поздние сроки беременности с первых дней после рождения выявляют симптомы поражения различных органов и систем (желтуху, гепатоспленомегалию, геморрагический синдром; поражение легких (интерстициальная пневмония), ЦНС (гидроцефалия, менингоэнцефалит), ЖКТ (энтерит, колит), почек (нефрит). При интранатальном инфицировании клинические признаки заболевания выявляют в первые 1–2 месяца после родов.

При заражении матери токсоплазмами в I триместре беременности ниже риск заболевания и больше выраженность проявлений: врожденный токсоплазмоз наблюдается в 10–25% случаев и в 65–75% случаев протекает в тяжелой форме. Проницаемость плаценты увеличивается со сроком беременности. При заражении в III триместре беременности инфицированными

оказываются 65–90% новорожденных, при этом у 90% новорожденных заболевание протекает бессимптомно. Риск трансплацентарного заражения плода токсоплазмами возрастает по мере увеличения срока беременности: 6% при сероконверсии на 13-й неделе до 72% при сроке беременности 36 недель.

## *2. Стадия и активность инфекционного процесса*

Выявление возбудителя инфекции у беременной далеко не всегда свидетельствует о передаче его плоду. Риск инфицирования плода, тяжесть и прогноз заболевания при ВУИ зависят от стадии и активности инфекционного процесса в период беременности и высок при наличии активных форм инфекции. Наиболее опасным является первичное инфицирование во время беременности (40–50%) и менее – обострение хронической инфекции у беременной (5–8%).

По данным литературы, риск передачи инфекции при первичной ВПГ-инфекции у матери во время беременности – достигает 40–80%, при реактивации хронического процесса – 1–5%, что объясняется пассивной передачей материнских антител, более низкими титрами вируса, укороченным периодом воздействия вируса; при первичной ЦМВИ – 30–60%, при вторичной инфекции (реактивация латентно-персистирующей ЦМВИ или инфицирование новым штаммом вируса женщин, серопозитивных к ЦМВ) – 2–8%; при первичном токсоплазмозе в 30–40% случаев передается инфекция плоду. При первичной инфекции во время беременности риск передачи плоду хламидий составляет 50–80%, стрептококков группы В – 37%, парвовируса В19 – 50%. У женщин с микоплазменной инфекцией внутриутробное инфицирование плода происходит в 96% случаев. Для трансплацентарной передачи ЦМВ и других возбудителей решающими факторами являются длительная и выраженная вирусемия и синдром плацентарной недостаточности.

Имеет значение вид возбудителя, наличие сопутствующей патологии у беременной (гестоз, фетоплацентарная недостаточность) и способ родоразрешения. Установлено, что 15–20% инфицируются внутриутробно и 80–85% – во время родов. Риск герпетической инфекции у ребенка при естественных родах у матери с первичной генитальной инфекцией составляет 33–50%, а при реактивации инфекции – 5%. При первичной ЦМВИ у беременной у 5–18% инфицированных детей отмечается манифестная врожденная ЦМВИ, характеризующаяся тяжелым течением и нередко заканчивающаяся летально. При рецидиве ЦМВИ у беременной у инфицированных детей врожденная ЦМВИ протекает преимущественно бессимптомно, манифестные формы заболевания практически не встречаются. Реализация перинатального инфицирования ВЭБ осуществлялась только при наличии у матери активного инфекционного процесса. Риск заражения при первичном инфицировании женщин в последние месяцы гестации достигает 61,5%, при наличии у беременной реактивации хронической инфекции перед родами – 54,4%.

Заражение плода токсоплазмозом происходит только от женщин с первичной инфекцией, приобретенной во время данной беременности. У женщин с хроническим или латентным токсоплазмозом передача возбудителя плоду не доказана. Риск инфицирования составляет 60–80% и не зависит от того, в клинически выраженной или бессимптомной форме протекает токсоплазмоз у матери в период гестации.

Вероятность передачи хламидийной инфекции ребенку при наличии урогенитального хламидиоза у матери составляет 40–80%. Хламидийная инфекция во время беременности существенно увеличивает риск неблагоприятных исходов: угрозы прерывания, неразвивающейся беременности, самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, мертворождений, перинатальной смертности. Наибольший риск неблагоприятных исходов имеет место у женщин, которые недавно были инфицированы хламидиями.

Ряд авторов указывают на отсутствие корреляция между воспалительными заболеваниями и их тяжестью у беременной и поражением плода и развитием ВУИ. Инфекционное заболевание у беременной нередко протекает бессимптомно или в легкой форме, без выраженных клинических проявлений (особенно это относится к вирусным инфекциям). Внутриутробное инфицирование может происходить как при наличии, так и при отсутствии клинических признаков инфекции у беременной с активной инфекцией. Абсолютное большинство плодов (70%) инфицируется ВПГ от матерей без проявления генитального герпеса в анамнезе, так как бессимптомная герпетическая инфекция во время беременности наблюдается в 30–60% случаев. В большинстве случаев и ЦМВИ во время беременности протекает бессимптомно. Считается, что ЦМВИ выявляется у 0,5–3% всех живых новорожденных при хронической форме ЦМВИ у матери. ВПГ во время родов инфицируется 2–5% детей при наличии рецидивирующего генитального герпеса у матери. Инфицированные ВПГ беременные имеют в 2–3 раза больший риск спонтанного аборта и инфицирования новорожденного ребенка по сравнению с неинфицированными. Установлено, что почти все инфекции у беременных женщин протекают бессимптомно, поэтому необходимы скрининговые обследования для их выявления.

## *2. Период и путь инфицирования*

При антенатальном инфицировании клинические симптомы заболевания, как правило, проявляются уже при рождении. В то же время при интранатальном заражении сроки реализации инфекционно-воспалительного процесса могут существенно отодвигаться, в результате чего клиническая манифестация ВУИ может проявиться не только в первые недели жизни, но даже и в постнеонатальный период.

Инфицирование плода в антенатальном периоде приводит к выкидышам, мертворождению, порокам развития, врожденной инфекции; интранатальное инфицирование может вызывать – острое инфекционное заболевание, латентное носительство и субклинические формы хронической

инфекции, реактивацию инфекции. К факторам риска возникновения интранатального инфицирования относят: длительный безводный период, наличие мекония в околоплодных водах, лихорадка в родах у матери, рождение ребенка в асфиксии, требовавшей применения ИВЛ.

Гематогенный путь инфицирования прогностически более неблагоприятен, поскольку диссеминация возбудителя в организме матери сопровождается инфекционным поражением плаценты и трансплацентарным переходом возбудителя к плоду, следствием чего является системное поражение плода с развитием инфекционной органопатологии таких жизненно важных его органов, как ЦНС, ЖКТ и система дыхания. Прогностически более благоприятен восходящий (контактный) путь распространения патогена, который сопровождается проникновением его в околоплодную среду с риском инфекционного поражения плодных оболочек, плодовой части плаценты и возможностью контактного инфицирования плода (чаще – кожа, слизистые оболочки, реже – интраканикулярное поражение ЖКТ и системы дыхания). Восходящий путь инфицирования агентами бактериальной и смешанной (бактериально-вирусной) этиологии может являться причиной развития такого высоко летального осложнения в неонатальном периоде, как сепсис новорожденного.

#### *4. Факторы риска развития ВУИ*

Риск развития ВУИ связан с состоянием здоровья матерей. К факторам риска инфицирования плода и развития ВУИ относят:

1) Инфекционный анамнез (инфицированность; перенесенные во время беременности инфекционные заболевания – 70%):

– наличие у беременной острого или хронического инфекционного процесса (наличие очагов латентной инфекции) и его активация (ОРВИ – 26–38% – рино-, адено-, Коксаки А, грипп и др.; стрептококковая инфекция, корь, краснуха, вирусные гепатиты, сифилис, токсоплазмоз, ЦМВИ, ГВИ и др.); пневмонии (бактериальные и вирусные), инфекции ЖКТ (сальмонеллез, лямблиоз, амебиаз, гастроэнтериты) и др.; мононуклеозоподобные заболевания;

– острые и хронические воспалительные заболевания органов малого таза, особенно урогенитального тракта (эндомерит – 18%, кольпит, цервицит – 54%, сальпингоофорит – 20%), хронические заболевания мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит – 28% и цистит – 26%, бессимптомная бактериурия); вагинит, бактериальный вагиноз, неспецифический вульвовагинит, генитальный герпес;

– реже – заболевания ЛОР-органов (хронические заболевания ЛОР-органов – 40%, хронический ринит, ларинготрахеит, тонзиллит, ангина – 48%, бронхит и др.); инфекции периодонта;

2) Соматическая (экстрагенитальная) патология (60,4%) – артериальная гипертензия 10%, анемия 38–63,9% и др.

3) Отягощенный (осложненный) акушерско-гинекологический анамнез (до 100% при врожденной ЦМВИ) – урологическая патология (61,3%) и

гинекологическая патология (59,4%): бесплодие (16%), угроза прерывания предыдущей беременности и неразвивающаяся беременность, медицинские аборт (37%) и самопроизвольные выкидыши (16,7–18%), пороки развития и антенатальная гибель плода.

4) Патологическое течение настоящей беременности и родов:

– осложнения беременности: тяжелые гестозы (сочетанный поздний гестоз – у 85% матерей доношенных детей и у 70% матерей недоношенных детей), угроза прерывания беременности (40–63%), патологическое состояние маточно-плацентарного барьера, истмико-цервикальная недостаточность, хроническая фетоплацентарная недостаточность (42%), многоводие или маловодие, патологическая прибавка массы тела (62,3%), хроническая внутриутробная гипоксия плода, задержка внутриутробного развития плода;

– аномалии родовой деятельности (25%): слабость родовой деятельности (20,4%), стимуляция родовой деятельности (30%), быстрые роды (16,4%), хроническая внутриутробная гипоксия плода (34,5%), преэклампсия, преждевременные роды, затяжные роды, преждевременное излитие околоплодных вод (28,6%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, затрудненное выделение плаценты, длительный безводный период (10%), измененные околоплодные воды, лихорадка у матери до и во время родов и др.

Плацентарная недостаточность, осложняющая беременность, напрямую влияет на прогноз для новорожденного, служит критерием для ранней диагностики хронической гипоксии плода и прогнозирования риска развития таких серьезных осложнений, как ретинопатия и внутрижелудочковые кровотечения.

Из числа ультразвуковых маркеров наиболее значимыми являются следующие критерии: задержка развития плода, нарушения плодово-плацентарного кровотока, многоводие, маловодие, пиелозктазия у плода, кальцинаты и утолщение плаценты, взвесь в околоплодных водах.

5) Снижение общего и местного иммунитета, недостаточность секреторных факторов иммунитета мочеполового тракта (sIgA и др), повышение проницаемости плацентарного барьера; реализация ВУИ сопровождается повышением содержания провоспалительных цитокинов в крови матери и активацией фагоцитарного звена.

6) Возраст матери (до 17 и старше 35 лет).

7) Наличие вредных привычек у женщин (курение, алкоголь, наркотики).

8) Неблагоприятные социально-бытовые факторы, повреждающее воздействие физических или химических факторов на ранних сроках гестационного периода.

Например, в одном из исследований было показано, что факторами риска развития герпетической инфекции у новорожденного являлись: первый эпизод материнской инфекции в третьем триместре беременности, инвазивные мероприятия при ведении беременности, роды до 38-й недели гестации, возраст матери до 21 года.

#### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВУИ

Исходом внутриутробного инфицирования являются: инфекционные заболевания плода, пороки его развития, невынашивание беременности, плацентарная недостаточность, многоводие, хроническая гипоксия и синдром задержки внутриутробного роста плода, ante- и интранатальная его гибель, а также различные нарушения адаптационных реакций новорожденных.

Клинические проявления ВУИ могут значительно варьировать и зависят от: вида возбудителя и его свойств (вирулентности и др.), массивности инфицирования, путей проникновения в организм, иммунореактивности организма, срока беременности при инфицировании и стадии заболевания, наличия факторов специфической и неспецифической защиты синтезированных в организмах матери, плода и в плаценте, а также общим уровнем компенсаторных и адаптивных механизмов плода.

Клиническая картина ВУИ у новорожденного зависит от целого ряда факторов:

1) Большое значение имеет факт первичного заболевания матери во время беременности, когда значительно снижен первичный иммунный ответ. В этом случае развивается, как правило, тяжелая, нередко генерализованная форма болезни; возбудитель проникает к плоду трансплацентарно. Если у беременной женщины есть иммунитет к инфекции, то возможно внутриутробное инфицирование или нетяжелая форма болезни.

2) На клинику ВУИ существенно влияет срок проникновения инфекционного агента к плоду. В случае вирусного инфицирования плода в эмбриональном периоде развития наблюдается антенатальная гибель его или множественные пороки развития. На 3–5 месяце внутриутробной жизни развиваются инфекционные фетопатии, характеризующиеся снижением массы тела плода, тканевыми пороками развития, незрелостью ЦНС, легких, почек, дистрофическими нарушениями в клетках паренхиматозных органов. При возникновении инфекции плода во II–III триместрах беременности могут выявляться как признаки инфекционного поражения отдельных органов (гепатит, миокардит, менингит, менингоэнцефалит, хориоретинит и др), так и симптомы генерализованной инфекции.

3) Клинические проявления ВУИ зависят от пути проникновения инфекционного агента к плоду. Гематогенный (трансплацентарный) путь, как правило, дает развитие тяжелой, генерализованной формы болезни и характеризуется выраженной желтухой, гепатитом, полиорганностью поражения. Восходящий путь – чаще при урогенитальной инфекции у матери (например, хламидиоз); возбудитель проникает в полость матки, поражает оболочки плода, попадает в околоплодные воды; у новорожденного развиваются конъюнктивит, дерматит, поражения ЖКТ, пневмония, при этом возможна генерализация процесса. Нисходящий путь – инфекционный агент проникает через маточные трубы, а далее – как и при восходящем пути инфицирования. Контактный путь – в процессе рождения через естественные

родовые пути, например, при генитальном герпесе, кандидозном кольпите; заболевание у новорожденного развивается в виде поражения кожи и/или слизистых, хотя в последующем также может генерализоваться.

Клинические симптомы ВУИ отличаются большим разнообразием и неспецифичностью, также их сложно дифференцировать от другой перинатальной патологии. Инфекционная патология часто скрывается за такими диагнозами, как внутриутробная гипоксия, асфиксия, внутричерепная травма, неврологических и других нарушений. Большие трудности в дифференциальной диагностике возникают из-за сходства симптомов инфекционного токсикоза с синдромами дезадаптации, обусловленной перинатальной гипоксией, особенно у недоношенных новорожденных. Установлено, что тяжесть и характер клинических проявлений в раннем неонатальном периоде определяют: время и пути заражения, массивность инфицирования плода, гестационный возраст, условия внутриутробного развития, морфофункциональная зрелость плода.

Внутриутробная патология может проявляться заболеванием с поражением различных органов и систем, в виде локальных или генерализованных поражений; а также латентно текущим процессом с элементами персистенции в постнатальном периоде. Клинические проявления ВУИ варьируют от тяжелых манифестных форм с летальным исходом, до малосимптомных форм, не имеющих специфических проявлений инфекционного процесса.

Установлено, что в подавляющем большинстве случаев ВУИ различной этиологии у новорожденных детей имеют сходные клинические проявления. К наиболее типичным симптомам ВУИ, выявляемым в раннем неонатальном периоде, относят следующие: задержка внутриутробного развития плода, недоношенность, гепатоспленомегалия, желтуха, гипербилирубинемия с первых дней жизни, экзантемы, дыхательные расстройства, сердечно-сосудистая недостаточность, нарушения функций ЦНС (тяжелые неврологические нарушения) и органов кровообращения (тромбоцитопения, анемия). Учитывая, что совокупность вышеперечисленных симптомов встречается при ВУИ различной этиологии, верификация этиологии ВУИ только на основании клинических симптомов, как правило, редко удается. У 85% детей возможна длительная вирусная персистенция, вначале с бессимптомной клиникой, а в дальнейшем с появлением отсроченной патологии (гипертензионно-гидроцефальный синдром, аллергические и аутоиммунные заболевания). При этом, в зависимости от поражающего инфекционного агента, развиваются многообразные клинические проявления: атеросклероз (ЦМВИ), диабет и рак прямой кишки (краснуха), конъюнктивиты (хламидийная инфекция), поражения легких (микоплазменная инфекция) и др.

### ***Особенности клинического течения отдельных ВУИ:***

Герпес-вирусы (ВПГ, ЦМВ) вызывают тяжелые нарушения эмбрионального развития вплоть до гибели плода, болезни новорожденных с летальным исходом, неврологические нарушения, глухоту и слепоту, являются причиной тяжелых поражений различных органов и систем,

особенно ЦНС. Болезни могут протекать в виде бессимптомных форм, манифестных форм без четких дифференцирующих клинических признаков.

### **ЦМВИ**

МКБ-10: P35.2 – врожденная цитомегаловирусная инфекция. Клиническая классификация: острая врожденная ЦМВИ (клинические формы): манифестная и субклиническая форма, осложнения.

ЦМВ – типичный представитель оппортунистических инфекционных болезней человека, клинические проявления при которых манифестируют только на фоне иммунодефицитных состояний. Клинические проявления ЦМВИ чрезвычайно разнообразны. Вирус поражает практически все органы и ткани в самых различных сочетаниях. При этом у 80% детей, перенесших тяжелую форму инфекции, в дальнейшем отмечаются разнообразные соматические и психоневрологические дефекты развития. При бессимптомном течении инфекции у 5–17% детей впоследствии также имеются различные нарушения здоровья: сенсорная глухота, задержка развития, малые мозговые дисфункции и другие психоневрологические изменения. Кроме того, внутриутробное инфицирование плода ЦМВ создает предпосылки для развития иммунологической толерантности к этому возбудителю с формированием длительной его персистенции и реактивации в постнатальном периоде.

Врожденная ЦМВИ может протекать в клинической и субклинической формах, бессимптомно, так и в тяжелой форме с формированием прогностически неблагоприятных последствий и с летальным исходом. Отличительной особенностью ЦМВИ от других ВУИ является наличие большого числа малосимптомных форм. Манифестные и бессимптомные формы распределяются в соотношении 1:10-20. Однако даже при бессимптомных формах имеется высокий риск развития неблагоприятных последствий – «поздних проявлений, отдаленных последствий» в виде задержки психомоторного развития, микроцефалии, судорожного синдрома и глухоты. Клинические проявления ЦМВИ при рождении отмечаются только у 10% инфицированных детей. По результатам проведенных исследований установлено, что у новорожденных клиника ЦМВИ часто носит неспецифический характер, преобладают недоношенность, поражение ЦНС (менингоэнцефалит), печени, почек, сердца и легких (пневмония). Манифестные формы характеризуются выраженной симптоматикой и тяжелым течением.

На основании многочисленных клинических и лабораторных исследований определен классический симптомокомплекс клинической картины врожденной ЦМВИ, который включает: значительный интоксикационный синдром, кожно-геморрагический синдром, гепатоспленомегалию (60%) и желтуху (67%), встречающиеся в 60–80% случаев; а также синдром задержки внутриутробного развития, гипотрофию (50%), недоношенность (34%), поражения ЦНС – 25–68% (очаговая

неврологическая симптоматика, судороги, синдром угнетения, микроцефалия – 53%, гидроцефалия, кисты, кальцификаты, хориоретинит, энцефалит, реже менингит и др), поражение ЖКТ, гепатит (20%), поражение бронхолегочной системы (пневмония – интерстициальная, с развитием перибронхита, всегда двусторонняя, часто волнообразная, длительного течения с постепенным нарастанием тяжести; эмфизема – первый и ранний признак легочной инфекции), тромбоцитопению (тромбоцитопеническая пурпура 76%), анемию; конъюнктивит, омфалит, инфекции мочевыводящих путей; часто присоединяется бактериально-вирусная инфекция. При интранатальном инфицировании характер течения заболевания во многом определяется особенностями преморбидного состояния новорожденного (зрелость, доношенность, перинатальные поражения и др.). При этом у недоношенных, ослабленных детей с отягощенным перинатальным анамнезом клиническая манифестация ЦМВИ возможна уже к 3–5 недели жизни. Наиболее часто при этом отмечается интерстициальная пневмония, возможно развитие затяжной желтухи, гепатоспленомегалии, анемии.

Тяжелые варианты манифестных форм врожденной ЦМВИ характеризуются развитием микроцефалии (у 30–50%), хориоретинита, внутричерепных кальцификатов, гидроцефалии, а также высоким уровнем летальности (более 30%). Для недоношенных детей характерна высокая частота развития тяжелой интерстициальной пневмонии с летальным исходом. При сктытом ЦМВ-синдроме нарушения развиваются в более поздние сроки и проявляются судорогами, задержкой физического и умственного развития, снижением слуха, зрения и др. У выживших детей часто наблюдаются серьезные нарушения здоровья в виде грубой задержки психического развития, нейросенсорная тугоухость и глухота, хориоретиниты и др.

ЦМВ оказывает иммунодепрессивное действие, следствием которого является наслоение вторичной бактериальной флоры. У каждого четвертого новорожденного с ЦМВИ были констатированы бактериальный сепсис, энтероколит и у каждого пятого – локальные гнойно-септические заболевания в виде флебита пупочной вены, конъюнктивита, омфалита. Характер поражения плода зависит от срока инфицирования. Внутриутробное инфицирование в 1 триместре приводит к порокам ЦНС (микроцефалии, гидроцефалии, кальцинатам в головном мозге, ВПС). При трансплацентарном инфицировании на более поздних сроках беременности манифестная форма протекает в виде генерализованной инфекции.

## **ВПГИ**

МКБ-10: P35.2 – врожденная инфекция вирусами простого герпеса.

Клиническая классификация:

- локализованная врожденная ВПГ-инфекция (с указанием степени тяжести – легкая, средней степени тяжести, тяжелая);
- изолированный герпетический энцефалит (с указанием степени тяжести – легкая, средней степени тяжести, тяжелая, крайне тяжелая);

- генерализованная врожденная ВПГ-инфекция (с указанием степени тяжести – легкая, средней степени тяжести, тяжелая, крайне тяжелая);
- резидуальные явления врожденной ВПГ-инфекции (парезы, эпилепсия, неврологический дефицит, задержка развития и др.).

Врожденная герпетическая инфекция может протекать в разнообразных формах – от субклинических до генерализованных и иметь различную степень тяжести. У недоношенных ВГИ встречается в 4 раза чаще, чем у доношенных. При отсутствии специфической противовирусной терапии у новорожденных отмечается высокая летальность: 80–90% – при генерализованных формах, до 50% – при поражениях ЦНС. Среди выживших инвалидами становятся до 50% новорожденных.

Выделяют три клинические формы неонатального герпеса: 1) локализованная форма – с поражением кожи, слизистых ротовой полости и глаз (у 20–40% больных – характеризуется наличием везикулярных элементов, которые появляются на 5–14 дни жизни или выявлены при рождении; изъязвления на коже, гингиво-стоматит; поражение глаз в виде кератоконъюнктивита, увеита, хориоретинита; может быть дисплазия сетчатки, микрофтальмия, катаракта); 2) диссеминированная форма (генерализованная врожденная ВПГ-инфекция) с полиорганным поражением (от 20 до 50%; начало болезни обычно проявляется на 4–5–10 день жизни; специфические высыпания на коже и слизистых появляются на 2–8 дни от начала заболевания; клинические симптомы неспецифичны и сходны с неонатальным сепсисом; поражаются печень (цирроз, гепатит), мозг, почки, надпочечники, легкие (тяжелая интерстициальная пневмония с затяжным волнообразным течением и частыми бактериальными осложнениями), ЖКТ, сердце); 3) церебральная форма – герпетическое поражение ЦНС в виде энцефалитов и менингоэнцефалитов (30%; развитие клинических симптомов заболевания в большинстве случаев наблюдается на 2–3 неделе жизни), также ВПГ может вызывать порэнцефалию, микро- и гидроцефалию, ДЦП, эпилепсию. Часто заболевание приобретает рецидивирующий характер с длительной персистенцией возбудителя в организме. Большинство случаев первичного инфицирования ВПГ по окончании периода новорожденности протекает бессимптомно.

Локализованные формы ВПГИ чаще развиваются на 2–3 неделе жизни. При интранатальном заражении дети заболевают энцефалитами и менингоэнцефалитами на 18–25 день жизни. Классическая триада признаков при врожденной ВПГИ: рубцы на коже, заболевание глаз (катаракта, микрофтальмия, дисплазия сетчатки, хориоретинит), микроцефалия или гидроцефалия. Когда имеет место пренатальная трансмиссия возбудителя, клинические проявления герпетической инфекции могут быть обнаружены уже при рождении. В то же время при интранатальном инфицировании клиническая манифестация возникает не сразу, а через 5–14 дней. При этом локализованные и генерализованные формы герпеса, как правило, дебютируют в конце первой, реже – в начале второй недели жизни. В отличие от локализованных форм, при

которых всегда имеются типичные кожные или кожно-слизистые проявления герпес-инфекции, генерализованные формы нередко скрываются под маской септического процесса. Изолированные герпетические поражения ЦНС (менингит, менингоэнцефалит) чаще развиваются на 2–3-й неделях жизни. У значительной части детей с генерализованными формами неонатального герпеса, а также при изолированном герпетическом поражении ЦНС кожно-слизистые проявления отмечаются крайне редко, а материнский анамнез у большинства из них не имеет указаний на перенесенную герпетическую инфекцию. Поэтому так важна роль современных диагностических технологий, позволяющих в кратчайшие сроки и с высокой степенью достоверности верифицировать этиологию заболевания.

### **Токсоплазмоз**

МКБ-10: P37.1 – Врожденный токсоплазмоз

Клинические формы врожденного острого токсоплазмоза:

- манифестная форма (с указанием ведущих проявлений);
- субклиническая форма (с указанием способа верификации диагноза).

Периоды врожденного хронического токсоплазмоза:

- обострение, ремиссия;
- с резидуальными явлениями (с указанием какие), без резидуальных явлений.

Врожденный латентный токсоплазмоз.

При внутриутробном заражении токсоплазмозом в 10–15% случаев возможны гибель плода и преждевременные роды. Только 30% детей, инфицированных внутриутробно, имеют при рождении клинически выраженный токсоплазмоз, в 60% – это асимптомные и стертые формы токсоплазменной инфекции, которые дают поздние клинические проявления с любого момента после рождения, как правило, через месяцы и годы. На ранних стадиях развития врожденный токсоплазмоз проявляется генерализованной формой заболевания с поражением различных органов (головного мозга, глаз, печени, селезенки, миокарда, легких, надпочечников и др.) с образованием мелких очагов некроза с образованием кист и их обызвествлением. При врожденном токсоплазмозе классическая тетрада в виде обструктивной гидроцефалии, судорог, хориоретинита и очаговых, диффузных кальцификатов в головном мозге возможна у новорожденных, инфицированных в 1 триместре беременности, при инфицировании в конце беременности – при рождении обычно отсутствуют клинические признаки заболевания. У новорожденных острая манифестная форма врожденного токсоплазмоза наблюдается редко, чаще имеется хроническая, проявляющаяся в основном неврологическими и офтальмологическими нарушениями.

Различают следующие клинические формы врожденного токсоплазмоза:

- генерализованная форма: частыми симптомами являются высокая лихорадка, экзантема, отечно-геморрагический синдром, желтуха; поражение

отдельных органов (пневмония интерстициальная, миокардит, энтероколит, гепатит, миозит);

- менингоэнцефалическая: неврологические синдромы, прогрессирующая гидроцефалия, микроцефалия, поражение глаз, гепатоспленомегалия;

- энцефалическая: характерна триада симптомов – гидроцефалия, внутримозговые кальцификаты, хориоретинит;

- резидуальная.

Поздняя фетопатия может проявляться широким спектром клинических проявлений – от легких до крайне тяжелых вариантов. Клинически выраженные формы характеризуются: лихорадкой, лимфаденитом, гепатоспленомегалией, затянувшейся желтухой, судорогами, гидроцефалией, анемией, тромбоцитопенией, экзантемой. Манифестный процесс часто сочетается с фиброзом, кальцификацией органов. Наиболее неблагоприятными исходами являются грубая задержка нервно-психического развития, детский церебральный паралич, эпилепсия. Бессимптомные и субклинические формы также не проходят бесследно – регистрируются: неврологическая патология (эпилептические припадки, слабоумие), последствия хориоретинита вплоть до потери зрения, глухота, задержка физического и психического развития, эндокринные нарушения, лимфаденопатия.

При токсоплазмозе повреждение клетки паразитом приводит к ограниченному и/или генерализованному воспалению. Выраженность воспалительных изменений бывает разной, чаще незначительной, но во всех случаях преобладает некроз с последующим фиброзом и кальцинацией ткани. Тяжелые варианты токсоплазмоза (диффузная энцефалопатия, энцефалит, пневмония, миокардит, увеит, хориоретинит) встречаются только у внутриутробно инфицированных недоношенных детей.

При тяжелых формах заболевания плод погибает или рождается преждевременно. Признаки заболевания могут проявляться при рождении или оставаться незаметными в течение многих дней после родов. Клиническая симптоматика может заключаться в задержке внутриутробного развития, генерализованной лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, желтухе, гидроцефалии или микроцефалии, очагах обызвествления в головном мозге, грубой задержке психомоторного развития, хориоретините, микрофтальмией, судорогах изолированно или в комбинации. Внутрочерепные обызвествления и хориоретинит могут быть обнаружены уже к моменту рождения ребенка, но часто появляются позднее.

### **Хламидийная инфекция**

Основными клинически значимыми аспектами хламидиозов являются отсутствие собственных клинических симптомов и участие в развитии смешанных инфекций. При хламидиозах нет патогномоничных признаков и характерна неспецифичность клинической симптоматики в периоде

новорожденности. Хламидии колонизируют различные органы плода: конъюнктиву, носоглотку, среднее ухо, дыхательные пути, кишечник, влагалище и вызывают их поражение. Наряду с манифестными формами (конъюнктивит, пневмония, инфекция мочеполовой системы) наблюдаются и неспецифические проявления в виде отека и геморрагического синдромов, длительной гипербилирубинемии, замедленного восстановления массы тела, неврологических нарушений, дыхательных расстройств, офтальмопатии, а у некоторых новорожденных даже при наличии возбудителя клиническая симптоматика заболевания и вовсе отсутствует. Это затрудняет своевременную диагностику инфекции. Кроме того, нередко инфекционная патология расценивается как следствие перенесенной гипоксии и/или родовой травмы. Отсутствие адекватной этиотропной терапии способствует формированию хронического процесса, персистенции возбудителя.

Хламидийная инфекция характеризуется многоочаговостью поражения разных органов и систем организма (мочеполовой, сердечно-сосудистой, нервной, пищеварительной, дыхательной), склонностью к диссеминированию. Особенности заболеваний являются скрытое, хроническое течение, несоответствие клинических проявлений морфологическим изменениям в пораженных тканях, а также выраженные дисфункциональные изменения в системе антиинфекционной резистентности организма. В клинике внутриутробного хламидиоза различают локальные (конъюнктивит, гастроэнтероколит, атипичная пневмония) и генерализованные формы инфекции (менингоэнцефалит, кардиомиопатия, пневмония, гастроэнтерит, гепатит, лимфаденит, ДВС-синдром). До 22% инфицированных клинические проявления заболевания в раннем неонатальном периоде отсутствуют, обострение процесса может возникать в течение всего первого года жизни и позднее.

Хламидийная инфекция новорожденных имеет разные клинические формы: конъюнктивиты (30–50%; характерен длительный инкубационный период 5–14 дней, острое начало и длительное течение, неэффективность местного антибактериального лечения), пневмонии (10%; проявляются в разные сроки после рождения от 4–5 дней до 2–12 недель или нескольких месяцев; характерна двухсторонняя мелкоочаговая перибронхиальная и интерстициальная инфильтрация; нередко развитие пневмоторакса), бронхиты, отиты (10–20%), назофарингиты (15–20%), гастроэнтериты (5%), вульвиты и уретриты (15%); а также хламидийные менингоэнцефалиты, миокардиты, реактивные артриты, энтероколиты, сепсис. Обычно хламидийная инфекция диагностируется поздно, лишь на 2–3 месяце жизни, а отсутствие ранней специфической терапии ведет к развитию хронических форм заболевания. Внутриутробный сепсис характеризуется тяжелым поражением легких, сердца (кардит), ЖКТ, печени, ЦНС (менингоэнцефалит, менингит) и других органов и может закончиться летально в первые часы и дни после рождения.

## **Микоплазмоз**

При внутриутробном микоплазмозе отмечают как локальные, так и генерализованные поражения. Микоплазмы поражают органы дыхания и зрения плода, печень, почки, ЦНС, кожные покровы. Высокая частота внутриутробных интерстициальных пневмоний. При инфицировании уреоплазмой развиваются острые пневмонии, хронические заболевания легких с бронхолегочной дисплазией, хронические аденоидиты и тонзиллиты, менингиты, остеомиелиты, конъюнктивиты, сепсис. Генерализованная форма протекает с поражением многих органов и систем: печени, легких (пневмония, ателектазы легких), почек, ЦНС (острая гидроцефалия, менингоэнцефалит, менингит, полирадикулоневрит, энцефалопатии), глаз, перикарда, костей (остеомиелит), геморрагический синдром. При врожденном микоплазмозе множественные аномалии развития встречаются в 63,8%.

## **5. ВОЗМОЖНОСТИ И СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ВУИ**

### **5.1. Актуальность проблемы диагностики ВУИ**

Несмотря на значительные успехи современной медицины, диагностика ВУИ у новорожденных детей является одной из актуальных и сложных проблем акушерства и перинатологии. В настоящее время вопросу качественной и своевременной диагностики ВУИ уделяется большое внимание в отечественных и зарубежных исследованиях, разработано много разнообразных инструментальных и лабораторных тестов. Однако, по данным мировой литературы и на основании опыта нашей страны, достоверных критериев диагностики ВУИ еще не найдено, и окончательный диагноз в большинстве случаев ставится после рождения ребенка, на основании микробиологических и гистологических исследований.

Диагностика ВУИ вызывает значительные трудности на всех этапах от дородовой помощи до установления последствий ВУИ в постнатальном периоде вследствие множества причин:

- широкое распространение персистирующих инфекций и условно-патогенных агентов в человеческой популяции;
- полиэтиологичность патологии;
- многофакторное (специфическое и неспецифическое) воздействие инфекционного агента на плод;
- неоднозначность возможной реализации инфекционного процесса;
- трудность антенатальной диагностики;
- отсутствие четких корреляций тяжести инфекционно-воспалительного заболевания (выраженностью клинических проявлений инфекции) матери и степени поражения плода;
- выраженный полиморфизм и неспецифичность клинических проявлений, однотипность и отсутствие четко выраженных клинических признаков ВУИ;
- отдаленные последствия инфицирования;
- неоднозначный подход к лечебно-профилактическим мероприятиям у беременных и новорожденных;

– неоднозначный ответ «незрелой» иммунной системы, обусловленный особенностями иммунологического статуса новорожденных.

Иммунологический статус новорожденного, особенно недоношенного характеризуется снижением у него противоинфекционного иммунитета, что обусловлено незрелостью подавляющего большинства регуляторных систем. К особенностям иммунной системы новорожденных относят неполноценный гуморальный ответ с отсутствием или невысокими титрами специфических иммуноглобулинов, а также – наличие материнских маркеров инфекции в первые 6 месяцев жизни. Иммунная система детей с ВУИ еще до рождения подвергается выраженной антигенной нагрузке. Наряду с острым течением инфекции у плода и новорожденного может наблюдаться длительная персистенция возбудителя с формированием латентного или медленно текущего хронического инфекционного процесса.

Инфекционная патология часто скрывается за такими диагнозами, как внутриутробная гипоксия, асфиксия, внутричерепная травма. Большие трудности в дифференциальной диагностике возникают из-за сходства симптомов инфекционного токсикоза с синдромами дезадаптации, обусловленной перинатальной гипоксией, особенно у недоношенных новорожденных. Все это затрудняет клиническую верификацию ВУИ и определяет необходимость своевременного проведения современных специальных лабораторных исследований, направленных на достоверную верификацию этиологии ВУИ, установления фазы и прогноза инфекции.

Лечащему врачу приходится решать два основных вопроса: имеет ли место у ребенка просто инфицирование или это инфекционный процесс (инфекция). Верификация этиологии ВУИ только на основании клинических симптомов практически не возможна. Диагностика TORCH-инфекций только по клиническим проявлениям (без привлечения специфических микробиологических исследований) приводит к диагностическим ошибкам в 90–95% случаев. Поэтому постановка диагноза всегда должна проводиться с учетом клинико-анамнестических данных и результатов различных видов исследований, а в терапевтической тактике следует не переходить той грани, «когда начинают лечить анализы, а не больного».

В силу ряда субъективных и объективных причин врожденную инфекцию, особенно в ранний период новорожденности при жизни нередко не удастся диагностировать. В случае смерти ребенка часто определяются существенные расхождения в клинических диагнозах и в диагнозах после проведения патологоанатомических и вирусологических исследований. Поэтому истинные показатели летальности от врожденных инфекций фактически неизвестны и противоречивы.

Учитывая, что попытки установить этиологию врожденной инфекции только на основании клинических симптомов в подавляющем большинстве случаев оказываются неудачными, для верификации ВУИ активно используют методы лабораторной диагностики.

## 5.2. Общие принципы диагностики ВУИ (клинико-лабораторный мониторинг)

На современном этапе диагностика ВУИ заключается в обследовании новорожденного и его мамы и основывается на комплексной оценке (учет и анализ) разносторонних данных:

- 1) анамнестических данных беременной женщины с учетом факторов риска (соматический, акушерско-гинекологический, инфекционный анамнез);
- 2) клинических признаков инфекционного процесса (ВУИ) (с учетом разнообразной этиологии и однотипности симптомов ВУИ);
- 3) данных инструментального обследования;
- 4) результатов нескольких методов лабораторных исследований, с одновременным обследованием матери;
- 5) необходим комплексный подход к конкретной клинической ситуации.

В диагностике ВУИ различают следующие основные периоды: 1) диагностика во внутриутробном периоде; 2) ранняя (доклиническая) диагностика в момент рождения ребенка; 3) диагностика ВУИ при появлении клинических признаков.

Диагностика ВУИ – процесс сложный и многогранный, состоит из следующих этапов:

### *1 этап – анамнестический этап*

На основании оценки анамнестических данных и анализа состояния фетоплацентарного комплекса, особенностей течения беременности и родов выявляют женщин группы высокого риска ВУИ по следующим критериям:

- а) отягощенный инфекционный и соматический анамнез:
  - наличие очага хронической инфекции у матери, чаще всего урогенитальной;
  - острые инфекционные заболевания, перенесенные во время беременности;
  - факт микробной колонизации и нарушения биоценоза влагалища;
  - положительная сероконверсия или активная репликация вируса во время беременности;
  - состояние здоровья беременной – анемии, нефропатии и др.;
  - возраст и социальный статус женщины.
- б) отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, аномалии течения настоящей беременности и родов:
  - бесплодие, аборт, выкидыши (гормональная и иммуносупрессивная терапия), неразвивающаяся беременность, мертворождения, невынашивание предыдущих беременностей, рождение детей с множественными пороками развития или умерших в раннем возрасте;
  - патология беременности: плацентарная недостаточность (хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности); угроза прерывания беременности; аномальное количество околоплодных вод (многоводие); приращение плаценты; гестозы ранние и поздние; гипоксия

– патология родов: преждевременные роды, затяжные роды, преждевременная отслойка плаценты, преждевременное отхождение вод (продолжительность безводного промежутка более 18 час); наличие гипертермии во время родов.

#### *2 этап – клинический*

Оценка наличия и выраженности проявлений инфекционного процесса у матери и со стороны фетоплацентарного комплекса (ФПК):

а) признаки инфекции материнского организма:

– локальные/генерализованные проявления инфекционного процесса со стороны матери (могут говорить о возможной этиологии ВУИ).

Как правило, речь идет о возбудителях урогенитальной инфекции (кольпит, цервицит, уретральный/дизурический синдром, лимфаденит, гипертермия, общая интоксикация, первичная сифилома, изменения кожи и др.).

– осложнения беременности (как правило, появление признаков ее прерывания).

Угроза прерывания беременности сопровождается ВУИ с частотой до 50% и подлежит соответствующей терапии в зависимости от степени выраженности клинической симптоматики и триместра беременности.

б) клинические проявления ВУИ со стороны ФПК заключаются, как правило, в признаках ВЗРП, внутриутробной гипоксии, изменениях двигательной активности плода, формировании поли- или олигогидроамниона.

в) выявление у ребенка клинических признаков: недоношенность, синдром задержки внутриутробного развития, ВПР, желтуха, гепатоспленомегалия, геморрагический синдром, неврологические нарушения, острая гидроцефалия, кожные экзантемы при рождении, нейросенсорная тугоухость.

#### *3 этап – инструментальное обследование*

#### *4 этап – лабораторное подтверждение ВУИ*

Лабораторная диагностика включает верификацию этиологического агента, обнаружение серологических маркеров иммунного ответа и определение остроты инфекционного процесса.

### **5.3. Характеристика методов диагностики ВУИ**

Каждый из лабораторных методов имеет свои достоинства и недостатки, различную диагностическую ценность. Их чувствительность и специфичность существенно зависят от типа выявляемого возбудителя, качества лабораторного оборудования и реактивов, поэтому результаты обследования, проведенного в разных клинических и исследовательских лабораториях, могут быть различны.

1. *Культуральный метод* диагностики бактериальных и ряда вирусных инфекций (в том числе краснухи и герпеса) – изоляция возбудителя на культуре клеток с последующей окраской с помощью специфических антител. Метод высокоспецифичен, но длительный, трудоемкий, требует соответствующих условий работы с клеточными культурами и

дорогостоящий процесс. Для практического здравоохранения метод полезен в качестве подтверждающего, но его невозможно использовать для практической диагностики. Разработана модификация метода «shellvial», которая получила название «быстрый культуральный метод» (БКМ). Метод заключается в сокультивировании исследуемых образцов и клеток культуры ткани с последующим выявлением вирусных белков в зараженных клетках в реакции иммунофлуоресценции (РИФ) с помощью поли- и моноклональных антител. БКМ с последующей идентификацией вирусных антигенов с помощью РИФ – высокоинформативный метод, позволяющий получить развернутый ответ при наличии культуры клеток через 3–4 суток и выявить инфекционно активный вирус. БКМ обладает как высокой чувствительностью и специфичностью, так и высокой прогностической значимостью. БКМ позволяет выявлять ВПГ и ЦМВ в материалах из различных органов и тканей как при отсутствии симптомов ГВИ, так и в острой фазе заболевания, дает возможность обнаруживать ГВ также в аутопсийном материале. БКМ позволяет диагностировать ВПГ- и ЦМВ-инфекции уже на ранних стадиях заболевания, а именно в тот период, когда еще не выявляются специфические антитела. Одним из преимуществ количественного определения инфекционной активности ГВ с помощью БКМ является возможность мониторинга вирусной нагрузки при интерферонотерапии, а также при терапии другими противовирусными препаратами.

2. *РИФ* можно использовать при выявлении инфекционных агентов *in situ* при жизни и посмертно (2–3 суток). Однако следует учитывать, что при использовании поликлональных антител могут иметь место неспецифические реакции и определенный процент гипердиагностики. Моноклональные антитела к раннему и сверхраннему белкам ЦМВ обладают большей специфичностью, по сравнению с поликлональными антителами, но в ряде случаев могут быть ложноотрицательные результаты. Достаточно эффективным и менее дорогим методом диагностики врожденной инфекции является исследование клеток осадка мочи новорожденных в РИФ с использованием типоспецифических сывороток, содержащих антитела к широкому набору антигенов. Этот метод позволяет получить развернутый ответ через 2–3 суток с момента получения материала. Однако следует иметь в виду, что при диагностике инфекций в РИФ с помощью ПКА могут иметь место неспецифические реакции и определенный процент гипердиагностики.

3. *Иммунохроматографические (ИХМ) и ферментспецифические методы* применяются для экспресс-диагностики, основаны на образовании комплекса антиген-антитело-цветной латекс, который формирует окрашенную зону на нитроцеллюзном фильтре. Оценка теста происходит по характерному окрашиванию в лунке плашки; чувствительность метода 87,5%.

4. Для верификации уrogenитальной хламидийной инфекции используется такой метод диагностики, как реакция специфического лейкоцитолита, основанная на определении в крови высокого показателя

разрушения лейкоцитов у больных. Реакция обладает высокой чувствительностью 100% и может быть использована в качестве подтверждающего теста в комплексной диагностике урогенитальных заболеваний.

5. Экспересс-диагностика вирусных инфекций на основе модифицированной *реакции связывания комплемента (м-РСК)* – позволяет: выявлять как антигены возбудителей и антитела к ним различных классов, так и ранние специфические иммунные комплексы; проводить определение этапов инфекционного процесса при ВУИ.

Установлено, что у ребенка или у матери «свободные антитела» при повторных обострениях инфекционного процесса относятся к подклассу IgG3, заменяясь антителами подкласса IgG1-2 и далее IgG4 при купировании основного заболевания. Подобная схема замещения антител в различных подклассах IgG позволяет при обследовании новорожденного и его матери ретроспективно дифференцировать разницу в превалировании антител в определенных подклассах IgG и по ней рассчитать примерное время инфицирования возбудителем плода. Чем далее подкласс IgG матери отстоит по указанной схеме от подкласса IgG антител ребенка, тем раньше во время беременности было внутриутробное инфицирование плода. Определение подклассов антител позволяет установить: преимущественный синтез антител IgM класса при первично-острой инфекции, IgG3 – при обострении процесса, а антител IgG4 подкласса – при хроническом течении заболевания. Выявленное распределение антител по подклассам у новорожденных детей с внутриутробной герпетической инфекцией и их матерей позволяет ретроспективно устанавливать время инфицирования плода. Смена антител по типу IgM – IgG3 – IgG1-2 – IgG4 характерна для различных вирусных инфекций.

Для этапной характеристики инфекционного процесса у детей раннего возраста рекомендуется одновременное проведение лабораторного исследования крови ребенка и матери на наличие специфических антител на самых ранних сроках заболевания с применением метода м-РСК.

6. Наиболее доступным для практического применения и высокочувствительным в настоящее время является *метод прямой иммунофлюоресценции (ПИФ)* с помощью моноклональных антител. Чувствительность данного теста достигает 96–98% и зависит от концентрации возбудителя в исследуемом материале. Ложноотрицательные ответы могут быть связаны с малым числом возбудителя в пробе, ложноположительные – с неспецифической адсорбцией красителя на обрывках ткани и лейкоцитах.

Главным достоинством ПИФ является возможность проведения прямой индикации хламидий, визуальной контролируемой в люминесцентном микроскопе, в пораженных клетках больного УГХ. Это позволяет до сих пор считать ее золотым стандартом, несмотря на меньшую чувствительность и специфичность по сравнению с культуральным методом.

7. Молекулярно-биологические методы значительно расширили, а в ряде случаев изменили наши представления об этиопатогенезе инфекционных заболеваний, в том числе и ВУИ. Методы иммуногенодиагностики основаны на выявлении ДНК и РНК изучаемого объекта посредством амплификации и/или гибридизации целевых полинуклеотидных последовательностей.

***Правила использования лабораторных методов для диагностики инфекционного заболевания, в том числе ВУИ***

***1) Выбор объекта исследования***

От правильного выбора объекта исследования зависит и его результат, вся последующая тактика ведения больного.

– Традиционный подход к крови как к универсальному объекту для исследования в настоящее время является малоперспективным, так как концентрация в кровотоке многих микроорганизмов нередко значительно более низкая, чем во входном очаге инфекции, что, естественно, превышает предел чувствительности аналитического метода. Следует отметить, что в крови возбудители выявляются, как правило, при генерализованных формах инфекции или синдроме выраженной иммуносупрессии.

– При нейроинфекциях для исследования целесообразно использовать спинно-мозговую жидкость.

– Хотя установлено, что хламидии персистируют в моноцитах крови, определение их ДНК в этих клетках не является приемлемым маркером острого респираторного хламидиоза. В то же время исследование жидкости бронхо-альвеолярного лаважа оказывается весьма информативно. В ряде случаев при урогенитальной патологии хламидии могут персистировать в маточных трубах, в спайках, но при этом в соскобах из нижних отделов урогенитального тракта они не обнаруживаются. По некоторым данным частота выявления *Chl.trachomatis* методом ПЦР у женщин составляет 22,5% при исследовании материала из цервикального канала, 29% – из влагалища и 14% – из уретры, поэтому для диагностики урогенитальных инфекций желательно брать материал из нескольких точек.

– Чувствительность при исследовании вагинальных проб на разные возбудители методом ПЦР может быть низкой (53–73%), рекомендовано исследование смеси соскобов слизистых уретры, влагалища и цервикального канала у женщин.

– Применяя ПЦР, целесообразно исследовать несколько биологических сред (кровь, моча, ликвор, трахеобронхиальный аспират), а также использовать методики с количественным определением числа копий (антигенная нагрузка) в режиме «реального времени». Материалом для ПЦР при этом может служить любая биологическая среда организма: от новорожденных – пуповинная кровь, слюна, моча, спинномозговая жидкость, кровь, смывы трахеи, рото- и носоглотки, мазки с конъюнктивы, из уретры и т. д.; от матерей – моча, кровь, цервикальный и вагинальный секреты; околоплодные воды; гистологические препараты. Однако в тех случаях,

когда этиология заболевания связана с вирусными агентами, критерием активного периода ВУИ считается обнаружение возбудителя в крови или ликворе (если имеет место поражение ЦНС). Для выявления ЦМВ методом ПЦР материалом для исследований являются кровь, слюна, моча, ликвор.

– На основании результатов современных исследований рекомендовано использование смесей субстратов, которые увеличивают вероятность выявления инфекционных агентов. Оптимально одновременное выявление *U.urealyticum*, *M.hominis*, *C.trachomatis*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex 1,2* в смеси слюны, мочи, слезного отделяемого (смыва с конъюнктивы) у детей.

Большое значение имеет то, как был взят образец. Неправильная техника забора может привести к тому, что инфицированные клетки не попадут в исследуемую пробу, либо избыточное количество посторонних примесей (гной, кровь и др.) будет затруднять дальнейшее исследование. Неправильная транспортировка и хранение образца, повторные замораживания и размораживания также негативно влияют на результат анализа.

## 2) *Выбор метода и сроков исследования*

При серологических исследованиях, следует помнить о том, что многие внутриклеточные микроорганизмы являются слабыми иммуногенами, то есть антительный ответ на них развивается недостаточно. Поэтому, при персистирующих, латентных инфекциях, когда возбудитель не размножается и не выходит из клеток, антител может не быть. Как правило, серологические методы целесообразно использовать при наличии распространенных воспалительных процессов, когда массивная антигенная нагрузка приводит к выработке достаточного количества антител (исследование парных сывороток матери и плода).

Молекулярно-генетические методы пригодны как для диагностики манифестных форм инфекции, так и для латентных, субклинических форм, когда отмечается длительная персистенция возбудителя. При этом следует помнить, что обнаружение генетического материала возбудителя служит лишь свидетельством инфицирования, но не наличия инфекционного заболевания. Другими словами, эти методы не являются безусловным доказательством этиологической значимости выявленного возбудителя в патологическом процессе. В то же время ПЦР очень подходит для массовых скрининговых исследований, для эпидемиологического анализа.

## 3) *Интерпретация результатов*

При скрининге как манифестных форм инфекции, так и латентных и бессимптомных форм почти идеальными являются методы молекулярного тестирования. Однако, несмотря на высокую информативность и чувствительность метода ПЦР, нередко возникают сложности с интерпретацией его результатов, особенно если больной неоднократно обследовался в разных лабораториях различными методами, так как могут быть ложноположительные и ложноотрицательные результаты, которые обусловлены разными причинами, например:

– выявление ДНК или РНК часто не означает развития инфекционного процесса в организме;

– нередко проводится поиск всего 1–2 возбудителей, и на основании такого обследования делается абсолютно необоснованный вывод об особой значимости или ведущей роли той или иной инфекции в неонатальной патологии и смерти;

– диагностические исследования биопроб на микоплазмы и уреаплазмы от пациентов только с помощью ПЦР, по всей вероятности, могут приводить к получению ложноположительных результатов.

Диагностическая ценность ПЦР повышается при сочетании с серологическими методами.

Наличие антител при отрицательных результатах прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) или ПЦР может быть связано с ранее перенесенной инфекцией («антитела-свидетели») либо с локализацией возбудителя в органах, недоступных для взятия материала. Отсутствие антител на фоне положительной ПИФ или ПЦР может указывать на самое начало инфекционного процесса, когда антительный ответ еще не развился, на латентную инфекцию, а также может быть следствием иммуносупрессии или слабой иммуногенности возбудителя.

#### **5.4. Современная лабораторная диагностика ВУИ в практическом здравоохранении. Критерии диагностики ВУИ**

Разнообразная этиология, отсутствие специфических симптомов и однотипность клинических проявлений ВУИ обосновывают необходимость своевременного использования современных специальных лабораторных методов, направленных на достоверную верификацию этиологии ВУИ. Особенностью современной клинической медицины является внедрение высокоинформативных диагностических технологий в практику здравоохранения.

Методы лабораторной диагностики ВУИ разделяют на две группы (в зависимости от способов идентификации возбудителя):

1) «прямые» – непосредственное выявление возбудителя заболевания, его генома или антигенов

К прямым методам идентификации возбудителя относятся классические микробиологические (вирусологический, бактериологический, паразитологический), а также современные методы – молекулярно-биологические (ПЦР, ДНК-гибридизация – определение ДНК и РНК возбудителя), иммунофлюоресценция (РИФ) и иммунохроматографические методы (выявление вирусных или бактериальных антигенов в различных биологических средах)

2) «непрямые» – «серологические» – обнаружение в сыворотке крови маркеров специфического иммунного ответа на воздействие антигенов

К непрямым методам относятся ИФА (определение специфических антител к антигенам возбудителя – IgM, IgA, IgG), РНИФ, иммуноблот.

При наличии клинико-анамнестических данных, указывающих на вероятность ВУИ у новорожденного, верификацию заболевания необходимо проводить с использованием **комплекса методов** лабораторных исследований, включающего прямые и непрямые методы диагностики, которые позволяют:

- установить этиологию заболевания – идентификация самого возбудителя, его генома или антигенов;
- определить остроту и стадию инфекционного процесса (изучение активности репликации возбудителя, обнаружение серологических маркеров иммунного ответа – раздельное и количественное определение специфических антител классов IgM и IgG с их авидностью);
- оценить и дифференцировать латентное течение инфекции и активный инфекционный процесс.

Для комплексного лабораторного обследования необходимо:

- правильный выбор – методов исследования с количественным определением; материала для исследования; сроков обследования;
- обследование разными методами и в динамике;
- обследование в паре «мама-новорожденный»;
- грамотная интерпретация результатов исследований.

Получаемые результаты исследований различными методами обусловлены:

- наличием ограничений для каждого метода,
- особенностями микроорганизма,
- наличием у пациента признаков ранее перенесенной или латентной инфекции,
- развитием синдрома иммуносупрессии,
- локализацией возбудителя в органах и тканях, недоступных для взятия биоматериала,
- неправильной техникой забора, нарушениями условий хранения и транспортировки биологического материала в лабораторию.

Трудности интерпретации результатов лабораторного обследования связаны со следующими причинами:

- неоднозначный ответ «незрелой» иммунной системы новорожденных;
- наличие смешанного (микст) внутриутробного инфицирования;
- высокая вероятность постнатального инфицирования после поступления детей в стационары на второй этап выхаживания (при гемотрансфузиях, при вскармливании инфицированным грудным молоком, контактным и воздушно-капельным путями).

С учетом возможной гипо- и гипердиагностики, ВУИ должна быть верифицирована не менее чем двумя методами. **«Золотым стандартом»** лабораторной диагностики ВУИ считается комбинация «прямых» и «непрямых» методов диагностики, что позволяет существенно повысить диагностические возможности лабораторной верификации этиологии ВУИ. Наиболее часто используются два основных метода – серологический (ИФА) и молекулярно-биологический (ПЦР).

**Лабораторные критерии активности** инфекционного процесса (верификации этиологии ВУИ):

1) маркеры активной репликации вирусов – вирусемия, ДНК-емия, АГ-емия (при поражении ЦНС – обнаружение вируса, его генома или АГ в ликворе);

2) серологические маркеры активной инфекции:

– выявление специфических анти-IgM, анти-IgA и/или низкоавидных анти-IgG, с нарастанием их титров в динамике (по степени авидности можно косвенно охарактеризовать период и остроту инфекционного процесса; авидность антител в течение иммунного процесса постепенно повышается; обнаружение высокоавидных антител позволяет исключить активную фазу заболевания);

– 4-х кратное и выше нарастание титров антител класса IgG в «парных сыворотках» (2 пробы через 14–21 день).

Обнаружение в крови специфических анти-IgM указывает на активнотекущий острый или хронический процесс, тогда как обнаружение анти-IgG больше свидетельствует о перенесенной инфекции или ее реактивации.

Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины (РАСП) в 2016 году разработан проект клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике врожденной инфекции, в котором определены **критерии диагностики ВУИ**.

*1. Критерии диагностики врожденной цитомегаловирусной инфекции:*

1) Диагноз «Врожденная острая ЦМВИ, манифестная форма» устанавливается новорожденному – при наличии клинических проявлений заболевания и этиологической верификации одним из следующих способов:

– обнаружение специфических IgM (выявленных дважды с интервалом между исследованиями 5–7 суток методами ИФА или ХЛИА – иммунохемилюминисцентный анализ);

– положительной ПЦР или выявлении антигенов ЦМВ методом ИЦХ (иммуноцитохимический анализ) в заведомо стерильных субстратах (кровь, ликвор);

– идентификации ЦМВ вирусологическим методом в заведомо стерильных образцах – БКМ;

– отсутствием снижения величины специфических IgG в сыворотке крови ребенка при их определении в возрасте 6 недель (в сравнении с исходным уровнем величина снижается менее, чем на 40%);

– сероконверсии (появлении и нарастании специфических IgM или IgG) при условии выполнения исследований в одной и той же лаборатории, одним и тем же методом.

Диагноз «Врожденная острая ЦМВИ, субклиническая форма» устанавливается ребенку первого года жизни – при отсутствии клинических проявлений заболевания в период новорожденности и этиологической

верификации одним из способов, перечисленных для манифестной формы врожденной острой ЦМВИ.

Диагноз «Врожденная ЦМВИ» не может быть установлен на основании однократного выявления у ребенка первого года жизни специфических IgG любой авидности.

Врожденный характер заболевания может быть подтвержден путем выделения вируса из глоточного мазка или пробы мочи, взятых в течение первых 3 недель жизни новорожденного (на монослойных культурах фибробластов эмбриона человека или диплоидных культур клеток легких человека с последующим микроскопическим определением цитопатогенного действия вируса), либо путем выявления генетического материала ЦМВ (в ПЦР), его антигенов (в ИЦХ) в заведомо стерильных субстратах (оптимально – со 2-х по 7-е сутки жизни).

2) Необходимый минимум исследований для этиологической верификации заболевания при подозрении на врожденную ВПГ-инфекцию у новорожденных:

- исследование сыворотки крови (ликвора) новорожденного (и матери – сыворотка крови) одновременно количественно на IgM и IgG к ВПГ методом ИФА (или ХЛИА) с указанием пороговых значений чувствительности по данной тест-системе (для IgG – в МЕ/мл, для IgM – в условных единицах, в виде коэффициента позитивности или величин оптической плотности исследуемого образца и положительной контрольной сыворотки);

- исследование мазков-отпечатков с высыпаний на слизистых, коже, крови (лейкоконцентрата), ликвора на наличие генетического материала ВПГ методом ПЦР;

- исследование тех же биосубстратов на наличие антигенов ВПГ методами ИЦХ, ИГХ (иммуногистохимический анализ) с использованием моноклональных сывороток, в реакции иммунофлюоресценции.

Для этиологической верификации дополнительно могут использоваться (при возможности выполнения) определение авидности IgG в динамике (временное снижение с последующим нарастанием в первые 6 месяцев жизни).

## *2. Критерии диагностики врожденной ВПГ-инфекции:*

Диагноз «Врожденная ВПГ-инфекция» устанавливается новорожденному – при наличии клинических проявлений заболевания и этиологической верификации одним из следующих способов:

- наличии положительной ПЦР в мазках-отпечатках с элементов сыпи, в крови (лейкоконцентрате), ликворе или выявлении антигенов ВПГ методом ИЦХ в мазках-отпечатках, в заведомо стерильных субстратах (кровь, ликвор) в первые две недели жизни;

- обнаружение специфических IgM в количестве в 2 и более раз превышающем порог чувствительности реакции (выявленных дважды с интервалом между исследованиями 5–7 суток методами ИФА или ХЛИА);

- идентификации ВПГ вирусологическим методом в заведомо стерильных образцах в первые две недели жизни;

- отсутствием снижения величины специфических IgG в сыворотке крови ребенка при их определении в возрасте 6 недель (в сравнении с исходным уровнем величина снижается менее, чем на 40%);

- сероконверсии (появлении и нарастании специфических IgM или IgG) при условии выполнения исследований в одной и той же лаборатории, одним и тем же методом.

### *3. Критерии диагностики врожденного токсоплазмоза*

Лабораторная диагностика включает:

- выделение возбудителя из крови, ликвора;
- обнаружение ДНК или антигенов возбудителя методом ПЦР;
- серологическое исследование сыворотки крови новорожденного и матери одновременно и в динамике через 2 недели количественно на IgM и IgG к токсоплазмам методом ИФА (или иммунохемилюминисцентным методом) с указанием пороговых значений чувствительности по данной тест-системе (для IgG – в МЕ/мл, для IgM – в условных единицах в виде коэффициента позитивности или величин оптической плотности исследуемого образца и положительной контрольной сыворотки);

При увеличении титра антител IgG у ребенка через 10–14 дней в 4 раза и более можно говорить об активном инфекционном процессе. Положительный IgM тест указывает на острую инфекцию, но выявляется не во всех случаях ВТ, а в некоторых требует подтверждения.

- Диагноз «Врожденный острый токсоплазмоз, манифестная форма» устанавливается новорожденному при наличии клинических проявлений заболевания, IgM в количестве в 2 и более раз превышающем порог чувствительности реакции (выявленных дважды с интервалом между исследованиями 5–7 суток), либо положительной ПЦР или выявлении антигенов токсоплазм методом иммуноцитохимии в заведомо стерильных субстратах (кровь, ликвор), или тахизоитов токсоплазм методом прямой микроскопии.

- При отсутствии специфических IgM, отрицательных результатах ПЦР, иммуноцитохимического исследования диагноз может быть верифицирован отсутствием снижения величины специфических IgG в сыворотке крови ребенка при их определении в возрасте 6 недель (в сравнении с исходным уровнем величина снижается менее, чем на 40%) или сероконверсии (появлении и нарастании специфических IgM) при условии выполнения исследования в одной и той же лаборатории, одним и тем же методом.

- Если у ребенка выявляются резидуальные явления врожденного токсоплазмоза, перенесенного внутриутробно (атрофия зрительных нервов, стабильная гидроцефалия, микрофтальм и др) диагноз формулируется как «Врожденный хронический токсоплазмоз, ремиссия (обострение), с резидуальными явлениями (какими)».

- Диагноз «Врожденный латентный токсоплазмоз» устанавливается в случаях, когда по результатам динамического наблюдения ребенка (к концу первого года жизни), у которого была документирована субклиническая

форма врожденного острого токсоплазмоза, отсутствуют клинические признаки врожденного токсоплазмоза и резидуальные явления, специфические IgM, а ПЦР – отрицательна (величина и авидность IgG, результат ИЦХ не имеют значения).

– При выявлении признаков реактивации инфекции (новые очаги хориоретинита, субфебрилитет, персистирующий лимфаденит) устанавливается диагноз «Хронический токсоплазмоз, обострение».

– Диагноз «Врожденный токсоплазмоз» не может быть установлен на основании однократного выявления у ребенка первого года жизни специфических IgG любой авидности.

### ***Сложности диагностики ВУИ***

В разных публикациях авторы указывают на неоднозначность и противоречивость результатов исследований и методом ПЦР, и методом ИФА, отмечая наличие ложноположительных и ложноотрицательных результатов, неправильную трактовку результатов. Тактика врачей в выявлении ВУИ зачастую отличается односторонним подходом и нередко базируется на обследовании методом ПЦР или на определении только специфических антител классов IgM и IgG, что нередко приводит к гипо- и гипердиагностике ВУИ.

Получаемые результаты исследований различными методами связаны:

- с чувствительностью и специфичностью метода;
- с наличием ограничений для каждого метода;
- возможностью перекрестных реакций;
- присутствием ингибиторов реакции;
- с особенностями микроорганизма (в том числе низкой иммуногенностью, иммунодепрессивными свойствами, антигенным дрейфом);
- локализацией возбудителя (вне- или внутриклеточно);
- наличием у пациента признаков ранее перенесенной или латентной инфекции, стадией инфекционного процесса;
- развитием синдрома иммуносупрессии, иммунологической толерантности, аутоиммунными процессами;
- локализацией возбудителя в органах и тканях, недоступных для взятия биоматериала;
- неправильным выбором материала для исследования;
- с нарушением правил забора, хранения, транспортировки биологического материала, контаминация проб при проведении исследований и др.

### **5.5. Применение метода ПЦР для диагностики ВУИ**

В последние годы основным способом этиологической верификации ВУИ является ПЦР. Многочисленные исследования подтвердили достоверность результатов ПЦР при поиске возбудителей ВУИ.

*Преимуществами метода ПЦР являются:*

- высокая информативность, диагностическая чувствительность и специфичность метода - близки к 100% (способность выявлять типичные нуклеотидные последовательности конкретного инфекционного агента в низкой концентрации и в присутствии других микроорганизмов, отсутствие перекрестных реакций со сходными микроорганизмами, способность выявлять ДНК конкретного инфекционного агента в присутствии ДНК других микроорганизмов и ДНК организма-хозяина), что позволяет проводить своевременное этиопатогенетическое лечение;
- позволяет выявлять сочетанные инфекции (обнаружить несколько возбудителей в одной пробе);
- возможность диагностики инфекционных болезней на самых ранних стадиях заболевания; возможность раннего обнаружения возбудителя в организме пациента еще до начала формирования иммунного ответа; и на протяжении всего как острого, так и хронического процесса;
- детекция возбудителей, которые не культивируются или трудно культивируются;
- детекция инфекционных агентов как при манифестных формах инфекции, так и при латентных и бессимптомных формах инфекционного процесса; позволяет отслеживать персистенцию возбудителей в организме;
- возможность количественной оценки результатов исследования и генотипирования;
- обнаружение возбудителя в любом биологическом материале организма и объектах окружающей среды;
- возможность транспортировки и длительного хранения проб, заморозки проб; не требует сохранения жизнеспособности возбудителя;
- быстрота выполнения анализа и высокая производительность; минимальный объем проб и реактивов; возможность автоматизации процесса исследования, компьютеризации и проведения контроля качества на разных этапах исследования;
- возможность проведения массовых скрининговых исследований.

Диагностическое значение ПЦР существенно повышается, если используются методики ПЦР с количественным определением, позволяющие оценить «антигенную нагрузку», а также при исследовании нескольких биологических сред. Материалом для исследования методом ПЦР может служить любая биологическая среда организма (кровь, в том числе пуповинная, ликвор, слюна, моча, соскобы и мазки со слизистых, в том числе из трахеи, ротоглотки, с конъюнктивы, из уретры, слезная жидкость, содержимое везикул, биоптаты органов и тканей и др.). Абсолютным критерием верификации диагноза «врожденная ЦМВИ и ВПГИ» является выявление вирусемии, антигенемии или ДНК-емии, а при поражении ЦНС – в ликворе, которые достоверно указывают на клинически значимую активность репликации ЦМВ и ВПГ. При ЦМВИ наиболее информативным является определение ДНК ЦМВ в моче и слюне. Дети с врожденной ЦМВИ

в первые дни жизни и далее многие месяцы (до 2–4 лет) продолжают выделять ЦМВ с мочой и слюной.

Причинами ложноотрицательных, ложноположительных результатов и слабоположительных результатов (примерно 10%) при исследованиях методом ПЦР могут быть:

- недостаточный выбор стандартизированных коммерческих тест-систем
- жесткие санитарно-гигиенические требования к помещениям и организации производственного процесса в ПЦР-лаборатории
- большая зависимость результата от строгого соблюдения всей технологии, начиная от правильного забора материала, качества транспортной среды и условий транспортировки и хранения образцов

***При оценке результатов ПЦР-исследований необходимо учитывать:***

1) Обнаружение методом ПЦР в анализируемом объекте генетического материала возбудителя (ДНК, РНК) не всегда свидетельствует об активной инфекции, может служить лишь свидетельством инфицирования (или носительства), но не признаком конкретного инфекционного заболевания; не являются безусловным доказательством этиологической значимости выявленного возбудителя в патологическом процессе. Поэтому однократного обследования недостаточно для постановки диагноза острой инфекционной болезни.

2) Изолированное использование одного молекулярно-биологического метода (например, качественной ПЦР для диагностики ЦМВИ) может привести к гипердиагностике. Выявление минимальных количеств возбудителя в тканях и жидкостях новорожденного не может служить достоверным основанием для постановки диагноза соответствующей инфекции, ни для назначения этиотропного лечения, особенно современными цитотоксичными противовирусными препаратами. Следует учитывать, что в 27% случаев в ПЦР выявляется ДНК ЦМВ, находящегося в латентном состоянии, что весьма затрудняет интерпретацию полученных данных. Выделение ДНК ЦМВ в биосубстрате свидетельствует о репликации вируса в организме, но не является абсолютным критерием заболевания. Должно быть комплексное обследование: идентификация возбудителя в различных биологических средах организма (кровь, ликвор, моча, слюна, мазки из половых органов, мокрота) и дополнительные методы исследования (определение специфических антител методом ИФА).

3) Однократное выявление ЦМВ или его генома в материале (в крови и/или моче) не обязательно свидетельствует об активной (врожденной) инфекции. Это может быть признаком транзиторной перинатальной вирусемии. Вместе с тем, отрицательный результат обследования методом ПЦР, полученный в первые дни жизни, не исключает возможности отсроченной реализации внутриутробной ЦМВИ. Отсутствие в крови на

момент рождения ДНК ЦМВ не всегда свидетельствует об отсутствии ВУИ и требует динамического обследования детей из группы риска.

4) Выявление в пуповинной крови ДНК ЦМВ при отсутствии клинических проявлений инфекции свидетельствует об инфицированности ребенка и требует динамического обследования. Инфицирование на момент рождения сопровождается клиническими проявлениями ЦМВИ при количестве копий ДНК в пуповинной крови 10 в 5 ст копий/мл. Отсутствие ДНК ЦМВ в биологических жидкостях ребенка на первой неделе жизни не исключают его инфицирования или развития у него острой ЦМВИ в последующем.

5) Доказательством ВУИ является выделение ЦМВ или ЦМВ-антигена в первые 2–4 недели жизни. Первое выявление ЦМВ в материале, полученном позже трех- или четырехнедельного возраста, может отражать как врожденную, так и постнатальную инфекцию (обнаружение герпес-вирусов прямыми лабораторными методами у ребенка в течение первых 3-х недель жизни свидетельствует о внутриутробной передаче вируса от матери к ребенку).

Возможно, выявление ЦМВ у части детей через 1–3 месяца является отсроченным проявлением ВУИ бессимптомной ЦМВИ. Не исключено также, что инфицирование этих новорожденных ЦМВ произошло уже в неонатальном периоде, в частности, при гемотрансфузиях или при вскармливании младенцев инфицированным грудным молоком.

6) Положительный результат ПЦР свидетельствует только о наличии вируса герпеса в организме человека, но не позволяет отличить носительство от активно протекающей инфекции. Отрицательный результат ПЦР не позволяет исключить герпетическую инфекцию, так как из-за короткого репродуктивного цикла возбудителя (в эпителиальных клетках составляет всего 20 ч) материал для исследования может быть взят слишком рано или поздно. В 25–35% клинически выраженных форм герпес-вирусных инфекций ПЦР может давать отрицательные результаты.

7) Предпочтительным объектом скринингового исследования для диагностики внутриутробной ЦМВИ является моча, в которой вирус накапливается чаще всего и в больших количествах, чем в других клинических материалах (слюна, кровь, ликвор). Эти данные согласуются с результатами многих исследователей, которые показали, что в моче ЦМВ обнаруживается в количествах в 180 раз больших, чем в крови. На основании этих данных диагностика ВУИ ЦМВ в медицинских центрах европейских стран проводится путем изучения мочи БКМ.

8) При обследовании практически здоровых детей на 1-й неделе жизни методом ПЦР в 8,5% случаев были выявлены ВПГ или ЦМВ (исследовали мочу, кровь, слюну, по показаниям – ликвор). Это может свидетельствовать о большей чувствительности ПЦР или об отсутствии выраженной инфекционной активности вируса, обнаруженного в материалах практически здоровых детей.

9) Обнаружение ДНК EBV в исследуемом материале указывает на этиологическую роль вируса в развитии заболевания при наличии соответствующей клинической картины. Однако из-за того, что EBV может длительно персистировать в организме пациента и, соответственно, обнаруживаться в исследуемом материале методом ПЦР, оценить его роль, а развитии заболевания не всегда возможно

10) В связи с тем, что микоплазмы и уреаплазмы относятся к условно-патогенным микроорганизмам, оценка результатов их качественного обнаружения методом ПЦР вызывает определенные трудности. Данные ПЦР без дополнительных исследований не могут служить надежной основой для диагностики уреаплазмоза.

11) Результаты исследований свидетельствуют о том, что даже при острой инфекции микоплазмы и уреаплазмы в сыворотке крови выявляются редко. Следовательно, диагностика микоплазменной и уреаплазменной инфекций не может быть основана только на выявлении их ДНК в крови с помощью ПЦР. Особого внимания заслуживает факт выявления ДНК микоплазмы и уреаплазмы в сыворотке крови клинически здоровых людей, что, по-видимому, связано с широким распространением здорового носительства этих бактерий и, возможно, их транзиторным пребыванием в крови.

12) 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, кратковременная паразитемия.

По данным ряда ученых, исследование одиночного образца крови через 2–23 недели после заражения токсоплазмами положительно только у одной трети пациентов, а в первые 5 недель – в половине случаев доказанного заражения. Таким образом, отрицательный результат ПЦР не исключает наличие инвазии. Более того, даже в условиях референсных лабораторий в ¼ случаев наблюдаются ложноположительные результаты ПЦР, поэтому следует признать, что даже этот метод является относительно достоверным.

13) Ни один из существующих методов диагностики хламидийной инфекции не является оптимальным. Золотым стандартом является комплексный подход к диагностике хламидиоза – подтверждение наличия возбудителя двумя или тремя различными методами.

Следует обратить особое внимание на выявление ДНК *C.trachomatis* в образцах крови у новорожденных детей, являющееся маркером генерализации хламидийной инфекции.

14) Для получения адекватных результатов исследования важен *правильный выбор объекта исследования*. В большинстве случаев следует применять мультисайтовые подходы (взятие биоматериала одновременно из нескольких точек, разделенных пространственно и функционально), поскольку в крови возбудители выявляются, как правило, при генерализованных формах инфекции или синдроме выраженной иммуносупрессии.

Использование ПЦР при исследованиях сыворотки крови и мочи новорожденных не всегда позволяет выявить этиологию ВУИ, так как инфекционные патогены могут концентрироваться в тканевом компартменте. При ПЦР исследовании герпетических инфекций необходимо использовать разный биологический материал (кровь, мочу, слюну, СМЖ). В одном из многочисленных исследований было показано, что в связи с полиморфизмом клинических симптомов герпесвирусных инфекций высока диагностическая значимость определения геномов герпесвирусов в трех средах (кровь, слюна, моча) методом ПЦР и высоких титров G-антител (439 ед для ЦМВ и 212,3 ед для ВГЧ-6). Авторы отмечают, что по результатам проведенного исследования на ЦМВИ данные мониторинга вирусной нагрузки методом ПЦР в крови и моче свидетельствовали о лучшей выявляемости вируса в моче. Тем не менее, количество ДНК в крови лучше коррелировало с клинической картиной, что дает основание рекомендовать исследование мочи как скрининговый тест, в то время как вирусная нагрузка в крови должна учитываться при решении вопроса о назначении и длительности терапии. Данные разных исследований показали, что в моче ЦМВ обнаруживается намного чаще, чем в крови (в количествах в 180 раз больших).

Весьма перспективной составляющей клинической генодиагностики является секвенирование полученного ДНК/РНК возбудителя (ампликона), то есть определение нуклеотидных последовательностей продукта реакции и сравнение их с нуклеотидными последовательностями эталонных штаммов. С помощью данного метода можно определять и оценивать формирующуюся в эволюции заболевания антибактериальную или антивирусную лекарственную устойчивость, а также синдром генорезистентности в целом. Но в настоящее время для широкой практики этот метод остается недоступным. Помимо ПЦР на основании методов амплификации нуклеиновых кислот созданы разнообразные альтернативные технологии – ЛЦР (LCR – ligase chain reaction), NASBA (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification), TMA (Transcription-Mediated Amplification), SDA (Strand Displacement Amplification) и другие, с помощью которых выявляют *C.trachomatis* и др.

## **5.6. Применение серологического метода для диагностики ВУИ**

Наиболее информативным серологическим методом является иммуноферментный метод (ИФА). Метод основан на определении антител классов IgM, IgA, IgG, специфичных для той или иной инфекции, или антигенов соответствующих возбудителей. В основе всех серологических реакций лежит взаимодействие антигена и антитела. Результаты данного исследования позволяют оценить состояние противомикробной защиты, на фоне которого развиваются ВУИ.

Гуморальный иммунитет обеспечивается иммуноглобулинами, которые представляют собой характерный продукт секреции В-лимфоцитов

на конечной стадии их дифференцировки, т. е. плазматических клеток. Основной биологической функцией иммуноглобулинов является специфическое распознавание и элиминация антигена.

#### *Характеристика классов иммуноглобулинов:*

**IgM** – наиболее ранние антитела, поскольку первыми образуются на ранних стадиях инфекционного процесса. Это маркеры острого инфекционного процесса. Период полураспада – 5 сут. Они способны агглютинировать бактерии, нейтрализовать вирусы, активировать комплемент и играют важную роль в элиминации возбудителя из кровеносного русла. Не проникают через плаценту, синтезируются еще у плода и относятся к собственным антителам новорожденных. Их наличие (выявление) указывает на заражение (в том числе и внутриутробное), свидетельствует об активном процессе. Уровень IgM-антител иногда может повышаться при реактивации, реинфицировании или суперинфицировании герпес-вирусами, но не токсоплазмами.

В качестве иммунологического критерия ВУИ считается наличие специфических IgM в любом титре, что свидетельствует о первичном иммунном ответе плода или новорожденного на соответствующий бактериальный/вирусный антиген и может быть косвенным признаком инфекции. В тоже время, отсутствие специфических иммуноглобулинов класса М в сыворотке крови новорожденных не исключает возможность внутриутробной или интранатальной инфекции. Наличие у матери и новорожденного антител класса IgM подтверждает инфицирование плода в последний месяц беременности и интранатально.

**IgA** включают в себя два вида специфических белков: сывороточный и секреторный. Антитела класса А синтезируются в основном лимфоцитами слизистых оболочек в ответ на местное воздействие антигена, осуществляют защиту слизистых оболочек от патогенных микроорганизмов, потенциальных аллергенов и аутоантигенов. Период полураспада IgA – 6–7 сут. IgA не проходят через плаценту, что позволяет оценивать факт их выявления у новорожденных детей как критерий заражения. Секреторный IgA содержится в молоке, молозиве, слюне, в слезном, бронхиальном и желудочно-кишечном секрете, желчи, моче. Это основной вид иммуноглобулинов, участвующих в местном иммунитете. Селективное накопление IgA в секретах говорит о его защитной функции по отношению к возбудителям инфекции. При повышении его содержания в соответствующих секретах снижается накопление и выделение возбудителя, ограничивается развитие патологического процесса. Синтез сывороточных IgA начинается с конца 1-го месяца заражения и продолжается до тех пор, пока антиген доступен иммунокомпетентным клеткам. Его обнаружение свидетельствует об остром или подостром процессе, реактивации и суперинфекции. Тест показателен при диагностике врожденных форм инфекции (токсоплазмоз, ЦМВИ, ВПГ-инфекция, ВЭБ-инфекция), поскольку IgA не проходят через плаценту, а вырабатываются в организме ребенка в ответ на воздействие инфекционного агента.

**IgG** играют основополагающую роль в гуморальном иммунитете при инфекционных заболеваниях, вызывая гибель возбудителя с участием комплемента и опсонизируя фагоцитарные клетки; составляют основную часть всех иммуноглобулинов (80%) человека. Наибольшее значение в противоинфекционной защите имеет субкласс IgG2. IgG проникает через плаценту и формируют антиинфекционный иммунитет у новорожденных. В последние годы появилась возможность определения так называемых ранних специфических IgG, которые обладают низкой авидностью и указывают на первичную инфекцию. Высокоавидные антитела являются показателем давнего инфицирования и ранее перенесенной инфекции. Авидность антител в сыворотках оценивают по индексу авидности (ИА). На 8–12-й день после попадания антигена в организм, в крови начинают накапливаться анти-IgG. Они являются основным защитным фактором у ребенка первых недель жизни, так как проникают через плацентарный барьер в сыворотку плода. При грудном вскармливании данные антитела из молока через слизистую оболочку кишечника новорожденного проникают в его кровь. Период полураспада – 21–24 дня.

*Роль иммуноглобулинов разных классов в диагностике ВУИ:*

- специфические IgM – ранние антитела, маркеры острого инфекционного процесса; не проникают через плаценту, синтезируются еще у плода и относятся к собственным антителам новорожденных;
- специфические IgA – не проходят через плаценту, результат иммунного ответа ребенка; свидетельствуют об остром или подостром процессе, реактивации и суперинфекции (при токсоплазмозе, ВЭБ-инфекции);
- специфические IgG – высоко- и низкоавидные (выявленные только специфические IgG указывают на их пассивную передачу от матери).

Авидность является косвенным признаком функциональной активности антител. Авидность антител оценивают с помощью индекса авидности, который представляет собой отношение результата определения общей концентрации IgG-антител в пробе к результату измерения концентрации высокоавидных IgG-антител в пробе. В острый период развития инфекции сначала образуются специфические IgM-антитела, а несколько позже и специфические IgG-антитела, которые обладают поначалу низкой авидностью (достаточно слабо связывают антиген), затем идет синтез высокоавидных IgG-антител (более прочно связывающихся с антигенами). Высокая авидность специфических IgG-антител позволяет исключить недавнее первичное инфицирование и тем самым с помощью серологических методов установить период инфицирования пациента.

Развитию бактериальных и вирусных инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных и, особенно, у недоношенных детей способствуют:

- 1) малая трансплацентарная передача материнских IgG до 35–36 недели гестации;
- 2) неспособность В-лимфоцитов плода и новорожденного к переключению синтеза иммуноглобулинов класса IgM на IgG;

3) повышенное потребление иммуноглобулинов в раннем периоде адаптации при колонизации кожи и слизистых оболочек микрофлорой окружающей среды;

4) апоптоз незрелых В-лимфоцитов новорожденных при массивной микробной инвазии.

Очевидно, что в части случаев попадание инфекционного агента в плод не ведет к острой внутриутробной инфекции за счет включения в процесс защитных факторов, таких как материнские антитела и антитела плода, интерфероны матери и плода и плацентарный интерферон. Инфекция внутриутробно развивается у плода как хроническая или персистирующая. В то же время рождение как стрессорная реакция для новорожденного может активировать хроническую или персистирующую внутриутробную инфекцию с развитием обострения в первые недели после рождения. Такое обострение, как правило, приводит к поражению ЦНС, так как вероятность попадания возбудителя в мозг внутриутробно чрезвычайно высока из-за большей биомассы мозга, в сравнении с другими органами и незрелостью гематоэнцефалического барьера.

***Для получения достоверных результатов серологического обследования и правильной их трактовки необходимо:***

1. *Соблюдать определенные правила* – серологическое обследование должно проводиться:

– до введения препаратов донорской крови (плазмы, иммуноглобулинов и др.);

– одновременно с серологическим обследованием матерей, так как результаты обследования ребенка всегда необходимо сопоставлять с результатами обследования матери (для уточнения генеза происхождения антител – «материнские» или «собственные»);

– количественное определение специфических антител классов IgM, IgA, IgG – с целью уточнения активности инфекционного процесса;

– обязательное определение авидности специфических анти-IgG

– методом «парных сывороток» с интервалом в 14–21 день – с использованием одной и той же методики в одной и той же лаборатории (для определения нарастания или снижения титра антител в динамике)

Следует особо отметить, что в тех случаях, когда после первоначального обследования ребенку вводились препараты крови, исследование парных сывороток не проводят.

***2. Интерпретация результатов серологических исследований***

При оценке результатов серологических исследований необходимо учитывать:

1) Возможные особенности характера и фазы иммунного ответа у новорожденного.

2) Клинические данные и показатели других лабораторных исследований.

3) Серологическими маркерами острой фазы инфекционного процесса являются IgM, IgA и низкоавидные IgG, с нарастанием их титров в динамике.

4) Изолированное выявление антител класса IgG в сыворотке крови новорожденного без уточнения индекса авидности (а также независимо от авидности) и сопоставления с материнскими титрами не позволяет однозначно трактовать полученные данные, так как антитела могут иметь материнское происхождение (поступление в организм плода за счет трансплацентарного их переноса).

5) Однократное серологическое исследование новорожденных на наличие антител малоинформативно, это связано с особенностями иммунного ответа (ложноотрицательные результаты) и присутствием в крови новорожденных материнских антител.

Только при динамическом (с интервалом в 14–21 день) сравнении уровней специфических IgG-антител новорожденного ребенка и матери можно судить об их природе.

6) Определение только специфических антител классов IgM и IgG нередко приводит к гипо- или гипердиагностике (титры антител имеют тенденцию сильно колебаться в ходе инфекции, так что их резкое снижение или повышение не всегда коррелирует с активностью инфекционного процесса).

Отмечено, что у 40% детей с врожденной краснухой низкоавидные антитела IgG выявлялись до 3 лет (вместо 6 месяцев)

7) Как отсутствие у новорожденного специфических антител не означает отсутствия инфекции, так и наличие специфического IgG может быть связано с передачей его от матери.

8) Рекомендуемый принцип динамического наблюдения с целью определения 4-кратного нарастания титра антител в парных сыворотках при мониторинге ВУИ в большинстве случаев неоправдан. Авторы связывают это со следующей причиной: нередко пациентов обследуют на высоте иммунного ответа с развитием инфекционного синдрома или их иммунная система не способна вырабатывать антитела в достаточном количестве даже при наличии активной инфекции (вследствие иммунодефицита и иммунологической толерантности); а также слабой иммуногенности возбудителя.

9) Сероконверсия (появление специфических антител у ранее серонегативного пациента или нарастание титров антител в динамике) появляется **позже** дебюта клинических проявлений инфекции и выявления прямых маркеров репликации, например, ЦМВ (виремии, ДНК-емии, АГ-емии).

10) Возможны несоответствия титров антител и клинических вариантов болезни. Например, очень высокие титры антител к токсоплазмам у здоровых детей, отсутствие данных антител у новорожденных, недоношенных, детей первых месяцев жизни.

#### ***Специфические антитела класса IgM и IgA:***

11) Наличие специфических иммуноглобулинов класса IgM в любом титре свидетельствует о первичном иммунном ответе плода или

новорожденного на соответствующий бактериальный/вирусный антиген и может быть косвенным признаком инфекции.

12) Уровень IgM-антител может повышаться при реактивации, реинфицировании или суперинфицировании.

13) Первичный иммунный ответ реализуется в основном за счет анти-IgM, которые при рождении могут не обнаруживаться и появляться позднее. Отрицательные или слабоположительные результаты не исключают врожденной инфекции и обусловлены незрелостью системы иммунологической защиты. Необходимы повторные обследования.

14) Если ребенок получил материнские антитела анти-IgM через дефекты плаценты, то их титр резко снижается в первую неделю после рождения вследствие короткого периода полувыведения (5 сут).

15) У новорожденных специфические анти-IgM часто не выявляются даже при наличии вируса.

Например, специфические анти-IgM были выявлены у 31,4% детей с врожденной краснухой, что подтверждает частое формирование иммунологической толерантности у новорожденных. Есть данные, что при диагностике ЦМВИ определение анти-IgM дает около 50% ложноотрицательных результатов. Присутствие анти-IgM может быть замаскировано высокой концентрацией материнских анти-IgG. Отсутствие специфических IgM в сыворотке крови новорожденных при ряде заболеваний (в том числе при неонатальном герпесе) не исключает возможность внутриутробной (интранатальной) инфекции.

16) Выявление специфических IgM или повышение титра низкоавидных АТ в пуповинной крови свидетельствует о внутриутробном контакте плода с соответствующим микроорганизмом, но не доказывает того, что данный микроорганизм – причина инфекционного заболевания, то есть можно утверждать о внутриутробном инфицировании плода, но не обязательно о внутриутробной инфекционной болезни. Ряд авторов указывают также на способность возбудителей TORCH-группы подавлять иммунный ответ плода и новорожденного, что уменьшает диагностическую ценность серологических методов исследования.

17) Антитела класса IgM к ВПГ и ЦМВ могут свидетельствовать об острой инфекции, но часто не выявляются при иммунодефицитных состояниях и при незрелом иммунитете у новорожденных. С другой стороны, ГВ вызывают нарушения иммуногенеза, приводящие к длительной циркуляции анти-IgM в отсутствие активной формы заболевания.

18) Специфические антитела IgM выявляются лишь у 1/3 инфицированных новорожденных – по следующим причинам:

– иммунорезистентность ЦМВ во внутриутробном периоде способствует подавлению выработки собственных антител. У инфицированных новорожденных IgM выявляются крайне редко, их детекция становится возможной через месяц после рождения и позже.

Например, специфические IgM к краснухе выявляются только у 1/3 новорожденных с диагностированной врожденной краснухой;

- ВУИ развивается на фоне иммуносупрессии, и возбудители усугубляют это состояние

- многие внутриклеточные микроорганизмы являются слабыми иммуногенами, антигенная стимуляция невелика, поэтому антительный ответ на них развивается недостаточно

Например, из-за низкой иммуногенности у 50% больных хламидиозом антитела не обнаруживают; обнаружение антител к микоплазмам не имеет прогностического значения.

### ***Специфические антитела класса IgG:***

19) Антитела класса IgG проникают из крови матери через плаценту и формируют антиинфекционный иммунитет у новорожденного. Высокий уровень IgG-антител защищает плод от инфекции. Например, анти-IgG обеспечивают кратковременную защиту (до 6 мес) от повторного заражения хламидиями.

20) Однократное определение уровня IgG-антител в сыворотке не имеет клинического значения. Важно наблюдать за динамикой изменения уровня антител (нарастание или снижение).

21) Авторы отмечают необходимость подтверждения результата повторным исследованием, желательно с использованием другого метода и повторно взятого образца. Высокая авидность специфических анти-IgG исключает первичную инфекцию, однако низкая авидность не всегда свидетельствует о первичной инфекции.

22) Определение активности инфекционного процесса по авидности IgG у детей может иметь ложноположительный результат в случае, если мать перенесла первичную инфекцию в сроки до 100 дней от инфицирования, так как ее низкоавидные антитела могут поступать к ребенку.

23) Феномен внутриутробно индуцированной иммунологической толерантности к «своим» и «чужим» антигенам («терпимости» к чужеродному агенту), развивающийся в следствие:

- незрелости иммунной системы у новорожденных детей;
- иммунодепрессивных свойств вирусов.

Предполагается, что в некоторых случаях внутриутробного инфицирования (в том числе и при ЦМВИ) иммунная система плода воспринимает АГ-детерминанты возбудителя как свои собственные, что сопровождается развитием к ним ИТ, поэтому возможен неадекватный специфический анти-ЦМВ иммунный ответ (инфицирование ЦМВ не сопровождается эффективным синтезом анти-ЦМВ, «отсроченное» образование специфических антител). По этой причине серологическое исследование новорожденного может быть ложноотрицательным.

24) Другим обстоятельством, не позволяющим исключить ВУИ при отрицательных серологических реакциях у новорожденного, является

инфицирование во время родов. Следует помнить, что при тяжелых формах, сопровождающихся гибелью ребенка, также не отмечается нарастания титра антител.

25) Антитела класса IgG могут быть обнаружены в крови новорожденных в первые месяцы после рождения. Обнаружение только анти-IgG у детей до 3–6 месяцев жизни не является информативным. Их выявление не всегда свидетельствует в пользу инфицирования ребенка и может быть следствием пассивного переноса через плаценту из организма матери. Высокий уровень антител может иметь место как у практически здоровой женщины, так и у страдающей рецидивирующей формой инфекции.

*Интерпретация результатов исследования сывороток новорожденного и матери:*

1) Выявленные анти-IgG ребенка необходимо сопоставлять с уровнем анти-IgG у матери, что связано с возможностью их трансплацентарной передачи, без этого сравнения возможна ложноположительная трактовка выявленных анти-IgG.

2) Если концентрация и индекс avidности специфических анти-IgG у ребенка при рождении равны или меньше титра соответствующих материнских антител, и при повторном исследовании через 3–4 недели – снижаются в 1,5–2 раза, то определяемые у ребенка IgG являются материнскими (свидетельствует не о внутриутробной инфекции, а о трансплацентарной передаче материнских антител).

3) Диагноз ВУИ становится весьма вероятным при превышении уровня суммарных антител в 4 и более раз над уровнем антител в сыворотке крови матери или, если при повторном исследовании крови ребенка в первые месяцы жизни уровень анти-IgG не снижается (катаболизм материнских иммуноглобулинов в организме ребенка с периодом полураспада 16–26 дней).

4) Процент совпадений положительных результатов ИФА у матерей и ПЦР у новорожденных при ЦМВ – 46%.

5) Обнаружение только IgG-tox требует проведения повторного исследования через 4–6 недель: концентрация материнских антител должна снизиться на 40% и более; отсутствие снижения или нарастания IgG-tox позволяет подтвердить диагноз токсоплазмоза.

Таким образом, при серологической диагностике ВУИ, особенно у недоношенных детей, наиболее значимыми являются:

- наличие в сыворотке крови новорожденных материнских антител, переданных трансплацентарно;
- иммунологическая толерантность (с формированием длительной персистенции возбудителя и реактивации в постнатальном периоде);
- выраженная незрелость иммунитета, которая обуславливает неадекватность иммунного реагирования;
- способность возбудителей TORCH-группы подавлять иммунный ответ;

– при большинстве процессов, вызываемых внутриклеточными возбудителями, антигенная стимуляция невелика (например, из-за низкой иммуногенности у 50% больных хламидиозом антитела не обнаруживают).

Поэтому, отсутствие у новорожденного специфических антител не означает отсутствие инфекции, а наличие специфического IgG может быть связано с передачей его от матери.

**Особенности интерпретации** результатов серологических исследований в отношении наиболее часто определяемых возбудителей ВУИ (по обзору современной литературы):

### **1) ЦМВ**

– Специфические антитела к ЦМВ появляются позже клинических проявлений инфекции и выявления прямых маркеров репликации вируса; у некоторых детей с врожденной ЦМВИ из-за развития иммунологической толерантности к антигенам ЦМВ возможен неадекватный специфический анти-ЦМВ иммунный ответ – инфицирование ЦМВ не сопровождается эффективным синтезом анти-ЦМВ-антител.

– При ЦМВИ цельные вирионы являются слабым сигналом для иммунной системы, так как при этом основной набор антигенов возбудителя «спрятан» под вирусной оболочкой; более эффективно иммунная система распознает антигены вируса, «обнажающиеся» при его разрушении.

– Отмечается, что у детей больных ЦМВИ наблюдается угнетение клеточного иммунитета. Это может рассматриваться как состояние толерантности в ответ на раннее проникновение антигена, когда иммунитет еще не установился.

– У части больных повышение уровня анти-ЦМВ-IgM может не выявляться в течение первых 4 нед после начала заболевания.

– Отсутствие анти-IgM и анти-IgA ЦМВ авторы объясняют незрелостью иммунной системы недоношенных новорожденных и негативным влиянием ЦМВ на выработку антител. 50% новорожденных с признаками ЦМВИ не способны продуцировать анти-ЦМВ-IgM.

– Особая иммунорезистентность ЦМВ во внутриутробном периоде способствует подавлению выработки собственных антител, что значительно затрудняет диагностику врожденной ЦМВИ. У инфицированных ЦМВ плодов и новорожденных специфические IgM выявляются крайне редко, а у новорожденных с врожденной ЦМВИ детекция анти-IgM становится возможной лишь через месяц после рождения и позже.

– Отсутствие анти-ЦМВ-IgM в крови новорожденного еще не свидетельствует об отсутствии инфицирования. Относительно редкое обнаружение специфических IgM ЦМВ у новорожденных объясняют не только их отсутствием, но и возможным влиянием высокой концентрации материнских IgG, а также иммунологической толерантностью.

– ЦМВ обладает свойствами иммунорезистентности и способен существовать в организме одновременно с антителами к нему.

– При оценке результатов выявления анти-ЦМВ-IgM следует учитывать возможность ложноположительных результатов исследования вследствие возможной перекрестной реакции при наличии циркулирующего ревматоидного фактора, антинуклеарных антител, антител к ВПГ, ВЭБ, парвовирусу В19.

– Ряд авторов считают, что определения в крови больного специфических антител класса IgM или значительного увеличения титра антител класса IgG недостаточно для установления факта активной репликации ЦМВИ и подтверждения диагноза манифестной ЦМВИ. Большое значение имеет обнаружение вируса (его антигенов или ДНК) в крови.

– Однократное обнаружение в сыворотке крови новорожденного анти-ЦМВ-IgG, даже в высоком титре, без сопоставления с материнскими титрами антител, не является диагностически значимым в качестве лабораторного критерия ВУИ, вследствие возможности их трансплацентарного переноса из организма матери.

– Также необходимо динамическое серологическое обследование с обязательным определением индекса авидности анти-ЦМВ-IgG. При этом стабильно высокие концентрации анти-ЦМВ-IgG и низкая степень их авидности позволяют ретроспективно диагностировать ВУИ.

– Низкоавидные антитела циркулируют в периферической крови приблизительно в течение 20 недель после первичной инфекции, затем авидность IgG-АТ увеличивается и остается высокой в течение всей жизни.

– Обнаружение только низкоавидных анти-IgG ЦМВ не является безусловным подтверждением факта свежего инфицирования, но служит дополнительным подтверждающим серологическим тестом и должен проводиться повторно.

– Высота уровня анти-ЦМВ-IgG не отображает активность инфекционного процесса, а лишь характеризует факт инфицирования ЦМВ.

– В отличие от других агентов ВУИ, ЦМВ способен вызывать поражение плода даже при наличии антител у женщины, т. е. после перенесенной острой инфекции.

– Выявление высокоавидных анти-ЦМВ-АТ имеет положительное прогностическое значение, так как у большинства обследованных детей в динамике оно сопровождалось отсутствием выявления прямых маркеров ЦМВ. Напротив, отсутствие анти-ЦМВ-АТ или присутствие низкоавидных АТ к ЦМВ имеют отрицательное прогностическое значение, так как ассоциируются с появлением маркеров ЦМВ через 1–6 месяцев после рождения.

– Обнаружение у детей анти-IgM-ЦМВ и анти-IgG-ЦМВ одновременно, а также выявление антигена ЦМВ в крови и моче свидетельствует о том, что имеет место острая или реактивированная форма ЦМВИ.

– В тех случаях, когда ребенок рождается с латентной инфекцией и вирусемия отсутствует (ПЦР дает отрицательный результат), определение IgG в возрасте 6 мес и старше может быть единственным средством

установления диагноза ЦМВИ. У неинфицированных детей уровень специфического IgG снижается до неопределяемых величин, в то время как у детей с ЦМВИ титр анти-IgG не снижается или даже увеличивается.

– Новорожденных недоношенных детей с признаками ВУИ необходимо обследовать в динамике, по крайней мере, в течение 1-го года жизни, так как у 30,8% детей, у которых на 1-й неделе жизни не были обнаружены маркеры вируса, они были выявлены через 1–6 месяцев после рождения; рекомендуется исследование клинических материалов в динамике через 1,3 и 6–7 месяцев после рождения для установления возможной реактивации ЦМВ и развития ЦМВИ у данных детей с ВУИ. Лабораторные критерии течения ЦМВИ даны в табл. 2.

**Таблица 2.**

**Лабораторные критерии различных вариантов течения ЦМВИ и риск инфицирования плода**

| <b>Вариант ЦМВИ</b> | <b>Виремия ДНК-емия</b> | <b>Антигенемия</b> | <b>анти-ЦМВ-антитела</b> | <b>Риск инфицирования</b> | <b>Манифестные формы</b> |
|---------------------|-------------------------|--------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|
| латентная           | --                      | --                 | IgG                      | Не доказан                | Не доказаны              |
| Персистирующая      | - / +                   | - / +              | IgG                      | До 2%                     | Не доказаны              |
| Реактивированная    | +                       | +                  | IgG<br>+ / - IgM         | До 8%                     | Не доказаны              |
| первичная           | +                       | +                  | IgG<br>+ / - IgM         | До 50%                    | 10-15%                   |

## **2) ВПГ 1, 2 типа**

- Роль ИФА при выявлении ВПГ-инфекции мало значима.
- У новорожденных детей иммунный ответ на ВПГ может быть замедлен или нарушен. У детей с диссеминированной инфекцией специфические антитела в первую неделю заболевания часто отсутствуют.
- При ВПГИ диагностически значимыми для новорожденных считают обнаружение специфических анти-IgM. Если при повторных исследованиях выявляется постоянный или возрастающий титр этих антител, можно говорить о первичной инфекции.
- Изолированное наличие специфических анти-IgM в сыворотке не может служить подтверждением этиологии, а при субклиническом течении герпетических инфекций – активности заболевания из-за возможных ложноположительных результатов.
- Обнаружение специфических анти-IgM свидетельствует о наличии герпетической инфекции у новорожденного, однако сроки их появления в сыворотке крови новорожденных нередко отстают от клинических проявлений заболевания.
- Показано, что у детей до 3 месяцев жизни специфические анти-IgM методом ИФА могут не определяться, даже в условиях клинически выраженной герпетической инфекции.

– Уровень противогерпетических анти-IgG в сыворотке крови ребенка в неонатальном периоде не имеет диагностического значения, в большинстве случаев они являются отражением инфицированности матери. Определение уровня противогерпетических антител у матери не имеет диагностического значения для новорожденного.

– При тяжелых формах с летальным исходом не отмечается нарастания титра антител.

– Причинами, не позволяющими исключить ВУИ при отрицательных серологических реакциях у новорожденного, являются: иммунологическая толерантность и инфицирование во время родов.

– В одном из многочисленных исследований было показано, что в периферической крови у большинства новорожденных на первой неделе жизни присутствовали антитела к ГВ класса IgG; только у 1 ребенка обнаружены анти-ЦМВ-IgM, анти-ВПГ-IgM обнаружены не были. Оценка avidности IgG-АТ показала, что среди недоношенных новорожденных с ВУИ у 34,4% детей индекс avidности анти-ЦМВ-IgG был представлен низким или промежуточным значением (ИА<0,6). Антитела к ВПГ у всех детей, кроме 2-х, были высокоавидными.

– При развитии у новорожденного в течение первых 6 нед жизни симптомов энцефалита или септицемии при наличии герпетической инфекции у матери следует заподозрить неонатальный герпес и обследовать новорожденного. Даже при отсутствии лабораторного и клинического подтверждения неонатального герпеса через 3–4 нед после рождения необходимо повторить исследования на обнаружение ВПГ и определение титра IgM и IgG в крови новорожденного. В случае обнаружения IgM или 3–4-кратного возрастания титра IgG следует также диагностировать неонатальный герпес.

– Выявленные у матерей антитела к ЦМВ и ВПГ, относящиеся к классу IgG и характеризующиеся высоким индексом avidности, свидетельствуют о давности инфицирования и наряду с отсутствием геномов данных возбудителей в крови указывают на отсутствие активности инфекционного процесса.

– Отмечено, что концентрация и индекс avidности специфических антител класса IgG к вирусам ЦМВ и ВПГ у детей, соответствующих материнским значениям, свидетельствуют в пользу их трансплацентарной трансмиссии от матерей.

– Высокие титры специфических антител класса IgG к данным возбудителям и показатели их avidности свидетельствуют о протективном уровне специфического гуморального иммунитета, что могло объяснить отсутствие инфицированности данными возбудителями новорожденных детей.

### **3) ВЭБ**

– Только у 20% больных Эпштейн-Барр-инфекцией выявляют 4-кратное увеличение титра при исследовании парных сывороток.

– Наличие анти-VCA IgG свидетельствует о состоянии после инфекции и иммунитете. Следует иметь в виду, что у детей до 7 лет анти-VCA IgG в

крови могут не выявляться. Постоянное присутствие анти-VCA IgG в высоких титрах указывает на хроническую инфекцию. Острая или первичная EBV-инфекция исключается, если титры анти-VCA IgG и анти-EBNA IgG в сыворотке крови не изменяются при исследовании в динамике (в острый период и при выздоровлении). Постоянное присутствие EA и анти-VCA IgG в высоких титрах указывает на хроническую инфекцию.

– Выявление циркуляции у новорожденного только капсидных IgG независимо от их авидности для верификации перинатальной инфекции было недостаточным, так как их принадлежность была неоднозначна (вероятность циркуляции материнских антител), что требовало дальнейшего серологического контроля. В периоде новорожденности на основании обнаружения капсидных IgM перинатальная инфекция была диагностирована только у 38,5% детей, рожденных от матерей с острой ВЭБ-инфекцией, и у 54,4% детей – от матерей с реактивацией хронической. В ходе диспансерного наблюдения к 1 году жизни перинатальная инфекция была диагностирована у 61% детей от матерей с острой первичной инфекцией и у 54% – от матерей с реактивацией хронической. Сохранение высокоавидных капсидных IgG к этому возрасту подтверждало переход инфекции в латентную форму. Результаты ПЦР крови и слюны в периоде новорожденности, в 6 мес и 1 год жизни были отрицательными.

– Серологический профиль при инфекционном мононуклеозе представлен в табл. 3.

**Таблица 3.**

**Серологические профили при инфекционном мононуклеозе**

| Клинический статус                                                                    | Характеристика антительного профиля |                        |                       |                     |                     |                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
|                                                                                       | Гетеро-фильные антитела             | Специфические антитела |                       |                     |                     |                    |
|                                                                                       |                                     | Анти-VCA IgM           | Анти-VCA IgG          | Анти-EA-D IgG       | Анти-EA-R IgG       | Анти-EBNA IgG      |
| Отрицательная реакция                                                                 | нет                                 | <1:8                   | <1:10                 | <1:10               | <1:10               | <1:2,5             |
| неинфицированные                                                                      | нет                                 | --                     | --                    | --                  | --                  | --                 |
| Острая первичная инфекция (инфекционный мононуклеоз)                                  | +                                   | 1:32<br>до<br>1:256    | 1:160<br>до<br>1:640  | 1:40<br>до<br>1:160 | --                  | --<br>до<br>1:2,5  |
| Свежая (текущая) первичная инфекция                                                   | +/--                                | --<br>до<br>1:32       | 1:320<br>до<br>1:1280 | 1:40<br>до<br>1:160 | --                  | 1:5<br>до<br>1:10  |
| Отдаленное постинфекционное состояние                                                 | --                                  | --                     | 1:40<br>до<br>1:160   | --                  | --<br>до<br>1:40    | 1:10<br>до<br>1:40 |
| Реактивация инфекции у пациентов с иммуносупрессией или иммунокомпроментированных лиц | --                                  | --                     | 1:320<br>до<br>1:1280 | --                  | 1:80<br>до<br>1:320 | --<br>до<br>1:160  |

#### 4) Хламидии

– По мнению большинства специалистов, нет ни одного надежного теста выявления хламидий, а имеющиеся методы неравноценны по диагностической значимости и могут быть использованы только в сочетании, дополняя друг друга из-за сложности интерпретации результатов. При серодиагностике хламидийной инфекции отмечают, что не всегда существует корреляция между присутствием специфических антител, наличием инфекционного агента и клиническими проявлениями болезни. В первую очередь это связывают с невысоким уровнем специфических антихламидийных Ig разных классов при острой хламидийной инфекции ввиду низкой иммуногенности антигенов хламидий.

– Серологическое исследование на хламидийную инфекцию, проводимое без одновременного использования ПЦР, а также при отсутствии парных сывороток, носит ретроспективный, а не диагностический характер.

– При хронической хламидийной инфекции, особенно при персистенции хламидий, вероятность детекции возбудителя методом ИФА невелика, что часто приводит к ложноотрицательным результатам. Антигены хламидии обладают слабой иммуногенностью, вследствие чего выработка и накопление антител в организме происходят в малых количествах. Исследование крови в период обострения заболевания позволяет обнаруживать антитела к хламидиям лишь у 55–65% больных при наличии в 2–5% случаев ложноположительных результатов. Титр антител зависит как от иммунореактивности организма, так и от скорости их элиминации. Определение IgA более информативно в качестве маркера активной стадии хламидийной инфекции, так как данные антитела имеют небольшой период полураспада.

– Правильно интерпретировать результаты однократного исследования ИФА на хламидии не всегда возможно. Отрицательные результаты серологического исследования не исключают наличие инфекции. Исследование IgA антител значительно более информативно, чем исследование IgG антител.

– В раннем периоде новорожденности, даже при использовании современных высокочувствительных методов, вероятность определения возбудителя или антигена (хламидий) невелика и возможны ложноположительные результаты. Оценка специфического противохламидийного иммунитета вызывает определенные сложности из-за иммуносупрессии клеточных и гуморальных реакций новорожденного. Кроме того, инфицирование новорожденного не всегда завершается развитием инфекционного процесса, что не позволяет при использовании стандартных методов исследования прогнозировать осложнения в раннем неонатальном периоде адаптации и формировать группу риска по развитию хламидийной инфекции.

– Рациональная антибактериальная терапия может препятствовать образованию анти-IgM и приводить к отрицательным результатам анализа.

– Исследование анти-IgA значительно более информативно, чем исследование анти-IgG.

– Полная элиминация хламидийных антител из организма происходит через 4–12 месяцев после этиологического излечения. Определение после этого срока даже низких титров антител указывает на латентное течение процесса или реинфекцию.

– Антитела определяют не только в сыворотке крови, но и в цервикальных секретах.

– Серодиагностика используется для доказательства хламидийной этиологии заболевания, хотя отмечают, что не всегда существует корреляция между присутствием в сыворотке крови пациентов специфических антител к хламидиям, наличием инфекционного агента и клиническими проявлениями заболевания. В первую очередь это связывают с невысокими уровнями специфических антихламидийных иммуноглобулинов разных классов при острой хламидийной инфекции ввиду низкой иммуногенности антигенов хламидий. Поэтому зачастую серологическим методам в диагностике отводится второстепенное значение. В то же время эти методы приобретают решающее значение в установлении хронической персистирующей инфекции, тяжелых воспалительных заболеваний органов малого таза, бесплодия и др, когда остальные методы лабораторной диагностики, направленные на выявление антигена, инфекционного агента или ДНК хламидий, являются малоэффективными ввиду отсутствия возбудителя

– Антигены хламидии обладают слабой иммуногенностью, вследствие чего выработка и накопление антител в организме происходят в малых количествах. Лучше всего брать кровь для исследования в период обострения заболевания. Это позволяет обнаруживать антитела к хламидиям лишь у 55–65% больных при наличии в 2–5% случаев ложноположительных результатов. Титр антител зависит как от иммунореактивности организма, так и от скорости их элиминации. Постановка диагноза хламидиоза по единичному анализу возможна лишь при наличии высокого титра антител к хламидиям преимущественно класса IgM. IgM в сыворотке крови является ранним маркером инфекции. Они определяются через 5 дней после начала заболевания и полностью исчезают через 2–3 мес независимо от проведенного лечения. Секреторный IgA синтезируется в месте входных ворот инфекции – сначала его выявляют в эякуляте и вагинальном отделяемом. В сыворотке крови IgA появляются через 10–14 дней после начала заболевания, обычно параллельно с появлением IgG, но на более низком уровне и свидетельствуют о прогрессировании заболевания. Уровень IgA обычно снижается ко 2–4-му месяцу в результате успешного лечения, при реинфекции его титр вновь возрастает. IgA является маркером как острой формы, так и манифестации при хронической форме инфекции. В течение короткого периода в сыворотке могут присутствовать одновременно IgM и IgA. Определение IgA более информативно в качестве маркера активной стадии хламидийной инфекции или при мониторинге эффективности лечения, так как данные антитела имеют

небольшой период полураспада. В этот же период или чуть позже могут быть выявлены IgG. Они определяются через 15–20 дней после начала заболевания. После перенесенной инфекции IgG могут определяться в низком титре в течение многих лет. При реинфекции или реактивации наблюдается заметное увеличение титра IgG, который у нелеченых пациентов сохраняется неизменным. Высокий титр IgG к хламидиям диагностически важен при хронических или системных инфекциях.

– Титр анти-IgG к хламидиям зависит от иммуногенности штамма, иммунной активности организма в период получения образца для исследования, времени, прошедшего с момента инфицирования и проведения химиотерапии, характера инфекционного процесса.

Вероятно, слабоположительные и сомнительные результаты выявления специфических IgG отражают количество инфицированных, в момент обследования находившихся на разных стадиях иммунного ответа, например, в начале синтеза IgG, постепенного уменьшения количества специфических IgG, после успешного лечения либо при хронизации инфекционного процесса. Указанные группы увеличивают общее количество сероположительных в отношении антигенов хламидий.

Выявление специфических IgG в сыворотке крови человека свидетельствует о латентной форме заболевания, хроническом процессе либо (в случае приема антибиотиков), о том, что течение последних 3–4 мес организм был инфицирован искомым микроорганизмом. Поэтому определение в сыворотке крови специфических IgG является удобным инструментом для анализа динамики распространения инфекционного агента, заключения об эпидемической ситуации в отношении определенного патогенного микроорганизма, а также об эффективности лекарственных препаратов.

– Для оценки течения заболевания и эффективности проводимой терапии лучше исследовать парные сыворотки. Дву-, трехкратное снижение титра антител указывает на адекватность и эффективность проводимых лечебных мероприятий. Четырехкратная сероконверсия свидетельствует об обострении или прогрессировании заболевания. Для верификации персистирующей хламидийной инфекции целесообразна постановка ИФА не только на наличие антител классов IgA, IgM, IgG, но и для определения IgG к белку hsp 60 хламидий. Несмотря на трудность интерпретации в ряде случаев, ИФА имеет большое значение при эпидемиологических обследованиях пациентов, относящихся к группам повышенного риска заражения, особенно в экономически отсталых странах.

### **5) Микоплазмы**

– Обнаружение гуморальных антител к микоплазмам и их фракций не имеет прогностического значения. Считают, что они не играют протективной роли, а их наличие свидетельствует о массивности инвазии возбудителя. Отсутствие антител может быть связано с низкой иммуногенностью микоплазм, лишенных сильных антигенных свойств, а также с тем, что эта инфекция развивается на фоне иммуносупрессии и микоплазмы усугубляют

это состояние. Поэтому использование серологических методов для выявления антител при этой инфекции менее информативно, чем выявление антигенов. Определение специфических антител к урогенитальным микоплазмам не должно использоваться ни с целью диагностики инфекции, ни для оценки эффективности лечения.

Большое распространение имеют различные методы выявления антигенов микоплазм. Наиболее чувствительным методом является иммунолюминесцентная микроскопия. Однако вариабельность представленных на мембранах этих микроорганизмов белков-антигенов, наличие перекрестно реагирующих антител и иммунодепрессивное действие ограничивают использование данных тестов.

– Определение роли микоплазм в развитии инфекционной патологии затруднено, что обусловлено их выявлением у практически здоровых людей, наличием множества серотипов и большой вариабельностью их мембранных белков. Длительная персистенция микоплазм в организме хозяина, адсорбция их на клетках эпителия и форменных элементах крови, низкая антигенная нагрузка способствуют частому переходу инфекции в рецидивирующее течение.

– Серологические методы характеризуются низкой информативностью при диагностике микоплазменной инфекции, так как к микоплазмам не развивается стойкого иммунитета и существует большое количество серотипов возбудителя. Результаты серологического исследования на различные классы антител к *Mycoplasma pneumoniae* даны в табл. 4.

**Таблица 4.**

**Интерпретация результатов определения антител классов IgA, IgM, IgG к *Mycoplasma pneumoniae***

| Уровень и класс антител к <i>Mycoplasma pneumoniae</i> |               |                                 | Интерпретация результатов                         |
|--------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------|---------------------------------------------------|
| IgG                                                    | IgM           | IgA                             |                                                   |
| отрицательный                                          | отрицательный | отрицательный                   | инфекция <i>Mycoplasma pneumoniae</i> отсутствует |
| отрицательный или положительный                        | положительный | отрицательный или положительный | текущая инфекция                                  |
| положительный                                          | отрицательный | отрицательный                   | перенесенная или текущая инфекция                 |
| отрицательный или положительный                        | отрицательный | положительный                   | текущая или хроническая инфекция                  |

#### **6) Уреаплазмы**

– В последние годы идет уточнение относительно рациональности использования различных методов диагностики урогенитальных микоплазм (ПЦР, РИФ, бактериологического).

– Высокий уровень антител класса IgA в крови свидетельствует об этиологической роли уреаплазм в текущем инфекционном процессе. В то же время антитела класса IgA и IgG к *Ureaplasma urealyticum* могут быть обнаружены у пациентов без клинических симптомов уреаплазменной инфекции.

– Отрицательный результат не исключает инфицирования *Ureaplasma urealyticum*, так как анти-IgA и анти-IgG не всегда появляются в крови вследствие особенностей реакции иммунной системы или их уровень недостаточен для обнаружения. Поэтому и необходимо повторное обследование.

### **7) Токсоплазмы**

– Имуногенез при токсоплазменной инфекции, в частности непрерывная продукция антител, индуцируется за счет контакта клеток иммунной системы с цистными антигенами паразита; такой иммунитет называют нестерильным. Длительную продукцию антител, вариабельность их количественных значений в различных классах иммуноглобулинов объясняют также наличием долго функционирующих лимфоцитов памяти, феноменами неспецифической стимуляции иммунокомпетентных клеток, сопряженной специфичности и идиотип-антиидиотипических взаимодействий. Известно, что серологические показатели при заболеваниях, вызванных условно-патогенными возбудителями, в том числе токсоплазмой, трактуются как ориентировочные; так называемые диагностические титры не имеют строгих границ. Возможны несоответствия титров антител и клинических вариантов заболевания: очень высокие титры у здоровых детей, отсутствие антител у новорожденных, недоношенных, детей первых месяцев жизни.

– Лабораторная диагностика токсоплазмоза в основном базируется на определении титра специфических антител (реакции РСК, РНИФ, ИФА). При диагностике острого токсоплазмоза учитывают нарастающие и высокие титры IgM и IgG. Серологические исследования в динамике состоят из двух проб, проводимых с интервалом в 2–4 нед. 4-кратное повышение титров или наличие антител классов IgM и IgA указывают на свежую инфекцию. Антитела класса IgM остаются до 6-го месяца от начала заболевания, а IgG появляются с 6–8-й недели беременности и чаще всего являются показателем нестерильного иммунитета или хронического варианта инфекции. При трудностях диагностики показано выделение токсоплазм в культуре клеток или использование метода ПЦР.

– В диагностике токсоплазменной инфекции существуют три аспекта: диагностика во время беременности, пренатальная диагностика, постнатальная диагностика в динамике развития ребенка. Если в крови беременной обнаружены только IgG-антитела, то можно предполагать латентную токсоплазменную инфекцию. Если в крови беременной выявлены IgM-антитела, то это может свидетельствовать о следующих состояниях: острая или недавно перенесенная инфекция; подострая инфекция, перенесенная до беременности; подъем специфических IgM-антител из-за нового контакта с

токсоплазмами (локальная реинфекция?); подъем титра специфических IgM-антител в результате реинфекции; наличие неспецифической IgM-реакции (так называемые естественные IgM-антитела к токсоплазменным антигенам).

Нельзя оценивать позитивный IgM-тест при первом исследовании беременной без дальнейшего отбора признаков значимой для беременности инфекции. IgM-антитела персистируют, как правило, в течение года, а часто даже до 3 лет. В каждом таком случае необходимо исследование парных сывороток. В более сложных ситуациях следует применять методы прямого выявления возбудителя или антител к специфическим p-18-антигенам брадизоитов, позволяющие дифференцировать острую фазу инфекции от подострой.

– Обнаружение специфических IgM к токсоплазмам (IgM-tox) в количествах в 2 и более раз превышающих cut-off реакции доказывает наличие острой стадии токсоплазмоза, а отрицательные результаты исследования на IgM-tox и IgG-tox на коммерческих тест-системах позволяют исключить это заболевание.

– Антитела класса IgM к *Toxoplasma gondii* выявляются у 75% врожденно инфицированных новорожденных. Отрицательные результаты определения анти-IgM позволяют исключить острую инфекцию длительностью менее 3 нед, но не исключают инфекцию более продолжительного срока.

– При токсоплазмозе у внутриутробно инфицированных новорожденных может быть недостаточная выработка анти-IgM. У иммунокомпрометированных лиц анти-IgM в острый период инфекции обычно отсутствуют.

– При хронической и латентной формах токсоплазменной инфекции у новорожденного, в тех случаях, когда инфицирование произошло в I или во II триместре беременности, IgM может не выявляться. Тогда о наличии инфицирования можно судить по динамике IgG у новорожденного и уровню IgG в крови матери. При наличии инфицирования уровень IgG в первые месяцы жизни новорожденного растет. При отсутствии инфицирования IgG в крови новорожденного либо не выявляется (мать серонегативна), либо снижается (элиминация материнских антител).

– В исследовании было показано отсутствие анти-IgM у всех детей с генерализованной формой токсоплазмоза с летальным исходом, что могло быть обусловлено иммунологической толерантностью или недостаточностью иммунитета на фоне генерализованной инфекции.

– Отрицательный результат токсоплазменных анти-IgM еще не исключает возможности острой инфекции.

– Присутствие анти-IgM в крови пуповины или у новорожденного – прямое свидетельство врожденного токсоплазмоза. Отрицательные или слабоположительные результаты еще не исключают врожденной токсоплазменной инфекции. Они обусловлены незрелостью системы иммунологической защиты. Специфические анти-IgM при рождении могут не обнаруживаться, а появляются позднее.

– Если ребенок получил материнские анти-IgM через дефекты плаценты, то их титр резко снижается в первую неделю после рождения вследствие короткого периода полувыведения (всего 5 сут).

– Присутствие в крови токсоплазменных анти-IgM предполагает, но не доказывает острый токсоплазмоз, поскольку анти-IgM могут персистировать в крови в течение многих месяцев.

– Наличие в крови пациентов ревматоидного фактора и/или антинуклеарных антител может привести к ложноположительным результатам исследования анти-IgM и анти-IgG. У иммунокомпрометированных лиц анти-IgM в острый период инфекции обычно отсутствуют.

– Важным является доказанный факт отсутствия повторного появления IgM при обострении хронического токсоплазмоза.

– Синтез специфических анти-IgG ребенком начинается с 3-го месяца жизни, если ребенок не получал специфического лечения по токсоплазмозу. Если в период новорожденности лечение проводилось – синтез антител отодвигается до 6–9 месяцев жизни. При динамическом исследовании у неинфицированного ребенка происходит снижение специфических анти-IgG, у инфицированного – остается постоянным или увеличивается

– Однократно полученный отрицательный результат исследования крови на обнаружение анти-IgG лишь относительно исключает возможность инфекции. Об инфицированности будет свидетельствовать положительная сероконверсия при параллельном тестировании 2-х сывороток, взятых с интервалом в 3 недели – если в первой сыворотке анти-IgG отсутствуют, а во второй обнаруживаются. За острый процесс или обострение латентной инфекции будет говорить не менее чем 4-х кратное нарастание титра специфических анти-IgG в парных сыворотках.

– Ложноположительные результаты исследования анти-IgG можно получить у больных СКВ и ревматоидным артритом.

– Само по себе обнаружение низкоавидных токсоплазменных анти-IgG не является безусловным подтверждением факта свежего инфицирования, но служит дополнительным подтверждающим серологическим тестом

– Определение специфических IgM-tox и IgG-tox в динамике является важным в случаях, когда необходимо дифференцировать проявления острой стадии и обострения хронической стадии токсоплазмоза, так как их клинические проявления весьма сходны.

IgM-tox исчезают из крови в 70% случаев в течение первых 3 месяцев после заражения, при давности заражения, превышающей 12 месяцев, концентрация IgG-tox не коррелирует с клиническими проявлениями. Это не позволяет рассматривать IgG-tox как критерий диагностики манифестной формы заболевания. В отсутствие возможности количественного определения IgM-tox часто рекомендуются исследования для оценки динамики IgG-tox. Считается, что двукратное нарастание количества специфических IgG свидетельствует о возможном недавнем заражении.

Однако, такая динамика антител наблюдается далеко не всегда, кроме того, в ряде исследований данное положение не находит подтверждения

– Наличие IgM-tox в количествах, превышающих порог чувствительности реакции на 70% и более, позволяет документировать острую стадию заболевания. Выявления IgG-tox при отсутствии IgM-tox характеризует хроническую стадию заболевания.

Для диагностики формы хронической стадии приобретенного токсоплазмоза дополнительно к обнаружению IgG-tox требуется определении степени гиперчувствительности замедленного типа (ГЧЗТ) к токсоплазмам путем постановки внутрикожной пробы с разведенным токсоплазминим (SAG1/p30). Кардинальным признаком, разграничивающим латентную и манифестную формы хронической стадии токсоплазмоза, является наличие ГЧЗТ к неконцентрированным антигенам токсоплазм. Отрицательный результат пробы свидетельствует об отсутствии гиперчувствительности, положительный – о ее наличии, что характерно для обострений манифестной формы хронической стадии заболевания.

– Значительно чаще развивается латентная форма врожденного токсоплазмоза (ВТ), характеризующаяся отсутствием явных признаков заболевания (кроме лимфаденопатии и гепатоспленомегалии) при рождении, длительной персистенции специфических IgM и IgG, высоким риском декомпенсации инфекционного процесса в пубертатном возрасте. При подозрении на ВТ рекомендуют в максимально ранние сроки исследовать все доступные биологические жидкости новорожденного (сыворотка крови, ликвор) на наличие IgM-tox и IgG-tox количественными методиками. Отсутствие антител исключает диагноз ВТ, наличие IgM-tox – его подтверждает, обнаружение только IgG-tox требует проведения повторного исследования через 4–6 недель (концентрация материнских антител должна снизиться на 40% и более), отсутствие снижения или нарастание IgG-tox позволяет подтвердить диагноз. Если клиническая ситуация не позволяет провести повторное исследование (тяжесть состояния), то одновременно с первым забором образцов для серологического исследования должны быть применены паразитологические методы (прямая микроскопия крови, ликвора после окраски по Романовскому-Гимзе или серебрением) и ПЦР. Определенную помощь могут оказать результаты нейросонографии, МРТ головного мозга, офтальмоскопии в условиях мидриаза (очаги хориоретинита) в сочетании с выявлением полилимфаденита, гепатолиенального синдрома.

С увеличением возраста ребенка возрастает возможность дифференцировать ВТ от других ВУИ, но становится все сложнее разграничить ВТ от приобретенного заболевания. Более четкой становится клиническая картина ВУИ, IgM-tox при ВТ перестают определяться в течение 12 месяцев, динамика концентраций IgG-tox становится нехарактерной для «свежего» заражения, но в тоже время расширяются возможности постнатального заражения ребенка токсоплазмами. Особенности интерпретации результатов исследований на *Toxoplasma gondii* даны в табл. 5, 6.

**Таблица 5.**

**Интерпретация результатов определения антител классов IgM и IgG к *Toxoplasma gondii***

| Результаты определения антител                                                                   | Интерпретация результатов                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Анти-IgG (+) и анти-IgM (-)?                                                                     | Пациент инфицирован более 2 лет назад                                                   |
| Анти-IgG (+) и анти-IgM (слабоположительные?)<br>(необходимо повторное обследование через 2 нед) | 1) ложноположительные<br>2) инфицирован в течение последних 2 лет<br>3) свежая инфекция |
| Анти-IgG (+) и анти-IgM (резкоположительные?)                                                    | Пациент инфицирован в последние 1–6 мес                                                 |

**Таблица 6.**

**Наличие иммуноглобулинов при токсоплазмозе**

| Маркер     | Результат                  | Интерпретация                                                              |
|------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| IgG<br>IgM | отрицателен<br>отрицателен | Токсоплазменная инфекция отсутствует, токсоплазмоза нет                    |
| IgG<br>IgM | отрицателен<br>положителен | Первичная токсоплазменная инфекция                                         |
| IgG<br>IgM | положителен<br>положителен | Острый первичный токсоплазмоз или реактивация латентной инфекции           |
| IgG<br>IgM | положителен<br>отрицателен | Токсоплазменная инфекция в фазе латенции или возможен глазной токсоплазмоз |

### **8) вирус краснухи**

– Вследствие иммунологической толерантности, специфические анти-IgM к краснухе выявляются только у 1/3 новорожденных с диагностированной врожденной краснухой; по данным других авторов, от 10 до 50% новорожденных не способны продуцировать специфические анти-IgM. По данным зарубежных авторов, созревание иммунного ответа в смысле образования высокоавидных специфических IgG-антител, которые обычно выявляются спустя 6 месяцев после инфицирования, у детей с врожденной краснухой происходит аномально медленно. Так, у 40% детей с врожденной краснухой низкоавидные антитела выявлялись до 3 лет.

– У зараженного плода анти-IgM начинают вырабатываться с 16–24 нед и могут персистировать в течение длительного времени – до года и дольше.

– В тех случаях, когда инфицирование произошло в I или II триместре беременности, IgM может не выявляться. Тогда о наличии инфицирования можно судить по динамике IgG. При наличии инфицирования уровень IgG в первые месяцы жизни новорожденного растет. При отсутствии инфицирования IgG в крови новорожденного либо не выявляется (мать серонегативна), либо его уровень падает (элиминация материнских антител). Наличие специфических IgG у ребенка старше 6 мес указывает на внутриутробное инфицирование.

### 5.7. Дополнительные методы диагностики ВУИ

Наряду с общеизвестными методами лабораторной диагностики ВУИ (ПЦР и ИФА) применяются и другие методы:

1) гистологическое исследование плаценты, пуповины и плодных оболочек, позволяющие проводить раннюю диагностику различных инфекционно-воспалительных процессов;

2) проведение в неонатальном периоде бактерио- и вирусологического исследования околоплодных вод, пуповинной крови и плаценты;

3) изучение генетических основ ВУИ, изучение роли полиморфизма генов системы врожденного и адаптивного иммунного ответа в развитии ВУИ;

4) на основании методов амплификации нуклеиновых кислот созданы разнообразные альтернативные технологии – ЛЦР (LCR-ligase chain reaction), NASBA (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification), TMA (Transcription-Mediated Amplification), SDA (Strand Displacement Amplification) и другие;

6) определением показателей клеточного и гуморального иммунитета;

8) выявление острофазных белков – фибриногена и СРБ, являющихся маркерами воспаления и повреждения;

9) определение в сыворотке крови уровня провоспалительных цитокинов (фактор некроза, опухолей- $\alpha$ , интерферон- $\gamma$ , неоптерин) и биохимических маркеров повреждения клеток мозга (нейронспецифическая енолаза);

7) обнаружение хламидий в мазках периферической крови и в лейкоконцентрате венозной крови. Для экспресс-диагностики хламидиоза используются иммунохроматографические методы, основанные на образовании комплекса антиген-антитело-цветной латекс;

10) определение титра антител к липополисахаридам хламидий (IgG к LPS), оценка функциональной аффинности антител к нейтрализующим антигенам главного белка внешней мембраны (IgG к МOMP), измерение концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) с низкой молекулярной массой;

5) выявление в мазках или парафиновых срезах характерных внутриядерных включений (тельца Cowdry 1 типа), что считается международно признанным доказательством герпетической этиологии процесса любой локализации, достаточным для назначения специфической противовирусной терапии;

11) при внутриутробном герпесвирусном инфицировании отмечаются изменения клеточного и гуморального звеньев иммунитета: увеличение циркулирующего пула лимфоцитов с возрастанием абсолютного содержания всех основных субпопуляций лимфоцитов, снижение относительной доли Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+), уровня  $\alpha$ -интерферона и нарастание относительного количества клеток с маркерами активации CD71, CD95 и уровня  $\gamma$ -интерферона;

12) определения в крови матери или в пуповинной крови плода уровня иммуноглобулинов (повышение концентрации IgM в пуповинной крови

более 200–300 мг/л свидетельствует об антигенной стимуляции плода или о его внутриутробном инфицировании);

13) исследование биохимических показателей крови (содержание малонового диальдегида и общая антиоксидантная активность) может использоваться для оценки состояния недоношенных новорожденных с внутриутробной инфекцией при рождении и в динамике;

14) использование ряда интегративных показателей крови, отражающих интенсивность развития системного воспалительного ответа, при формировании инфекционного процесса в организме беременной. Метаболические проявления синдрома системного воспалительного ответа или реакции острой фазы в настоящее время четко определены. К белкам острой фазы относятся: С-реактивный белок, гаптоглобин, церулоплазмин, пламиноген,  $\alpha$ -1-антитрипсин, антитромбин III, фракция С3 комплемента и другие. Рост концентрации указанных белков в крови является маркером острого воспалительного процесса или обострения хронического воспаления.

Характерной особенностью воспаления инфекционной или инфекционно-аллергической природы является активация В- или Т-клеточного звена иммунитета. В связи с этим очевидна целесообразность определения в крови матери или в пуповинной крови плода уровня иммуноглобулинов. Определено, что повышение концентрации IgM в пуповинной крови более 200–300 мг/л свидетельствует об антигенной стимуляции плода или о его внутриутробном инфицировании.

Установлены следующие особенности иммунного статуса новорожденных из групп высокого инфекционного риска:

1) смещение иммунного процесса в сторону пролиферации и нарушения дифференцировки клеток (лимфопения, увеличение числа ранних предшественников Т- и В-лимфоцитов, уменьшение числа зрелых Т- и В-лимфоцитов в периферическом кровотоке);

2) активация Т-лимфоцитов с недостаточностью Th-1 иммунного ответа (уменьшение числа Т-хелперов, клеток-продуцентов ИЛ-2 при увеличении количества клеток, экспрессирующих рецепторы к ИЛ-2);

3) несостоятельность гуморального звена иммунитета в виде снижения уровня IgG и повышения уровней IgA и IgM;

4) снижение цитотоксического потенциала клеток (уменьшение количества цитотоксических Т-лимфоцитов и их активированной фракции);

5) активация доиммунных механизмов противоинфекционной защиты-повышение содержания естественных киллеров и способности клеток к продукции  $\alpha$ -интерферона;

6) снижение способности клеток к продукции  $\gamma$ -ИФН, что подтверждает недостаточность Th-1 иммунного ответа;

7) увеличение числа незрелых форм нейтрофилов и снижение их фагоцитирующей способности было обусловлено как общей незрелостью иммунной системы, так и недостаточной выработкой  $\gamma$ -ИФН.

Методы терапии детей с ВУИ должны быть комплексными, дифференцированными и проводиться с использованием как специфической, так и неспецифической терапии.

Дальнейшие перспективы раннего выявления ВУИ лежат в плоскости изучения онтогенеза иммунной системы человека, исследования функциональных характеристик иммунитета в норме и при специфическом воздействии. При инфекционном процессе в репродуктивном тракте беременных женщин происходит активация клеток иммунной системы, что приводит к индукции клеточного иммунного ответа, следствием чего является продукция провоспалительных цитокинов, выступающих посредниками в развитии воспалительных и иммунных реакций в системе мать-плацента-плод. Обнаружение в периферической крови высокой концентрации цитокинов всегда свидетельствует о нарушении принципа локальности функционирования цитокиновой системы, что может наблюдаться при интенсивных и длительно текущих воспалительных, аутоиммунных процессах, сепсисе, сопровождающихся генерализованной активацией клеток иммунной системы. Определение концентрации отдельных цитокинов не может в полной мере отразить состояние клеточного иммунитета. Оптимальным является измерение уровня неоптерина, поскольку его концентрация в крови отражает совместное действие различных цитокинов на популяцию моноцитов/макрофагов, стимулированных  $\gamma$ -интерфероном. Неоптерин является интегральным маркером индукции клеточного иммунитета, поэтому его определение особенно важно при инфекционных заболеваниях, хронических воспалительных процессах, сопровождающихся активацией иммунной системы.

На основании изучения уровня цитокинов, а также содержания неоптерина в сыворотке крови и слизи цервикального канала у беременных женщин с маркерами урогенитальных инфекций (УГИ) определяли их диагностическую значимость при раннем выявлении и прогнозировании развития ВУИ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что любое инфекционное заболевание независимо от характера возбудителя сопровождается активацией иммунной системы, что приводит к повышению содержания цитокинов и неоптерина в биологических жидкостях. Наиболее высокий уровень неоптерина в крови и слизи цервикального канала отмечен у беременных с УГИ вирусной этиологии. Проведенные исследования подтверждают возможность использования иммунологических показателей беременных женщин в прогнозировании ВУИ плода, что позволит снизить перинатальную заболеваемость и смертность за счет своевременного формирования групп риска и выбора лечебной тактики.

Выявление поражения нервной системы у новорожденных с ВУИ нередко бывает затруднено вследствие не всегда четкой и ясной неврологической симптоматики. В настоящее время перспективным для диагностики и прогнозирования течения ВУИ представляется определение

уровня провоспалительных цитокинов. Их содержание в крови дает дополнительную информацию о патологических процессах в головном мозге.

Приведенные выше данные доказывают актуальность усовершенствования лабораторной диагностики ВУИ, которая необходима для надежного установления диагноза, определения формы и стадии болезни, своевременного начала лечения и мониторинга терапии.

Принимая во внимание широкое распространение и серьезность прогноза, можно сделать вывод, что разработка современных, недорогих, высокочувствительных и специфичных методов ранней лабораторной диагностики, эффективного лечения и действенной профилактики врожденных инфекций является одной из первоочередных задач современной педиатрии и имеет огромное значение для медицинской науки и практического здравоохранения.

### **5.8. Проблема дифференциальной диагностики внутриутробного и постнатального (в том числе ИСМП) инфицирования**

В настоящее время актуальна проблема дифференциальной диагностики внутриутробного и постнатального инфицирования, что приводит:

- к позднему распознаванию и несвоевременному лечению врожденной инфекции;
- гипердиагностике и необоснованной антибактериальной терапии, которая потенциально увеличивает риск персистенции резистентной флоры;
- под диагнозами ВУИ скрываются ИСМП, что существенно осложняет эпидемиологическую обстановку в детских отделениях МО, особенно в реанимационных, и может привести к вспышечной заболеваемости.

Общепринято, что к врожденным инфекционно-воспалительным заболеваниям новорожденных относят таковые, проявившие себя в первые трое суток жизни. С другой стороны, при антенатальном инфицировании клинические признаки ВУИ могут проявляться гораздо позже, а при интранатальном инфицировании возможен длительный инкубационный период заболевания. Так, при интранатальном заражении ЦМВ (за счет аспирации, заглатывания инфицированных околоплодных вод или секретов родовых путей матери) первые клинические проявления заболевания новорожденного могут манифестировать после 20 суток жизни (вплоть до 6 месяцев); при постнатальном заражении – спустя 2 и более недель после родов. Появление симптомов ЦМВИ после 3-й недели жизни ребенка и отсутствие ЦМВ-маркеров у матери указывают на постнатальное заражение.

Инкубационный период при первичных появлениях ВПГИ от 2 дней до 2 недель. При генерализованной форме ВПГИ клиника может напоминать бактериальный сепсис с обязательным развитием ДВС-синдрома; начало симптомов, как правило, на 4–5 день жизни, максимальное проявление на 9–11 день. Герпетический энцефалит может клинически четко проявиться лишь на 2–4-й неделях жизни ребенка, герпесвирусный кератоконъюнктивит

развивается в первые 2 недели после перинатального первичного инфицирования ВПГ. Хламидийная инфекция новорожденных имеет разные клинические формы: конъюнктивит, пневмонию, миокардит, артриты, менингоэнцефалит и др. Инкубационный период может колебаться от 4–5 сут до нескольких месяцев жизни. Хламидийный конъюнктивит новорожденных имеет продолжительный инкубационный период (5–14-й день после рождения, в редких случаях – через 1 месяц), характеризуется острым началом и продолжительным течением; характерна неэффективность местного антибактериального лечения. Примерно у 10% инфицированных новорожденных на 2–6-й неделях жизни (в течение 2–4 мес после рождения) развивается пневмония. Время возникновения гнойного омфалита зависит от периода инфицирования: при антенатальном инфицировании – первые 3 суток жизни, при интранатальном инфицировании – 3–5 сутки жизни и более.

Период проявления клинических симптомов ВУИ зависит от:

- способа инфицирования (позже при интранатальном инфицировании);
- времени инфицирования в антенатальный период;
- вида возбудителя и его вирулентности;
- иммунного статуса новорожденного;
- наличия защитных антител у матери.

Таким образом, при интранатальном инфицировании дифференциальный диагноз между внутриутробной и приобретенной инфекциями затруднен.

Имеет место высокая вероятность постнатального инфицирования новорожденных после поступления детей в стационары на второй этап выхаживания (при гемотрансфузиях, при вскармливании инфицированным грудным молоком, контактным и воздушно-капельным путями). Так, наблюдается постнатальное заражение ВПГ (до 8%) и ЦМВ, когда новорожденный может быть инфицирован через инфицированное грудное молоко или контактно-бытовым путем от матери, отца, обслуживающего персонала родильных домов, детских МО (руки ухаживающего персонала) и др. Лечебные учреждения являются потенциальной средой высокого риска передачи ЦМВИ. ВПГ и ЦМВ обладают способностью к продолжительному латентному существованию в организме человека. 40% новорожденных от серопозитивных женщин с выделением вируса в цервикальной слизи становятся вирусоносителями в периоде новорожденности. Персистируя в организме, вирусы могут длительное время выделяться в окружающую среду.

На основании вышеотмеченного, при организации эпидемиологического надзора за инфекционными заболеваниями среди новорожденных крайне важно проводить дифференциальную диагностику между ВУИ, которая развилась в результате антенатального и, особенно, интранатального инфицирования, и внутрибольничной инфекцией.

### ***Дифференциальная диагностика пневмоний***

Среди ГВЗ у новорожденных особое место принадлежит пневмониям, занимающим лидирующее место в структуре инфекционной патологии. Этому способствуют иммунологическая, функциональная и анатомическая незрелость организма новорожденного ребенка и широкий диапазон возможных возбудителей. Установление этиологии пневмоний у детей остается одной из труднейших задач медицины. В 20–60% возбудитель не удается идентифицировать. В неонатальном периоде на основании клинических и рентгенологических признаков практически невозможно дифференцировать вирусную и бактериальную природу пневмоний. Кроме того, в этот период характерно развитие смешанной инфекции.

В раннем неонатальном периоде пневмония проявляется картиной дыхательных расстройств, а клинические симптомы очагового и системного воспаления могут быть недостаточно выражены. Поэтому диагноз пневмонии считают верифицированным только в тех случаях, когда очаговое воспаление в легких подтверждено рентгенологически.

У детей первых месяцев жизни физикальные изменения в легких при пневмонии в большинстве случаев (за исключением лобарных пневмоний) практически неотличимы от физикальных изменений при бронхите. Поэтому достоверным критерием диагноза пневмонии является обнаружение характерных изменений инфильтративного характера на рентгенограмме органов грудной клетки. В то же время, по данным исследователей чувствительность метода рентгенографии для выявления пневмонии у лихорадящих детей первых 3 месяцев жизни, имеющих одышку, составила всего 45%, только у 6% лихорадящих детей без респираторных проявлений пневмонии имелись рентгенологические находки воспалительного характера. С другой стороны, другие исследования показали, что проведение рентгенографии у детей в возрасте до 5 лет с гипертермией и лейкоцитозом более  $20 \times 10^9$  в 9 ст/л при отсутствии явных клинических признаков пневмонии позволило установить этот диагноз в 25% случаев. Необходимо отметить, что высокая диагностическая значимость рентгенографии грудной клетки свойственна только внебольничным пневмониям и пневмониям у пациентов без выраженного иммунодефицитного состояния. При внутрибольничной пневмонии у детей раннего возраста была выявлена высокая частота (до 30%) рентген-негативных пневмоний, когда рентгенография, проведенная за 5–72 часа до смерти пациента, не давала информации о наличии пневмонической инфильтрации в легких. Нельзя исключить, что ацинарный характер поражения и умеренно выраженная лейкоцитарная инфильтрация являются одним из основных факторов, обуславливающих рентген-негативный характер пневмонии. Отсутствие изменений на рентгенограммах отмечается в ряде случаев при пневмоцистной пневмонии, развившейся у иммунокомпрометированных больных.

Постнатальное инфицирование ЦМВ, особенно у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела, часто приводит к поражению дыхательных путей (пневмония, бронхолит).

Классификация неонатальных пневмоний:

*По времени возникновения:*

- 1) врожденные (внутриутробные)
- 2) постнатальные:
  - аспирационные,
  - внебольничные,
  - внутрибольничные (госпитальные), в том числе вентилятор-ассоциированные (ВАП).

*По этиологии:* вирусные, бактериальные, паразитарные, грибковые, сочетанные.

*По распространенности:* очаговая, сегментарная, долевая, односторонняя, двухсторонняя.

Пневмонии, развившиеся у новорожденных, необходимо дифференцировать с целью определения тактики лечения и проведения адекватных профилактических и противоэпидемических мероприятий. В проведении дифференциального диагноза большое значение имеют:

- данные анамнеза (недоношенность, неблагоприятное течение родового периода, аспирация, асфиксия в родах, низкая оценка по шкале Апгар и др.);
- данные рентгенографии грудной клетки, которые позволяют с высокой степенью достоверности различить эти клинически сходные состояния. При необходимости (например, в случае мекониевой аспирации, которая может осложниться пневмонией) рентгенографическое исследование легких следует проводить в динамике с интервалом в 1–3 дня;
- компьютерная томография, другие специальные методы исследования;
- бронхоскопии;
- лабораторные исследования на возбудителей внутриутробных инфекций (ПЦР, ИФА);
- микробиологические исследования (например, у детей, находящихся на ИВЛ, проводят цитологическое и микробиологическое исследование трахеобронхиального аспирата);
- наличие лейкоцитоза или лейкопении и повышение нейтрофильного индекса более 0,3 говорит в пользу наличия инфекционного процесса.

**Врожденная пневмония** – острое инфекционно-воспалительное заболевание респираторных отделов легких в результате ante- и/или интранатального инфицирования, имеющее клинико-рентгенологические проявления в первые 72 часа жизни ребенка. Код МКБ-10-P23, в зависимости от этиологии врожденной пневмонии отдельно регистрируют P23.0-P23.9. При интранатальном инфицировании внутриутробная пневмония может развиваться в первые 72 часа жизни, но чаще – в более поздние сроки – на 4–7 сутки жизни, а при некоторых видах возбудителей, например, при *C.trachomatis*, – на 3–6–8 неделях жизни ребенка. Ранние неонатальные

пневмонии в большинстве случаев развиваются на 3–7 день жизни у детей с пневмопатиями, перинатальным поражением ЦНС, перенесших гипоксию. Поздние неонатальные пневмонии, как правило, вызываются внутрибольничной микрофлорой (*KO3* – 50%, *S. aureus*, *Enterococcus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *грибы*). Большую роль при уточнении пути и сроков инфицирования новорожденного играют данные анамнеза и характер возбудителя. К факторам риска развития врожденной пневмонии относят: инфекционно-воспалительные заболевания у матери во время беременности (ОРВИ во время беременности, острые и хронические воспалительные гинекологические заболевания (хориоамнионит, цервицит, вагинит, эндометрит у роженицы), хронические воспалительные заболевания почек); осложнения беременности (длительно сохраняющаяся угроза прерывания, истмико-цервикальная недостаточность, гиперандрогения, длительная гормональная терапия); осложнения родов (длительный безводный промежуток – преждевременное излитие околоплодных вод с длительным более 12 час безводным промежутком; лихорадочное состояние в родах); недоношенность и ЗВУР плода; осложненное течение беременности, приводящее к хронической гипоксии плода; тяжелая асфиксия в родах; аспирационный синдром, особенно синдром меконияльной аспирации новорожденного. В развитии пневмонии у новорожденных большое значение имеет гестационная зрелость ребенка, состояние и зрелость системы сурфактанта и бронхолегочного аппарата, наличие пороков развития бронхиального дерева, перенесенная внутриутробная гипоксия.

Заболеваемость врожденной пневмонией составляет 1,8 на 1000 живорожденных детей, смертность может достигать 20–48%.

Врожденные трансплацентарные пневмонии – чаще являются проявлением генерализованной инфекции; у детей, рожденных в асфиксии; проявления дыхательной недостаточности отмечаются с первых минут жизни. Интранатальные пневмонии: 1 вариант – пневмония развивается у ребенка, рожденного в асфиксии (тяжесть состояния при рождении обусловлена патологическим процессом в легких, несмотря на адекватную терапию состояние не улучшается или становится хуже, оценка по Сильверману 4–6 баллов); 2-й вариант – наличие «светлого» промежутка, далее развивается дыхательная недостаточность, может быть диарея, гнойный конъюнктивит, отит, пенистые выделения изо рта, при интубации отсасывается слизь с гноем, следы мекония.

*Клинические особенности пневмоний различной этиологии:*

– Хламидийная пневмония: развивается в конце 1 – начале 2 недели после рождения; гнойный конъюнктивит, ринит, отит; одышка, упорный (но не приступообразный) кашель, приводящий к срыгиваниям, рвоте, приступам цианоза; может быть стридор, свистящее дыхание; признаков инфекционного токсикоза нет; температура тела нормальная; состояние значительно не нарушено; эозинофилия; рентгенологически признаки интерстициальной пневмонии.

– Микоплазменная пневмония: протекает, как правило, в виде двухсторонней интерстициальной пневмонии, сопровождающейся выраженными циркуляторными расстройствами, кровоизлияниями в альвеолы, образованием тромбов и гиалиновых мембран; состояние не улучшается при применении стандартных схем антибактериальной терапии; высокий риск присоединения бактериальной флоры.

– Грибковая пневмония: преимущественно у недоношенных детей в возрасте от 2 до 19 дней; способствует нерациональное применение антибиотиков широкого спектра; может быть изолированно, в сочетании с поражением ЖКТ, но чаще при кандидозной сепсисе.

– Стрептококковая пневмония: у 1/3 детей начинается как септицемия; у 1/3 детей сочетается с менингитом; у 1/3 детей нарастающая по тяжести пневмония; более половины пациентов – недоношенные с массой тела 1000 гр (матери имеют отягощенный акушерский анамнез); начало заболевания аналогично СДР; тахипноэ, приступы апноэ, шумное дыхание; рентгенологически пневмония сливная, далее – деструктивная, но может ничем не отличаться от СДР; летальность 25–55%; гемолитический стрептококк группы В разрушает сурфактант, с этим связана такая же рентгенологическая картина как при РДС.

– Колибациллярная пневмония: выраженный токсикоз с возбуждением ЦНС; анемия; субфебрильная температура; приступы цианоза; обилие хрипов в легких, гепатомегалия, желтуха; нередко возникает декомпенсированный ДВС-синдром.

– Клебсиеллезная пневмония: начинается с диареи; может быть менингит, желтуха, ИМВП, сепсис; медленное развитие уплотнения легочной ткани с малым количеством хрипов, что связано с обильной экссудацией слизи, забивающей мелкие бронхи; в легких развиваются некротические и геморрагические изменения; рентгенологически лobarный инфильтрат с полостями; абсцессы, пиоторакс; лихорадка не всегда; лейкоцитоз и ускоренное СОЭ.

**Внутрибольничная (госпитальная) пневмония** – заболевание, развившееся через 48 час и позднее после госпитализации (определение ВОЗ).

Поэтому при выявлении пневмонии у новорожденного, находящегося в условиях акушерского или педиатрического стационара, в возрасте старше 2 суток жизни достаточно трудно провести дифференциальный диагноз между врожденной и внутрибольничной пневмонией. В 20–30% случаев на рентгенограмме легких, выполненной до конца 1-х суток жизни, может не выявляться характерных изменений. Пневмония у новорожденного может быть, как первичным заболеванием, так и одним из очагов сепсиса или генерализованной вирусной инфекции.

Среди внутрибольничных пневмоний выделяют группу вентилятор-ассоциированных пневмоний (ВАП), которые подразделяются на ранние (развивающиеся в первые 3 суток ИВЛ) и поздние (развивающиеся после 3 суток ИВЛ).

У новорожденных, находящихся в отделении реанимации на ИВЛ, заболеваемость внутрибольничной пневмонией может достигать 20–40%. В периоде новорожденности на частоту развития внутрибольничных пневмоний существенное влияние оказывает гестационная зрелость ребенка: чем менее зрелый новорожденный и чем меньше его масса тела при рождении, тем выше частота развития ВАП. Заболеваемость пневмонией составляет 1% среди доношенных и 10% среди недоношенных детей. Факторами риска развития внутрибольничной пневмонии являются: возраст ребенка; врожденные пороки развития, особенно пороки развития сердца и легких; врожденные инфекции, особенно вирусные; онкогематологические заболевания; длительная иммуносупрессивная терапия (глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты и цитостатики); нейромышечная блокада; первичные и вторичные иммунодефициты; у новорожденных особое значение имеют – недоношенность, синдром дыхательных расстройств, нарушение сердечно-легочной адаптации, пневмопатии.

#### **Аспирационная пневмония**

Выявление в течение первых 72 час очаговых или инфильтративных теней на рентгенограмме легких в случаях подтвержденной путем ларингоскопии аспирации мекония, крови – служит основанием для постановки диагноза аспирационной пневмонии.

Отсроченное (более 72 час после рождения или от момента постнатальной аспирации молока или крови) выявление очаговых и/или инфильтративных теней на рентгенограмме легких с высокой вероятностью свидетельствует о развитии внутрибольничной пневмонии.

Дифференциальная диагностика пневмоний у новорожденных представлены в табл. 7.

**Таблица 7.**

#### **Критерии диагностики пневмоний у новорожденных**

| <b>Критерии/пневмонии</b> | <b>Врожденная (внутриутробная)</b>                                                | <b>Вследствие аспирации (синдром аспирации мекония)</b> | <b>Внутрибольничная</b>                                                                     |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Код МКБ 10                | Р 23.0 – Р 23.9 в зависимости от этиологии                                        | Р 24.0 неонатальная аспирация мекония                   | –                                                                                           |
| Сроки возникновения       | Возникают антенатально и интранатально; в первые 48–72 часа                       | В первые 48 часов жизни                                 | Проявляются на 4–5-е сутки жизни; развивается через 48 часов и позднее после госпитализации |
| Этиология                 | Связаны с возбудителем, полученным от матери. Антенатальное заражение – листерии, | Материнская микрофлора                                  | Госпитальная микрофлора<br>Вентилятор-                                                      |

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      | цитомегаловирусы, вирусы простого герпеса<br><i>Интранатальное заражение</i> – преобладает флора, характерная для генитального тракта – хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, вирусы простого герпеса 2 типа, грибы рода Candida, стрептококки группы В, энтеробактерии                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | ассоциированная пневмония – E coli, P aeruginosa, Klebsiella spp, стафилококки и стрептококки, энтерококки в ассоциации с грам-флорой; сепрации и бактериоиды                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Клинические симптомы | <p><i>Основные критерии</i> – достаточно одного – для подтверждения диагноза:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- очаговые и/или инфильтративные изменения на рентгенограмме (рентгенограмма произведена в первые 3 суток жизни);</li> <li>- высев у матери и у ребенка идентичной флоры (материал взят в первые сутки жизни);</li> <li>- наличие пневмонии при патологоанатомическом вскрытии у ребенка, умершего в возрасте до 4 суток жизни;</li> <li>- при аспирационном синдроме развитие пневмонии в течение первых трех суток жизни (если аспирация произошла интранатально)</li> </ul> <p><i>Вспомогательные критерии</i> – при наличии 3 и более:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- лейкоцитоз более 21х10 в 9 ст/л или сдвиг в формуле крови влево в первые сутки жизни;</li> <li>- отрицательная динамика в формуле крови на 2–3 сутки жизни;</li> <li>- усиление бронхо-легочного рисунка и/или локальное пони-жение прозрачности на рентгено-грамме в первые 3 суток жизни;</li> <li>- инфекционный анамнез</li> </ul> | <p>4 эффекта – обструкция дыхательных путей; снижение активности сурфактанта; спазм легочных сосудов; бронхопневмония, развивающаяся в первые 48 часов жизни.</p> <p>Физикальные данные: раннее (в течение 2 час) появление симптомов дыхательной недостаточности: тахипноэ, раздувание крыльев носа, втяжение уступчивых мест грудной клетки, цианоз; увеличение передне-заднего размера грудной клетки. Перкуссия – участки притупления, чередующиеся с коробочным звуком. Выслушивается ослабленное или жесткое дыхание с большим количеством проводных и</p> | <p>Ухудшение состояния после 3-го дня пребывания на ИВЛ, нарастание дыхательной недостаточности, необходимость «ужесточения» параметров ИВЛ, повышение FiO<sub>2</sub>, развитие пареза кишечника, гипоксии. При этом не отмечается эффективного кашля и катаральных симптомов.</p> <p>Внезапное ухудшение состояния не ранее 3-го дня пребывания; интоксикация, повышение температуры выше 38 гр или понижение ниже 36 гр; отказ от груди, питья, утрата адаптационных навыков (сосание, терморегуляция и др); кардиоваскулярные симптомы – нарушение гемодинамики, коллапс, мраморность кожи, нарушение периферического кровообращения; нарушение дыхания – дистресс-синдром взрослого типа; кожные симптомы –</p> |

|                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                 | у матери;<br>- наличие 2 инфекционно-воспалительных заболеваний у ребенка в первые 3 суток жизни;<br>- наличие гнойной мокроты при первой интубации трахеи в первые 3 суток жизни;<br>- увеличение печени в первые сутки жизни и/или пальпируемая селезенка при отсутствии гемолитической болезни новорожденных;<br>- тромбоцитопения менее $170 \times 10^9$ в 9 ст/л;<br>- концентрация иммуноглобулина М в сыворотке крови более 21 мг % в первые сутки жизни;<br>- жидкость в плевральных полостях с первых суток жизни;<br>- воспалительные изменения, обнаруженные при гистологическом исследовании плаценты | крепитирующих хрипов;<br>удлиненный выдох. Кожные покровы – мраморный цвет, отеки                                                                                                        | серый колорит, пурпура, склерема;<br>нарушение системы органов пищеварения – парез кишечника, гепатоспленомегалия, гепатомегалия, в дальнейшем дисфункции кишечника, дегидратация; неврологическая симптоматика – разные степени синдрома угнетения, судороги, гипотония |
| Рентгенологическое обследование | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Наличие инфильтрации корней с веерообразными областями ателектазов и эмфизематозными участками. Может быть – уплощение купола диафрагмы и расширение тени средостения; плевральный выпот | Нарастание инфильтрации, двусторонний процесс, нередко выпот и деструктивные осложнения                                                                                                                                                                                  |
| Лабораторное обследование       | ПЦР, ИФА – в динамике, бактериология.<br>Выявление специфических IgM в пуповинной крови и в крови ребенка первых 7 недель жизни.<br>Выявление низкоавидных специфических антител IgG – с нарастанием                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | —                                                                                                                                                                                        | Бактериологические исследования – с определением количества, кратность высева – эндотрахеального содержимого                                                                                                                                                             |

|                       |                                                                                                                                                       |                                                                  |                                                                                                                                                                     |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       | титров в динамике;<br>в сравнении<br>с результатом<br>обследованием матери                                                                            |                                                                  |                                                                                                                                                                     |
| Источники<br>инфекции | Мать                                                                                                                                                  | Мать                                                             | Пациенты с ГСИ,<br>мед. персонал, мать,<br>объекты внешней<br>среды                                                                                                 |
| Пути<br>передачи      | Ветрикальный путь –<br>трансовариальный,<br>трансплацентарный<br>и восходящий пути<br>в антенатальном периоде;<br>Контактный путь –<br>во время родов | Вызывается<br>попаданием<br>мекония в нижние<br>дыхательные пути | ИВЛ – вентилятор-<br>ассоциированные<br>пневмонии.<br>Метастатические<br>пневмонии.<br>Аспирационные<br>отсосы, интубация,<br>методы<br>вспомогательного<br>дыхания |

### **5.9. Критерии дифференцирования внутриутробных и внутрибольничных инфекций бактериальной этиологии среди новорожденных детей**

Инфекции ante- и интранатального периода, связанные с материнской флорой, считают внутриутробными. Инфекции, связанные с госпитальной флорой родильных домов и отделений патологии новорожденных и возникшие позже 3–5-го дня жизни, являются внутрибольничными или инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи (ИСМП).

#### **1. Сроки возникновения инфекции**

ВУИ клинически выявляются при рождении или в течение первых 3-х суток (это условный критерий).

ИСМП могут проявиться через 48 часов после рождения и позднее.

Инфекции новорожденных разделяют по времени возникновения:

– ранние, связанные с возбудителем, полученным от матери, возникшие в первые 48–72 ч;

– поздние, проявившиеся на 4–5-е сутки, этиологическим фактором которых является госпитальная микрофлора; вызываются преимущественно кокковой микрофлорой – конъюнктивиты, гнойничковые заболевания кожи, пупочной ранки и др.

#### **2. Нозологические формы гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ) (клинические проявления, тяжесть состояния).**

Локализованные формы ГВЗ чаще развиваются вследствие инфицирования новорожденного при рождении (прохождении через инфицированные родовые пути) или экзогенно (ИСМП). Генерализованные формы чаще развиваются вследствие внутриутробного инфицирования (в сочетании с соматической патологией).

От инфекций следует отличать состояния, обусловленные колонизацией как наружных, так и внутренних сред организма без воспалительной реакции, как правило, не требующие назначения антибактериальной терапии. Кожа,

слизистые оболочки, слуховые проходы, естественные складки кожи новорожденного колонизируются микрофлорой среды обитания уже в 1-е сутки жизни. Состояния, связанные с колонизацией госпитальной микрофлорой, не вызвавшей воспалительных явлений, выявляются обычно по контакту при бактериологическом обследовании или при динамическом микробиологическом мониторинге, и являются «сигнальными» для проведения определенных профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Для дифференциальной диагностики транзитного носительства и легких форм болезни используются традиционные в практике инфекционных болезней признаки – количественный критерий, кратность посева, «серологические» показатели состояния иммунитета.

3. Результаты *бактериологического обследования* – являются самым достоверным критерием.

Бактериологическое обследование должно проводиться – своевременно и качественно, с определением эпидемиологически важных биотопов, в паре «новорожденный – мама»:

1) в родильном зале – при рождении ребенка с клиническими проявлениями инфекции – исследования отделяемого из патологических очагов (глаз, пупочной ранки, поражений кожи, кровь – при подозрении на генерализованную инфекцию, и т. д.), а также околоплодных вод и последа – с целью определения этиологического фактора ГВЗ и решения вопроса об антибактериальной терапии;

2) в родильном зале – в случае рождения ребенка при «грязных» околоплодных водах – бактериологическое обследование глаз, носа, ротоглотки, желудочного содержимого, кожи аксиллярной складки новорожденного, а также – околоплодных вод и плаценты – с целью определения в последующем принадлежности выделяемой микрофлоры от родильницы или колонизации в родильном доме, и решения вопроса об антибактериальной терапии;

3) у новорожденных – при асфиксии, при длительном безводном периоде, при аспирации околоплодными водами – бактериологический посев из носа, ротоглотки, желудочного содержимого, интубационной трубки, отделяемого при санации дыхательных путей новорожденного, а также – околоплодных вод и плаценты – с целью определения в последующем принадлежности выделяемой микрофлоры от родильницы или колонизации в родильном доме, и решения вопроса об антибактериальной терапии;

4) при наличии факторов риска развития инфекций (неблагоприятном фоне у роженицы – при наличии мочеполовой инфекции: хронические сальпингиты, сальпингоофориты, эндоцервициты, эндометриты, эрозии шейки матки, вульвиты, вульвовагиниты и др.):

– бактериологическое обследование перед родами в отделение патологии беременных: например, при наличии кольпита, воспаления придатков – бакпосев из цервикального канала; у женщин с пиелонефритом, бактериурией – бакпосев мочи и т. п.;

– а также плаценты – после родов;

5) в палате для новорожденных в родильном доме – сразу при выявлении признаков инфекции у новорожденного – из патологических очагов (глаза, пупочная ранка, кожа, ротоглотка, интубационная трубка, отделяемое при санации дыхательных путей, желудочное содержимое, моча, кал и др., кровь – при подозрении на генерализованную инфекцию, ликвор) и в динамике (каждые 2–3 дня или при необходимости);

6) в отделениях реанимации новорожденных:

- бактериологическое обследование – сразу при поступлении (нос, ротоглотка, желудочное содержимое, интубационная трубка, фекалии, а также имеющиеся патологические очаги, кровь – при подозрении на генерализованную инфекцию, ликвор);

- в динамике – планово каждые 2–3 дня – с целью своевременного выявления колонизации или инфицирования – для диагностики ГВЗ и коррекции антибиотикотерапии;

- сразу при выявлении признаков ГВЗ (кровь – при подозрении на генерализованную инфекцию, ликвор, патологические очаги, интубационная трубка, содержимое трахеи и желудка, фекалии и др.; а также при удалении интубационных трубок, санирующих катетеров, после ИВЛ, при удалении венозных катетеров вследствие инфицирования и т. п.

Необходимо проводить анализ результатов бактериологического обследования каждого конкретного пациента с целью определения диагноза (инфекция, носительство) и коррекции антибиотикотерапии.

Результаты бактериологического обследования необходимо включать в этиологический диагноз ГВЗ.

В отделениях реанимации новорожденных необходимо вести журнал учета движения новорожденных по ПИТам и выделенной у них микрофлоры.

4. Факторы риска – состояние здоровья беременной и роженицы: наличие хронической инфекции (особенно, инфекции мочевыводящих путей, бактериальных вагинозов, вагинального кандидоза, хронического аднексита, эндометрита, эрозии шейки матки, эндоцервицита); инфекции, выявленной во время беременности; аномалии течения беременности и родов (количество влагалищных исследований, массивность кровотечения, продолжительность родов более 12 часов, длительный безводный период – более 6 часов, повышение температуры тела в родах выше 37 град.).

Необходимо проводить гистологическое исследование плаценты у роженицы в соответствии с современными требованиями.

5. Факторы риска бактериальной инфекции у новорожденных:

- длительность безводного периода – более 12 часов;
- температура тела матери в родах – более 37 град.;
- характер амниотических вод (окрашенные меконием или кровью, мутные или с запахом);
- оценка ребенка по шкале Апгар – 7 и менее;
- масса тела ребенка при рождении – менее 2500;
- гипоксия, асфиксия в родах, аспирация околоплодными водами;

- родовая травма;
- обострение хронических очагов инфекции или острое возникновение инфекционного заболевания у матери за один месяц до родов; появление у матери признаков острого бактериального заболевания в течение первых суток после родов.

6. Мониторинг выделяемой микробной флоры с определением ее принадлежности к госпитальным штаммам (по видовому составу, антибиотикорезистентности, чувствительности к специфическим бактериофагам, а также к используемым дезинфицирующим средствам и антисептикам).

7. Правильность и полнота оформления медицинской документации (история родов, история развития новорожденного, выписные и переводные эпикризы), в которой необходимо:

- ежедневно отмечать состояние кожных покровов и слизистых, глаз, пупочной ранки;
- своевременно и в полном объеме описывать клинические проявления гнойно-воспалительного заболевания;
- своевременно устанавливать и оформлять диагнозы ГВЗ и их этиологию;
- дифференцировать ВУИ и ИСМП;
- отмечать установленный диагноз ГВЗ – при переводе новорожденного в другое лечебное учреждение.

***Критерии дифференцирования внутриутробных и внутрибольничных инфекций бактериальной этиологии среди новорожденных детей могут быть применены и для инфекций вирусной этиологии, где самым важным является своевременное и одновременное лабораторное обследование одинаковыми методами в паре «новорожденный – мама».***

## **6. ОРГАНИЗАЦИЯ СИСТЕМЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА ВУИ В ДЕТСКОЙ МО**

Существенная роль ВУИ в структуре перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности, клинически выраженное и латентное их течение, трудности диагностики, обуславливают высокий процент заносов различных возбудителей ВУИ в детские МО. Больные с ВУИ, как и с любыми другими инфекциями, являются потенциальными источниками внутрибольничного инфицирования для пациентов и медицинского персонала в МО, которое может реализоваться различными путями передачи – воздушно-капельным и контактным (при уходе за новорожденными, при проведении различных манипуляций с применением разнообразных медицинских изделий, приборов и аппаратуры). Авторы отмечают возможный риск реинфицирования, в том числе отличными от исходного гено- и серотипов возбудителя. Поэтому необходимо внедрение системы эпидемиологического надзора за ВУИ в детских МО, которая включает следующие подсистемы:

- 1) информационная подсистема:
  - эпидемиологический мониторинг – полный учет и регистрация диагностируемых случаев ВУИ;

– микробиологический мониторинг (ММ), проводимый для контроля за бактериальными и вирусными возбудителями ВУИ и ИСМП (с целью этиологической расшифровки диагноза ВУИ и выявления внутрибольничного инфицирования новорожденных) с одновременным применением различных методов (бактериологического, ИФА, ПЦР и др.). ММ заключается в правильном (соблюдение всех требований по забору материала для исследования) и своевременном лабораторном обследовании как пациентов (в день госпитализации, в динамике, сразу при выявлении клинических признаков инфекционного заболевания), так и медицинского персонала и объектов внешней среды.

2) диагностическая подсистема – проведение эпидемиологической диагностики (эпидемиологический анализ заболеваемости ВУИ среди новорожденных детей; выявление факторов риска ВУИ и др.).

3) управленческая подсистема – организация профилактических и противоэпидемических мероприятий, направленных на профилактику внутрибольничного инфицирования как бактериальными, так и вирусными возбудителями (дезинфекционных мероприятий по режиму вирусных инфекций, контроль обсемененности объектов внешней среды как на микробную, так и на вирусную контаминацию (руки и спец одежда медицинского персонала, оборудование и аппаратура, например, аппараты ИВЛ, saniрующие системы, ингаляторы и др.)).

### **6.1. Эпидемиологический надзор за гнойно-воспалительными заболеваниями среди новорожденных**

При организации эпидемиологического надзора за инфекциями среди новорожденных в учреждениях родовспоможения и детских МО необходимо проводить следующие мероприятия:

#### **1. Информационная подсистема:**

1) Определение перечня инфекций и донозологических форм инфекционных состояний, подлежащих учету и регистрации в каждой МО. Разработать формы учета.

2) Закрепить ответственных за активное выявление и учет внутрибольничных инфекций и донозологических состояний в каждом отделении МО.

3) Соблюдать требования к оформлению медицинской документации (история родов, история развития новорожденного, медицинская карта стационарного больного; выписной и переводной эпикризы) с обязательным описанием состояния кожных покровов, глаз, пупочной ранки; своевременно выставать диагноз гнойно-воспалительного заболевания или подозрения на него.

4) Проводить полный учет и регистрацию *всех* случаев гнойно-воспалительных заболеваний среди новорожденных и родильниц – в соответствии с утвержденным перечнем:

а) по диагнозу ГВЗ:

- внутриутробная инфекция;
- внутрибольничная инфекция;

– ГВЗ с установленным диагнозом или с подозрением на ГВЗ (например, внутриутробная пневмония?);

– клинически выраженные и субклинические формы ГВЗ;

– заносы ГВЗ из родильных домов, других МО (выявленные при поступлении новорожденных) – для МО, в которую переводятся новорожденные;

б) официальная регистрация диагноза ГВЗ или подозрения на ГВЗ – внутриутробных инфекций, заносов и внутрибольничных ГВЗ:

– регистрация в журнале учета инфекционных заболеваний – форма №060у;

– регистрация (экстренное извещение) на установленный диагноз ГВЗ или при подозрении на ГВЗ в ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии»;

в) внутренняя регистрация в специальном журнале:

– пациентов с транзиторным носительством эпидемиологически значимой условно-патогенной микрофлоры;

– случаи трубно дифференцируемых заболеваний;

г) всех случаев гнойно-воспалительных заболеваний среди родильниц (в соответствии с определенным перечнем), выявленных как при нахождении в родильном доме (ВБИ – эндогенные, экзогенные), так и при поступлении (переводе) в другие МО;

д) при установлении диагноза ГВЗ среди новорожденных и родильниц – при патологоанатомическом обследовании

5) Создавать системы активного выявления инфекций – вводить приемы активного выявления донозологических и нозологических форм инфекций:

– заполнять листы ежедневного наблюдения за новорожденными с целью своевременного выявления и регистрации специфических клинических признаков ГВЗ (лист сестринского наблюдения). Одновременно оценивать активность факторов риска путем ежедневного учета инвазивных манипуляций. Такое наблюдение должно носить сплошной непрерывный характер и включать период от момента поступления (рождения) и до выписки (перевода, смерти);

– для организации активного эпидемиологического наблюдения за **субклиническими формами** (донозологическими состояниями) разрабатывать специальные формы, позволяющие их выявлять.

Перечень рекомендуемых для учета донозологических (доклинических) форм ГВЗ среди новорожденных:

– токсическая эритема,

– пеленочный дерматит,

– затрудненное носовое дыхание,

– отек, эритема околопупочной области,

– срыгивание,

– отсутствие перистальтики кишечника, стула,

– изменение цвета стула,

– отек, покраснение век, конъюнктивы,

– слезотечение.

Перечень рекомендуемых для учета донозологических (доклинических) форм ГВЗ у родильниц (клинические маркеры эпидемиологического неблагополучия в родильном доме):

- лохиометра,
- гематометра,
- выскабливание полости матки,
- патологический лактостаз,
- субинволюция матки,
- лихорадка.

6) Использовать набор стандартных определений случаев ведущих нозологических форм внутрибольничных инфекций (рабочие критерии постановки диагноза разрабатывают МО).

7) Дифференцировать внутрибольничные и внутриутробные инфекции.

8) Проводить учет и регистрацию ГВЗ среди медицинского персонала.

9) Микробиологическое обеспечение эпидемиологического надзора в родильном доме и МО:

- создать приказ по МО о введении стандартов микробиологических исследований во всех отделениях;
- разработать перечень показаний для микробиологического обследования новорожденных и их матерей;
- определить эпидемиологически важные биотопы для обязательного и динамического бактериологического обследования новорожденных и их матерей в каждом стационаре;
- проводить **одновременное** бактериологическое обследование новорожденных и их матерей в соответствии с показаниями.

При выявлении эпидемиологически значимой микрофлоры у родильницы, проводить лабораторное обследование новорожденного (с целью диагностики ВУИ):

- стандартизировать технику забора образцов материала, хранения и транспортировки их в лабораторию с обучением медицинского персонала. Ввести стандартную форму направления на микробиологическое исследование.
- разработать специальную компьютерную программу микробиологического мониторинга; при ее отсутствии – вести журнал регистрации положительных результатов обследования пациентов или ежедневно заполнять карты выделенной у новорожденных микрофлоры с целью своевременного определения эпидемиологического неблагополучия (микроорганизмы отмечать различными цветами) и оперативного реагирования; регулярно проводить анализ исследований – своевременности диагностики инфекции или колонизации;
- проводить динамический микробиологический мониторинг микробной флоры, выделяемой среди новорожденных и их матерей, с объектов внешней среды, с определением антибиотикорезистентности микроорганизмов и других признаков госпитального штамма, с целью определения циркулирующей в родильном доме (МО) микрофлоры и слежения за формированием госпитальных штаммов микроорганизмов и своевременности их выявления;

- в бактериологической лаборатории обеспечить выполнение требований проведения исследований в соответствии с нормативными документами – с определением до вида основного спектра грамположительной (определять метициллинрезистентность стафилококков), грамотрицательной микрофлоры и дрожжеподобных грибов, с количественным определением микроорганизмов в патологическом очаге; проводить исследования на анаэробную микрофлору;
- стандартизировать тестирование микроорганизмов на чувствительность к антибиотикам, внедрять в деятельность лаборатории системы внутреннего контроля качества;
- внедрять в бактериологических лабораториях современное оборудование (анализаторы и др); компьютерные аналитические программы;
- внедрять в работу микробиологической лаборатории методики определения чувствительности микрофлоры к антисептикам и дезинфектантам, к бактериофагам;
- проводить микробиологическое мониторирование различных медицинских манипуляций, выполняемых новорожденным, с целью выявления факторов риска передачи инфекции.

## **2. Диагностическая подсистема:**

- 1) Осуществлять **понедельный** анализ заболеваемости (с определением источника инфекции, путей, факторов передачи, контингентов и факторов риска). Заполнять карты (акты) эпидемиологического расследования для каждого случая ВБИ и ВУИ. Создавать информационную базу данных.
- 2) Проводить ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости гнойно-воспалительными инфекциями среди новорожденных, а также транзиторного носительства эпидемиологически значимой условно-патогенной микрофлоры.
- 3) Разбирать на Комиссии по профилактике ВБИ в МО все случаи инфекций среди новорожденных. Вести протоколы заседаний Комиссии, принимать конкретные решения и контролировать их выполнение. Решения Комиссии оформлять приказами по учреждению.
- 4) Врачам-эпидемиологам необходимо участвовать в работе КИЛИ с целью решения различных эпидемиологических задач.
- 5) Осуществлять эпидемиологическую оценку лечебно-диагностического процесса в каждом стационаре (методики и техника проведения медманипуляций, аппаратура, мединструментарий и материалы, растворы, используемые антибиотики и антисептики и др.) по степени инвазии, агрессии и антиинфекционной защиты. Разрабатывать стандарты (эпидемиологически безопасные алгоритмы) выполнения основных видов медманипуляций и процедур, требования к лечебно-диагностическому процессу и условиям, обеспечивающим безопасность для пациентов и медперсонала. Оценивать влияние различных лечебных и диагностических процедур. Учитывать эпидемиологически значимые инвазивные вмешательства.

### **3. Управленческая подсистема:**

1) Врачу-эпидемиологу необходимо участвовать в создании формуляра антибактериальных препаратов, применяемых в МО, разработке рациональной тактики и стратегии организации антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии.

2) Организовать работу бактериологической лаборатории по определению чувствительности выделяемых микроорганизмов к конкретным антибиотикам, применяемым в данном учреждении.

3) Разрабатывать рациональную и эффективную политику применения дезинфицирующих средств и антисептиков на основе анализа результатов определения чувствительности выявляемых микроорганизмов к применяемым в данном учреждении дезинфицирующим средствам.

4) При выявлении случаев ГВЗ своевременно проводить комплекс противоэпидемических мероприятий:

- изоляция больного из отделения (в отделении – при наличии специальных условий и при необходимости);

- проведение полного бактериологического обследования больного с целью определения возбудителя;

- проведение полного бактериологического обследования контактных с больным с целью выявления источника инфекции и определения границ очага инфекции (по палате, в отделении – в зависимости от эпидситуации);

- производственный контроль объектов внешней среды по эпидпоказаниям: исследования на стерильность мед инструментария, материала, предметов ухода, растворов; обследования на микробную обсемененность – предметов ухода, рабочих растворов (из вскрытых флаконов), аппаратуры – ИВЛ, кувезы (увлажнительные камеры), дыхательные мешки, ларингоскопы, кислородные увлажнители, ингаляторы, отсосы и др.;

- определение чувствительности, выделенной от больного, контактных и с объектов внешней среды микрофлоры к – применяемым в данном учреждении дезинфектантам и антисептикам, а также к антибиотикам и бактериофагам;

- заключительная дезинфекция в палате (отделении) – с применением оборудования для аэрозольной дезинфекции помещений;

- выбор и применение бактериофагов с противоэпидемической и профилактической целями (в случае их «лизабельности») – больному ГВЗ, среди контактных новорожденных и на объектах внешней среды (как при заключительной обработке, так и в динамике – в зависимости от эпид ситуации);

- обследование медицинского персонала для выявления носительства условно-патогенной микрофлоры, субклинических форм инфекций (с целью определения источника инфекции или носительства госпитальной микрофлоры) и своевременной санации.

**6.2. Стандартные определения случаев гнойно-септических инфекций (ГСИ) новорожденных** (диагностические критерии CDC – definitions for nosocomial infections) – используются при постановке диагноза клинически выраженной формы ГСИ, подлежащих официальной регистрации.

*Конъюнктивит:*

Диагноз конъюнктивита должен соответствовать хотя бы одному из следующих критериев:

Критерий 1: выделение микроорганизма в посевах гнойного экссудата, полученных из конъюнктивы глаза или прилегающих тканей (века, роговицы, мейбомиевых желез или слезных желез).

Критерий 2: болезненность или покраснение конъюнктивы, или тканей, окружающих глазное яблоко и, хотя бы одно из перечисленных обстоятельств:

1. Наличие лейкоцитов и патогенных микроорганизмов в грамакрашенных мазках экссудата.

2. Гнойный эксудат.

Проводится официальная регистрация гнойных конъюнктивитов и внутренняя регистрация катаральных конъюнктивитов (по которым можно судить об эпидемиологическом неблагополучии). Бактериологическое обследование и при гнойных и при серозных конъюнктивитах обязательно.

*Омфалит.*

Диагноз омфалита новорожденных (в возрасте менее 30 дней) должен соответствовать хотя бы одному из следующих критериев:

Критерий 1: эритема и/или отделение сукровицы из пупочной ямки и хотя бы одно из перечисленных обстоятельств:

1. Выделение микроорганизма в посевах аспирации или отделяемого.

2. Выделение микроорганизма в посевах крови.

Критерий 2: эритема и гноеистечение из пупочной ямки.

Проводится официальная регистрация гнойных омфалитов и внутренняя регистрация катаральных омфалитов (по которым можно своевременно определить эпидемиологическое неблагополучие). Бактериологическое обследование во всех случаях омфалитов обязательно.

*Инфекция кожи.*

Инфекция кожи должна соответствовать хотя бы одному из следующих критериев:

Критерий 1: гноеистечение, пустулезные высыпания, пузырьковые высыпания или фурункулы.

Критерий 2: имеются, по крайней мере, два из ниже перечисленных признаков в инфицированной области: локализованные боли или болезненность, припухлость, покраснение, жар и хотя бы одно из перечисленных обстоятельств:

1. Выделение микроорганизма в посевах аспирата или отделяемого из области инфицирования; при обнаружении микроорганизма нормальной кожной флоры необходимо получить чистую культуру одного микроорганизма.

2. Выделение микроорганизма в посевах крови.

*Трахеобронхит.*

Трахеобронхит (при отсутствии признаков пневмонии): у пациента имеются по крайней мере два из следующих критериев:

1. Появление или усиление продукции мокроты.
2. Изменение характера мокроты.
3. Выделение микроорганизмов из мокроты.

*Пневмония.*

Рентгенологические исследования грудной клетки показывают вновь возникшую или прогрессирующую инфильтрацию.

И хотя бы одно из перечисленных обстоятельств:

1. Нарастание количества мокроты.
2. Изменение характера отделяемой мокроты.
3. Выделение микроорганизмов из мокроты.

*Инфекция желудочно-кишечного тракта.*

Диагноз инфекции ЖКТ должен соответствовать хотя бы одному из следующих критериев:

1. Абсцесс или иные проявления инфекции, наблюдаемые во время хирургического вмешательства или подтверждаемый гистопатологическими данными.

2. Имеются по крайней мере два из ниже перечисленных признаков, необъяснимых никакими иными известными причинами: изменение характера и учащение стула 6 и более раз в течение 2 суток.

- Выделение микроорганизмов в посевах желудочного содержимого.
- Вздутие живота, рвота, застой, отсутствие стула в течение 1 суток, изменение толерантности к питанию.

*Перитонит.*

Диагноз перитонита должен соответствовать по крайней мере трем из ниже перечисленных критериев:

1. Парез кишечника: отсутствие стула в течение 1 суток, отсутствие перистальтики.

2. Изменение кожи передней брюшной стенки (гиперемия, отек, инфильтрация).

3. Изменения в клиническом анализе крови, свидетельствующие о воспалительных явлениях.

4. Рентгенологические признаки выпота в брюшной полости или свободного газа.

*Бактериемия.*

Наличие бактерий в крови, которое подтверждено положительной гемокультурой при отсутствии признаков септического состояния.

*Сепсис.*

Диагноз сепсиса должен соответствовать по крайней мере трем из ниже перечисленных критериев (если нет других явных причин появления данных признаков):

1. Положительный бактериальный высеv из крови или ликвора и/или положительный высеv одного и того же возбудителя из 2-х и более биосубстратов.

2. Стойкий, более 12 часов, метаболический ацидоз (с BE – Base Excess) менее 8 или/и pH менее 7,2).

3. Гипогликемия (2,2 ммоль/л), требующая инфузии глюкозы или гипергликемия (более 10,0 ммоль/л) продолжительностью более 12 часов.

4. Нарушение функции ЖКТ: изменение характера и учащение стула, вздутие живота, рвота, застой, отсутствие стула в течение 1 суток, изменение толерантности к питанию, парез кишечника, пневмоперитонеум.

5. Изменения на коже и слизистых: ранняя или затянувшаяся желтуха (более 10 дня жизни), повышенная кровоточивость слизистых, мацерации, геморрагическая сыпь.

6. Количество лейкоцитов крови менее 5000 или более 25000 мм<sup>3</sup> в первую неделю жизни более двух исследований подряд.

7. Неадекватная лечению картина красной крови или нарастающая анемия.

8. Тромбоцитопения менее 70000 и/или наличие деградации тромбоцитов и признаков недостаточности периферического кровообращения – симптом «белого пятна» или «растирания кожи» более 3 сек.

#### *Септический шок.*

Диагноз септического шока должен соответствовать следующим признакам:

1. Наличие сепсиса.

2. Недостаточность центральной гемодинамики и/или наличие геморрагического синдрома.

#### *Инфекции центральной нервной системы.*

К инфекциям ЦНС относятся: менингит, вентрикулит, абсцесс головного мозга, субдуральная или эпидуральная инфекция, энцефалит.

*Интракраниальные инфекции* (абсцесс головного мозга, субдуральная или эпидуральная инфекция, энцефалит) – имеются по крайней мере два из ниже перечисленных признаков, необъяснимых никакими другими известными причинами: апноэ, локализованные неврологические проявления, клонические судороги и хотя бы одно из перечисленных обстоятельств:

1. Данные УЗИ, подтверждающие наличие инфекции.

2. Воспалительные изменения в анализе крови.

#### *Менингит или вентрикулит.*

Имеются по крайней мере два из ниже перечисленных признаков, необъяснимых никакими другими известными причинами: апноэ, ригидность шейных мышц, менингеальные проявления, положительный симптом подвешивания, клонико-тонические судороги и хотя бы одно из перечисленных обстоятельств:

1. Повышенные уровни лейкоцитов (цитоз более 300/3 при отсутствии макрофагов) и белка (выше 0,9 г/л) и/или пониженный уровень глюкозы в спинномозговой жидкости.

2. Выделение микроорганизмов в посевах спинномозговой жидкости.

## 7. ПРОФИЛАКТИКА ВУИ

Профилактические мероприятия ВУИ включают:

1) Профилактика инфекционных заболеваний у матери – вакцинация против перинатально значимых инфекций.

Эффективных способов активной специфической иммунопрофилактики многих инфекций, в том числе ЦМВИ до настоящего времени не разработано.

2) Проведение скринингового обследования женщин и беременных на возбудителей ВУИ с целью раннего выявления:

- разных форм инфекционных болезней;
- групп высокого риска (серонегативных) с последующим их клинико-серологическим наблюдением до и во время беременности;
- других факторов риска внутриутробного инфицирования и определение их значимости у каждой беременной женщины.

Клинико-лабораторный скрининг на возбудителей ВУИ среди беременных должен составлять основу лечебно-профилактических мероприятий. На основании многолетней научно-исследовательской работы, проводимой в лаборатории микробиологии ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, была усовершенствована стратегия скрининга беременных на перинатальные инфекции. Группу риска инфицирования плода составляют женщины, у которых отсутствуют иммуноглобулины к возбудителям, составляющим TORCH-синдром. Для этой группы беременных показано повторное серологическое исследование с тем, чтобы проследить возникновение первичной инфекции, особенно опасной для плода. Для выявления группы риска важно проводить обследование женщин, планирующих беременность – разработан алгоритм обследования на инфекции. Профилактика врожденной ЦМВИ базируется на выявлении серонегативной прослойки среди женщин детородного возраста.

3) Своевременное и адекватное лечение:

- санация очагов хронических инфекционных заболеваний, особенно урогенитальной локализации;
- лечение беременных женщин, имеющих признаки острых или обострения хронических инфекционных заболеваний;
- профилактика осложнений гестационного процесса;
- выбор метода родоразрешения в зависимости от активности инфекции.

4) Комплексное обследование новорожденных из группы риска внутриутробного инфицирования.

5) Профилактика ИСМП:

- ограничение продуктов трансфузий;
- не следует переливать кровь от доноров, не имеющих антител к ЦМВ новорожденным серонегативных матерей;
- лечебные учреждения являются потенциальной средой высокого риска передачи различных инфекций. Тщательное мытье рук и мероприятия

по контролю за инфекциями являются эффективными для предотвращения внутрибольничного распространения возбудителей. Так, одним из профилактических мероприятий является ограничение числа влагалищных исследований и акушерских манипуляций (амниотомия и др.).

6) Ограничение контакта серонегативных беременных с внешней средой.

Например, профилактические меры включают ограничение контакта серонегативных беременных женщин с потенциальными источниками ЦМВИ. Так как наиболее высокий уровень заболеваемости ЦМВИ отмечается у детей раннего и дошкольного возраста, серонегативных женщин не допускают к работе с детьми (в детских садах, школах, больницах – к уходу за детьми с врожденной ЦМВИ). Для предотвращения во время беременности первичной ЦМВИ женщинам, связанным с уходом за грудными детьми, следует соблюдать правила личной гигиены (мытьё рук и др.), поскольку известно, что 10–14% грудных детей выделяют ЦМВ.

7) Необходимость соблюдения санитарно-гигиенических норм и правил; запрещается контакт с кошками; запрещается употребление недостаточно термически обработанного мяса.

## СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

### Основная:

1. 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.
2. 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.
3. Неонатология: национальное руководство / под ред.Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 848 с. (Серия «Национальные руководства»)
4. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей. Издание 2-е, переработанное и дополненное / под ред. Н.Н. Володина. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. 104 с.

### Дополнительная:

5. Ахапкина И.Г., Архипова Н.В. Динамика выявления антител класса G против *Chlamydia pneumoniae* и *Chlamydia psittaci* в сыворотке крови больных разных возрастных групп. Клиническая лабораторная диагностика. 2012. № 11. С. 52-53.
6. 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.
7. Васильев А.Н., Федорова Н.Е., Климова Р.Р., Адиева А.А. Совершенствование диагностики герпес-вирусных инфекций. Клиническая лабораторная диагностика. 2012. № 6. С. 52-55.
8. Долгих Т.И., Баринов С.В., Проданчук Е.Г., Шелев М.В., Минакова Е.Ю. Инфекционная перинатальная патология: разработка стратегии диагностики и клинко-лабораторного мониторинга. Медицинский алфавит. Современная лаборатория. 2011. № 1. С. 16-20.
9. Заплатников А.Л., Коровина Н.А., Корнева М.Ю., Чебуркин А.В. Внутриутробные инфекции: диагностика, лечение, профилактика / А.Л. Заплатников. Медицина неотложных состояний, ISSN 2224-0586. 2013. № 1 (48). С. 25-33.
10. Заплатников А.Л., Садова Н.В., Шипулина О.Ю., Домонова Э.А и др. Принципы диагностики и лечения внутриутробной цитомегаловирусной инфекции. РМЖ. 2013. № 2. С. 120-122.
11. Кимирилова О.Г., Харченко Г.А., Кимирилов А.А. Цитомегаловирусная инфекция – актуальная проблема педиатрии. Лечение и профилактика. 2015. № 4 (16). С. 81-84.
12. Кишкун А.А. Иммунологические исследования и методы диагностики инфекционных заболеваний в клинической практике. М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2009. 712 с.
13. Котлова В.Б., Кокорева С.П., Макарова А.В. Клинико-лабораторные особенности и факторы риска перинатальной Эпштейна-Барр вирусной инфекции. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014. № 1. С. 57-61.
14. Руселик Е.А., Прутовых Н.Н., Доброскокова Н.Ф. Критерии диагностики внутриутробного инфицирования новорожденного. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2011. Т. 4. № 3. С. 532-537.

15. Садова Н.В., Заплатников А.Л., Шипулина О.Ю. Внутриутробные инфекции: современное состояние проблемы. Вопросы практической педиатрии. 2013. Т. 8. № 5. С. 63-65.
16. Туполева Т.А., Тихомиров Д.С., Грумбкова Л.О., Игнатова Е.Н., Романова Т.Ю., Филатов Ф.П., Гаранжа Т.А. Контаминация при ПЦР-исследованиях: проблемы и решения. Клиническая лабораторная диагностика. 2015. № 1. С. 26-42.
17. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 13.03.2006 г. № 147 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным при расстройствах, связанных с укорочением срока беременности и малой массой тела при рождении, замедленном росте и недостаточности питания плода».
18. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 13.03.2006 г. № 146 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с врожденной пневмонией».
19. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2016. – 200 с.
19. Rajaratnam J., Marcus J., Flaxman A et al. Neonatal, postneonatal, childhood, and under-5 mortality for 187 countries, 1970–2010: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 4. Lancet. 2010. Vol. 375 (9730). P. 1988-2008.
20. Red Book. Report of the Committee on Infection Diseases. 29<sup>rd</sup>: American Academy of Pediatrics. 2010. 935 p.
21. Russell M.Y. Cytomegalovirus infection in pediatric immunocompromised hosts. Infect.Disord.Drug Targets. 2011. Vol. 11. № 5. P. 437-448.

## ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

### I. Выберите один правильный ответ:

1. ПЕРЕЧИСЛИТЕ НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ВНУТРИУТРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ

- 1) Cytomegalovirus hominis
- 2) Toxoplasma gondii
- 3) Human herpesvirus 1, 2
- 4) все ответы верные

2. ОСНОВНОЙ МЕХАНИЗМ ПЕРЕДАЧИ ВНУТРИУТРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ

- 1) фекально-оральный
- 2) трансмиссивный
- 3) вертикальный
- 4) аэрогенный

3. ПУТИ ПЕРЕДАЧИ ПРИ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

- 1) трансплацентарный
- 2) восходящий
- 3) нисходящий
- 4) трансовариальный
- 5) интранатальный
- 6) смешанный
- 7) все ответы верные

4. КОНЬЮКТИВИТА ЧАЩЕ НАБЛЮДАЕТСЯ ПРИ ВНУТРИУТРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ

- 1) токсоплазмоз
- 2) микоплазмоз
- 3) хламидиоз
- 4) герпесвирусная инфекция

5. ФАКТОРЫ РИСКА ИНФИЦИРОВАНИЯ ПЛОДА И РАЗВИТИЯ ВНУТРИУТРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ

- 1) наличие у беременной острого или хронического инфекционного
- 2) хронические воспалительные заболевания органов малого таза
- 3) снижение общего и местного иммунитета
- 4) повышение проницаемости плацентарного барьера
- 5) отягощенный соматический и акушерско-гинекологический анамнез
- 6) патологическое течение беременности и родов
- 7) все ответы верные

6. ИНФИЦИРОВАНИЕ ПЛОДА В АНТЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ПРИВОДИТ К

- 1) выкидышам
- 2) мертворождению
- 3) порокам развития
- 4) врожденной инфекции
- 5) острым инфекционным заболеваниям
- 6) латентному носительству и субклиническим формам хронической инфекции
- 7) реактивации инфекции
- 8) все ответы верные

7. К ФАКТОРАМ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНТРАНАТАЛЬНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ ОТНОСЯТ

- 1) длительный безводный период
- 2) наличие мекония в околоплодных водах
- 3) лихорадка в родах у матери
- 4) рождение ребенка в асфиксии, требовавшей применения ИВЛ
- 5) все ответы верные

8. ГРУППЫ РИСКА ПО ВНУТРИУТРОБНОМУ ИНФИЦИРОВАНИЮ

- 1) новорожденные, родившихся от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом
- 2) отягощенным урологическим и инфекционным анамнезом
- 3) патологическим течением беременности и родов
- 4) недоношенность
- 5) задержка пренатального развития
- 6) тяжелое течение интра- и/или раннего неонатального периода
- 7) тяжелым перинатальном поражении ЦНС
- 8) все ответы верные

9. ИСХОДОМ ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) инфекционные заболевания плода
- 2) пороки развития плода
- 3) невынашивание беременности
- 4) плацентарная недостаточность
- 5) многоводие
- 6) хроническая гипоксия
- 7) синдром задержки внутриутробного роста плода
- 8) ante- и интранатальная гибель плода
- 9) нарушения адаптационных реакций новорожденных
- 10) все ответы верные

10. КАКИЕ АНТИТЕЛА ОТНОСЯТСЯ К СОБСТВЕННЫМ АНТИТЕЛАМ НОВОРОЖДЕННЫХ

- 1) IgM
- 2) IgA
- 3) IgG

11. КАКИЕ АНТИТЕЛА ОТНОСЯТСЯ К МАРКЕРАМ ОСТРОГО ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

- 1) IgM
- 2) IgA
- 3) IgG

12. КАКИЕ АНТИТЕЛА ПАССИВНО ПЕРЕДАЮТСЯ ОТ МАТЕРИ ПЛОДУ

- 1) IgM
- 2) IgA
- 3) IgG

## **II. Выберите несколько правильных ответов**

1. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПРИ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЯХ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ

- 1) сроками внутриутробного поражения
- 2) вирулентностью возбудителя
- 3) путем проникновения инфекции
- 4) состоянием реактивности организма

1. ГЕМАТОГЕННЫЙ ПУТЬ ИНФИЦИРОВАНИЯ ПЛОДА ПРИВОДИТ К

- 1) инфекционным поражением плаценты
- 2) трансплацентарному переходу возбудителя к плоду
- 3) обострению хронических заболеваний у матери

2. РИСК РАЗВИТИЯ ВНУТРИУТРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ СВЯЗАН С

- 1) акушерско-гинекологическим анамнезом
- 2) соматическим и инфекционным анамнезом
- 3) эпидемиологическим анамнезом

3. В СООТВЕТСТВИИ С МКБ-10 РАЗЛИЧАЮТ СЛЕДУЮЩИЕ НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ВРОЖДЁННОЙ ИНФЕКЦИИ

- 1) врожденная инфекция вирусами простого герпеса
- 2) врожденная цитомегаловирусная инфекция
- 3) врожденный токсоплазмоз
- 4) врожденная эрозия шейки матки у нерожавших

5. К ПРЯМЫМ МЕТОДАМ ИДЕНТИФИКАЦИИ ВОЗБУДИТЕЛЯ ОТНОСЯТСЯ

- 1) ПЦР-диагностика
- 2) иммунофлюоресценция
- 3) иммунохроматография
- 4) ИФА-диагностика

6. К НЕПРЯМЫМ МЕТОДАМ ИДЕНТИФИКАЦИИ ВОЗБУДИТЕЛЯ ОТНОСЯТСЯ

- 1) ПЦР-диагностика
- 2) ИФА-диагностика
- 3) иммуноблот

7. КАКИЕ АНТИТЕЛА ОТНОСЯТСЯ НЕ ПРОНИКАЮТ ЧЕРЕЗ ПЛАЦЕНТУ

- 1) IgM
- 2) IgA
- 3) IgG

## **III. Тестовые задания на соответствие:**

СООТНЕСИТЕ ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ В СТОЛБЦЕ Б С ВЛИЯНИЕМ НА ЗВЕНЬЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА В СТОЛБЦЕ А

### **Столбец А**

- 1. Конъюнктивит
- 2. Везикулез
- 3. Менингоэнцефалит

### **Столбец Б**

- а. Цитомегаловирусная инфекция
- б. Токсоплазмоз
- в. Аденовирусная инфекция
- г. Вирус простого герпеса 1, 2 типов
- д. Сифилис
- е. Листерии

#### **IV. Дополните предложения:**

1. Факт внутриутробного проникновения к плоду микроорганизмов, при котором не выявляется признаков инфекционной болезни плода называется \_\_\_\_\_.
2. Факт внутриутробного проникновения к плоду микроорганизмов, при котором в организме плода и/или новорожденного произошли характерные для инфекционной болезни патофизиологические изменения, выявляемые пренатально или вскоре после рождения, называется \_\_\_\_\_.
3. Инфекционная болезнь, при которой инфицирование плода и клиническая манифестация болезни произошло внутриутробно (антенатально) и к моменту рождения ребенка имеются клинические признаки инфекции называется \_\_\_\_\_.
4. Внутриутробная инфекция реализуется преимущественно \_\_\_\_\_ механизмом передачи.

#### **ОТВЕТЫ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ**

*Ответы к тестовым заданиям с одним правильным ответом:*

**1 – 4; 2 – 3; 3 – 7; 4 – 3; 5 – 7; 6 – 8; 7 – 5; 8 – 8; 9 – 10; 10 – 1; 11 – 1; 12 – 3.**

*Ответы к тестовым заданиям с несколькими правильными ответами:*

**1 – 1, 2, 3, 4; 2 – 1, 2; 3 – 1, 2; 4 – 1, 2, 3; 5 – 1, 2, 3; 6 – 2, 3; 7 – 1, 2.**

*Ответы к тестовым заданиям на соответствие:*

**1 – а, в; 2 – г, б; 3 – д, е.**

*Ответы к тестовым заданиям на дополнение предложений:*

**1. внутриутробным инфицированием; 2. внутриутробной инфекцией;  
3. врожденная инфекция; 4. вертикальным; 5. зооантропонозам; 6. синдром Гийена-Барре.**

## СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

### Задача 1.

В городской родильный дом был вызван консультант-инфекционист, в связи с тем, что накануне родился ребенок с массой 2400 г, желтухой, гепатоспленомегалией, микроцефалией, микрофтальмией. Известно, что роженица во время беременности перенесла краснуху.

*Какой диагноз можно предположить?*

### Задача 2.

Ребенок И. от первой беременности. Матери 22 года, страдает герпетической инфекцией с 12 летнего возраста. Обострения кожно-слизистой формы отмечались 2–3 раза в год. Лечилась местными препаратами (мазь Зовиракс, Бонафтон). В конце данной беременности отмечались пузырьковые высыпания на наружных половых органах. Во время беременности токсикоз первой половины в течение 3 недель. Перенесла ОРЗ в легкой форме в сроке 20 недель. Лечилась домашними средствами. Роды в срок. Продолжительность родов 20 часов. Первый период 19 часов 40 минут, потужной период 20 минут. Родилась доношенная девочка, закричала сразу. Масса тела при рождении 3400 г. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. К груди приложена в конце первых суток. На четвертые сутки жизни состояние ухудшилось. Ребенок стал вялым, плохо сосал, срыгивал, отмечены мышечная гипотония, гипорефлексия. Периодически беспокоился. На коже туловища и конечностей появилась пузырьковая сыпь. Склеры гиперемированы, веки отечны, небольшие выделения из глаз. Ребенок переведен в отделение патологии новорожденных.

*Какой диагноз можно предположить?*

## ОТВЕТЫ К СИТУАЦИОННЫМ ЗАДАЧАМ

*Ответ к задаче 1:* Диагноз: врожденная краснуха.

*Ответ к задаче 2:* Врожденная герпетическая инфекция, интранатальная. Кожная форма. Герпетический кератоконъюнктивит. Острый период.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1.

#### Характеристика некоторых нозологических форм ВУИ.

| Этиология              | Нозологические формы ВУИ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ПНЕВМОНИЯ</b>       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| ЦМВ                    | <p>Сроки развития: на 2–4 неделе жизни. Сопровождается ДН, всегда двусторонняя, часто волнообразная.</p> <p>1) Острая форма – интерстициальная, перибронхит; физикальные данные скудные; длительное течение с постепенным нарастанием тяжести; катар верхних дыхательных путей, интоксикация.</p> <p>Рт-грамма – очаговые или сегментарные уплотнения легочной ткани на фоне эмфиземы. Фокус в легких может быть не виден на Рт-грамме. Эмфизема – один из наиболее первых и ранних признаков легочной инфекции. Эмфизема легких затеняет первые очаги легочной инфильтрации. При спаде острых проявлений пневмонии воспалительный пневмонический фокус уменьшается и четко располагается на Рт-грамме. Преобладает отек интерстициальной ткани. Часто наслаивается бактериальная и вирусная (респираторно-синцитиальная) инфекция – резкое ухудшение состояния, влажные хрипы, Рт-логически – очаговая пневмония.</p> <p>2) Затяжная форма – длительное подострое течение, склонность к обострениям, бактериальные осложнения, частое двустороннее поражение легких</p> <p>3) Хроническая форма – в легких развивается фиброз и пневмосклероз</p> |
| Вирус простого герпеса | <p>Интерстициальная, с быстрым развитием дыхательной недостаточности. Физикальные данные скудные: пестрота легочного тона, единичные хрипы.</p> <p>На Р-грамме – признаки нарушения гемодинамики, усиление сосудистого рисунка, признаки пневмопатии – ателектазы, кистозные образования. Течение пневмонии затяжное, волнообразное, с частыми бактериальными осложнениями</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Вирус гриппа           | Геморрагические пневмонии                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Аденовирусы            | <p>Нижнедолевая пневмония. Тяжелые приступы асфиксии, апноэ, резко выражена интоксикация, в легких звучные мелкопузырчатые влажные хрипы, пневмония мелкоочаговая, быстро приобретает сливной характер; кашель с вязкой мокротой, резкая одышка, цианоз.</p> <p>Рт-чески – массивность поражения легочной ткани – на фоне выраженного усиления легочного и корневого рисунков появляются множественные очаговые тени с наклоном к сливанию и медленным рассасыванием.</p> <p>При инфекции с преимущественным поражением ЖКТ, пневмония носит интерстициальный характер, малосимптомная, с эмфизематозным вздутием</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| РС-вирус               | <p>Клиническая картина бронхиолита с прогрессирующей экспираторной одышкой, появлением крепитирующих и мелкопузырчатых влажных хрипов.</p> <p>Рентгенологически признаки гипервентиляции и значительного усиления интерстициального и сосудистого рисунка, характерно наличие диффузно расположенных множественных мелких ателектазов, признаки воспалительной инфильтрации</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Вирус краснухи         | Интерстициальная пневмония                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Стрептококк группы В   | <p>Сроки развития: чаще в первые 24–72 часа жизни.</p> <p>При интранатальном инфицировании.</p> <p>Характерно сочетание с синдромом дыхательных расстройств, обычно с формированием болезни гиалиновых мембран.</p> <p>Характерно развитие воспалительной реакции в интерстициальной ткани легкого и наличие множественных мелких диффузно расположенных ателектазов.</p> <p>Клинически: прогрессирующее тахипноэ, нарушение ритма дыхания, сопровождающиеся апноэ с длительными остановками дыхания (гаспы); появление хрипящего шумного выдоха, вздутия и ригидности грудной клетки, разлитого цианоза, прогрессирующей гипоксемии. Рентгенологически выявляется наличие воздушной бронхографии, ретикулярно-нодозной сетки за счет множественных мелких ателектазов и воспалительная инфильтрация интерстиция</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| E coli, Klebsiella     | <p>Протекают тяжело, с лихорадкой, нарушениями гемодинамики и респираторным дистресс-синдромом с легочной гипертензией. Характерны возникновение апноэ, клинической картины шока. Рентгенологически характерны признаки, подобные синдрому гиалиновых мембран, появление ретикулярно-нодозной сетки</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Листерии                | При антенатальном заражении развивается в первые 48–72 часа жизни. Тяжелая аспирационная пневмония. При аускультации прослушиваются крепитирующие хрипы и шумы, при рентгенографии обнаруживаются очаги бронхопневмонии                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Микоплазмы              | Определяется с первых минут жизни.<br>Интерстициальная пневмония и ателектазы легких<br>Рт-грамма – расширение корней легких, эмфизема                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Уреаплазмы              | Сроки развития: на второй неделе жизни.<br>Возможная роль в формировании бронхолегочной дисплазии<br>Характерно: постеренное подострое начало, медленное развертывание клинической картины, упорный непродуктивный кашель. Рентгенологически характерно двухстороннее поражение легких с наличием очаговых теней инфильтративного неомогенного характера                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Хламидии                | Сроки развития: 4–5 дня – 3–8 неделя – до нескольких месяцев.<br>У 10–20% детей. К концу 1-й, началу 2-й недели в легких формируется клиническая картина двусторонней диссеминированной пневмонии. При аускультации – крепитирующие хрипы, преимущественно в конце вдоха. Имеется несоответствие между клинически выраженной пневмонией (одышка, цианоз, рассеянные крепитирующие хрипы над всей поверхностью обоих легких) и относительно нетяжелым общим состоянием и минимально выраженными симптомами интоксикации. На Рт-грамме – интерстициальная инфильтрация в виде множественных ячеистых мелко инфильтративных теней диаметром 3 мм на фоне незначительного вздутия и усиления рисунка легочной ткани, нередко реакция со стороны плевры. Возможно развитие пневмоторакса. Изменения в легких сохраняются в течение нескольких недель и месяцев. Свойственно торпидное течение (18–36 дней).<br>У недоношенных – протекает на фоне тяжелого токсикоза и проявляется на 5–7 день жизни; бледный и «мраморный» рисунок кожи, угнетение ЦНС, вздутие живота, срыгивание, лимфаденопатия, мелкоочечная сыпь. Имеется диссоциация между выраженной одышкой и относительно скудными физикальными и Рт-логическими данными. Аускультативно дыхание пуэрильное или несколько ослабленное, рассеянные хрипы. На Рт-грамме – интерстициальная пневмония, усиление сосудистого рисунка, понижение пневматизации легочных полей, больше справа. Нв 2–3-й неделе присоединяется приступообразный влажный кашель (поперхивание)<br>Характерно: отсутствие лихорадки, подострое малосимптомное начало и типичный стакатоподобный сухой непродуктивный кашель, нередко отмечается бронхообструктивный синдром, токсикоза нет. Рентгенологически характерна двусторонняя диффузная неомогенная инфильтрация с преобладанием интерстициального компонента |
| Сифилис                 | Интерстициальная диффузная – белая пневмония (в первые дни после рождения приводит к гибели) – выраженная одышка, цианоз губ и всего кожного покрова, физикальные данные минимальны                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТ</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Вирус простого герпеса  | Сроки развития: на 2–3 неделе жизни. При интранатальном заражении заболевают на 18–25 день жизни.<br>Некротический менингоэнцефалит. Характерно диффузное поражение мозга, преимущественное поражение лобных, теменных и височных долей мозга с участками некроза и кистозными полостями, формирование субэпендимальных кист. Динамика поражений: 1) нерезкий отек мозга (до 3–4 нед); 2) прогрессирование отека, сдавление желудочков, снижение артериальной пульсации, начинающаяся энцефаломалиция (инфильтраты, некроз) (4–5 нед); 3) прогрессирующее расширение желудочков, развитие кист, кальцификатов в белом веществе мозга (5–6 нед и позднее); 4) атрофия, рубцевание, глиоз                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| ЦМВ                     | Сроки развития: на 2–4 неделе жизни. Энцефалит, менингоэнцефалит (синдромы двигательных нарушений, гипервозбудимости, гипертензионно-гидроцефальный, судорожный, реже гиповозбудимости и вегето-висцеральных нарушений)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Токсоплазма             | Прогрессирующая гидроцефалия, микроцефалия. На Рт-грамме и УЗИ – кальцификаты, признаки гидроцефалии, дефекты костей черепа и анизоорбитальный синдром                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Хламидии                | Проявляется повторяющимися клонико-тоническими судорогами и апноэ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Листерии               | Гнойный менингит или менингоэнцефалит (выраженный нейтрофильный цитоз в спинномозговой жидкости). Выражено скопление гнойного экссудата в субарахноидальном пространстве основания мозга и в спинном мозге                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Сифилис                | Менингит может протекать остро или хронически                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| ВЕЗИКУЛЕЗ              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Ветряная оспа          | Сроки развития: в первые 5 дней жизни; 5–10 дней везикуло-папулезная сыпь                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Вирус простого герпеса | Везикулярная сыпь на кожных покровах туловища, конечностей, в том числе ладоней и подошв, лица, шеи.<br>Если поражаются слизистые оболочки, то буквально все – полости рта, носа, глотки, трахеи, бронхов, ЖКТ, конъюнктив и др.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Токсоплазмоз           | Сыпь неясной этиологии                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Сифилис                | Сифилитическая пузырчатка – высыпания на коже подошв, ладоней, сгибательных участках рук, ног; пузыри полушаровидной формы на инфильтрированном основании, попериферии пузыря инфильтрированный венчик лиловой окраски, содержимое пузырей прозрачное, затем мутное, пузыри вскрываются превращаясь в эрозии с образованием корок с последующим шелушением. Чаще проявляется единичными элементами (или десквамацией кожи) только на ладонях и подошвах                                                                                                                                                                                                                                             |
| КОНЬЮКТИВИТ            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| ЦВМ                    | Сроки развития: на 2–4 недели жизни                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Аденовирусы            | Небактериальные конъюнктивиты (лихорадка, воспалительные явления в зеве; эритема, отек, лимфоидная гиперплазия, экссудат в форме изолированных бляшек; гиперемия глаз, прогрессирующий отек век до полного их смыкания с последующим появлением на конъюнктиве сплошных пленок; часто процесс односторонний), пленчатые конъюнктивиты с острым катаром дыхательных путей (лихорадка, фарингит, фолликулярный или катаральный конъюнктивит, увеличение регионарных лимфоузлов).<br>У недоношенных – серозно-гнойный конъюнктивит имеет смешанную аденовирусно-стафилококковую этиологию; не встречаются пленчатые конъюнктивиты                                                                      |
| Хламидии               | Длительный инкубацион п-д – 5–14 дней. С включениями (бленнорея новорожденных) – 40–50%; острое начало и длительное течение (отек век, сужение глазной щели, обильные, сначала слизистые, а затем гнойные выделения; гипертрофия сосочков, особенно в области хрящей век), чаще поражается один глаз. Маркером хламидийного конъюнктивита можно считать неэффективность местного антибактериального лечения. У недоношенных конъюнктивит торпидного, вялого течения, развивается после 4 дня жизни – диффузная гиперемия конъюнктивы, особенно в хрящевом отделе, склеивание век после сна, псевдомембранозные образования, отсутствие обильного гнойного отделяемого, продолжительность 3–4 недели |
| Листерии               | Чаще односторонний, носит катаральный или фолликулярный характер. Могут быть поражения конъюнктивы в виде гиперемии, отека и мелких желтоватых узелков                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Гонококки              | Степень тяжести колеблется от легкого покраснения глаз с липкими или серозно-кровянистыми выделениями до тяжелого отека с гнойными выделениями, изъязвлением роговицы, иридоциклитом и высоким риском слепоты в будущем                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| СЕПСИС                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Хламидии               | Внутриутробный сепсис характеризуется тяжелым поражением легких, сердца, ЖКТ, печени и других органов. Процесс заканчивается летально в первые часы и дни жизни                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Стрептококк            | Сепсис с ранним началом – в первые 48 часов после рождения – бактериемия с клиническими проявлениями сепсиса: менингитом (30%) и пневмонией (40%). Возможна молниеносная форма с клиникой септического шока, респираторным дистрессом и летальным исходом через несколько часов<br>Сепсис с поздним началом (1 неделя – 12 недель) проявляется менингитом (85%), в 20–30% случаев ему предшествуют симптомы со стороны ВДП, возможны местные проявления инфекции: отит, синусит, конъюнктивит, артрит, поражение кожи.                                                                                                                                                                              |

## Приложение 2.

Краткая клинико-эпидемиологическая характеристика внутриутробных инфекций  
в зависимости от этиологии.

| Нозологическая форма / частота встечаемости                                                                                  | Возбудитель                                                                                     | Источник инфекции / пути передачи                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Основные клинические симптомы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Лабораторная диагностика                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Цитомегаловирусная инфекция</b><br><br>у 0,2–2,5% новорожденных<br><br>типичный представитель оппортунистических инфекций | Cytomegalovirus hominis (ДНК-содержащий вирус семейства Herpesviridae, внутриклеточный паразит) | Мать, перенесшая во время беременности ЦМВИ или носитель<br><br>1) пренатально-восходящий, трансплацентарный путь – 90%<br>2) интранатально (5%) – вирус поступает в организм за счет аспирации или заглатывании инфицированных околоплодных вод и/или инфицированных секретов родовых путей матери<br>3) постнатально - в первые дни после рождения (1%)<br>- через грудное молоко, контактный путь (факторы передачи слюна и моча матери)<br>инкубационный период – 3–8 недель<br>4) при гемотрансфузиях | - тромбоцитопеническая пурпура<br>- желтуха<br>- гепатоспленомегалия<br>- микроцефалия<br>- гипотрофия<br>- недоношенность<br>- гепатит<br>- энцефалит<br>- хориоретинит<br>- пневмония (интерстициальная)<br>- поражение слюнных желез, сердцареспираторного и генитального тракта<br>1) генерализованная форма – характер септического – симптоматика с первых часов или дней жизни<br>- типичная – выраженный токсикоз, желтуха, геморрагический синдром, гепатоспленомегалия, поражение ЦНС, ЖКТ, бронхолегочной системы<br>- типичная с неполной клинической симптоматикой<br>2) локализованная форма:<br>- церебральная – энцефалит,<br>- печеночная – гепатит,<br>- легочная,<br>- почечная – интерстициальный нефрит, гломерулопатии, нефроз;<br>- смешанная – пневмония, гепатит, перимеокардит, менингоэнцефалит, нефрит<br>3) резидуальная форма (фиброзно-кистозный характер пороков развития – цирроз печени, атрезия желчевыводящих путей, порэнцефалия, кистоз почек, легких, муковисцидоз)<br>4) бессимптомная форма | ПЦР – кровь, ликвор, моча, слюна (на 1-2-й неделе)<br><br>ИФА с количественным определением АТ классов М и G – в динамике через 3–4 недели – в сопоставлении с результатами обследования матери – при превышении суммарных антител в 4 и более раз над уровнем антител матери<br><br>Маркеры активной инфекции – АТ IgM и АТ IgA. Однако, особая иммунорезистентность ЦМВ во внутриутробном периоде способствует подавлению выработки собственных антител, что значительно затрудняет диагностику. У инфицированных плодов АТ IgM выявляются крайне редко, а у новорожденных детекция АТ IgM становится возможной лишь через месяц после рождения и позже |
| <b>Неонатальный герпес</b><br><br>частота 1:2500 до 1:60 000 (в 90%                                                          | Вирус простого герпеса (ВПГ) 1 и чаще 2-го типов (семейство герпес-вирусов)                     | Инкубационный период при интранатальном инфицировании 3–14 дней<br>Пути – контактный, восходящий,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Три клинические формы:<br>1. Локализованная (чаще развиваются на 2–3 неделе) – церебральная, печеночная, резидуальная, слизисто-кожная (с поражением кожи и слизистых рта и глаз (20–40%) – единичные или множественные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | ПЦР – кровь, ликвор<br><br>ИФА – в крови, ликворе, моче, слюне, содержимом из носоглотки.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                                                                                                                                                     |                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| случаев<br>подтвержден<br>ного<br>неонатально<br>о герпеса на<br>момент<br>родов у<br>матери<br>отсутствуют<br>симптомы<br>генитального<br>герпеса) |                                                           | <p>трансплацентарный</p> <p>- Антенатально – 5% (по типу восходящей инфекции или трансплацентарно)</p> <p>- Интранатально – 70–80–90% – во время родов – при прохождении через инфицированные половые пути через кожу или при заглатывании и аспирации околоплодных вод (инкубационный период 3–14 дней)</p> <p>- Постнатально (5%) – при наличии у ухаживающих герпетических проявлений на коже и слизистых, через слюну, грудное молоко</p> | <p>везикулярные элементы на различных участках тела – чаще появляются на 5–14 дни жизни (при антенатальной инфекции – при рождении); поражения глаз – керато-конъюнктивит, увеит, хориоретинит, дисплазия ретины, микрофтальмия, катаракта)</p> <p>2. Генерализованная (20–50%) – чаще проявляется на 4–5–10 день жизни – по типу неонатального сепсиса: вялое сосание, срыгивание, повышение или снижение температуры, апноэ, нарушения микроциркуляции; поражение печени (цирроз, неонатальный гепатит), надпочечников и почек; увеличение селезенки, гипогликемия, гипербилирубинемия, ДВС; менингоэнцефалит, высыпания на коже и слизистых, геморрагический с-м, тромбоцитопатия; тяжелая внутриутробная пневмония. Состояние часто осложняется присоединением вторичной флоры.</p> <p>1. Герпетическое поражение ЦНС – некротический менингоэнцефалит, энцефалит (30%) – на 2–3 неделе жизни</p> <p>Классическая триада признаков: рубцы на коже, заболевание глаз (катаракта, микрофтальмия, дисплазия сетчатки, хориоретинит), микроцефалия или гидроцефалия</p> | <p>АТ IgG в неонатальном периоде не имеют диагностического значения.</p> <p>АТ IgM – появление в крови нередко отстает от клинических проявлений – «иммунологическая толерантность» приводит к «отсроченному» образованию АТ. Определение АТ у матери не имеет диагностического значения для новорожденного.</p> <p>Важно определение АТ IgM (не проникают через плаценту).</p> <p>При превышении в крови уровня суммарных антител в 4 и более раз над уровнем антител матери или если при повторном исследовании крови ребенка уровень IgG не снижается</p> |
| <b>Краснуха</b><br><br>0,6%                                                                                                                         | РНК-содержащий вирус семейства Togaviridae, род Rubivirus | Трансплацентарно<br>Плод инфицируется околоплодными водами – при аспирации и заглатывании вод, через кожные покровы и конъюнктиву                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p>Клинические формы</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- с поражением нервной системы</li> <li>- с врожденными пороками сердца</li> <li>- с поражением слуха</li> <li>- с поражением глаз</li> <li>- смешанная форма</li> <li>- резидуальные явления</li> </ul> <p>Классический синдром (триада Грегга) – катаракта, пороки сердца, глухота.</p> <p>Расширенный синдром – триада признаков + нарушение развития плода – дистрофия, микроцефалия, увеличенный родничок, поражение головного мозга, глаукома, расщепление неба, миокардит, энцефалит, интерстициальная пневмония, гепатит, спленомегалия, поражение вестибулярного аппарата, пороки развития</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>Обнаружение вируса в носоглотке, глазах, костном мозге, крови, спинномозговой жидкости, кале и моче.</p> <p>Серологические исследования – постоянно высокий уровень АТ IgG, выявление АТ IgM. Образование IgM происходит с 10–13 недели, IgG – с 16 недели, IgA с 30 недели гестации.</p> <p>При рождении все дети инфицированные имеют собственные IgM</p>                                                                                                                                                                                               |

|                                                            |                                                                                  |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                            |                                                                                  |                                                                                                                                                                     | скелета, поражение трубчатых костей, гепатоспленомегалия, пороки развития мочеполовых органов; тромбоцитопеническая пурпура, гемолитическая анемия; лимфаденопатия; низкая масса тела при рождении; экзантема. Характерно сочетание нескольких пороков развития                                                                                                                                             | и материнские IgG. При постнатальном инфицировании IgM появляются через 1 неделю и сохраняются 1 месяц. Острая инфекция – IgM или 4-х кратное нарастание IgG, IgG выше материнских. ПЦР – околоплодные воды, ткань ворсинок хориона, кровь пуповины |
| <b>Адено-вирусная инфекция</b>                             | ДНК-содержащий вирус 6 подгрупп, 32 серотипа человека                            | Антанатально (трансплацентарный, гематогенный, нисходящий путь), постнатально-контактный путь.<br><br>У недоношенных инфекция начиналась на 5–9 день после рождения | Поражение дыхательного тракта (нижнедолевые пневмонии), фарингоконъюнктивальная лихорадка (фолликулярный конъюнктивит, фарингит, лихорадка, шейная лимфаденопатия, ринит), катар дыхательных путей, желудочно-кишечные расстройства (срыгивания, повторная рвота, диспепсический стул, частый; вздутие кишечника). Особенности – постепенное развитие болезни, диспептические расстройства, пневмония, отит | Вирусологические исследования – слизь зева и носа, крови<br>Серология:<br>1) у новорожденных, перенесших внутриутробную инфекцию, антитела отсутствуют<br>2) нарастание титра в 4 и более раз – при контактном заражении                            |
| <b>Парво-вирусная инфекция</b>                             | Парвовирус B19 – ДНК-содержащий вирус, семейство парвовирусов, род эритровирусов | Трансплацентарный путь<br>Гемотрансфузионный                                                                                                                        | При внутриутробном поражении плода – развитие водянки плода и анемии, гибель плода.<br>Инфекционная эритема – на лице, макулопапулезная сыпь на теле и конечностях, сопровождающаяся сильным зудом                                                                                                                                                                                                          | ПЦР – кровь<br>Серология – IgM                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Врожденный грипп</b>                                    | РНК-содержащий вирус три группы А, В, С                                          | Трансплацентарный путь                                                                                                                                              | Поражение дыхательных путей (легочной ткани с развитием геморрагической пневмонии), нервной системы и кровеносных сосудов. Развитие в первые сутки назофарингита, на вторые – отита                                                                                                                                                                                                                         | Вирусологические исследования<br>Серология – увеличение титра антител<br>Цитологические исследования мазков из носовых ходов с методом иммунофлюоресценции                                                                                          |
| <b>Ветряная оспа</b><br><br>1 случай на 7500 новорожденных | Вирус Varicella-Zoster, семейство герпесвирусов                                  | Трансплацентарно и трансцервикально, восходящим путем во время беременности и во время родов.<br>Постнатально –                                                     | При инфицировании до 20 недель – синдром врожденной ветряной оспы — атрофия конечностей, рубцы на коже, рудиментарные пальцы, атрофия коры головного мозга, пороки развития глаз, параличи, судорожный синдром. При инфицировании в конце беременности (за 10 суток до                                                                                                                                      | ПЦР – кровь, содержимое везикул<br>Серология – IgM и IgG-антитела (IgM появляются на 4–8-й день от начала болезни и сохраняются до 3 месяцев; далее                                                                                                 |

|                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                 |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
|                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | воздушно-капельным путем                                                                                                                                                                                                                                  | родов) – неонатальная ветряная оспа (проявляется в первые 10–12 дней жизни), осложненная энцефалитом, гепатитом, пневмонией или фульминантная диссеминированная инфекция (летальный исход 21%). Характерна везикуло-папулезная сыпь. Фетальный ветряночный синдром – поражение кожи (шрамы, отсутствие кожи); аномалии скелета (односторонняя гипоплазия верхних и нижних конечностей, грудной клетки, рудиментарные пальцы, косолапость); пороки развития ЦНС (микроцефалия, анофтальмия, анизокория, атрофия зрительного нерва, катаракта и хориоретинит); внутриутробная задержка развития плода и мышечная гипоплазия                                                                                                                                           | появляются IgG пожизненно)                                                      |
| <b>Хламидиоз</b><br>6–7%        | Занимают промежуточное положение между вирусами и бактериями (внутриклеточные паразиты, при микроскопии – грамотрицательные кокки) Выделены в отдельный порядок Chlamydiales виды: Ch.trachomatis, Ch.pneumoniae, Ch.psittaci Две формы: стадия элементарных телец (высокоинфекционная форма) и стадия ретикулярных телец (форма внутриклеточного существования) | 1. Антенально<br>2. Интранально (преимущественно) – контактным путем или при аспирации (в результате аспирации околоплодных вод и попадания возбудителя на слизистые оболочки конъюнктивы, дыхательных путей, вульвы, уретры, желудочно-кишечного тракта) | Ch.trachomatis, Ch.pneumoniae – пневмонии мелкоочаговые и интерстициальные Ch.psittaci – поражение печени, селезенки, ЦНС Конъюнктивиты (30–40–50%), пневмонии (10–20%), бронхиты, отиты (10–20%), назофарингиты (15–20%), гастроэнтериты, проктиты (5%), вульвиты (15%); менингиты, миокардиты, реактивные артриты Неспецифическая клиническая симптоматика – неврологические нарушения, дыхательные расстройства, отечный и геморрагический синдромы, офтальмопатия, длительная и выраженная желтуха, замедленная потеря и восстановление массы тела. При остром течении – развитие конъюнктивита, увеита, пневмонии, бронхита, назофарингита, отита, сепсиса, менингоэнцефалита, уретрита, цервицита, вульвовагинита, энтероколита, реактивного артрита, кардита | Серология, культуральный метод, ПЦР                                             |
| <b>Листерия</b><br>в 0,1% родов | Listeria monocytogenes – грамположительная палочка,                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1) Заражение плода происходит трансплацентарным путем                                                                                                                                                                                                     | Формы у детей:<br>- ангинозно-септическая<br>- нервная (гнойный менингит или менингоэнцефалит)<br>- септико-гранулематозная                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Бактериологическое обследование – мазков из первых порций мекония, центрифугата |

|                                                                 |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                 | факультативные анаэробные бактерии                                                                                                                                   | не ранее 5-й недели беременности (чаще 6–9 месяц)<br>Инкубационный п-д 3–45 дней.<br>2) Восходящий путь.<br><br>Заражение в родах если контаминированы родовые пути                      | <p>- глазо-железистая (конъюнктивит)<br/>У новорожденных протекает в виде:<br/>- гранулематозного сепсиса (морфологически специфический признак – гранулемы-листериомы в виде беловатых, сероватых или желтоватых узелков на поверхности и в толще органа, в печени, реже в легких, селезенке, пищеводе, толстом и тонком кишечнике – катаральный или язвенный колит; надпочечниках, оболочках и веществе мозга, глотке, конъюнктиве, аппендиксе и почках<br/>- реже как септикопиемия с метастатическим гнойным менингитом.</p> <p>Врожденный листериоз является септическим заболеванием – недоношенность, морфофункциональная незрелость, тяжелая аспирационная пневмония с нарушениями мозгового кровообращения, угнетение ЦНС, гепатомегалия, папулезная сыпь на спине, пояснице, конечностях; желтуха или выраженная бледность; высыпание гранул на слизистой глотки, зева и пищевода; поражение конъюнктивы.<br/>Может протекать как острое респираторное заболевание с насморком, кашлем и диспепсическими расстройствами.<br/>Диагностическим признаком врожденного листериоза является наличие кальцификатов в мозге и расхождение швов свода черепа</p> | <p>спинномозговой жидкости, слизи из зева и носа; из кожных папул, крови, мочи, околоплодной жидкости, плаценты, отделяемого из родовых путей.</p> <p>Серологические исследования у новорожденных – даже при несомненном листериозе отрицательны</p> |
| <b>Стрептококковая инфекция</b><br><br>1,3–3:1000 живорожденных | Грамположительные факультативно-анаэробные кокки, условные патогены:<br>- группа viridans «зеленящие»,<br>- группа A (St. pyogenes – В-гемолитический;<br>- группа B | Streptococcus pyogenes –<br>1) интранатальный путь (риск сепсиса увеличивается при длительном безводном периоде)<br>3) Постнатально – контактный путь (нозокомиальная инфекция – 13–43%) | <p>2/3 инфицированных новорожденных – будут бессимптомными носителями; на 100 инфицированных – 1 случай клинически явной инфекции<br/>В 30% – менингит, в 40% – пневмония</p> <p>Инфекции дыхательных путей (фагингит), кожные и раневые инфекции, менингит, молниеносная форма-сепсис, гломерулонефрит</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Культуральный метод (на кровяном агаре аэробно и анаэробно) – кровь, ликвор, моча (с кожи, слизистых, из мекония – первично указывает на колонизацию)                                                                                                |

|                                                                                          |                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                          | (Streptococcus agalactiae), группа Д (энтерококки)                                                                                                                    | Streptococcus agalactiae – интранатальный путь                                                                                                                                                                                                                                | Спект инфекций очень широк – от септического выкидыша до транзиторной бактериемии. Сепсис, пневмония, менингит, тяжелые неврологические осложнения (двигательные нарушения, гидроцефалия)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Микоплазменная инфекция</b><br><br>3,46–58,8% новорожденных от инфицированных матерей | Mycoplasma – pneumoniae, hominis, Ureaplasma urealyticum грамотрицательные, не имеющие клеточной стенки бактерии, промежуточное положение между бактериями и вирусами | 1) Антенатально (гематогенный путь, восходящий, нисходящий, трансдецидуальный, смешанный; через пищеварительный тракт и кожу)<br>2) Интранатально – при прохождении по родовому каналу (входные ворота – слизистая глаз, ротовой полости, дыхательных путей, половых органов) | Генерализованная форма – поражение печени, легких (пневмония и ателектазы легких), почек, ЦНС (острая гидроцефалия, менингит, менингоэнцефалит, полирадикулоневрит, энцефалопатия), костей (остеомиелит), глаз (конъюнктивит), лимфатических узлов; метаболический ацидоз, анемия, лейкопения с нейтропенией; геморрагический синдром; неонатальный сепсис                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | ПЦР, культуральный метод, серологические методы – низкоинформативны (дают высокую частоту ложноположительных результатов) иммунофлюоресценция                                                                                                                                |
| <b>Врожденный сифилис</b>                                                                | Бледная трепонема Treponema pallidum                                                                                                                                  | Трансплацентарно; выделена в грудном молоке                                                                                                                                                                                                                                   | Поражение кровеносных сосудов, печени, селезенки (гепатоспленомегалия), легких (интерстициальная пневмония), эндокринных желез, нервной системы, костей – происходит диффузная межклеточная инфильтрация, разрастание соединительной ткани (сифиломы). Сифилитическая пузырчатка, пятнисто-папулезная сыпь, кожные сифилиды, инфильтрация Гохзингера (диффузный инфильтрат на ладонях, подошвах, ягодицах, в области губ и подбородка – радиальные рубцы вокруг рта); полисклераденит; сифилитический насморк (кровянисто-слизистый ринит); поражение костей (длинных трубчатых костей, реже плоских костей черепа – в виде остеохондритов и периоститов, остит носовых костей – седловидная деформация носа); менингиты, менингоэнцефалиты, гидроцефалия; эндартерииты – парезы и параличи рук; хореоретиниты, поражение зрительных нервов | Серология – трепонемные (РИБТ, РИФ-АБС, РПГА; ИФА – выявление IgM) и нетрепонемные тесты (реакция преципитации, микропреципитации с кардиолипиновым антигеном, реакция Вассермана); иммуноблотинг – выявление IgM и IgG. ПЦР, ДНК-гибридизация Исследование ребенка и матери |

|                          |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Гонорея</b>           | <i>Neisseria gonorrhoeae</i> – грамотрицательные бактерии                                                                                    | - антенатально<br>- интранатально                                                                                                                                                                                  | Сепсис, гонобленнорея, наружный отит, вульвовагинит                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1. Микроскопия окрашенных по Граму мазков из цервикального канала, уретры, прямой кишки и глотки (граммотрицательные диплококки, расположенные внутриклеточно).<br>2. Выделение культуры.<br>3. ПЦР.<br>В крови, синовиальной жидкости (при гнойном артрите), мазках из зева, прямой кишки, в отделяемом пустул |
| <b>Кандидоз</b>          | Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i> – виды: <i>albicans</i> , <i>tropicalis</i> , <i>krusei</i> , <i>parapsilosus</i> , <i>glabrata</i> | 1) Интранатальное контактное заражение – клиника на 4–7-й день жизни<br>2) Антенатально – клиника сразу после рождения или в первые 3 дня<br>3) Постнатально (ИВЛ, манипуляции) – реализуется после 8–10 дня жизни | В течение 1-й недели жизни – «молочница полости рта», «пеленочный дерматит»<br>По локализации – кандидоз кожи, видимых слизистых оболочек (поражение полости рта, наружных половых органов и конъюнктивы), системный кандидоз (поражение нескольких органов, составляющих единую систему – кандидоз ЖКТ), висцеральный кандидоз (поражение органов, не имеющих сообщения с внешней средой – кандидоз ЦНС, гепатит, нефрит), генерализованный кандидоз (кандидемия), кандидозоносительство (наличие в локусах естественного пребывания грибов рода <i>Candida</i> в высокой концентрации более 10 в 4 ст. в 1 г) без клинических проявлений.<br>Локализованная и генерализованная форма – кандидоза кожи и слизистых | Микроскопия, культуральный метод, ПЦР                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Трихомо-<br/>ниаз</b> | <i>Trichomonas vaginalis</i><br>Одноклеточные жгутиковые паразиты, простейшие, факультативные анаэробы                                       | Интранатально – при родах через родовые пути контактным путем                                                                                                                                                      | Влияние на плод – низкая масса тела при рождении                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Микроскопия нативного мазка, ПЦР, культура<br>На 1–7-й день после рождения в осадке мочи обнаруживают трихомонады – это подтверждение интранатального заражения                                                                                                                                                 |

|                                                          |                                                                                                                                                                             |                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Токсоплазмоз</b></p> <p>1–3–8 из 1000 рождений</p> | <p>Toxoplasma gondii – тип простейших, класс споровиков (Sporozoa), отряд кокцидий; внутриклеточный паразит – трофозоит (основной хозяин – животные семейства кошачьих)</p> | <p>Инфицирование в период внутриутробного развития – трансплацентарно. Постнатально – при гемотрансфузиях</p> | <p>Сочетанное поражение глаз, ЦНС и лимфоузлов. Тропизм паразита к ЦНС – поражения мозга (менингоэнцефалит) и глаз (хориоретинит, увеит). Ранние с-мы – ЗВУР, недоношенность, микроцефалия, гидроцефалия, гепатит, миокардит; пневмония</p> <p>1) Генерализованная форма – симптомы интоксикации, лихорадка с сыпью неясной этиологии (пятнисто-папулезный характер, располагается симметрично, преимущественно на конечностях), геморрагии, отечный с-м, лимфаденит, гепатоспленомегалия, затянувшаяся желтуха, судороги, гидроцефалия, анемия, тромбоцитопения, экзантема, кардиомиопатия неясного генеза. Манифестный процесс часто сочетается с фиброзом, кальцификацией органов.</p> <p>2) Менингоэнцефалитическая форма – неврологический синдром, прогрессирующая гидроцефалия, внутримозговые кальцификаты, поражение глаз, гепатоспленомегалия</p> <p>3) Энцефалическая форма – триада симптомов – гидроцефалия, внутримозговые кальцификаты, хориоретинит или увеит</p> <p>4) Резидуальная форма</p> | <p>ПЦР – ликвор<br/>ИФА – положительная реакция – если оптическая плотность ОП больше 1,5; в титрах АТ больше 1:1000 – 1:1600.</p> <p>Серология в динамике с интервалом 2–4 недели – 4-х кратное повышение титров АТ IgG или положительные АТ классов IgM (не проходят через плацентарный барьер) и IgA – свежая инфекция. АТ IgM остаются до 6 месяцев; АТ IgG появляются с 6–8 недели – чаще являются показателем нестерильного иммунитета или хронического варианта</p> |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### Приложение 3.

Диагностические значения и характеристика показателей антител против антигенов возбудителей некоторых ВУИ (метод ИФА)

| Уровень антител                                                                                               |                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Характеристика IgM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Характеристика IgG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Токсоплазма ( <i>Toxoplasma gondii</i> )                                                                      |                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Анти-IgG<br>0,5–1<br>ОП –<br>низкий<br>уровень<br><br>Анти-IgG –<br>менее 10<br>МЕ/мл –<br>отрица-<br>тельный | Анти-IgG<br>1,0–1,5<br>ОП –<br>средний<br>уровень      | Анти-IgG<br>Высокий<br>уровень:<br>>1,5 ОП<br>(>60 –<br>в иммуно-<br>ферментных<br>единицах – ЕIU;<br>>125 – в<br>международных<br>единицах – МЕ;<br>>1:1600 –<br>в титрах<br>антител – ТА)<br><br>Анти-IgM<br>титр 1:10 –<br>положительный<br>Анти-IgG –<br>>10 МЕ/мл –<br>положительный | Появляются в крови в<br>острый период инфекции<br>(на 1-й недели в титре<br>1:10) – через 1–2 недели<br>после инфицирования,<br>достигают пика через<br>1 месяц (на 2–3-й неделе<br>после заражения),<br>исчезают через 2–3 мес<br>(самое раннее через<br>1 мес), но могут<br>определяться до 6–9 мес<br>и более от начала<br>заболевания (до 2 лет).<br>При реинфекции уровень<br>антител вновь<br>повышается (при наличии<br>иммунодефицита<br>не повышается) | Появляются в крови<br>в период реконвалесценции<br>(с 6–8 неделе до 5 мес после<br>инфицирования), достигают<br>пиковой концентрации через<br>1–2 месяца после<br>инфицирования,<br>и у переболевших<br>сохраняются до 10 лет<br>и более.<br><br>Низкоавидные анти-IgG<br>определяются в крови<br>в течение 3–5 мес от начала<br>инфекции, в дальнейшем<br>они становятся<br>высокоавидными.                                                                                                                                                                                                                |
| Вирусы простого герпеса типов 1, 2 ( <i>HSV-1/2</i> )                                                         |                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Анти-IgG титр<br><1:100 –<br>отрица-<br>тельный<br>результат                                                  | Анти-IgG<br>Титр<br>1:100 –<br>слабопо-<br>ложительный | Анти-IgG<br>Титр 1:200 –<br>положительный,<br>1:400 –<br>резкоположи-<br>тельный                                                                                                                                                                                                          | Появляются на 2–3-й<br>неделе острой инфекции,<br>пик уровня антител –<br>через 4–6 нед после<br>развития клинической<br>картины заболевания;<br>снижается в течение 2–3<br>мес после перенесенной<br>инфекции; исчезают<br>через 3–3,5 нед;<br>сохраняются в организме<br>около 2 мес                                                                                                                                                                          | С 14-го дня начинается<br>продукция антител<br>(срок жизни 21 день)<br>Сохраняются в крови более<br>года и могут остаться на всю<br>жизнь                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Вирус Эпштейн-Барр ( <i>EBV</i> )                                                                             |                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| анти-EBNA<br>IgG<br>титр-<br><3,5 усл<br>ед/мл –<br>отрица-<br>тельный<br>результат                           | Титр<br>3,5–5,0<br>усл<br>ед/мл –<br>сомните-<br>льный | Титр<br>>5,0 усл ед/мл –<br>положительный                                                                                                                                                                                                                                                 | Появляются в 1-ю нед<br>болезни, снижаются<br>при выздоровлении<br>и не обнаруживаются<br>через 3–6 мес                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Антитела к капсидному<br>белку EBV класса IgG<br>(анти-VCA IgG) могут<br>появляться в крови очень<br>рано (1–4-я неделя),<br>достигают пика ко 2-му<br>месяцу болезни; уровень<br>антиел снижается<br>при выздоровлении,<br>но обнаруживается в течение<br>нескольких лет после<br>перенесенной инфекции.<br>Антитела к ядерному<br>антигену EBV класса IgG<br>(анти-EBNA IgG)<br>появляются в крови позже<br>всех, редко выявляются<br>в острой фазе заболевания;<br>их уровень возрастает в<br>период выздоровления (3–12<br>й месяц); могут сохраняться<br>в крови в течение многих лет<br>после болезни |

| Цитомегаловирус (CMV)                                                                                                                          |                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| анти-IgG – титр – <1:100 – отрицательный результат                                                                                             | Титр – 1:100 – слабоположительный                                                                                              | Титр – 1:200 – положительный, 1:400 – резкоположительный                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Появляются в течение 1–2 нед после начала заболевания; исчезают в среднем через 3 мес от начала болезни, в некоторых случаях выявляются в течение 1–2 лет и более. В ряде случаев повышенный уровень антител сохраняется 4–6 мес до 12 мес                                                                                                                                                                                                                           | Появляются через 2–4 нед после заражения (спустя 1 нед после появления анти-IgM) и у переболевших сохраняются до 10 лет. Низкоавидные антитела выявляют в крови в течение 3–5 мес от начала инфекции, в дальнейшем они становятся высокоавидными |
| Хламидии – <i>Chlamydia pneumoniae</i>                                                                                                         |                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Анти-IgM – титр – <1:100 отрицательный результат<br>Анти-IgG – титр – <1:5 – отрицательный результат                                           | Анти-IgM – титр – 1:100 слабоположительный<br>Анти-IgG – титр – 1:5 слабоположительный                                         | Анти-IgM – титр – 1:200 положительный, 1:400 – резкоположительный<br><br>Анти-IgG – титр – 1:10 – положительный, 1:20 – резкоположительный                                                                                                                                                                                                              | Появляются в крови при первичном инфицировании спустя 2–3 нед.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Хламидии – <i>Chlamydia trachomatis</i>                                                                                                        |                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Анти-IgM – титр – <1:100 – отрицательный результат<br><br>Анти-IgA – титр – <1:5 – отрицательный<br><br>Анти-IgG – титр – <1:5 – отрицательный | Анти-IgM – титр – 1:100 – сомнительный<br><br>Анти-IgA – титр – 1:5 – сомнительный<br><br>Анти-IgG – титр – 1:5 – сомнительный | Анти-IgM – титр – 1:200 – слабоположительный, диагностический 1:400 – положительный 1:800 – резкоположительный<br><br>Анти-IgA – титр – 1:10 – слабоположительный, диагностический; 1:20 – положительный; 1:40 – резкоположительный<br><br>Анти-IgG – титр – 1:10 – слабоположительный, диагностический 1:20 – положительный; 1:40 – резкоположительный | Анти-IgM – выявляются в острый период инфекции – через 5 дней после ее начала; пик антител приходится на 1–2-ю неделю, исчезают через 2–3 мес. Период их полураспада – 5 дней<br><br>Анти-IgA – выявляются в сыворотке через 10–14 дней после начала заболевания, и их уровень обычно снижается к 2–4-му месяцу. При реинфекции титр вновь возрастает. Если после курса лечения титр не снижается, то это указывает на хроническую или персистирующую форму инфекции | Появляются в крови через 15–20 дней после начала заболевания и могут сохраняться многие годы. Реинфекция сопровождается увеличением имеющегося титра антител. Период полураспада антител – 23 дня                                                |

| Микоплазмы – <i>Mycoplasma pneumoniae</i>                                                                     |                                                                                               |                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Анти-IgM – титр – &lt;1:100 – отрицательный результат</p> <p>Анти-IgG – титр – &lt;1:5 – отрицательный</p> | <p>Анти-IgM – титр – 1:100 – сомнительный</p> <p>Анти-IgG – титр – &lt;1:5 – сомнительный</p> | <p>Анти-IgM – титр – 1:200 – слабopоложительный<br/>1:400 – положительный<br/>1:800 – резкоположительный</p> <p>Анти-IgG – титр – 1:10 – слабopоложительный<br/>1:20 – положительный</p> | <p>Появляются в крови в течение 1-й недели заболевания; обнаруживают у 80% пациентов на 9-й день после появления первых симптомов заболевания; исчезают после выздоровления, однако могут сохраняться и до года</p> | <p>Начинает повышаться на 5–7 дней позже, чем IgM, но остается повышенным дольше.</p> <p>Время 4-кратного возрастания титра антител при исследовании парных сывороток – 3–8 нед.</p> <p>При выздоровлении уровень антител существенно снижается.</p> <p>При реинфекции – быстрый подъем уровня антител</p> |
| Микоплазмы – <i>Mycoplasma hominis</i>                                                                        |                                                                                               |                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p>Анти-IgG – титр – &lt;1:5 – отрицательный</p>                                                              | <p>Анти-IgG – титр – &lt;1:5 – сомнительный</p>                                               | <p>Анти-IgG – титр – 1:10 – слабopоложительный<br/>1:20 – положительный</p>                                                                                                              | <p>Анти-IgA появляются в крови в течение 1-й недели заболевания, достигают пика через 1–2 мес и исчезают после выздоровления</p>                                                                                    | <p>Начинают повышаться в крови несколько позже, чем IgM, но остаются повышенными дольше</p>                                                                                                                                                                                                                |
| Уреаплазмы – <i>Ureaplasma urealyticum</i>                                                                    |                                                                                               |                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p>Анти-IgG – титр – &lt;1:5 – отрицательный</p>                                                              | <p>Анти-IgG – титр – &lt;1:5 – сомнительный</p>                                               | <p>Анти-IgG – титр – 1:10 – слабopоложительный<br/>1:20 – положительный</p>                                                                                                              | <p>Анти-IgA появляются в крови в первые 5–7 сут после первичного инфицирования, а также при обострении инфекции или реинфицировании. Могут быть обнаружены у пациентов без клинических симптомов инфекции</p>       | <p>Выявляются в крови не ранее 2 нед после инфицирования и могут сохраняться в течение нескольких лет</p>                                                                                                                                                                                                  |

#### Приложение 4.

#### Интерпретация результатов лабораторного обследования матери и ребенка.

| Результат исследования                                                                                                                                                                   | Оценка и рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Наличие антител у матери и ребенка к одному и тому же возбудителю (возбудителям)                                                                                                         | Наличие антител IgM указывает на врожденную инфекцию. Если повышен уровень антител IgG, следует провести исследование уровня антител в динамике через 1–2 мес. При необходимости – использовать методы прямого обнаружения возбудителя (ПЦР, обнаружение антигенов методом РИФ или ИФА)                                                                                                     |
| Обнаружение антител у матери и их отсутствие у новорожденного при наличии у него клинической картины заболевания, а также при обследовании ребенка, родившегося от инфицированной матери | Использовать методы прямого обнаружения возбудителя у ребенка или исследовать уровень антител в динамике в течение первого года жизни, так как инфицирование исключить нельзя (может иметь место иммунная толерантность, и антитела не синтезируются)                                                                                                                                       |
| Обнаружение высоких титров антител IgG у ребенка вскоре после рождения                                                                                                                   | Повышенный уровень антител IgG свидетельствует скорее о пассивном иммунитете, полученном от матери, чем о врожденной инфекции. Необходимо исследовать уровень антител IgM или следить за динамикой антител IgG (если ребенок не инфицирован, их титр к возрасту 4–6 мес резко снижается)                                                                                                    |
| Обнаружение у ребенка антител и/или возбудителей (антигенов) при отсутствии антител у матери                                                                                             | Имеет место внутриутробное инфицирование или инфицирование во время родов; возможно заражение ребенка через молоко матери или при переливании крови и ее компонентов; в отдельных случаях не исключено инфицирование медперсоналом. Ситуация может иметь место у женщин, лечившихся по поводу инфекции, в случае наступления беременности на фоне лечения или в первые месяцы после лечения |
| Уровень специфических антител IgG в сыворотке крови ребенка превышает уровень аналогичных антител у матери (при отсутствии антител IgM и IgA)                                            | Результаты исследования не могут свидетельствовать об инфицировании ребенка. Необходимо исследовать уровень антител в динамике и использовать методы прямого обнаружения возбудителя                                                                                                                                                                                                        |
| Наличие антител IgM и/или IgA (для хламидиоза) у ребенка                                                                                                                                 | Свидетельствует об инфицировании ребенка (антитела IgM через плаценту не проникают)                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Появление антител IgM и/или IgA (для хламидиоза) наряду с антителами IgG или только IgG у ранее серонегативного ребенка (сероконверсия)                                                  | Свидетельствует о первичной инфекции                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

**Приложение 5.**

Допустимая степень обсемененности вагинального отделяемого различными видами микроорганизмов здоровых женщин репродуктивного возраста.

| Микроорганизмы                                                                                                                                                                                                                       | Количество (КОЕ/мл)                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Микроаэрофильные бактерии:<br><i>Lactobacillus spp.</i><br><i>G. vaginalis</i>                                                                                                                                                       | $10^7 - 10^9$<br>$10^6$                                                                |
| Облигатно-анаэробные грамположительные бактерии:<br><i>Lactobacillus spp.</i><br><i>Bifidobacterium spp.</i><br><i>Clostridium spp.</i><br><i>Propionibacterium spp.</i><br><i>Mobiluncus spp.</i><br><i>Peptostreptococcus spp.</i> | $10^7 - 10^9$<br>$10^3 - 10^7$<br>до $10^4$<br>до $10^4$<br>до $10^4$<br>$10^3 - 10^4$ |
| Облигатно-анаэробные грамотрицательные бактерии:<br><i>Bacteroides spp.</i><br><i>Prevotella spp.</i><br><i>Porphyromonas spp.</i><br><i>Fusobacterium spp.</i><br><i>Veilonella spp.</i>                                            | $10^3 - 10^4$<br>до $10^4$<br>до $10^3$<br>до $10^3$<br>до $10^3$                      |
| Факультативно-анаэробные грамположительные бактерии:<br><i>Corynebacterium spp.</i><br><i>Staphylococcus spp.</i><br><i>Streptococcus spp.</i><br><i>Enterobacteriaceae</i>                                                          | $10^4 - 10^5$<br>$10^3 - 10^4$<br>$10^4 - 10^5$<br>$10^3 - 10^4$                       |
| <i>Mycoplasma hominis</i><br><i>Ureaplasma urealyticum</i><br><i>Mycoplasma fermentas</i>                                                                                                                                            | $10^3$<br>$10^3$<br>до $10^3$                                                          |
| Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i>                                                                                                                                                                                             | $10^4$                                                                                 |

Научное издание

Шкарин Вячеслав Васильевич, Послова Людмила Юрьевна,  
Ковалишена Ольга Васильевна, Сергеева Анжелика Вячеславовна,  
Сенягина Наталья Евгеньевна

# **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВНУТРИУТРОБНЫХ И ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ НОВОРОЖДЕННЫХ**

*Учебное пособие*

Издательство «РЕМЕДИУМ ПРИВОЛЖЬЕ»  
603022 Нижний Новгород, ул. Пушкина, д. 20, стр. 4.  
Тел.: (831) 411-19-83 (85)  
E-mail: [remedium@remedium-nn.ru](mailto:remedium@remedium-nn.ru)  
REMEDIUM-NN.RU

Подписано в печать 21.11.2019 г.  
Отпечатано «Издательский салон» ИП Гладкова О.В.  
603022 Нижний Новгород, Окский съезд, д. 2, оф. 227.  
Тел./факс: (831) 439-45-11, тел.: (831) 416-01-02

Тираж 500 экз.