

Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного
учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии
и патологии дыхания» Сибирского отделения
Российской академии медицинских наук –
Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства

**О.В. Островская, Е.Б. Наговицына, Н.М. Ивахнишина,
М.А. Власова**

**ВРОЖДЕННЫЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ГЕРПЕСВИРУСНЫЕ
ИНФЕКЦИИ**

**Этиология, эпидемиология, клиника, диагностика,
профилактика и лечение**

**Хабаровск
2014 г.**

УДК 578.825:618,3

ББК 5.57.1

В82

Составители: **Островская О.В.** д.м.н., **Наговицына Е.Б.** к.м.н., **Ивахнишина Н.М.** к.б.н., **Власова М.А.** к.м.н.

Врожденные и перинатальные герпесвирусные инфекции /

О.В. Островская, Е.Б. Наговицына, Н.М. Ивахнишина, М.А. Власова/
Хабаровский филиал ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН – НИИ охраны
материнства и детства. – Хабаровск: Издательский дом «Арно», 2014. – 124 с.

ISBN 978-5-91686-035-1

Рецензент: **Когут Е.П.** д.м.н., профессор кафедры микробиологии,
вирусологии и иммунологии ГБОУ ВПО «Дальневосточный
государственный медицинский университет»

Вирусы семейства Herpesviridae широко распространены в человеческой популяции. После первичной инфекции они остаются в организме в латентном состоянии. На фоне изменений иммунного статуса может происходить реактивация вируса с болезненной симптоматикой или бессимптомно. Первичная и возвратная инфекции при беременности могут оказать повреждающее воздействие на плаценту, плод и новорожденного. Особое значение среди герпес-вирусов в период беременности имеют вирусы простого герпеса I и II типов, вирус ветряной оспы – опоясывающего герпеса и цитомегаловирус. Они могут вызывать тяжелые врожденные инфекции с неврологическими нарушениями в постнатальном и младенческом периоде. Антенатальная диагностика, прогноз для ребенка и выбор средств профилактики затруднительны из-за широкого распространения инфицированности. В книге описаны значение этих инфекций, возбудитель, эпидемиология, патогенез, клинические особенности, способы диагностики, терапии и профилактики.

Книга предназначена для врачей акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров, инфекционистов, врачей-интернов и студентов медицинских вузов.

ISBN 978-5-91686-035-1

© О.В. Островская и соавт., 2014
© Издательский дом «Арно», 2014

СОДЕРЖАНИЕ

Внутриутробные инфекции в патологии плода и новорожденного	4
Семейство герпес-вирусов	18
Герпетическая инфекция	27
Ветряная оспа – опоясывающий герпес	47
Цитомегаловирусная инфекция	56
Исходы беременности при выявлении маркеров активизации герпес-инфекции и хламидиоза у беременных женщин при их первом обращении к врачу	83
Прогностическое значение инфицирования и морфологических изменений в плаценте для оценки состояния новорожденного	95
Верификация герпес-вирусных и других внутриутробных инфекций у маловесных детей	107
Литература	115

ВНУТРИУТРОБНЫЕ ИНФЕКЦИИ В ПАТОЛОГИИ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО

Внутриутробные инфекции остаются наиболее актуальной и дискуссионной проблемой современной перинатологии. Внутриутробные инфекции значительно влияют на показатели мертворожденности, неонатальной и младенческой смертности, заболеваемости новорожденных. У выживших в дальнейшем развиваются серьёзные нарушения здоровья [В.И. Кулаков и соавт., 2004; Ю.И. Барашнев и соавт..2006; Л.Л. Нисевич, 2008].

Термин «внутриутробная инфекция» включает не только проникновение в организм возбудителя, но и вызванные им патологические изменения органов и систем. Внутриутробные инфекции могут возникнуть антенатально – во время беременности, интранатально – во время родов, а выявляются до родов (при УЗ-исследовании, по лабораторным маркерам, по клинической картине у матери) или после рождения. «Внутриутробное инфицирование» – не имеет клинических проявлений и не всегда приводит к развитию внутриутробной инфекции, этот термин означает только проникновение возбудителя в организм. Инфекция может не развиться в результате мобилизации защитных механизмов в системе «мать–плацента–плод».

В соответствии с периодом развития клинических симптомов внутриутробные инфекции подразделяют на **врождённые**, при которых инфицирование и развитие болезни происходит внутриматочно и **перинатальные**, при которых инфицирование плода осуществляется незадолго до родов или во время родов при наличии нарушенного микробиоценоза половых путей матери.

В настоящее время известно до 3500 возбудителей инфекционных болезней [А.А. Воробьёв, 2004]. Количество инфекционных агентов, способных к вертикальной передаче практически не ограничено. Если в прежние годы бичом родильных домов были гнойно-септические осложнения, такие как гнойные маститы у матери, омфалиты, сепсис у ребенка, то в настоящее время меняются взаимоотношения макро- и микро-организмов,

возрастает роль условно-патогенных и персистирующих инфекционных агентов в формировании заболеваемости и смертности новорожденных.

В подавляющем большинстве случаев внутриутробные инфекции различной этиологии имеют сходную клиническую картину у новорожденных: недоношенность, низкая масса тела при рождении, задержка внутриутробного развития (ЗВУР), гепатоспленомегалия, желтуха, сыпь, дыхательные расстройства, патология органов зрения и неврологические проявления [А. Гриноу и соавт., 2000]. Учитывая низкую специфичность клинических проявлений, для обозначения внутриутробной инфекции неустановленной этиологии используется акроним «TORCH-синдром», составленный из первых букв латинских названий наиболее часто встречающихся перинатально-значимых инфекций. При этом «Т» обозначает токсоплазмоз (Toxoplasmosis), «R» - краснуху (Rubella), «С» - цитомегалию (Cytomegaly), «Н» - герпес (Herpes) и «О» - другие инфекции (other). Как «другие» рассматриваются все те инфекции, которые также могут передаваться вертикально и приводят к развитию внутриутробных инфекционно-воспалительных процессов (сифилис, гонорея, туберкулёз, ветряная оспа, листериоз, вирусные гепатиты, хламидиоз, микоплазмоз, инфекции, вызванные вирусом иммунодефицита человека, энтеровирусами и парвовирусом человека В-19). Кроме того, возбудителями инфекций плода и новорожденного являются микроорганизмы условно-патогенной группы: анаэробные бактерии, преимущественно энтеробактерии, эшерихии, клебсиеллы, протей, грибы рода кандиды, вирусно-вирусные, вирусно-микробные ассоциации.

Этиология врожденных инфекционных заболеваний остается нерасшифрованной без проведения специальных лабораторных исследований.

Клинические признаки внутриутробных инфекций у новорожденного, симптомы TORCH-комплекса:

- недоношенность;
- гипотрофия;
- задержка внутриутробного развития;
- синдром асфиксии при острой или хронической плацентарной недостаточности;
- патологическая убыль массы тела (более 10%) и длительное восстановление;
- патологическая желтуха, гепатоспленомегалия;
- геморрагический синдром;
- бледный, серый цвет кожи;
- пурпура новорожденных;
- дыхательные расстройства;
- патология органов зрения и слуха;
- врожденные пороки развития;
- неврологические проявления – угнетение или возбуждение ЦНС, внутричерепная гипертензия, расхождение черепных швов, судороги, гидроцефалия, микроцефалия, очаговые нарушения, кома, менингеальный синдром, менингиты (энтеровирусы, менингококки, пневмококки, гемофильная палочка типа В, возбудитель сифилиса), энцефалиты (вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус краснухи, возбудитель токсоплазмоза, вирус Коксаки-В и др.), менингоэнцефалиты;
- задержка психомоторного развития.
- признаки поражения ЦНС, выявляемые методами нейросонографии и компьютерной томографии, магнито-резонансной томографии (очаги повышенной плотности тканевых структур, кисты, гидроцефалия, вентрикулит, кальцификаты).

Факторы риска развития внутриутробных инфекций

Факторами риска внутриутробного инфицирования принято считать различные экзо- и эндогенные факторы, способные влиять на течение беременности и развитие плода таким образом, что

создаются предпосылки к проникновению возбудителя в организм плода и становится возможным течение инфекционного процесса в перинатальном периоде [Н.В. Каражас и соавт., 2007].

Беременность, при которой существуют такие факторы риска, называют беременностью высокого риска по реализации внутриутробной инфекции.

В каких случаях **при планировании беременности** нужно опасаться развития внутриутробных инфекций во время беременности?

- при наличии самопроизвольных выкидышей, мертворождений, преждевременных родов, смерти детей в раннем неонатальном периоде или на первом году жизни в анамнезе;

- при наличии острых и хронических воспалительных процессов в мочеполовой сфере (кольпиты, эндоцервициты, эндометриты, аднекситы, пиэлонефриты);

Способствовать активизации хронических инфекций во время беременности могут и другие соматические заболевания, анемия и т.д.

Вагинальную микрофлору как фактор риска реализации внутриутробных инфекций во время беременности годами недооценивали, в настоящее время беременная женщина обследуется до беременности и на ранних сроках гестации для выявления хламидиоза, вагиноза, трихомониоза, воспалительных процессов в генитальном тракте и назначения соответственной терапии, что способствует снижению осложнений течения беременности и её исходов.

Факторы риска развития внутриутробных инфекций во время беременности:

- острые инфекции: ОРВИ и грипп, лихорадка не ясной этиологии, заболевание впервые во время беременности краснухой, ветряной оспой, эпидемическим паротитом, сифилисом, токсоплазмозом, гепатитом, цитомегалией, ВИЧ-инфекцией и др.;

- острая и хроническая плацентарная недостаточность, угроза невынашивания, маловодие, многоводие, синдром задержки

развития плода, гипоксия плода, преждевременное созревание плаценты;

- дисбактериозы, патологическая обсемененность родовых путей вагинальной микрофлорой, условно – патогенными бактериями, хламидиями, микоплазмами, грибами рода *Candida*, хронические персистирующие вирусные инфекции.

- указание на использование иммуносупрессоров.

Патология в родах способствует передаче возбудителей внутриутробных инфекций плоду, в том числе истмико - цервикальная недостаточность, преждевременная отслойка плаценты, слабость родовых сил, многократные влагалищные исследования, вспомогательные акушерские манипуляции, эндометрит, воспалительные изменения в плаценте, кисты, добавочные доли в плаценте, длительный безводный период, инфицированные околоплодные воды (зеленые, желтые), лихорадка у матери.

Характер повреждения эмбриона и плода, степень выраженности воспалительных изменений в инфицированных тканях и органах, особенности клинической симптоматики при внутриутробных инфекциях новорожденных зависят от многих причин – свойств возбудителя, массивности инфицирования, состояния защитных систем плода, особенностей иммунитета матери, характера инфекционного процесса у матери (первичная инфекция или реактивация латентной), путей передачи, срока гестационного периода, во время которого произошло инфицирование.

Известно несколько **путей передачи** инфекционных агентов плоду. Доминирует мнение, что наиболее частый механизм инфицирования плода – **восходящий** из инфицированных половых путей женщины, через шейку матки и оболочки плодного яйца.

В начале процесса восходящего инфицирования происходит интенсивный рост микроорганизмов во влагалище и цервикальном канале, развитие кольпита, цервицита, затем микроорганизмы попадают в полость матки, колонизируют децидуальную оболочку,

могут попасть в сосуды плода с развитием хориоваскулита, либо в полость амниона с развитием бактериального амнионита. Попад в амниотическую полость, околоплодные воды, микроорганизмы инфицируют плод в результате заглатывания или аспирации околоплодных вод, при этом развивается энтероколит или аспирационная пневмония. При контакте инфекционного агента с кожей и слизистой возникают дерматиты, конъюнктивиты, вульвовагиниты. Инфицирование амниотической полости проявляется многоводием или маловодием, преждевременным излитием околоплодных вод или развитием преждевременной родовой деятельности. Инфицированные околоплодные воды вызывают спазм сосудов пуповины и поверхности плаценты. Это приводит к уменьшению кровоснабжения плода и гипоксии [Н.Ю. Владимирова, Г.В. Чижова, 2004]

Инфицирование во время прохождения через родовой канал возможно при урогенитальной инфекции, преждевременном разрыве плодных оболочек, истмико-цервикальной недостаточности, безводном периоде более 6 часов. У беременных в половых путях выявляют бактериальный вагиноз, уреамикоплазмоз, герпетическую, цитомегаловирусную, хламидийную инфекцию, реже – трихомониаз, гонорею, вирусный гепатит В, сифилис и ВИЧ-инфекцию, кроме того – стрептококки группы В, грибы рода *Candida* и др.

Гематогенный или трансплацентарный путь передачи осуществляется при попадании возбудителя в плод с кровью матери через плаценту. Для реализации этого пути необходимо наличие микроорганизмов (вирусов, бактерий, простейших) в крови матери в достаточно высоком титре, что может быть при остром инфекционном заболевании беременной, при выраженном обострении хронической инфекции, а также при лёгкой, малосимптомной инфекции матери, вызванной токсоплазмами, листериями, микоплазмами, вирусом герпеса, цитомегаловирусом, вирусом краснухи. При гематогенном пути инфицирования возбудитель попадает в плод из очагов инфекции, размещённых в

организме матери экстрагенитально. При этом пути инфицирования имеется характерная локализация воспалительных изменений в плаценте и органах плода. Преобладают васкулиты в области d.Parietalis и в составе плацентарного ложа матки, затем инфекция развивается по схеме: интервиллузит → виллузит → васкулиты хориальной пластинки → флебит и артерииты пуповины → инфицирование печени → поражение других органов плода → антенатальная гибель [А.Я. Сенчук, З.М. Дубоссарская и соавт., 2005].

Нисходящий путь передачи инфекции плоду начинается из хронических очагов воспаления в яичниках и маточных трубах за счёт гонорейной, микоплазменной, хламидийной инфекции и реализуется по схеме: аднексит → париентальный децидуит → мембранит → плацентарный хориоамнионит → поражение органов → антенатальная гибель плода [А.Я. Сенчук, З.М. Дубоссарская и соавт., 2005].

И, наконец, существует четвёртый путь – **трансмуральный (контактный)** – через инфицированный эндометрий и децидуальную оболочку, связанный с воспалительными заболеваниями половых органов матери в прошлом. Инфекция угрожает плоду при эндометрите, при наличии в полости матки контрацептивных средств.

Преобладание того или иного пути определяется особенностями возбудителя, локализацией воспалительного процесса, формой заболевания

При любом пути передачи возбудитель попадает в плаценту, морфофункциональное состояние которой оказывает решающее влияние на развитие плода. **Инфицирование плаценты приводит к развитию плацентарной недостаточности**, в основе которой лежат патологические изменения в плодово- и / или маточно-плацентарном комплексах с нарушением компенсаторно-приспособительных механизмов на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях [Э.К. Айламазян и соавт., 2000]. В инфицированной плаценте снижение энергетических, дыхательных

и других биохимических процессов, нарушение гормонального статуса, изменение толерантных иммунологических отношений, поражения, облегчающие попадание инфекционного агента в плод и развитие в его органах патологических изменений, тесно сплетаются, создавая каскад патологических реакций, приводящих плод к существованию в экстремальных условиях, а в части случаев – и к его гибели [В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова, 2002].

Плацентарная недостаточность может быть обусловлена не только инфекционными факторами. В ее возникновении имеют значение факторы внешней и внутренней среды: стрессовые ситуации, экстремальные климатические условия, тяжелые физические нагрузки, недостаток витаминов, алкоголизм, наркомания, возраст матери, экстрагенитальные заболевания, гестоз, аномалии прикрепления и предлежания плаценты, неполноценность эндометрия, пороки развития плаценты и матки, аутоиммунные нарушения, слабая инвазия вневорсинчатого цитотрофобласта в плацентарное ложе матки [В.М. Сидельникова и соавт., 2001]. При плацентарной недостаточности нарушаются транспортная, трофическая, эндокринная, метаболическая, антитоксическая функции плаценты, что в свою очередь способствует развитию внутриутробных инфекций [В.И. Кулаков и соавт., 2004].

Инфекционный агент может попасть в плаценту или плод на любом сроке гестации. В **доимплантационный период** (первые 6 суток после оплодотворения) тело будущего ребёнка состоит из нескольких сотен клеток. Под влиянием возбудителя инфекции происходит остановка клеточного деления, аутолиз уже сформировавшихся клеток, гибель продукта зачатия, выкидыш, анэмбриония. или формирование системной патологии, сходной с генетическими заболеваниями (табл.1)

В период **эмбрио- и плацентогенеза** (с 7 суток до 8–12 недель) идёт процесс закладки и дифференцировки органов и систем. Под воздействием инфекции происходит гибель клеток, возможна гибель эмбриона и самопроизвольный выкидыш или

формирование пороков развития на органном уровне (истинные пороки изолированные, системные, множественные), первичная плацентарная недостаточность.

В **ранний фетальный период** (с 9–10 до 28 недель) находящегося в матке малыша называют плодом (фетус). В этот период происходит дальнейшая дифференцировка и увеличение тканей и органов. Проникновение возбудителя в организм плода может привести к развитию генерализованной воспалительной реакции, характеризующейся преобладанием альтеративного и экссудативного компонентов с формированием в повреждённых органах фиброзно-склеротических деформаций и, как следствие, – образованием ложных пороков, тканевых дисплазий. Это приводит к нарушению функции плаценты, плацентарной недостаточности, задержке внутриутробного развития или гибели плода, фетопатиям.

После 28 недель гестации формируется иммунная система, плод приобретает способность специфично отвечать на проникновение возбудителя инфекции лейкоцитарной реакцией, в результате развиваются нарушения кровообращения, пролиферативные, экссудативные, дистрофические и некробиотические процессы. Инфицирование плода в **поздний фетальный период** в случаях дефицита трансплацентарно поступающих материнских антител, возникающего из-за нарушения маточно-плацентарного кровотока или отсутствия напряжённого специфического иммунитета у матери, обуславливает неадекватный иммунный контроль за процессами размножения микроорганизмов. Это может сопровождаться как поражением отдельных органов (гепатит, миокардит, менингит, менингоэнцефалит, хориоретинит), так и генерализованным воспалением с поражением различных органов и систем. В результате возможны гибель плода, преждевременные роды, плацентарная недостаточность с исходом в задержку развития, рождение живого, но больного ребёнка, иногда уже с последствиями конкретной перенесённой инфекции.

Особую проблему представляют **отдалённые** последствия внутриутробных инфекций. У части инфицированных новорождённых может не быть каких-либо клинических признаков при рождении, однако, в дальнейшем могут возникнуть различные формы патологии [А. Гриноу и соавт., 2000]

Размножение вируса в тканях эмбриона или плода оказывает **прямое деструктивное и тератогенное действие**, которое проявляется симптомами воспалительной реакции, формированием врожденных дефектов и/или гибелью плода. Механизмы тератогенного действия вирусов следующие: нарушение митоза инфицированных клеток, цитопатогенное действие на клетки, повреждение хромосом клеток эмбриона или плода (хромосомные aberrации).

Непрямое влияние вирусных инфекций на эмбрион и плод может быть в результате различных нарушений в плаценте с расстройством маточно – плацентарного кровообращения, нарушением метаболизма околоплодных вод, отклонением в формировании плаценты. При этом клиническая симптоматика проявляется неспецифическими соматическими расстройствами: сокращением продолжительности беременности, преждевременным родоразрешением, рождением детей с симптомами перенесенной внутриутробной гипоксии, признаками внутриутробной гипотрофии, морфологической незрелости, общей задержки внутриутробного развития [В.Я. Кицак, 2005; Н.В. Каражас и соавт., 2007].

В системе мать–плацента–плод сумма всех патологических и защитных реакций направлена на обеспечение выживаемости плода даже при неблагоприятных условиях внутриутробного развития. Если эти условия становятся несовместимыми с дальнейшим существованием плода и постнатальной жизнью новорожденного, происходит их гибель. Внутриутробные инфекции могут быть непосредственной причиной летального исхода. Внутриутробные инфекции резко нарушают компенсаторно-приспособительные механизмы плода – ребенка и способствуют наступлению

летального исхода от других причин (например, от асфиксии). Внутриутробные инфекции приводят к досрочному прерыванию беременности, преждевременным родам, рождению недоношенных и маловесных детей, что увеличивает заболеваемость в неонатальном и постнатальном периоде. [В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова, 2002].

Таблица 1

Характеристика внутриутробных поражений при ЦМВИ
в зависимости от срока гестации *

Тип поражения	Срок гестации	Характер поражения
Бластопатии	0-14 день	Гибель зародыша, выкидыш или формирование системной патологии, сходной с генетическими заболеваниями
Эмбриопатии	15-75 день	Пороки развития на органном или клеточном уровне (истинные пороки). Выкидыш
Ранние фетопатии	76-180 день	Развитие генерализованной воспалительной реакции с преобладанием альтеративного и экссудативного компонентов и исходом в фиброзно-склеротические деформации органов (ложные пороки). Возможно прерывание беременности
Поздние фетопатии	Со 181 дня до конца родов	Развитие манифестной воспалительной реакции с поражением различных органов и систем (гепатит, энцефалит, тромбоцитопения, пневмония и др.)

* Протоколы диагностики, 2001 г.

Репликация (размножение) вирусов

Вирусные инфекции характеризуются уникальными патогенетическими особенностями. Заражая клетку, вирусы используют её биохимические системы и при этом создают благоприятную среду для формирования инфекционного потомства.

Взаимодействие вирусов и клеток состоит из определённых стадий, приводящих к образованию большого числа вирионов потомства. Цитопатическое действие вирусов обусловлено строго внутриклеточным паразитизмом. Вирусы запускают клеточную генетическую программу гибели (апоптоза) клеток. Механизм цитопатического действия вирусов обусловлен подавлением синтеза клеточной ДНК, РНК и белков, разрушением клеточных лизосом и высвобождением лизосомальных ферментов, которые оказывают пагубное влияние на клеточные структуры. Схематически процесс взаимодействия вируса с клеткой можно представить следующим образом: адсорбция вирионов на поверхности клетки → проникновение вируса в клетку (пенетрация) → высвобождение вирусного генома («раздевание» вирусной нуклеиновой кислоты – депротеинизация) → синтез ранних вирусных белков (сначала подавляющих клеточный биосинтез, затем обеспечивающих репликацию вирусных нуклеиновых кислот) → биосинтез вирусных компонентов (репликация вирусных нуклеиновых кислот, синтез вирусных структурных белков) → формирование вирионов («сборка») → выход вирионов из клеток [В.Я. Кицак, 2005; П.В. Лидский, В.И. Агол, 2006].

Тип взаимодействия вируса и клетки.

При условиях, благоприятствующих развитию вирусной инфекции, в клетках образуется новое поколение зрелых полноценных вирусных частиц, а сама клетка гибнет. Такой тип взаимодействия вируса и клетки называется **продуктивным**. **Абортивный** инфекционный процесс характеризуется

подавлением размножения вируса на любой стадии. Между этими двумя исходами возможны различные варианты развития инфекции. Например, герпес-вирусы могут существовать в форме **латентной** (скрытой) инфекции, когда неинфекционный вирус (нуклеокапсид без внешней оболочки) присутствует в какой-либо ткани. При этом при иммунодефицитных состояниях может происходить **реактивация (активизация)** инфекции, индукция **репликации** (размножения) латентного вируса. Это может проявиться только нарастанием титров антител, образованием IgM, низкоавидных IgG, повышением экскреции вирусов без клинической манифестации, а может привести к развитию клинически выраженных форм инфекции.

Во время беременности женщина может перенести одну или несколько инфекций, которые могут оказать неблагоприятное влияние не только на течение беременности, но и вызвать поражение плода. Что касается острых инфекций, таких как ветряная оспа, сифилис, гонорея, корь, грипп, гепатит – выраженная клиническая картина болезни у матери упрощает диагностику, определение прогноза и выбор тактики ведения беременной. Относительно таких инфекций, как герпетическая, цитомегаловирусная, микоплазмоз, которые широко распространены в человеческой популяции и могут существовать в латентной, персистирующей формах – существуют трудности в оценке результатов дородовой диагностики, определении прогноза состояния плода и новорожденного. В этой ситуации беременность протекает на фоне уже имеющейся инфекции, которая может стать причиной гибели плода, рождения ребёнка со стойкими инвалидизирующими симптомами. В части случаев эти причинные связи настолько явно выражены, что не вызывают сомнения. Но в большинстве случаев сказать с полной уверенностью, что инфекция во время беременности явилась тем неблагоприятным фактором, который принёс ущерб плоду (видимый или невидимый), нельзя. Например, известно, что вирус простого герпеса может обуславливать развитие врожденных аномалий нервной системы

плода. Если бы это происходило всегда во время внутриутробного развития плода, то обнаружение вируса простого герпеса у женщины являлось бы абсолютным показанием для прерывания беременности. Но это не так, потому что чаще всего исход беременности благоприятен.

Трудности ante- и пост-натальной диагностики ВУИ связаны с широким распространением персистирующих инфекций и условно-патогенных инфекционных агентов в человеческой популяции. Обнаружение факта инфицирования матери еще не означает безусловного исхода беременности в гибель плода или рождение детей с психосоматической патологией, не отвечает на вопрос, являются ли выявленные маркеры свидетельством иммунодефицита или это признак развивающегося инфекционного процесса.

Тяжесть инфекционного процесса у матери и плода не всегда коррелируют между собой. Легкая, мало – или бессимптомная инфекция у матери, обусловленная различными инфекционными агентами, может сопровождаться тяжелыми поражениями органов и систем плода или его гибелью. В то же время острая и достаточно выраженная инфекция у матери не обязательно фатальна для плода [Н.В. Орджоникидзе, В.Л. Тютюнник, 2001].

Семейство герпес-вирусов

Особый интерес при изучении влияния инфекций матери на течение и исходы беременности представляют вирусы семейства *Herpesviridae*. Это связано с их **убиквитарностью** (широким распространением), способностью к пожизненной **персистенции** (*persistense*- упорство, постоянство, англ.) с периодической активизацией при иммунодефицитных состояниях и переходом латентных форм в манифестные и генерализованные. Герпес-вирусы особенно опасны для беременных. На фоне физиологической иммуносупрессии беременных герпес-вирусы, бессимптомно существующие в организме матери, могут попасть в плаценту и плод, вызвать их поражение с исходом беременности в спонтанные выкидыши, мертворождения, рождение детей с патологическими симптомами.

Герпес-вирусы могут поражать практически все органы и ткани, вызывать острую (бессимптомную или манифестную) и хроническую (латентную, персистирующую, рецидивирующую) инфекцию. Первичное инфицирование герпес-вирусами обычно протекает мягко или бессимптомно. На протяжении «здоровой жизни» хозяина появляются новые вирусные генерации, незначительные для того, чтобы быть замеченным хозяином, но достаточные для продукции инфекционного потомства, способного инфицировать других лиц или плод у беременной женщины.

Семейство герпес-вирусов включает более 90 вирусов животных, птиц, рептилий. Только 8 вирусов этого семейства вызывают болезни человека (табл.2).

Семейство *Herpesviridae* включает 3 подсемейства:

а - *herpesvirinae*: вирусы герпеса простого 1 и 2 типов, вирус ветряной оспы – опоясывающего герпеса. Для этой группы характерен короткий репродуктивный цикл (8-10 часов), быстрое развитие цитопатогенного эффекта, латентная инфекция в нервных ганглиях. В инфицированных клетках вирусы образуют симпласты, многоядерные клетки. Типичны везикулярные высыпания на коже

и слизистых. Вызывают тяжелые генерализованные формы у лиц с иммуносупрессией и у новорожденных.

Таблица 2

Вирусы герпеса, вызывающие болезни человека

Название	
тривиальное	альтернативное*
1. Herpes simplex virus-1, вирус простого герпеса 1 типа, HSV-1, ВПГ-1	вирус герпеса человека №1
2. Herpes simplex virus-2, вирус простого герпеса 2 типа, HSV-2, ВПГ-2	вирус герпеса человека №2
3. Varicella- zoster virus, вирус ветряной оспы - опоясывающего герпеса, VZV, ВВЗ	вирус герпеса человека №3
4. Epstein – Barr virus , вирус Эпштейна-Барр, EBV, ВЭБ	вирус герпеса человека №4
5. Cytomegalovirus, цитомегаловирус, CMV, ЦМВ	вирус герпеса человека №5
6. Human herpesvirus-6, вирус внезапной экзантемы, HHV-6, ГВЧ -6	вирус герпеса человека №6
7. Human herpesvirus-7, синдром хронической усталости, HHV-7, ГВЧ-7	вирус герпеса человека №7
8. Human herpesvirus-8, вирус саркомы Капоши, HHV-8, ГВЧ-8	вирус герпеса человека №8

Примечание: * - альтернативное название согласно классификации, предложенной Международным комитетом по таксономии вирусов в 1995г.

β-herpesvirinae: цитомегаловирус, вирусы герпеса человека 6 и 7 типов вызывают увеличение размеров клеток (цитомегалия) с образованием включений в ядре и цитоплазме, персистируют в клетках протоков слюнных желез, лимфоретикулярных клетках почек, характерна лимфоидная пролиферация, поражение Т-клеточного звена иммунитета, регистрируется развитие

диссеминированных процессов у новорожденных и взрослых при иммунодефицитах .

γ – **herpesvirinae**: вирус Эпштейна – Барр и вирус герпеса человека-8 –лимфотропные вирусы, персистируют и реплицируются в В-лимфоцитах, вызывают лимфопролиферативные заболевания: инфекционный мононуклеоз, злокачественные лимфомы.

Структура герпес-вирусов

Вирусные частицы герпес-вирусов состоят из ДНК, окруженной белковой капсидой, белковой оболочкой под названием тегумент и наружной белковой оболочкой, в состав которой входят гликопротеины, ответственные за прикрепление вирусных частиц к клетке, проникновение вируса в клетку и индукцию выработки специфических антител (рис.1)

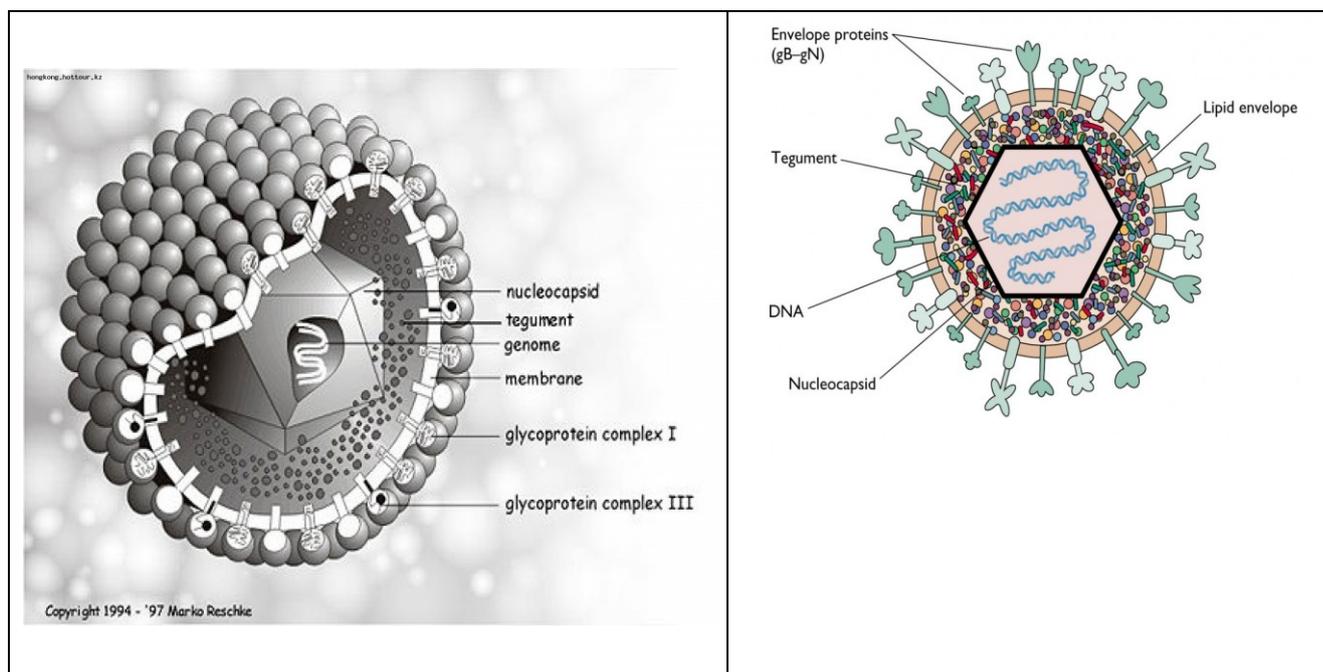
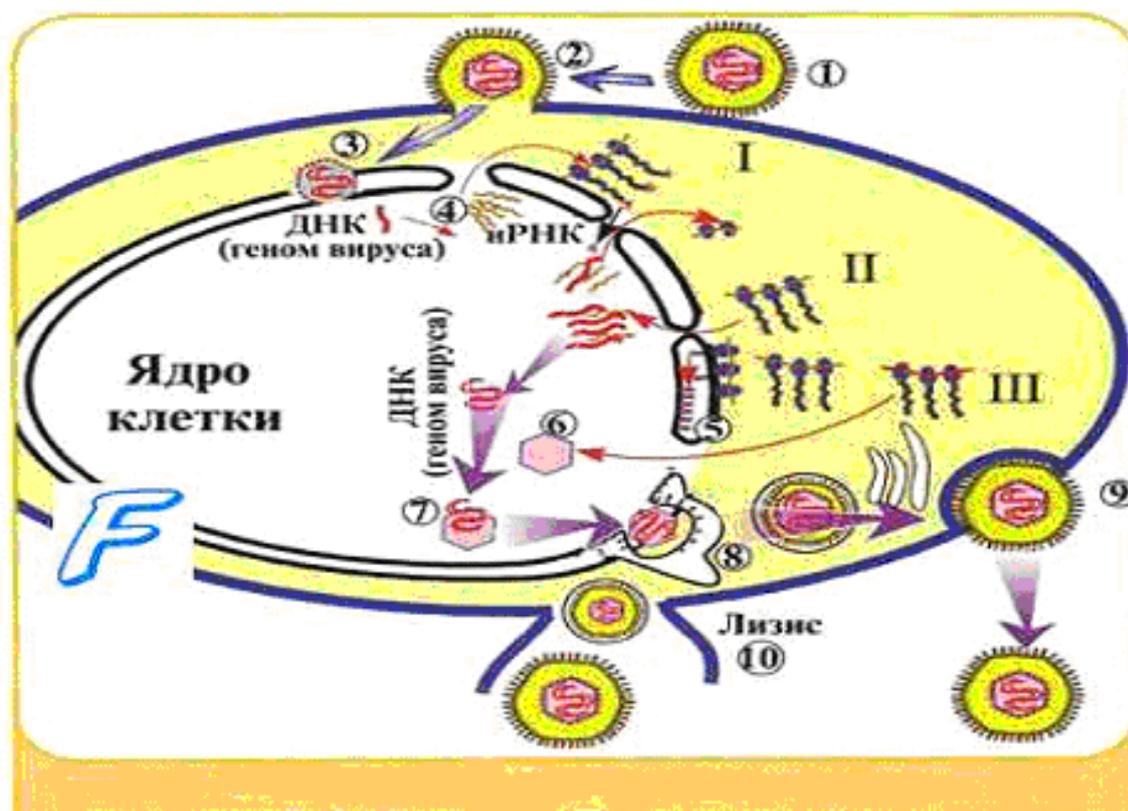


Рис.1 Строение герпес-вирусов

Размножение (репродукция, репликация) герпес-вирусов

Попав в организм человека, герпес-вирусы адсорбируются на клетке, освобождаются от внешней оболочки, нуклеокапсид вируса проникает в цитоплазму, затем в ядро клетки, в ядре происходит транскрипция (считывание генетической информации с геномной ДНК). В цитоплазме клеток осуществляется трансляция (синтез вирус-специфических белков на матрице и - РНК), (рис.2). Первыми синтезируются сверхранние белки (IE), которые координируют дальнейшую экспрессию вирусного генома, ряда клеточных генов. Выявление сверхранных белков (IE) или антител к сверхранным белкам свидетельствует об активном размножении вируса, об активном инфекционном процессе.



1.Вирус; 2. Адсорбция вирионов на поверхности клетки; 3.Депротенизация и проникновение нуклеокапсида в цитоплазму, затем в ядро клетки; 4. Синтез предранних неструктурных белков (подавляющих клеточный биосинтез, обеспечивающих репликацию вирусных НК); 5.биосинтез вирусных компонентов – НК и структурных белков; 6,7. «сборка» вирионов; 8,9,10 выход вирионов из клетки

Рис.2 Репродукция герпес - вирусов

Затем появляются ранние белки (Е), способствующие репликации вирусной ДНК и образованию структурных вирусных белков (L), далее происходит биосинтез вирусных компонентов, сборка вирионов и выход их из клетки. При цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) вирус может выделяться из организма в течение нескольких месяцев и даже лет.

В инфицированных клетках вирус образует внутриядерные включения, вызывает слияние клеток, их округление, образование многоядерных клеток. На любой стадии репликация вируса может остановиться. При блоке реализации генетической информации на стадии генов, кодирующих неструктурные белки, новых зрелых вирионов не образуется – латентная стадия персистирующей ЦМВИ (персистенция вируса в виде нуклеокапсида или ДНК). Активная и латентная стадия персистирующей ЦМВИ не являются стабильными, в течение жизни человека они сменяют одна другую. Поэтому в популяции в любом возрастном периоде не менее 10% населения выделяют CMV. Выход вируса из латентной стадии обозначается как реактивация. Реактивация обычно не сопровождается клиническими проявлениями, протекает незаметно для хозяина. Однако реактивация ЦМВИ представляет опасность во время беременности в связи с возможной трансплацентарной передачей инфекции плоду.

Образование специфических антител

В защите организма от герпес-инфекции участвуют: цитотоксические Т-лимфоциты, NK-клетки, макрофаги, В-лимфоциты. Наиболее действенны специфические антитела и Т-киллеры.

В случае инфицирования герпес-вирусами при нормально функционирующей иммунной системе запускаются последовательные реакции, индуцирующие формирование специфического иммунитета в течение 14–28 дней. Происходит стимуляция В- лимфоцитов. Они вырабатывают **сначала IgM с небольшой специфичностью и большой контактирующей**

поверхностью. Затем появляется клон В- клеток, способных вырабатывать **высокоспецифичные IgG.** В начале первичной инфекции обнаруживаются **низкоавидные** (непрочно связывающиеся с антигеном) **IgG,** а в дальнейшем продуцируются более совершенные **высокоавидные IgG.** Далее формируются В-клетки памяти, которые при повторном контакте с антигеном способны за короткое время активировать другие клоны вырабатывать IgG.

IgM и низкоавидные IgG при первичной инфекции обнаруживают до 2-х месяцев. Концентрация высокоавидных IgG нарастает и достигает максимума на 4–6-й неделе первичной инфекции.

Рецидив не всегда сопровождается появлением антивирусных IgM и приростом титров G-антител.

При герпес-инфекциях вирус не элиминируется из организма. Вирус находится в организме одновременно со специфическими IgG после заражения пожизненно. Поэтому специфические IgG к герпес-вирусам являются косвенным показателем инфицированности. Неэффективность специфического гуморального и клеточного иммунитета связана с тем, что вирус существует в виде субвирусных структур – ДНК-белкового комплекса (латенция), а не в виде полных, неповрежденных частиц. В этом состоянии вирус не доступен действию вируснейтрализующих антител и Т-киллеров («иммунное ускользание»)

Частота выявления IgG к HSV и CMV или показатель инфицированности женщин репродуктивного возраста г. Хабаровска этими вирусами составляет 97,6–97,2% соответственно (рис.3) [О.В. Островская, 2009].

В разных странах эти показатели варьируют от 40 до 90%. В Хабаровске только 2–3% беременных женщин не инфицированы, у них может произойти первичное заражение во время беременности, развиться наиболее опасная для плода первичная инфекция. Таким образом, инфицирование плода вирусом простого герпеса или

цитомегаловирусом у беременных женщин г. Хабаровска может происходить, главным образом, не во время первичного инфицирования с высоким риском трансплацентарной передачи, а при **реактивации** уже существующего в организме персистирующего вируса или при **суперинфекции** (заражение новым штаммом уже инфицированной женщины). Риск передачи вируса плоду при этом снижается.

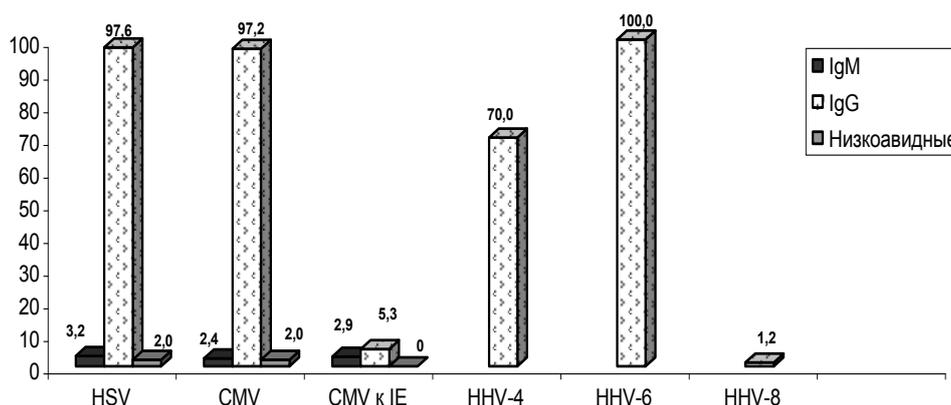


Рис. 3. Частота выявления специфических антител к герпес-вирусам у женщин г. Хабаровска.

Серологические маркеры активизации или реактивации персистирующей герпетической и цитомегаловирусной инфекции – анти- HSV IgM и анти- CMV IgM к структурным и сверххранним белкам – выявляли в 3,2%, 2,4% и 2,9% случаев соответственно. Низкоавидные IgG- в 2,0%

Частота выявления специфических IgG к HHV-6 типа и 4 типа (Эпштейна-Барр) и, следовательно, инфицированность этими вирусами женщин г. Хабаровска составила 100% и 70% соответственно. IgG к HHV – 8 типа находили редко – 1, 2% (рис.3) [О.В. Островская, 2009].

В целом у иммунокомпетентных пациентов определяется корреляция высоты титров специфических IgG с наличием острой инфекции, но в каждом случае титр IgG зависит не столько от количества вируса, сколько от состояния иммунной системы конкретного пациента.

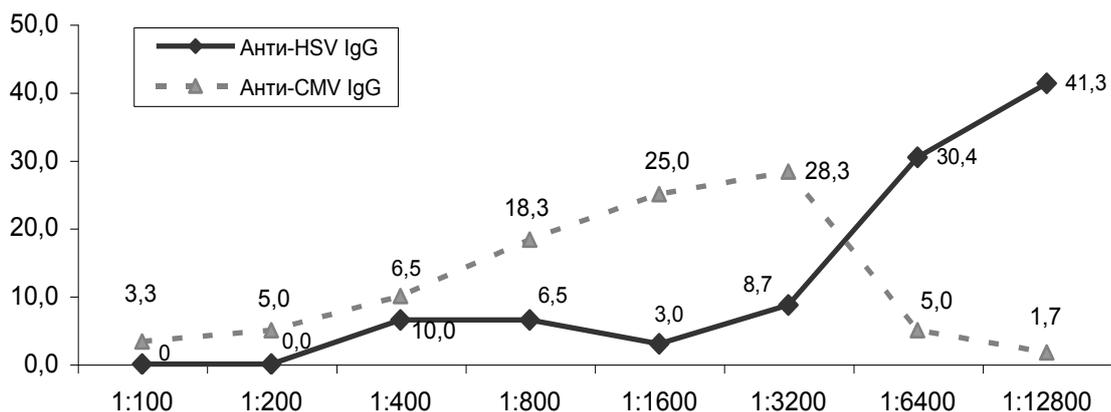


Рис.4 Распределение титров анти – HSV IgG и анти – CMV IgG.

Более того, часто при острой и тяжелой инфекции на фоне иммунодефицита наблюдается низкая концентрация IgG. Высокие титры анти- HSV IgG выявляются у 71% женщин репродуктивного возраста, анти- CMV IgG – у 53% (рис.4). Антитела способствуют противовирусной защите. Поэтому ставить целью снижение титров антител при беременности – ошибочно. Таким образом, выявление высоты титров антител имеет относительное значение. Простой серологический тест на наличие специфических IgG, свидетельствующих об инфицированности, или выявление титра не может быть использован для постановки диагноза. Клинические и лабораторные данные должны быть рассмотрены в совокупности (табл.3).

Высокий уровень материнских антител класса G к герпес-вирусам, определяемый в пуповинной крови новорожденных, у ребенка постепенно снижается до 42,4% в возрасте 3-7 лет к вирусу простого герпеса и до 30,8% к цитомегаловирусу к году. Материнские антитела разрушаются. Ребенок встречается с широко распространенными герпес-инфекциями, у него образуются собственные антитела, частота их определения повышается с возрастом и достигает 97–100,0% у женщин репродуктивного возраста (рис.5).[О.В. Островская, 2009].

Таблица 3

Определение формы инфекции по лабораторным показателям
и клиническим симптомам

Формы инфекции	Противо- вирусные Ig G- маркер инфицирован- ности	Маркеры активи- зации*	Клиниче- ские симптомы
Неактивная (латентная) инфекция	+	-	-
Бессимптомная или субклиническая инфекция	+	+	-
Развивающаяся инфекция с клиническими симптомами, острая, реактивация латентной или обострение хронической	+	+	+

*Маркеры активных стадий инфекции:

- выделение возбудителя (на культуре тканей, лабораторных животных), выявление его антигенов (методом иммунофлюоресценции) и/ или выявление ДНК вируса (методом ПЦР) в разном клиническом материале
- определение серологических маркеров активизации инфекции: специфических IgM к сверхранним или структурным белкам, низкоавидных IgG, 4-х кратного прироста титров антител в парных сыворотках крови, сероконверсии (появления положительной реакции в раннее отрицательной сыворотке)

Уровень анти- CMV или анти- HSV IgG в сыворотке крови ребенка в неонатальном периоде не имеет диагностического значения.

Уровень анти- CMV и анти- HSV IgG в сыворотке крови матери не имеет диагностического значения для новорожденного [Протоколы диагностики, 2001].

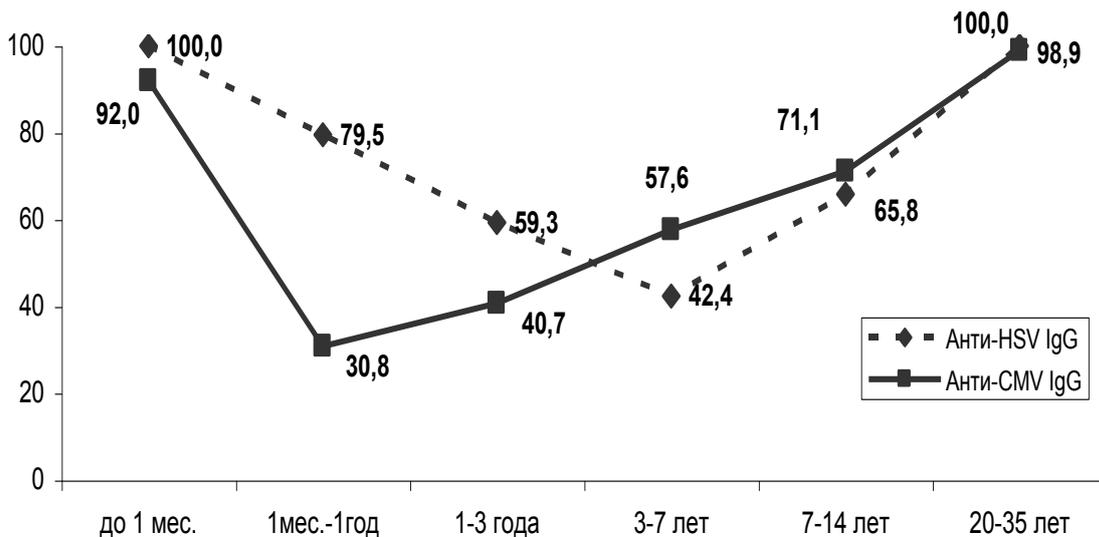


Рис.5 Возрастная динамика циркуляции антител класса G к герпес-вирусам в крови (%)

Теоретически имеет значение выявление 4-х кратного нарастания титров вирус – специфических антител у ребенка в возрасте 3–4 недели в сопоставлении с титрами антител у матери (парные сыворотки) – но такие показатели выявляются чрезвычайно редко.

Герпетическая инфекция

Значение

Генитальный герпес не является заболеванием, которое регистрируется в обязательном порядке, поэтому отсутствуют репрезентативные сведения о его частоте и распространенности. Считается, что оба типа вирусов простого герпеса, помимо хламидий, являются наиболее распространенными возбудителями заболеваний, передающихся половым путем. При первичной генитальной герпетической инфекции у беременной женщины особенно высок риск передачи инфекции плоду, поэтому для врача акушера-гинеколога важна целенаправленная работа по выявлению таких случаев [К. Фризе, В. Кахель, 2003]. Как первичная, так и возвратная генитальная герпетическая инфекция в большинстве случаев протекают атипично или без симптомов, поэтому правильный диагноз не устанавливается. В 90% случаев матерям детей с неонатальным герпесом на момент родов инфекция не диагностируется из-за отсутствия симптомов.

Этиология и патогенез

Возбудитель герпетической инфекции – вирус простого герпеса 1 и 2 типов (HSV-1, HSV-2), семейства *Herpesviridae*, подсемейства *α-herpesvirinae*. Геном HSV является линейной двухспиральной ДНК, включает уникальные последовательности нуклеотидов – длинные (L) и короткие (S) сегменты, сочетающиеся в 4 разных вариантах (4 изомера). С помощью клонирования, секвенирования (определение последовательности генов) и картирования (определение локализации генов) установлены промоторы, детерминирующие порядок, поэтапность реализации генетической информации. Выявлены различия в молекулярной массе, содержании Г-Ц – пар, плавучей плотности ДНК двух серотипов HSV, а также генетические варианты одного типа. В состав вириона входят 30 полипептидов, основными иммуногенами являются gB, gC и gD. Общие для HSV-1 и HSV-2 антиген – gB и gC, типоспецифические – gC и gD [Протоколы диагностики, 2001].

Антигенные свойства связаны с гликопротеидами внешней оболочки. Серологическая идентификация выделенных штаммов проводится с помощью моноклональных антител, выявляющих типоспецифические эпитопы гликопротеидов оболочки вируса, либо в кинетической реакции нейтрализации. Выявлены антигенные связи HSV с другими герпес-вирусами (CMV, HHV-3, HHV-4). Внешняя оболочка содержит ряд рецепторов, благодаря чему HSV обладает пантропизмом и может присоединяться к клеткам как энтодермального, так и эктодермального происхождения: кожи, слизистой, клеткам центральной и периферической нервной системы, печени, эндотелию сосудов, клеткам крови – Т-лимфоцитам, тромбоцитам, эритроцитам.

Продуктивная герпетическая инфекция, заканчивающаяся образованием вирусного потомства, включает следующие стадии: адсорбцию, проникновение в клетку, высвобождение капсида в цитоплазму, транскрипцию, трансляцию, репликацию ДНК, формирование и выход вирионов. Синтез вирусных белков в клетке начинается через 2 часа после заражения, вирионы появляются через 10–15 часов. Вирион является инфекционной формой HSV, обнаруживаемой внеклеточно. В инфицированных клетках вирус образует внутриядерные включения, вызывает слияние клеток, оказывает цитопатическое действие, проявляющееся в округлении и образовании многоядерных клеток.

Абортивная инфекция характеризуется блоком репликации вируса на любой стадии, при этом дочерние вирусные частицы не образуются. Абортивная инфекция регистрируется в межрецидивном периоде.

Латенция вируса в нервных ганглиях сопровождается реализацией генетической информации только генов, кодирующих регуляторные неструктурные белки. Проникновение в клетку определяется наличием на поверхности чувствительных клеток рецепторов. Внешняя оболочка вируса сливается с цитоплазматической мембраной клетки, нуклеокапсид перемещается в цитоплазму, затем – в ядро клетки. Транскрипция

(считывание генетической информации с геномной ДНК) происходит в ядре клетки. Трансляция (синтез вирус-специфических белков на матрице и-РНК) осуществляется в цитоплазме клеток. Регуляторные белки α и β синтезируются до начала репликации вирусной ДНК, γ -белки - поздние структурные белки, появляются после образования дочерних геномных ДНК, γ -белки в цитоплазме подвергаются процессингу (созреванию), который включает гликозилирование, фосфорилирование, сульфатацию. Белки нуклеокапсида транспортируются из цитоплазмы в ядро клетки, характеризуются аффинитетом к ДНК, образуют дезоксинуклеопротеид (нуклеоид, нуклеопротеид). Сборка вирионов идёт при участии структур околоядерной мембраны, выход вирионов из клетки происходит по каналам эндоплазматического ретикулума, соединяющего перинуклеарное пространство с внеклеточным. Герпетическая инфекция сопровождается запуском генетической программы гибели клеток (апоптоз), которая проявляется в угнетении синтеза клеточных макромолекул: ДНК, РНК и белков [Протоколы диагностики, 2001, В.Я. Кицак, 2004; К. Фризе, В. Кахель, 2003].

Возбудители герпетической инфекции – вирусы простого герпеса HSV-1 и HSV-2 вызывают пожизненную инфекцию. HSV-1 поражает, как правило, «верхний пояс»: слизистую оболочку ротовой полости, носоглотки, губ, герпетическую болезнь глаз, кожи лица и верхних конечностей (рис.6). HSV-2 вызывает поражение «нижнего пояса»: гениталий, промежности, анальной области, нижних конечностей, ягодиц. В большинстве стран HSV-2 – обычная причина генитального герпеса. В Японии и отчасти в Великобритании большинство случаев генитального герпеса обусловлено HSV-1 – инфекцией, возможно вследствие увеличения частоты орального секса.

Вирус сохраняет свои свойства на полотенце 2 часа, на пластике – 4 часа, при $T = +4^{\circ}\text{C}$ – несколько месяцев, при $T -20^{\circ}\text{C}$ – от 1 года до 2 лет [И.Ф. Баринский и соавт., 1986].

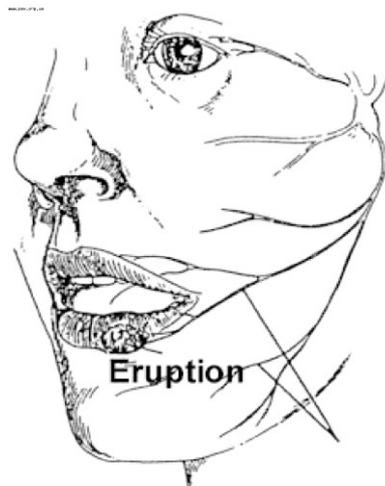


Рис.6. Герпетическая инфекция, вызванная HSV-1

Заражение HSV-1 происходит в раннем детском возрасте от 6 мес. до 2 лет. Дети инфицируются при контакте с инфицированной мочой, слюной от других детей, через игрушки, либо через слюну взрослых, как в случае манифестных, так и при бессимптомных формах инфекции.

Заражение HSV-2 происходит при начале половой жизни, при попадании вирусосодержащих биологических жидкостей на слизистые половым путем, при поцелуях. Риск заражения выше при микротравмах слизистых.

Входными воротами инфекции являются слизистые губ, ротовой полости, носоглотки, гениталий. На первом этапе происходит размножение вируса в тканях у входных ворот, затем HSV проникает лимфогенным путём в регионарные лимфоузлы, неврогенным – в сенсорные нервные ганглии, где персистирует пожизненно в форме субвирусных структур – ДНК-белкового комплекса, при этом электронная микроскопия не выявляет частицы вируса, но при сокультивировании с чувствительной культурой вирус удаётся выделить. Для HSV-1 – это ганглии тройничного нерва, для HSV-2 – ганглии крестцового и поясничного нерва. HSV-2 чаще распространяется гематогенным путём. Диссеминацией HSV-2 при неполовом заражении через ротовую полость можно объяснить случаи генитального герпеса у детей и взрослых, не живущих половой жизнью [В.Я. Кицак, 2004].

Первичная герпетическая инфекция только в 10,0–30,0% случаев протекает с клиническими проявлениями, затем устанавливается состояние латенции в ганглиях, HSV сохраняется в организме человека до конца жизни. На стадии латенции в ганглиях развивается abortивная инфекция, сутью которой является реализация генетической информации вирусных генов только группы α , кодирующих неструктурные регуляторные белки.

Первичная генитальная инфекция может проявляться в виде острого образования везикул и язв в области наружных половых органов и шейки матки. Изъязвления сочетаются с дизурией, влагалищными выделениями, паховым лимфаденитом. Типичны миалгии, невралгии, головная боль, лихорадка.

Под влиянием различных, провоцирующих снижение иммунитета факторов (охлаждение, перепады температуры, перегревание, переутомление, стресс, менструальный цикл, лихорадочное состояние, воздействие химиопрепаратов и лучевой терапии, оперативные вмешательства, беременность и т.д.) равновесие между латентно существующим вирусом и организмом человека нарушается, происходит реактивация латентной инфекции, которая может протекать как с клиническими проявлениями (рецидив), так и бессимптомно. В последнем случае свидетельством реактивации является появление вирус-специфических IgM, повышение титров IgG, увеличение экскреции вирусов. У 10,0% людей герпетическая инфекция становится рецидивирующей. Рецидивы обычно протекают легче, чем первичная инфекция и длятся не более одной недели. Тяжесть рецидивирующего генитального герпеса определяется частотой обострений.

Клинически первичный генитальный герпес может быть истинной первичной инфекцией, либо лишь первичным эпизодом уже имеющейся инфекции.

Иммунитет

Известно, что в противовирусной защите организма участвуют 4 системы клеток: цитотоксические Т-лимфоциты, NK-клетки, макрофаги, В-лимфоциты. Главной силой противoinфекционного иммунитета являются только 2 компонента иммунной системы – специфические антитела и Т-киллеры. Продукция и секреция специфических антител к HSV обеспечивает связывание внеклеточного вируса нейтрализующими антителами [Г.Т. Сухих и соавт., 1997]. Рецидивы герпеса регистрируют на фоне высоких титров противогерпетических антител. Высокий уровень антител может обеспечить защиту плода от внутриутробного инфицирования, снижает риск развития суперинфекции, диссеминации инфекционного процесса, но не предупреждает развития рецидивов.

В случае инфицирования герпес-вирусами при нормально функционирующей иммунной системе запускаются последовательные каскадные реакции, индуцирующие формирование типоспецифического иммунитета в течение 14–28 дней. Происходит стимуляция В-лимфоцитов. Они вырабатывают сначала IgM, имеющие меньшую специфичность и большую контактирующую поверхность, затем появляется клон В-клеток, способных вырабатывать высокоспецифичные IgG. Заканчивается эволюция клонов В-клеток формированием В-клеток памяти, которые при повторном контакте с антигеном способны за короткое время активировать другие клоны вырабатывать IgG. Авидность характеризует прочность связи IgG с несколькими эпитопами антигена. В начале IgG обладают низкой авидностью, в дальнейшем – В-лимфоциты продуцируют более совершенные высокоавидные антитела. При определении авидности антител можно различить первичную инфекцию (низкоавидные антитела) или реактивацию (высокоавидные антитела). [И.Ф. Баринский и соавт., 1986; Протоколы диагностики, 2001]. М-антитела и низкоавидные G-антитела при первичной инфекции обнаруживаются до 2 месяцев. Концентрация высокоавидных G-

антител достигает максимума на 4–6 неделе первичной инфекции. Рецидив не всегда сопровождается приростом G-антител. Герпетическая инфекция сопровождается развитием специфического гуморального и клеточного иммунитета, нестерильного (вирус не элиминируется из организма). От состояния иммунитета зависит тяжесть и число рецидивов. Неэффективность иммунитета связана с тем, что вирус существует не в виде интактных (полных, неповреждённых) частиц, а только в виде субвирусных структур – ДНК-белкового комплекса. В этом состоянии вирус не доступен действию факторов гуморального и клеточного иммунитета – вируснейтрализующих антител и Т-киллеров (явление «иммунного ускользания»). Кроме того, неэффективность иммунитета связана и с тем, что вирус может передаваться от клетки к клетке по межклеточным мостикам, не попадая в пространство вне клеток.

Прогноз герпетической инфекции в значительной мере определяется клеточным иммунным ответом на HSV. Т-клеточный ответ на HSV включает прямое разрушение инфицированных клеток специфичными к HSV цитотоксичными Т-лимфоцитами (ЦТЛ – CD4+ и CD8+) и продукцию цитокинов. При рецидивирующем герпесе происходит угнетение продукции лимфокинов, цитокинов, увеличение числа Т-супрессоров и снижение количества CD4+-лимфоцитов, играющих центральную роль в контроле возвратной инфекции [Г.Т. Сухих и соавт., 1997]. Именно у больных с угнетённой Т-клеточной функцией развивается тяжёлое герпес-вирусное заболевание, что сочетается с преобладанием зрелых вирионов и незавершённой фагоцитоза [А.Д. Макацария, Н.В. Долгушина, 2002].

Особенностью цитотропизма HSV является инфицирование клеток мононуклеарно-макрофагальной системы. Репликация HSV в нейтрофилах и лимфоцитах сопровождается деструкцией последних. Пермиссивность (позволительность) макрофагов для HSV и активная репродукция вирусов в этих клетках детерминируют чувствительность макроорганизма к герпетической

инфекции и развитию клинических проявлений. Непермиссивность макрофагов не способствует клинической реализации герпеса [В.Я. Кицак, 2004].

Реактивация герпетической инфекции происходит на фоне транзиторного клеточного иммунодефицита, интерферонодефицита. При развитии инфекции происходит дальнейшее снижение иммунитета, подавление интерфероновой реакции лейкоцитов [Ф.И. Баринский и соавт., 1986; Y. Obara, 1994].

Генитальный герпес

Различают первичный (острый), рецидивирующий (хронический), атипичный и бессимптомный герпес.

Первичный генитальный герпес начинается после 4–5 дней инкубационного периода, остро с локальных симптомов: боли, выделения, эритематозные папулы на коже больших и малых половых губ, промежности, слизистой влагалища и шейки матки, которые трансформируются в пузырьки с серозным содержимым. Паховые лимфоузлы часто увеличены с обеих сторон. Затем пузырьки вскрываются и образуют мокнущие, болезненные изъязвления. В течение 12-14 дней в этих изъязвлениях может быть выделен вирус. К 6–12 дню поражённые участки эпителизируются. Больных беспокоят утомляемость, боли, бессонница, зуд, дизурия, миалгии, общее недомогание, температура [А.Г. Коломиец и соавт., 1986; И.Ф. Баринский и соавт., 1986].

Рецидивирующий генитальный герпес по сравнению с первичным имеет менее выраженную симптоматику, менее выраженные экссудативные проявления, более длительный период заживления. Характерен продромальный симптом с парестезией в генитальной области. Он может проявляться перед высыпанием папул за 1–2 дня. Болезненность варьирует от легкой до колющей острой боли по типу сакральной невралгии. Высыпания при рецидиве локализуются обычно на одной стороне наружных половых органов и распространяются на значительно меньшую

поверхность, чем при первичной инфекции. Из-за этого рецидивирующий герпес часто не замечают во время беременности.

К атипичным проявлениям генитального герпеса относят поражения гениталий (вульвит, вагинит, эрозию шейки матки, цервицит, эндоцервицит, баланит), органов репродуктивной системы (эндометрит, сальпингоофорит, простатит, орхит), мочевыводящих путей (уретрит, цистит, пиелит). Герпетические высыпания могут регистрироваться на промежности, ягодицах, пояснице, нижних конечностях.Abortивная форма характеризуется развитием эритемы, отёка, болевого синдрома [Т.Б. Семёнова, 2001].

Типичная картина урогенитального герпеса с везикулярными элементами отмечена у 10,0-20,0% больных. В 80-90% первичная инфекция протекает бессимптомно (рис.7).

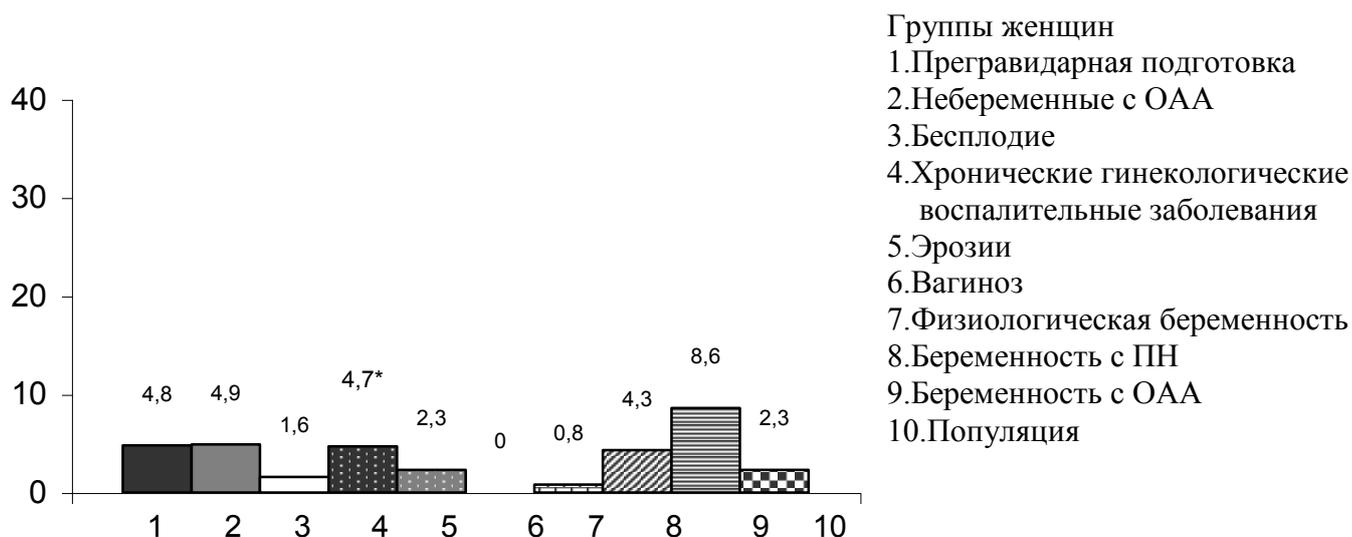


Рис.7. Распространенность бессимптомного генитального герпеса по результатам исследования генитальных мазков методом ПЦР у женщин репродуктивного возраста г. Хабаровска

Герпес и беременность, риск вертикальной передачи

По мере развития беременности уменьшается абсолютное и относительное количество Т- и В-лимфоцитов, отмечается наиболее низкий пролиферативный ответ лимфоцитов, снижение

реакции бласттрансформации лимфоцитов. Изменения в иммунной системе создают предпосылки для реактивации латентной герпетической инфекции, диссеминации, генерализации, более тяжёлого течения у беременной, способствуют поражению плода. Инфицирование плода возможно при любой форме герпетической инфекции [А.Я. Сенчук, З.М. Дубоссарская, 2005]. С увеличением срока беременности наблюдается учащение рецидивов генитального герпеса и увеличение частоты бессимптомного выявления вируса. К моменту родов у 2,0–5,0% серопозитивных матерей диагностируются рецидивы генитального герпеса.

Вертикальный механизм заражения HSV включает инфицирование плода через кровь матери, восходящим путём, трансвариальным, а также в период родов при прохождении плода через инфицированные родовые пути матери.

Наибольший риск передачи плоду возникает при первичной инфекции, когда у матери нет достаточного уровня антител. По мнению Z.A. Brown et al. (1997) риск развития неонатального герпеса при первичном генитальном герпесе с клиническими проявлениями накануне родов составляет 50,0%, при первичной бессимптомной инфекции – 40,0%, при первом эпизоде не первичной инфекции – 33,0%, при рецидиве генитального герпеса с клиническими проявлениями – 3,0%, при отсутствии у инфицированной женщины проявлений генитального герпеса до зачатия и в период беременности – 0,05%. Менее тяжёлые последствия для плода при рекуррентной герпетической инфекции объясняются трансплацентарным переходом материнских защитных антител.

По данным разных авторов риск передачи инфекции от матери плоду составляет 33–50% при первичной инфекции у матери и 1–3% – при рецидиве хронической генитальной герпетической инфекции.

Первичная генитальная HSV-2 инфекция без наличия анти-HSV антител может привести не только к неонатальному герпесу, но и к самопроизвольным абортам и преждевременным родам.

Приобретенные ранее антитела к HSV-1 оказывают при последующей HSV-2 инфекции протективное действие на плод и новорожденного.

Возвратный генитальный герпес во время беременности у 2/3 рожениц протекает бессимптомно. Причина этого, помимо защиты материнскими антителами, заключается в небольшом количестве вирусов и укороченном по времени выделении вирусов по сравнению с первичной инфекцией.

Риск передачи инфекции от матери наиболее высок при непосредственном контакте с инфицированным генитальным секретом матери в родах и оставляет 90%. При такой передаче частота неонатальной инфекции составляет 40–50%, смертность – 40% .

Низкий риск передачи – у беременных с анамнестическими данными о рецидиве генитального герпеса перед беременностью, у женщин с антителами к HSV -2 перед беременностью (К. Фризе и В. Кахель,2003).

Неонатальный герпес

В различных странах число случаев неонатального герпеса различно:

Англия – 1:60000, Япония 1:14000 – 20000 [К. Фризе и В. Кахель, 2003], США 1:3000 [T.L. Cherpes et al, 2012].

Достоверных данных по России нет.

Учитывая, что в Хабаровске ежегодно 9000 женщин становятся на учет по беременности, можно предположить, что детей с неонатальным герпесом может родиться от 0 до 5 в год.

Несмотря на относительную редкость неонатального герпеса, тяжесть его проявлений и неблагоприятный прогноз для новорожденного делают весьма актуальной разработку рациональных подходов к его диагностике, лечению и профилактике.

При изучении анамнестических данных матерей детей с неонатальным герпесом было установлено:

- асимптомная HSV-инфекция выявлена в 70% случаев;
- 16% детей рождены в результате кесарева сечения;
- первородящие женщины составили 73%;
- недоношенность – 25%;
- масса тела при рождении меньше 2500 г – 41% случаев;
- средний возраст матери 21 год;
- часты сопутствующие заболевания у матерей [К. Фризе и В. Кахель, 2003].

Клинические формы неонатального герпеса

1. Локальное заболевание кожи, глаз и рта.
2. Поражение ЦНС по типу менингоэнцефалита одновременно с поражением кожи, глаз и рта или без таких поражений
3. Диссеминированное заболевание с вовлечением многих органов, таких как печень, легкие, различные железы и головной мозг с поражением кожи, глаз, рта или без таковых.

Неонатальная герпетическая инфекция проявляется в течение первого месяца жизни, в 40% случаев – в течение первой недели.

Локальные поражения кожи и глаз – наиболее легкая форма неонатального герпеса.

Почти у одной трети всех детей с неонатальным герпесом заболевание начинается с проявлений энцефалита: судороги, раздражительность, плохой аппетит, температура и набухание родничка, у 90% детей с характерной везикулярной экзантемой, кератоконъюнктивитом. В отсутствие специфического лечения болезнь прогрессирует. Неврологические нарушения остаются у детей, выздоровевших от энцефалита, надолго.

При диссеминированной форме диагноз поставить трудно, потому, что симптомы неспецифичны, аналогичны симптомам бактериального сепсиса или энтеровирусных инфекций. Первые признаки заболевания у ребенка включают раздражительность, судороги, расстройства дыхания, желтуху, гемморагический диатез, шок. Новорожденные с диссеминированной формой имеют наихудший прогноз, смертность повышается до 90% [R.J. Whitley, 1993]. Чаще всего они рождаются от матерей с первичной

инфекцией, у которых не выработаны противогерпетические антитела, которые могли бы пассивно передаться младенцу и защитить его.

Дальнейшие исследования показали, что инфицирование HSV плаценты и оболочек плода может проявиться не только в виде вышеописанных форм неонатального герпеса, но и вызвать нарушение функции плацентарной системы с формированием синдрома задержки развития плода, гипоксии, рождения детей с малым весом, гибелью плода, повреждением плаценты.

Н.И. Кудашов и соавт. (1992) показали, что герпетическая инфекция может вызывать не только энцефалиты у новорожденных, но и менее тяжёлые церебральные и висцеральные нарушения, в том числе синдромы угнетения или возбуждения ЦНС, судороги, субэпендимальные кисты. Это положение остаётся дискуссионным.

Диагностика неонатального герпеса

Первичные симптомы неонатального герпеса обычно неспецифичны, поэтому проходит несколько дней до подтверждения диагноза и начала адекватной терапии. Чтобы избежать ненужных потерь, герпетическая болезнь у новорожденных должна быть диагностирована быстро и точно. Необходимо исследовать кожу, глаза и рот методом культур тканей и ПЦР. Результат должен быть получен через несколько часов (ПЦР) или через 24–36 часов (культура тканей).

Анти HSV IgG не являются надежным диагностическим средством из-за наличия трансплацентарной передачи материнских антител. Анти- HSV IgM выявляются крайне редко.

В целом диагноз у новорожденного ставят по клинической картине, учитывая продромальную болевую симптоматику и типичные мелкие везикулярные высыпания у матери. При сомнении в диагнозе из везикул можно выявить вирус посредством ПЦР-диагностики. Последнее относится особенно к случаям, когда

нужно проводить дифференциальный диагноз между неонатальным герпесом и бактериальным сепсисом.

Выявление вируса у матери проводится методом культивирования или ПЦР-диагностикой. Положительные тесты при исследовании половых путей матери увеличивают вероятность того, что болезнь новорожденного – неонатальная герпетическая инфекция. Цитологические тесты устарели.

При помощи специфических тестов на антитела в сыворотке крови матери можно доказать первичную генитальную герпетическую инфекцию по отсутствию анти-HSV IgG, по результатам сероконверсии (появление антител при ранее отрицательном результате) или по наличию низкоавидных анти-HSV IgG. При возвратном герпесе с клиническими симптомами или без таковых анти-HSV IgG в диагностическом плане ценности не представляют. [К. Фризе, В. Кахель, 2003].

Лечение беременных

Беременную с генитальным герпесом нужно информировать о риске передачи HSV-инфекции плоду и возможности кесарева сечения. Подход к лечению необходимо выработать совместно с пациентом. Рекомендации по ведению беременных, у которых был выявлен первичный или рецидивирующий генитальный герпес, были сформулированы Американским обществом инфекционных болезней при Ассоциации акушеров-гинекологов (IDSA). [Prober C.G. et al, 1992].

Первичный генитальный герпес во время беременности [IDSA, 1993]:

- информирование пациентки о риске для плода;
- внутривенное введение ацикловира беременным с тяжелыми симптомами инфекции;
- пероральное введение ацикловира;
- еженедельное обследование женщин, у которых генитальный герпес выявлен в 3-м триместре;

- кесарево сечение при симптомах генитального герпеса за 4-6 недель до предполагаемого срока родов либо если у беременной обследование дало положительный результат.

Рецидивирующий генитальный герпес во время беременности [IDSA, 1993:

- еженедельное обследование беременных с рецидивирующим генитальным герпесом в анамнезе не нужно;

- кесарево сечение не должно проводиться женщинам с рецидивирующим генитальным герпесом в анамнезе и без клинической симптоматики ко времени родов;

- кесарево сечение должно проводиться всем женщинам, у которых к началу родовой деятельности выявлены герпетические поражения в шейке матки и влагалище, у кого выявлен первичный генитальный герпес, первый эпизод возвратной инфекции и повторяющиеся рецидивы с клиническими проявлениями во время беременности;

- пероральное введение ацикловира во 2 и 3 триместрах.

Диагностика герпетической инфекции и ведение беременных в России имеют некоторые отличия (табл.4).

Таблица 4

Риск внутриутробной герпетической инфекции и рекомендации

Выявлено у беременной	Риск поражения плода и новорожд.	Рекомендации по ведению беременных
Первичный клинически выраженный генитальный герпес низкоавидные* анти - HSV IgG ± высокоавидные анти - HSV IgG - анти – HSV IgM ±	40-50% (D.Baker, 1990) 33% (A.Brown, 1991) высокий риск связан с отсутствием защитных антител у матери	Информирование пациентки о риске для плода. Внутривенное введение ацикловира беременным с тяжелыми симптомами инфекции или ацикловир per os 200 мг 5 раз в день 7-10 дней. Супрессивное лечение с 36 недели беременности при наличии генитальных проявлений герпеса - ацикловир 200мг 4 раза в день. Введение иммуноглобулина внутримышечно по 3 мл №5 через 2 дня или иммуноглобулин для внутривенного введения капельно по 25 мл при тяжелых формах. Еженедельное обследование женщин, у которых генитальный герпес выявлен в 3- триместре. Кесарево сечение при симптомах генитального герпеса за 4-6 недель до предполагаемого срока родов или если у беременной обследование дало положительный результат.
Рецидив хронического генитального герпеса низкоавидные анти - HSV IgG - высокоавидные анти - HSV IgG + анти – HSV IgM ± Первый клинически выраженный эпизод персистирующей инфекции, маркеры те же	0-8% (В.Я. Кицак, 2004) 1-3% (А.П. Никонов, О.Р. Асцатурова, 1997)	Планирование родов естественным путем. Кесарево сечение проводится женщинам, у которых к началу родовой деятельности выявлены герпетические поражения в шейке матки и влагалище; кесарево сечение не проводится женщинам с рецидивирующим генитальным герпесом в анамнезе, без клинической симптоматики ко времени родов. При частых рецидивах - лечение ацикловиром во 2-м и 3-м триместрах; виферон-1 с 28-ой недели по 34-ю недели беременности, виферон-2 – с 35 недели, плазмаферез; лечение иммуноглобулином в/м или в/в при тяжелых формах
Рецидив хронического генитального герпеса за 4-6 недель до родов и во время родов	10-40% (А. Nachmias. 1971)	Родоразрешение путем кесарева сечения до разрыва плодных оболочек или не более чем через 4 часа после разрыва; ацикловир – беременной 400 мг 4 раза в день одна неделя, супрессивное лечение за 10 дней до родов: 200мг 4 раза или 400 мг 3 раза в день, лечение новорожденного ацикловиром
Бессимптомное выявление ДНК HSV в генитальных мазках, анти-HSV IgM+ или	0,1% (Н. Blanchier, 1994), 0,05%(Z.A.Brown, 1997), 70% детей с нео-	Исследование генитальных мазков методом ПЦР, роды естественным путем, УЗ-исследование, лечение вифероном., иммуноглобулином, исследование новорожденного в первые 2-3

генитальный герпес в анамнезе	натальным герпесом рождаются у матерей без выраженных клинических симптомов	суток после рождения (выявление ДНК HSV в моче, мазки с конъюнктивы, носоглотки).
Первый эпизод орального герпеса или рецидивирующая оральная инфекция	Не известен	клиническое и вирусологическое исследование новорожденного гигиенические меры

* низкоавидные анти - HSV IgG – индекс авидности меньше 60%

Лечение неонатального герпеса

Терапию неонатального герпеса проводят ацикловиром в дозе 10 -20 мг на 1 кг массы тела каждые 8 часов в течение 14-21 дней. Ребенка обязательно госпитализируют в палату интенсивной терапии для того, чтобы контролировать наличие признаков диссеминации, управлять судорожной активностью и при необходимости обеспечить механическую вентиляцию. Доза в 20 мг на 1кг массы тела связана с нейтропенией и нефротоксичностью, требует мониторинга показателей крови. Пероральная и местная терапия неонатального герпеса устарели. Несмотря на лечение противовирусными средствами, заболеваемость и смертность при диссеминированном неонатальном герпесе еще очень высоки. Терапия ацикловиром позволяет улучшить прогноз, но риск отдаленных неврологических осложнений также остается высоким [T.L. Cherpes et al., 2012].

Профилактика

Стратегия профилактики неонатального герпеса включает уменьшение числа случаев генитального герпеса у матери во время беременности и родов, точную и быструю диагностику неонатального герпеса у новорожденных, в неясных случаях – профилактическое лечение новорожденных ацикловиром [T.L. Cherpes et al., 2012].

Для снижения частоты генитального герпеса при беременности терапию генитальной герпетической инфекции рекомендуется проводить до наступления беременности, при её планировании. Лечение зависит от тяжести заболевания и включает этиотропную, патогенетическую и иммунокорректирующую терапию. **Эффективность противовирусных препаратов может реализоваться только в фазе репликации вируса**, т.е. лечение эффективно только при острых первичных и рецидивирующих формах.

Для лечения первичной генитальной инфекции используют противовирусные препараты: ацикловир 200мг 5 раз в день 10 дней, валтрекс 500 мг 1 раз в сутки 5–10 дней. Местно назначают мази, содержащие ацикловир. В комплексной терапии используют интерфероны (виферон) и их индукторы (циклоферон, неовир, ридостин).

Для лечения рецидивирующей генитальной инфекции применяют эпизодическое лечение каждого обострения, как описано выше, и длительную супрессивную терапию с целью предотвращения рецидивов. Супрессивная терапия назначается больным с шестью и более обострениями в год. Ацикловир применяют в течение 12 месяцев по 200 мг 4 раза в день или по 400 мг 2 раза в день. Валтрекс (валоцикловир) назначают по 500 мг 1 раз в сутки.

Во время рецидива целесообразно проводить комбинированный курс лечения с использованием противовирусной терапии, интерферонов, индукторов интерферона, иммуномодуляторов (под контролем показателей клеточного иммунитета). При выраженном экссудативном компоненте показаны ингибиторы простагландинов (индометацин).

На 2-ом этапе лечения в стадии ранней реконвалесценции (8–15 день) в терапию включают адаптогены растительного происхождения, биостимуляторы (настойки аралии, золотого корня, лимонника, женьшеня, кошачий коготь, эхинацея, экстракт алоэ), поливитамины с микроэлементами, мази для заживления

эрозивных поверхностей (винизол, масло шиповника, облепихи, сок колонхое, сок алоэ).

Для предупреждения рецидивов через 2 месяца после острой фазы используется вакциноterapia, которую проводят 2 раза в год по 0,2 мл с интервалом 2-3 дня курсом 5 инъекций. Вакциноterapia хронической рецидивирующей герпетической инфекции продлевает ремиссию вплоть до полного прекращения рецидивов и обеспечивает более легкое течение заболевания.

Рутинное применение ацикловира при рецидивирующем генитальном герпесе в течение беременности не рекомендуется [К. Фризе, В. Кахель, 2003]

Если проявления герпетической инфекции присутствуют в течение последних недель беременности или во время родов, предотвратить передачу инфекции от матери можно посредством кесарева сечения при условии целостности плодной оболочки или безводном промежутке не более 4–6 часов.

В зависимости от тяжести инфекции необходимо профилактическое применение ацикловира с 36 недели беременности, особенно при первичной герпетической инфекции, а так же – назначение ацикловира новорожденному. Супрессивная терапия ацикловиром дозами по 200 мг 4 раза в день, начиная с 36 недели беременности, ослабляет симптоматику и снижает частоту случаев рецидивирующего генитального герпеса у беременных, а также ведет к снижению частоты кесаревых сечений.

Несмотря на эти мероприятия, следует констатировать, что ни в одном случае нет абсолютной гарантии безопасности для плода, и об этом также нужно сообщать родителям.

Если у матери после родов установлена герпетическая инфекция с клиническими проявлениями или выявлены культура вируса или ДНК HSV, нужно у новорожденного исследовать мазки носа, рта, мочу и стул в течение 24–48 часов на присутствие вируса или ДНК HSV.

Новорожденные с неонатальным герпесом должны быть изолированы для предотвращения внутрибольничной инфекции.

Ветряная оспа – опоясывающий герпес

Значение

Инфекция, вызываемая *Varicella-zoster virus* (VZV) или вирусом ветряной оспы – опоясывающего герпеса широко распространена и протекает у детей в основном без осложнений. Инфекция этой этиологии во время беременности является редким явлением, потому что только 5–10% женщин детородного возраста не имеют антител к этому вирусу. При ветряной оспе в первой половине беременности имеется риск развития врожденного синдрома ветряной оспы, а при ветряной оспе накануне родов – риск развития тяжело протекающей неонатальной ветряной оспы у ребенка. При опоясывающем лишае во время беременности ни вреда здоровью ребенка, ни перинатальной инфекции ожидать не следует [G. Enders et al., 1994].

Возбудитель

Varicella-zoster virus (VZV), вирус ветряной оспы - опоясывающего герпеса относится к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *a* – *herpesvirinae*, вызывает ветряную оспу и опоясывающий лишай. Ветряная оспа – результат первичной инфекции VZV, опоясывающий лишай является следствием реактивации латентного вируса на протяжении жизни. VZV по своей структуре и функции напоминает другие вирусы герпеса. Возбудитель персистирует в сенсорных ганглиях и может активироваться вследствие ослабления иммунитета или при различного рода иммунологических нарушениях. Диаметр нуклеокапсида приблизительно равен 100 нм и содержит ДНК, которая окружена 162 идентичными субъединицами или капсомерами. Транспортный механизм через аппарат Гольджи соответствует вирусу простого герпеса от которого VZV отличается выраженным плеоморфизмом.

Эпидемиология

Заболевания, обусловленные VZV, являются наиболее распространенными инфекциями человека, их проявления в других, нечеловеческих, популяциях не наблюдалось. Путь передачи – воздушно-капельный. Механизм распространения инфекции пока не ясен, но предполагается, что вирус проникает в дыхательные пути и передается либо путем прямого контакта с везикулярной жидкостью, либо путем вдыхания. Трансплацентарный путь передачи вируса также имеет место. В результате многочисленных исследований установлено, что на 1000 беременностей приходится 3-5 случаев ветряной оспы и 2 случая опоясывающего герпеса [J.M. Miller et al 1993]. При ветряной оспе у матери в 20% развиваются тяжело протекающие пневмонии. Риск развития врожденного синдрома ветряной оспы при ветряной оспе у матери на ранних сроках беременности составляет 2%. Риск тяжело протекающей неонатальной инфекции при ветряной оспе у матери накануне или во время родов составляет 8% [К. Фризе, В. Кахель, 2003].

Патогенез

Репликация вируса происходит в локальных лимфатических узлах, а затем, после короткой фазы виремии (через несколько дней), - в отдаленных узлах. После этого наступает стадия вторичной виремии, в результате которой через 10–21 день после экспозиции появляются катаральные везикулы на коже и слизистых оболочках. По-видимому, слабая репликация VZV происходит одновременно и в других тканях, но это редко приводит к появлению серьезных поражений. Если осложнения все же развиваются, то чаще всего поражаются такие органы, как легкие и головной мозг.

Инкубационный период ветряной оспы составляет 11–23 дня, в отдельных случаях 28 дней. Больной ветряной оспой становится заразным за 2 дня до появления сыпи и остается таковым вплоть до появления струпа на элементах сыпи (обычно на протяжении 4-

6 дней от начала болезни). Болезнь отличается высокой контагиозностью и в домашних условиях передается более чем 90% восприимчивым контактирующим лицам. Иммунитет к ветряной оспе, как правило, сохраняется пожизненно, а клинически выраженные случаи реинфекции наблюдаются весьма редко. Однако вирус остается в латентном состоянии в сенсорных нервных ганглиях и при репликации вызывает характерную кожную сыпь опоясывающего лишая.

Опоясывающий лишай является менее контагиозным, чем ветряная оспа. Контакт с таким больным может привести к развитию ветряной оспы у восприимчивого человека.

При нормальной иммунной защите матери после клеточной иммунной реакции происходит образование IgM, IgA и IgG-антител против ветряной оспы. IgG-антитела переносятся от матери ребенку трансплацентарно и представляют таким образом «врожденную защиту».

Неонатальная ветряная оспа у новорожденного является следствием инфекции, перенесенной трансплацентарно во время вiremии у матери. Неонатальная ветряная оспа появляется в промежутке между рождением и 10-м днем жизни новорожденного. У новорожденных механизм защиты против вируса ветряной оспы еще не сформирован из-за неполной цитотоксической функции собственных Т-клеток ко времени рождения.

Клиническая картина ветряной оспы и опоясывающего герпеса

Ветряная оспа начинается остро, наблюдаются общеинфекционные симптомы: повышение температуры, увеличение лимфатических узлов. Затем на коже появляются эритематозные пятна с мельчайшими папулами, на месте которых образуются группы пузырьков, изолированных друг от друга или сливающихся в одно образование. Сыпь появляется практически одновременно по всей поверхности, однако возможно появление

сыпи в течение 1–2 недель. В таком случае при осмотре у больного могут быть обнаружены высыпания в различной стадии (пятно, пузырек, корочка). Чаще всего высыпание происходит в течение 2–5 дней, начинаясь с лица, переходит на голову и туловище, на конечностях наблюдается редко. Обычно, в начале заболевания пузырьки имеют прозрачное содержимое, которое затем переходит в мутное. Через 3 дня на месте пузырька образуется плотная корочка, при отпадании которой на коже не остается рубцов.

У беременных неосложненная ветряная оспа протекает так же, как и у не беременных женщин. Однако у беременных повышен риск осложнений, особенно пневмонии (20% случаев), выкидышей, преждевременных родов.

Клинические проявления Herpes zoster складываются из кожных проявлений и неврологических расстройств. В начале заболевания наблюдаются общеинфекционные симптомы, затем появляются неврологические расстройства за 2 дня до появления высыпаний. Боли носят интенсивный характер и возникают по ходу корешков одного или нескольких чувствительных нервов с последующим развитием дерматомы – односторонней везикулярной сыпи в соответствующих участках. Исход опоясывающего лишая у беременных женщин сходен с таковым у других взрослых.

Врожденная и перинатальная VZV-инфекция

Риск эмбриофетопатического влияния VZV-инфекции на плод составляет в I триместре 2%, во II — 0,4%, в III — 0%.

Если мать болеет ветряной оспой в течение первых 20-26 недель беременности, это может привести к развитию патологии плода, известной как синдром врожденной ветряной оспы, впервые описанный в 1947 году.

К дефектам, выявляемым при синдроме врожденной ветряной оспы, относятся:

- изъязвления кожи, участки рубцевания кожи с четким распределением дерматомы;

- гипоплазия конечностей в тех же участках, где видно рубцевание кожи; параличи с атрофией мышц конечностей;
- неврологические поражения, в том числе микроцефалия, церебральные судороги, умственная отсталость, дисфункция сфинктеров кишечника и мочевого пузыря, задержка психомоторного развития;
- поражения глаз – катаракта, микрофтальмия и хориоретинит.

Если мать ребенка болела ветряной оспой во II или III триместре беременности, у ребенка инфекция проявляется в виде опоясывающего герпеса, эмбриопатия не развивается.

Если VZV-инфекция развилась у матери в период от 4-го дня до родов и в ближайшие 12 дней после родов, риск неонатальной инфекции возрастает, а перинатальная смертность достигает 8%. У новорожденных отмечается гипертермия, развивается пневмония и геморрагическая кожная сыпь. Летальный исход обычно является следствием тяжелой пневмонии.

В этих случаях недостаточно времени для поступления через плаценту к инфицированному плоду специфических антител. Обычно интервал между появлением сыпи у матери и ребенка длится 9-15 дней, инкубационный период составляет в среднем 11 дней.

У младенцев, инфицированных не в период максимального риска, болезнь обычно протекает в легкой форме со слабо выраженной сыпью и симптомами общего характера; инфекция может протекать абсолютно бессимптомно, хотя у матери могут оставаться высокие титры антител.

Если новорожденный перенес ветряную оспу (независимо от характера инфицирования), то в детском возрасте он может заболеть опоясывающим лишаем. Такой рецидив может произойти в течение нескольких месяцев после первичной инфекции. Клиническое течение опоясывающего лишая после

ветряной оспы у новорожденного сходно с таковым у взрослых, хотя боль в этих случаях не является преобладающим симптомом.

Данные о том, что опоясывающий лишай у матери в перинатальный период может вызывать передачу VZV – инфекцию младенцу, в настоящее время отсутствуют.

Лабораторная диагностика

Несмотря на клинически достоверный диагноз по типичной клинической картине при ветряной оспе и опоясывающем герпесе, во время беременности и у новорожденного нужно проводить серологическое исследование и молекулярно-биологическую диагностику методом ПЦР.

Серологическую диагностику ветряной оспы проводят путем определения специфических IgG и IgM в первые 4–5 дней после появления сыпи. Выявление IgG свидетельствует о носительстве человеком этой инфекции, 4-х кратное нарастание в парных сыворотках говорят о реактивации вируса.

Лабораторное подтверждение ветряной оспы у взрослого или новорожденного можно осуществить путем идентификации вируса в жидкости везикул в культуре ткани или методом ПЦР.

В каждом случае ветряной оспы на ранних сроках беременности рекомендуется проводить ультразвуковой контроль на 22–23 неделе беременности. При необычных данных УЗИ необходимо выявлять ДНК VZV с помощью ПЦР в крови плода и околоплодных водах.

Лечение ветряной оспы

и опоясывающего лишая у беременных

Специфическая химиотерапия беременным с тяжелыми формами VZV-инфекции должна проводиться зовираксом (ацикловиром) или валтрексом: 4 г (800 мг 5 раз) зовиракса в сутки в течение 7–12 дней в зависимости от тяжести заболевания или валтрекс по 1 г 3 раза в день в течение 7 дней. При тяжелом

течении опоясывающего лишая во время беременности ацикловир можно применять во II и III триместрах, при очень тяжелом течении — уже в I триместре.

Применение специфического иммуноглобулина не показано, поскольку нет свидетельств эффективности данного препарата при его введении после появления сыпи.

Учитывая невысокий риск развития синдрома врожденной ветряной оспы при заболевании матери в течение первых 20 нед. беременности, отсутствует необходимость в прерывании беременности. Наличие выраженных дефектов у плода, обычно обнаруживаемых при синдроме врожденной ветряной оспы (например, гипоплазия конечностей или деформация черепа), можно исключить путем ультразвукового сканирования.

Лечение ветряной оспы и опоясывающего лишая у новорожденных

Новорожденные с перинатальной ветряной оспой, полученной накануне родов, находятся под угрозой тяжелого заболевания. Их необходимо строго изолировать. При внезапном появлении симптомов ветряной оспы у ребенка в возрасте 5–10 дней показана терапия ацикловиром (30 мг/кг в сутки) в течение 7 дней.

Акушерская тактика в родах

При подозрении на активную инфекцию ветряной оспой за несколько дней до родов необходимо попытаться отсрочить их на 3-4 дня, чтобы материнские IgG-антитела, уровень которых повышается примерно на 5-6-й день после острой ветряной оспы, могли быть переданы плоду и, соответственно, новорожденному.

Профилактика заболевания во время беременности

В настоящее время надежный способ предупреждения VZV-инфекции при беременности состоит в исключении контакта с больными ветряной оспой или опоясывающим лишаем.

В России на сегодняшний день, в отличие от западных стран, не проводится профилактическая активная иммунизация против VZV.

Пассивную иммунопрофилактику осуществляют с помощью внутримышечного введения иммуноглобулина или внутривенной инъекции. Так лечат неиммунизированных женщин, контактировавших с больным ветряной оспой во время беременности и в родах, а также новорожденных от матерей, заболевших ветряной оспой в период родов. Одна доза препарата должна быть введена не раньше, чем через 2 дня и не позже, чем через 4 дня (96 часов) после контакта с VZV. При увеличении времени экспозиции с 72 до 96 часов дозу нужно удваивать.

При своевременном введении и оптимальной дозировке иммуноглобулина заболевание удается предотвратить только в 48% случаев. У 6% беременных бывает бессимптомная инфекция, а в оставшихся случаях ветряная оспа протекает в легкой форме.

При контакте с опоясывающим лишаем во время беременности вводить иммуноглобулин рекомендуют только в виде исключения. При опоясывающем лишае у матери на ранних или поздних сроках беременности риск развития заболевания и, соответственно, повреждений у новорожденного отсутствует. Перинатальной инфекции ожидать также не следует.

Профилактика заболевания у новорожденных

Профилактическое применение препарата иммуноглобулина (125 мг в/м) рекомендуется для снижения тяжести инфекции у новорожденных, которые были в контакте с больными ветряной оспой, но не имеют антител, перенесенных от матери. В эту группу входят перечисленные ниже категории.

1. Новорожденные, чьи матери заболели ветряной оспой (но не опоясывающим лишаем) в определенный период — за 7 дней до родов и в течение 1 месяца после родов.

2. Новорожденные, которые контактировали с каким-либо членом семьи, больным ветряной оспой или опоясывающим лишаем, и чьи матери не имели ветряной оспы в анамнезе.

Последнюю группу новорожденных (и их матерей) следует подвергнуть скринингу на антитела к VZV , так как большинство из них имеют антитела несмотря на отрицательный анамнез у матери.

3. Новорожденные, имеющие при рождении массу тела менее 1 кг; такие младенцы могут не иметь материнских антител, несмотря на то, что их матери болели ветряной оспой.

Неонатальная инфекция может быть тяжелой, несмотря на профилактику иммуноглобулином. Поэтому рекомендуется, чтобы новорожденные, относящиеся к группе высокого риска (т. е. те, чьи матери болели ветряной оспой в период за 5 дней до родов и в течение 2 дней после родов), находились под тщательным наблюдением в стационаре и получали внутривенно ацикловир (10–15 мг/кг через каждые 8 часов) при первых признаках инфекции.

Однако описаны случаи летального исхода при ветряной оспе у новорожденных, несмотря на профилактику иммуноглобулином и введение ацикловира в день появления сыпи. В связи с этим некоторые авторы предлагают вводить ацикловир матери при заболевании перед родами. Считается, что этот препарат проходит через плаценту и, следовательно, может подавлять репликацию вируса у плода.

Уменьшение нозокомиальной инфекции

Для снижения риска внутрибольничного инфицирования необходимо исключить контакты восприимчивого больничного персонала с беременными женщинами и пациентами со сниженным иммунитетом в течение 8–21 дня после контакта этих медицинских работников с больными ветряной оспой или опоясывающим лишаем. При внутрибольничной вспышке только персонал, заведомо позитивный в отношении антител к VZV может продолжать работу в отделениях, где находятся беременные и больные с иммунодепрессией. Грудное вскармливание не противопоказано.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ)

Значение

Вирус цитомегалии (CMV) – наиболее распространенный возбудитель врожденных инфекций у детей и более поздних нарушений. Основной риск заболевания ребенка при рождении, а также более поздних последствий связан с первичной инфекцией у матери; при рецидивирующей инфекции у матери – риск неонатальной цитомегалии не высок.

CMV – самый распространенный в человеческой популяции вирус (убиквитарный). Большинство людей заражаются им на каком-то этапе своей жизни. Данный вирус не отличается высокой контагиозностью, для его передачи требуется близкий или интимный контакт между людьми с инфицированными секретами. Считается, что в 43–53% случаев источником CMV для взрослых являются инфицированные дети, которые в течение многих лет выделяют вирус с мочой и слюной. Поэтому к группе повышенного риска инфицирования относятся женщины, работающие с детьми в детских садах.

Уровень серопозитивности к цитомегаловирусу зависит от возраста, социального статуса, условий проживания, сексуальной активности и составляет от 20 до 95 %. В развивающихся странах заражение происходит в раннем детском возрасте, большинство молодых людей в 80–100 % случаев серопозитивны. В экономически развитых странах мира многим взрослым людям удаётся избежать инфекции, так в Великобритании инфицированность женщин 20–34 лет составляет 40–50 % [А. Гриноу и соавт., 2000]. У доноров крови в Москве инфицированность цитомегаловирусом выявляют в 90–95 % случаев, у женщин детородного возраста – в 70–90 % [В.Я. Кицак, 2004]. В Хабаровске серопозитивны к CMV 97,2% беременных и небеременных женщин репродуктивного возраста (рис.3) [О.В. Островская, 2009].

ЦМВИ – типичная оппортунистическая инфекция. В большинстве случаев ЦМВИ протекает бессимптомно. Клинические её проявления возможны только у пациентов в условиях иммунодефицита, у глубоко недоношенных детей. ЦМВИ во время беременности может стать причиной повреждений плода, которые обнаруживаются не только сразу после рождения, но и в отдаленном периоде.

Этиология

Первое сообщение об обнаружении гигантских клеток с внутриядерными включениями в эпителии околоушных слюнных желёз и извитых канальцев почек у умерших детей было сделано Н. Ribbert, E. Goodpasture (1904). Впоследствии другие исследователи выявляли подобные клетки в легких, печени, слюнных железах и других органах у плодов, погибших внутриутробно, но причина их возникновения долгое время оставалась неизвестной. Поэтому F. Talbot (1921) предложил называть эти клетки «цитомегалами», а состояние – «цитомегалией». Вирус, названный цитомегаловирусом, был выделен в 1956г M. Smith.

CMV- ДНК-содержащий вирус семейства Herpesviridae, подсемейства β -herpesvirinae. CMV характеризуется медленной репликацией, иногда без повреждения клетки, малой патогенностью в культуре клеток, низкой вирулентностью. Вирус вызывает увеличение размеров клеток (цитомегалию), образование внутриядерных и цитоплазматических включений, отсюда другое название цитомегалии – «инклюзионная болезнь» (inclusion - включение, англ.).

CMV сохраняется 2 недели при комнатной температуре, 30 мин – на игрушках, 2 часа – в слюне, 48 часов – на пеленках. Т 50°C убивает вирус, а при t +4°C CMV хранится около 3-х месяцев, при t - 20° С – разрушается.

CMV видоспецифичен, культивируется медленно (5–20) дней и только на культуре тканей человека. После адсорбции вируса на клетке и депротенинизации ДНК вируса внедряется в клеточное

ядро, после этого синтезируются сверххранние (IE) белки – pp 72, координирующие дальнейшую экспрессию вирусного генома и ряда клеточных генов. Затем появляются ранние (E) белки – pp 65, способствующие репликации вирусной ДНК. **Появление в крови pp 72 или pp 65 на 7-30 дней предшествует клиническим симптомам**, поэтому выявление этих белков или антител к ним имеет прогностическое значение. Поздние (L) белки появляются после синтеза вирусного генома и ранних белков. L-белки – структурные полипептиды, включающиеся во внешнюю оболочку вирусных частиц [В.И. Шахгильдян, 1997].

Эпидемиология

Источник инфекции: человек с первичной инфекцией (манифестной, субклинической), либо на стадии реактивации (клинической, бессимптомной) латентной цитомегаловирусной инфекции.

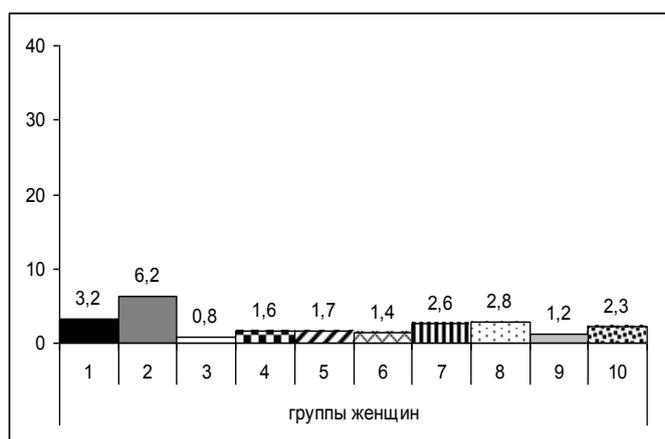
Вирус обнаруживается при активных фазах инфекции практически во всех биологических жидкостях: в слюне, слезах, моче, мокроте, крови, отделяемом из влагалища, шейки матки, уретры, сперме, секрете простаты, в фекалиях, в ликворе (при поражении ЦНС), грудном молоке, бронхо-альвеолярных смывах.

По данным американских и отечественных исследователей CMV выделяется у 3,5–20,0% практически здоровых женщин из цервикального канала, примерно у 30% здоровых мужчин в сперме обнаруживается CMV [Н.В.Каражас и соавт. 2007].

В генитальных мазках женщин репродуктивного возраста г. Хабаровска ДНК CMV выявляли в 0,8–6,2% случаев, в среднем инфицированность генитального тракта у женщин г.Хабаровска составляет 2,3% (рис.8) (О.В.Островская, 2009).

Передача CMV происходит при сексуальных и бытовых контактах, воздушно-капельным и гемотрансфузионным путями, при внутривенном введении наркотиков, при пересадке органов, через плаценту, при кормлении грудным молоком. Цитомегаловирус имеет выраженный тропизм к тканям слюнных

желёз, может передаваться со слюной, генитальным секретом и спермой, передается через поцелуи. Из-за низкой концентрации вируса в выделениях и из-за лабильности возбудителя для передачи инфекции необходим длительный и близкий физический контакт. Но CMV легко распространяется в детских садах и в семьях с маленькими детьми



1. Прегавидарная подготовка
2. Небеременные с ОАА
3. Бесплодие
4. Хронические гинекологические воспалительные заболевания
5. Эрозии
6. Вагиноз
7. Физиологическая беременность
8. Беременность с ПН
9. Беременность с ОАА
10. Популяция

Рис 8. Зараженность цитомегаловирусом генитальных мазков женщин репродуктивного возраста г. Хабаровска

Входными воротами инфекции в **антенатальном и интранатальном** периодах могут быть плацента и плодные оболочки, инфицированные околоплодные воды, инфицированные секреты родовых путей матери, кровь матери на стадии вирусемии при первичной инфекции или реактивации латентной. Возможно заражение плода восходящим путем из инфицированной шейки матки в полость матки при длительном (более 6 часов) безводном периоде. В **неонатальном** периоде возможно инфицирование через грудное молоко.

Далее в **любом возрасте** входными воротами инфекции могут быть слизистые ротоглотки, дыхательных путей, гениталий, прямой кишки, поврежденная кожа, возможно заражение через кровь.

Патологические процессы при цитомегаловирусной инфекции связаны со способностью вируса поражать различные виды тканей и клеток (полигистеотропность, полиорганность):

- интерстициальную (межуточную) ткань внутренних органов;
- эпителиальные клетки слюнных желез, протоков слюнных желёз, альвеол, бронхов, бронхиол, канальцев почек, слизистой кишечника, мочевыводящих путей;
- эндотелий кровеносных сосудов;
- иммунокомпетентные клетки (лимфоциты и моноциты).

Инфекционные процессы в клетках развиваются по следующим механизмам: пораженные цитомегаловирусом клетки увеличиваются в размерах, ядро расположено эксцентрично, в ядре и цитоплазме определяются включения. В результате этого инфицированные клетки приобретают типичные для цитомегалии признаки в виде «совиного глаза» – увеличенная в размерах клетка, с большим ядром и узкой полоской цитоплазмы, наблюдается лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстициальной ткани внутренних органов, в очаг поражения мигрируют лимфоциты, гистиоциты и другие клетки воспаления, имеет место вирусный и иммунный цитолиз, иммунопатологическое действие циркулирующих иммунных комплексов, цитопролиферативная реакция организма [В.Я. Кицак, 2004].

Иммунный ответ

При ЦМВИ отмечается угнетение Т-клеточного иммунитета, развивается Т-лимфоцитопения, снижается активность лимфоцитов и повышается активность Т-супрессоров, угнетается гуморальное звено иммунитета, развивается вторичный иммунодефицит. Вне беременности изменяется клеточное звено иммунитета: уменьшается количество CD4⁺ лимфоцитов, повышается количество CD8⁺ лимфоцитов, снижается уровень CD19. Во время беременности снижение клеточного иммунитета выражается в снижении уровня CD3⁺, CD4⁺ и основных классов иммуноглобулинов, снижается белковосинтезирующая функция

трофобласта плаценты. В защите организма от ЦМВИ участвуют цитотоксические Т-лимфоциты, НК-клетки, мононуклеарные фагоциты, В-лимфоциты и их производные – плазматические клетки.

Противоцитомегаловирусный иммунитет формируется в течение 14–28 дней. При повторном заражении – в более короткие сроки в течение 7–14 дней. Анти-СМV IgM остаются в организме 6–12 недель. Анти-СМV IgG выявляются в снижающихся титрах пожизненно. Несмотря на иммунный клеточный и гуморальный ответ, вирусный геном персистирует в течение всей жизни.

Под влиянием иммунного воздействия процессы репликации прекращаются, вирус переходит в латентное состояние, при снижении активности специфического иммунитета происходит усиление процессов репликации, его распространение в организме (реактивация ЦМВИ).

Напряженность, глубина иммунного ответа имеют различную степень выраженности, определяют течение и исход ЦМВИ. В условиях неадекватного иммунного ответа могут возникать генерализованные поражения с развитием интерстициального воспаления, васкулитов, острых дистрофических изменений и лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрации в поврежденных органах и тканях [Протоколы диагностики, 2001].

Противовирусный иммунитет против одного штамма цитомегаловируса не может защитить от заражения новым штаммом с последующей передачей плоду [A.Y. Yamamoto et al., 2010].

При первичной инфекции, происходит инфицирование ранее серонегативных пациентов, процесс протекает в субклинической форме, размножение вируса медленно нарастает, зараженные лица долгое время сохраняют способность передавать вирус другим людям. СМV проникает в кровь, попадает в лимфоциты, мононуклеарные фагоциты, разносится током крови, фильтруется в жидкие секреты и экскреты, персистирует и размножается в лимфоидных органах, эпителиоцитах канальцев

почек, эпителии слюнных трубок, альвеолярных макроцитах. Возможен другой путь: попадание сначала в кровь при переливании крови, потом – в железистые органы.

Продолжительность активной стадии первичной инфекции составляет

от 2 до 8 месяцев. На размножение CMV указывают следующие лабораторные показатели или маркеры:

- определение цитомегалических клеток при микроскопии,
- выделение вируса на культурах клеток;
- выявление вирусспецифического антигена CMV в клетках пациента или в клеточных культурах, зараженных инфицированным материалом от больного;
- детекция геномной ДНК в различном клиническом материале (кровь, моча, слюна, ликвор, генитальные мазки);
- обнаружение анти-CMV Ig M и G- к предранним белкам (IE);
- выявление анти-CMV IgM к структурным белкам;
- определение низкоавидных анти-CMV IgG;
- 4-х кратный и более прирост анти-CMV IgG при исследовании парных сывороток;
- сероконверсия – появление антител при ранее негативных результатах.

По мере развития иммунного ответа активная инфекция переходит в неактивную, латентную. Исчезают маркеры активизации. Титры анти-CMV IgG могут колебаться, их повышение или падение не всегда позволяет оценить активность вируса. Анти-CMV IgM могут отсутствовать у больных с выраженной цитомегалией и, наоборот, определяться при отсутствии других признаков активации вируса. Анти-CMV IgM могут выявляться при наличии ревматоидного фактора, активной репликации других вирусов герпеса. Низкоавидные анти-CMV IgG выявляются только при первичной инфекции.

При латентной инфекции CMV персистирует в эпителиальных клетках протоков и паренхиме слюнных желез, лимфоретикулярных клетках почек, лейкоцитах периферической

крови. Маркеры репликации вируса при латентной инфекции не определяются. Выявляются только анти-ЦМВ IgG, последние циркулируют в крови в течение всей жизни и имеют тенденцию к снижению титра [W. J. Britt , 1990]

При возвратной инфекции под влиянием различных экзогенных и эндогенных факторов (интеркуррентные инфекции, беременность, применение иммунодепрессантов, облучение, онкогематологические заболевания, диабет, СПИД) происходит снижение клеточного иммунитета. При этом **персистирующий вирус переходит из неактивной (латентной) в активную фазу (активизация, реактивация, размножение)**. Появляются маркеры активизации (кроме низкоavidных IgG).

Активизация может протекать как бессимптомно, так и с клиническими проявлениями. Иллюстрацией бессимптомной активизации является обнаружение анти- CMV IgM в 7–8 % случаев у доноров крови, определение вируса у 10% здоровых детей раннего возраста в моче.

Постнатальная ЦМВИ у детей и взрослых

Продолжительность инкубационного периода неизвестна, но может варьировать в пределах 4-12 недель. Первичная инфекция в детском возрасте часто протекает незаметно. В юношеском возрасте большинство инфекций также бессимптомно либо имеют такие нехарактерные симптомы, как недомогание, усталость, лихорадка и лимфаденопатия. Иногда клиническая картина напоминает мононуклеоз, миокардит, синдром Гийена-Барре. Реактивированная инфекция у иммунокомпетентных лиц почти всегда бессимптомна.

У лиц с иммуносупрессией (вследствие опухолей, трансплантации, ВИЧ- инфекции) как первичная, так и возвратная инфекции могут обуславливать тяжелую симптоматику, опасную для жизни (пневмонию, гепатит, мио- перикардит, менингит, энцефалит, гемолитические анемии, колит, эзофарингит, ретинит).

Клиническая картина ЦМВИ чрезвычайно разнообразна. Вирус поражает практически все органы и ткани в самых различных сочетаниях. Заболевание может протекать в субклинической, легкой, средней и тяжелой форме с токсикозом и летальным исходом.

Клиника приобретенной ЦМВИ у детей:

- гриппоподобный синдром, бронхит, бронхиолит,
- интерстициальная пневмония,
- синдром инфекционного мононуклеоза,
- гидроцефалия, менингоэнцефалит,
- лимфатический сиалоаденит,
- гепатит, энтерит, колит, фиброз, поликистоз поджелудочной железы,
- нефрит,
- острая ЦМВИ с гипертермией, анемией, сердечно-сосудистой недостаточностью, гепатоспленомегалией, гидроцефалией, лимфаденопатией

Клиника приобретенной ЦМВИ у взрослых:

- тонзиллофарингит, лимфаденопатия, лихорадка, полиневрит, парез лицевого нерва, гранулезный гепатит, миокардит, интерстициальная пневмония, спленомегалия, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, атипичный лимфоцитоз;
- самокупирующийся инфекционный мононуклеоз (температура, недомогание, лейкоцитоз, увеличение лимфатических узлов, тонзиллофарингит);
- генитальная форма ЦМВИ: цервицит, эрозия шейки матки, уретрит, вульвовагинит, эндометрит, сальпингоофорит.

Клиника ЦМВИ у больных СПИД и при трансплантации органов:

- у больных СПИД: ретинит, слепота, энцефалит, полиневрит, парез лицевого нерва, эзофагит, миокардит, гастрит, гепатит, колит,

интерстициальная пневмония, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, атипичный лимфоцитоз;

- при трансплантации органов на фоне иммуносупрессивной терапии: лейкопения, лихорадка, интерстициальный гепатит, пневмония, энтероколит, энцефалит;

- CMV обладает полигистеотропностью и полиорганностью, активизация вируса на фоне иммунодефицитных состояний приводит к генерализации процесса.

Маркеры неблагоприятного течения ЦМВИ

- высокая и продолжительная ДНК-емия;

- одновременное выявление ДНК в различных биологических жидкостях;

- высокие титры и повторное выявление анти-CMV Ig M к структурным и предранним белкам

- высокие титры анти-ЦМВ IgG (*высокие титры 1:1600 – 1: 3200*)

- тяжелое клиническое течение.

Принципы лечения

- Лечение назначается пациентам с манифестной инфекцией

- Критерием эффективности проведенного лечения является исчезновение маркеров репликации вируса и восстановление иммунного статуса

Медикаментозная терапия:

1. Этиотропные противовирусные препараты (ганцикловир, фоскарнет) высокотоксичны, используются только при тяжелых формах ЦМВИ

2. Специфические анти-ЦМВ иммуноглобулины (цитотект, октагамм)

3. Интерфероны; индукторы эндогенного интерферона

Течение ЦМВИ у беременных

В большинстве случаев (> 90%) клинические проявления заболевания отсутствуют. Однако у некоторых пациенток возможно появление симптомов, характерных для инфекционного мононуклеоза (субфебрильная температура, слабость, головная боль, миалгия, кашель, боли в горле, тошнота, диарея, лимфоаденопатия, редко гепатоспленомегалия и сыпь). При лабораторном исследовании крови отмечают незначительное повышение уровня печеночных трансаминаз, лимфопению или лимфоцитоз с атипичными лимфоцитами в мазке периферической крови, тромбоцитопению. Длительность проявлений составляет от 1–2 недель при легком течении заболевания до 6 недель – при тяжелом. Редко, при выраженной иммуносупрессии, возможны тяжелые осложнения: интерстициальная пневмония, гепатит, менингоэнцефалит, миокардит, гемолитическая анемия [А.П. Никонов, О.Р. Асцатурова, 2009].

Врожденная ЦМВИ

Врожденная ЦМВИ является одной из наиболее распространенных внутриутробных инфекций человека. По данным разных авторов частота врожденной ЦМВИ колеблется от 0,06 до 14% беременностей [Н.В. Каражас и соавт., 2007]. В США и Европе этот показатель составляет 0,5–2% [А. Kenneson, M.J. Cannon, 2007; C. Wang et al., 2011].

Особая опасность внутриутробной ЦМВИ возникает у серонегативных женщин при **первичном** инфицировании во время беременности. При этом транзитное иммунодефицитное состояние, отсутствие специфического гуморального иммунитета на начальных этапах инфекции способствуют ее развитию. Активная репликация вируса сопровождается вирусемией, что увеличивает риск трансплацентарной передачи, особенно при состояниях, приводящих к нарушению плацентарного барьера. Размножению вируса в организме плода способствует незрелость иммунной системы плода. Степень поражения плода зависит от

интенсивности размножения вируса и от периода гестации, при этом возможны как бессимптомные, субклинические формы, так и тяжелые эмбрио – и фетопатии, генерализованные воспалительные изменения. **Частота первичной ЦМВИ у беременных 0,7-4,1%.** **Риск вертикальной передачи** при первичной ЦМВИ в период беременности наиболее высок, составляет **30 – 50 %**. [А. Гриноу и соавт., 2000; Протоколы диагностики, 2001].

Вторичная инфекция (реактивация латентной цитомегалии или суперинфекция новым штаммом CMV) в период беременности возникает у **10–20,0 % серопозитивных женщин** и значительно реже – только в **0,2–2,2 %** (в среднем 1%) случаях приводит к внутриутробному инфицированию [К. Фризе и В. Кахель, 2003]. В момент реактивации или суперинфекции в организме женщины уже имеются специфические клетки – киллеры и анти- CMV Т-лимфоциты (СД 8). Это определяет меньший риск передачи плоду вируса при вторичной инфекции.

В последние месяцы беременности активизация латентной инфекции может привести к развитию врожденной ЦМВИ у 40,0% новорожденных [D.W. Reynolds, 1980].

Интранатальное и раннее постнатальное инфицирование в течение первых 6 мес. жизни встречается еще у 1–15% от всех новорожденных.

Клиническая картина врожденной ЦМВИ

Врожденная ЦМВИ может протекать бессимптомно или проявляться преждевременными родами, низкой массой тела при рождении, гепатоспленомегалией, тромбоцитопенией, холестатическим гепатитом, петехиями и пурпурой, задержкой роста, желтухой, пневмонией, патологией центральной нервной системы (микроцефалия, интракраниальные обызвествления, летаргия, гипотония, снижение слуха, судороги, хориоретинит) [E.C. Swanson, M.R. Schleiss, 2013]. Как правило, острая врожденная форма ЦМВИ носит генерализованный характер, протекает тяжело, с присоединением вторичных инфекций. Приблизительно 12–30%

таких детей умирают в первые 6 недель жизни [К. Фризе, В. Кахель, 2003]. Одним из характерных проявлений ЦМВИ при внутриутробном заражении является синдром внутрисосудистого свертывания, который развивается на фоне незрелости ретикулоэндотелиальной системы.

Помимо риска тяжелого, с угрозой жизни поражения внутренних органов у детей с клинически выраженными симптомами при рождении у них в 6 мес. – 5 лет имеется риск развития отдаленных психомоторных осложнений, включая нейросенсорную тугоухость, нарушения зрения, задержку умственного развития, микроцефалию, хориоретинит с атрофией церебральной паралич [А.П. Никонов, О.Р. Асцатурова, 2009, В.N. Bristow, et. al., 2011]. Прогноз развития поражений нервной системы у врожденно зараженных младенцев зависит от целого ряда факторов, включая иммунный статус матери до начала беременности, сроков инфицирования плода, возможности реинфицирования новым штаммом [M.R. Schleiss, 2011; M. Lanari, et. al., 2012].

Постнатальная ЦМВИ у новорожденных и младенцев

При интранатальном и раннем постнатальном инфицировании клинические признаки болезни определяются чаще через 1–2 мес. после родов. Заболевание может протекать с изолированным поражением слюнных желез или с поражением внутренних органов. Выделяют респираторную, церебральную, желудочно-кишечную, гепато-билиарную, почечную, гематологическую формы. Кроме того, могут поражаться надпочечники, щитовидная железа, яички, яичники, глаза. Заболевание носит длительный, рецидивирующий характер.

При перинатальном инфицировании возможно проникновение вируса в организм плода при заглатывании инфицированных околоплодных вод или инфицированных секретов родовых путей матери, а также через инфицированное грудное молоко. Возможен восходящий путь заражения при длительном безводном периоде. Но наиболее частым считается путь через грудное молоко [A. Bevot et al., 2012; T.M. Lanzieri et al., 2013].

Заболевание обычно не наблюдается у доношенных детей, но может быть существенной проблемой для недоношенных с низкой массой тела [K. Hamprecht et al., 2000]. Так же как в случаях с врожденной цитомегалией при инфицировании в перинатальном периоде через грудное молоко заболевание может протекать как бессимптомно, так и с выраженными симптомами, такими как нейтропения, тромбоцитопения, гепатит, пневмония, энтерит и сепсис [P.Gessler et al., 2004]. Остается неясным риск отдаленных неблагоприятных исходов при такой форме инфекции [B. Vollmer et al., 2004; J. Nijman et al., 2012].

В Англии были обследованы 700 000 младенцев [А. Гриноу и соавт., 2000]. Из них 2450 младенцев или 3-4 на 1000 рождений были инфицированы цитомегаловирусом (табл.5).

Таблица 5

Частота врожденной ЦМВИ (на основании исследования 700 000 новорожденных в Англии) [А. Гриноу и соавт., 2000]

Инфицируются цитомегаловирусом 0,5–1 % всех живорожденных		
В первые дни после рождения		
У 5% инфицированных детей типичная клиническая ЦМВИ: гепатомегалия, петехии, спленомегалия, тромбоцитопения, длительная желтуха, пневмония, задержка роста, микроцефалия, кальцификация головного мозга, врожденные дефекты	У 95% детей, инфицированных CMV, клиника отсутствует	
Отдаленные последствия		
Нейросенсорная глухота, церебральный паралич, эпилепсия, задержка психического развития, хориоретинит, атрофия зрительного нерва, задержка психомоторного развития, задержка развития речи, неспособность к обучению	У 5-10% в постнатальном периоде: нейросенсорная тугоухость, замедление психического развития и нарушение двигательной функции	У 90–95% отсутствуют какие либо поражения, связанные с CMV

Клинически выраженные симптомы при рождении имели 120 младенцев (5% от всех инфицированных), преимущественно давние и множественные дефекты. Не имели никаких симптомов в неонатальном периоде 2330 инфицированных младенцев (95%). Но в дальнейшем у 5–10% из них (175 детей) возникли отдаленные последствия, главным образом – односторонняя или двусторонняя нейросенсорная тугоухость, замедление психического развития или нарушения двигательной функции. У остальных (2155 инфицированных) отсутствовали какие-либо поражения, связанные с цитомегаловирусом.

По данным К. Фризе и В. Кахель (2003) в индустриальных странах симптоматика есть у 10% новорожденных, инфицированных пренатально. Примерно в 5% случаев наблюдаются классические признаки врожденной ЦМВИ, либо один или несколько этих симптомов. Приблизительно 12–30% таких детей умирают. У выживших в 90% случаев имеются поздние осложнения. У 90% и более новорожденных не обнаруживаются симптомы ВУИ, но в 8-15% выявляются поздние проявления. Основной риск с точки зрения вреда здоровью ребенка при рождении с поздними проявлениями обусловлен первичной инфекцией у матери с I до начала III триместра. При возвратных инфекциях бывают фетальные инфекции, но при них не следует ожидать повреждений при рождении. Приблизительно у 5–8% имеются отдаленные последствия чаще в форме одностороннего нарушения слуха (табл.6 и 7). Врожденная ЦМВИ является ведущей причиной умственной отсталости в США и ведущей причиной нейросенсорной глухоты.

Таблица 6

Клинические проявления у детей с врожденной ЦМВИ

Симптомы	Частота (%)
Общие	
Преждевременные роды (< 38 недель беременности)	34
Сниженная масса тела при рождении	50
Петехии	50-68
Пурпура	14
Желтуха	40-69
Гепатоспленомегалия	40-60
Пневмония	5-10
Смерть в первые 6 недель	12-30
Необычные неврологические проявления (одно или больше)	72
Микроцефалия	50
Интракраниальные обызвествления	43
Летаргия / гипотония	25
Снижение слуха	25
Приступы судорог	7
Хориоретинит	10
Лабораторные данные	
Гемолитическая анемия	10 – 50
Прямая гипербилирубинемия ≥ 3 мг/100мл	35 – 70%
Повышенные уровни печеночных ферментов	46
Повышенный уровень белка в ликворе	45 – 50
Тромбоцитопения	60

Остаточные проявления у детей в возрасте 6 мес.- 3 года с врожденной ЦМВИ с симптоматикой при рождении или без нее

Последствия	Доля при рождении (%)	
	с симптомами	без симптомов
Потеря слуха сенсорно-невральная	58	7,4
Двусторонняя потеря слуха	37	2,7
Нарушения речи	27	1,7
Хориоретинит с атрофией зрительного нерва и без таковой	20	2,5
Микроцефалия, судороги, парезы / параличи	52	2,7
Микроцефалия	38	1,8
Приступы судорог	23	0,9
Парезы / параличи	13	0
Смерть после истечения периода новорожденности	6	0,3

Скрининг женщин при подготовке к беременности

Как проводить профилактику врожденной цитомегалии? Нужно ли осуществлять серологический скрининг женщин при подготовке к беременности или на ранних сроках беременности? Какие диагностические методы нужно использовать для проведения скрининга? Как лечить беременных женщин? Эти вопросы до сих пор являются дискуссионными.

По приказам МЗ России отношение к скринингу менялось:

Приказ МЗ РФ №457 2000г

Рекомендуется проводить массовое обследование всех беременных женщин с применением доступных методов, позволяющих с высокой вероятностью формировать группы риска по внутриутробному поражению плода

Приказ МЗ РФ №50 2003г.:

Рекомендуется проводить серологическое обследование на наличие возбудителей TORCH комплекса при первом посещении.

Приказ МЗ РФ №306 2007г

Утверждены отраслевые стандарты объема медицинской помощи детям. Болезни перинатального периода и новорожденных

Нозологическая форма.

врожденная краснуха: определение IgM и IgG у матери и ребенка в динамике, посев смыва со слизистой рта на культуру тканей, иммунограмма;

врожденная ЦМВИ: морфологический анализ – обнаружение цитомегалов в осадках мочи, слюны, спинно-мозговой жидкости, серологический анализ (РИФ, РСК), ДНК- полимеразный метод;

врожденная герпесвирусная инфекция: серологический анализ (определение антител у матери и ребенка в динамике) в сыворотке крови и ликворе (при подозрении на менингит);

врожденный токсоплазмоз: серологический и ДНК- полимеразный метод

Приказ МЗ РФ № 808н 2009г.:

Проводить микробиологические исследования по показаниям.

Приказ МЗ РФ №572 2012г.:

Исследования на цитомегаловирусную и герпетическую инфекции не входят в комплекс обязательных исследований при беременности

Серологический скрининг беременных на цитомегаловирусную и герпетическую инфекцию не проводится в США (CDC 2010) и в Великобритании (National Institute of Health and Clinical Excellence, 2008).

В России скрининг в период подготовки к беременности и во время беременности фактически проводится. Так нужен или не нужен скрининг на цитомегаловирусную и герпетическую инфекцию?

В табл. 8 дана оценка результатов выявления маркеров ЦМВИ методами ПЦР и ИФА у женщин, планирующих беременность, а также рекомендации по ведению женщин.

Таблица 8

Обследование женщин, планирующих беременность,
на ЦМВИ.

Результаты анализов	Оценка результатов анализов	Рекомендации
ДНК CMV в генит. мазках ± Анти - CMV Ig M - Анти-CMV Ig G -	Женщина не инфицирована. Группа риска, возможна первичная инфекция во время беременности	Повторные исследования во время беременности 1 раз в 3 месяца для выявления опасной для плода первичной инфекции
ДНК CMV в генит. мазках - Анти - CMV Ig M - Анти - CMV IgG +	Женщина инфицирована, имеются специфические защитные антитела, которые выявляются у 97,2–100% женщин репродуктивного возраста	Противопоказаний для планирования беременности нет
ДНК CMV в генитальных мазках ± Анти-CMV IgM ± (один или оба маркера положительны) Анти - CMV IgG+	Реактивация персистирующей ЦМВИ или реинфекция новым штаммом	Лечение специфическим иммуноглобулином, вифероном, иммуномодуляторами до исчезновения маркеров активизации

Серонегативных женщин, т.е. женщин, которые восприимчивы к первичной инфекции и планируют беременность или уже беременны, необходимо информировать о главных источниках инфекции, о риске заражения. Это незащищенные половые контакты с инфицированным партнером, слюна при поцелуях, физический профессиональный контакт с детьми, выделяющими вирус. Если серонегативная женщина в связи со своими профессиональными обязанностями контактирует с детьми

(в детских дошкольных или медицинских учреждениях), ей должны быть даны рекомендации прервать или сменить работу.

Такое исследование особенно важно для первобеременных, женщин, имеющих факторы риска в анамнезе: самопроизвольные выкидыши, мертворождения, преждевременные роды, смерть детей в раннем периоде.

Диагностика ЦМВИ у беременных женщин

Цель лабораторной диагностики у беременных женщин – дифференцировать:

- отсутствие инфекции,
- первичную инфекцию,
- латентную (паст-инфекцию)
- реактивацию латентной инфекции (реинфекцию)

В табл.9 показана оценка диагностики ЦМВИ и рекомендации по ведению беременных женщин. Учитывали косвенный показатель инфицированности – анти-CMV IgG в сыворотках крови; а также маркеры активных стадий ЦМВИ (ДНК CMV в генитальных мазках, анти-CMV IgM и IgG к сверххранним белкам, анти-CMV IgM к структурным белкам, низкоavidные анти-CMV IgG, нарастание титров антител в парных сыворотках крови).

Эффективность антенатального скрининга из-за отсутствия специфического лечения расценивают неоднозначно. Знание иммунного статуса женщины на ранних сроках беременности имеет следующие положительные аспекты:

- при негативных результатах исследования беременной можно дать рекомендации по уменьшению инфекционного риска;
- при позитивном тесте на анти- CMV IgG и отрицательных тестах на маркеры активизации – женщине можно сообщить, что у ребенка не должно быть врожденных повреждений;
- при позитивных тестах на анти- CMV IgG, анти- CMV IgM к структурным или сверххранним белкам или положительной реакции ПЦР на ДНК вируса в генитальных мазках, а также при необычных

симптомах на УЗ-исследовании – повторяют тестирование, затем проводят пренатальную инвазивную лабораторную диагностику.

Во время беременности важно выявить плод группы риска развития осложнений, связанных с CMV. Обычно это делают при рутинном УЗ-исследовании беременных. При этом часто обнаруживают многоводие или маловодие, задержку роста плода, микроцефалию, гидроцефалию, гепатоспленомегалию, псевдомекониальную непроходимость кишечника, асцит, гидроторакс, гидроперикард, водянку плода. Но УЗ – признаки внутриутробных инфекций неспецифичны и во многих случаях появляются слишком поздно, чтобы решить вопрос о прерывании беременности. Поэтому в перинатальных центрах проводят инвазивное исследование, при этом сопоставляют пользу манипуляции и риск осложнений.

В ранние сроки беременности (на 11–19-й неделях беременности) исследуют ворсины хориона и околоплодные воды. В более поздние сроки беременности (на 22–23 неделе беременности и позже) в первую очередь тестируют фетальную кровь и амниотическую жидкость. Выявление ЦМВИ в полученных пробах проводят с помощью количественного метода ПЦР и определения анти-CMV IgM. Наличие специфических IgM в образцах пуповинной крови является достоверным признаком инфицирования плода. Но при отрицательных результатах данный метод, обладая низкой чувствительностью, может исключить вероятность внутриутробной инфекции. Кроме того, осуществить кордоцентез технически сложно.

Решающим для сохранения или прерывания беременности являются всё же необычные данные ультразвукового исследования в сочетании с другими сонографическими методами при позитивных тестах на вирус и анти-CMV IgM [К. Фризе, В. Кахель, 2003].

Таблица 9

Оценка результатов скрининга на маркеры
ЦМВИ во время беременности, рекомендации

Результаты анализов	Оценка результатов анализов	Вероятность инфицирования плода	Рекомендации по ведению беременности
Маркеры ЦМВИ не выявлены ни в генитальных мазках, ни в сыворотках крови.	Женщина не инфицирована.	Группа риска, возможна первичная инфекция во время беременности	Повторные исследования во время беременности 1 раз в 3 месяца для выявления опасной для плода первичной инфекции
Анти- CMV IgG+ , других маркеров не выявлено	Латентная инфекция. Такие результаты определяют у 97% женщин г. Хабаровска	Риск реактивации инфекции в 10-20% случаев	При реактивации инфекции только в 0,2-2,2% имеется риск передачи вируса плоду
Анти - CMV IgG-, выявлены один или несколько маркеров острой инфекции	Первичная бессимптомная или манифестная инфекция. У женщин г. Хабаровска встречается очень редко, т.к. 97% инфицированы CMV до беременности	Риск передачи плоду 40 – 50%	Специфический анти - CMV иммуноглобулин «Цитотект» или иммуноглобулин для внутривенного введения, виферон. Динамическое наблюдение за развитием плода методом УЗИ, контроль других маркеров беременности (ХГЧ, АФП, ТБГ), наблюдение за ребенком при рождении
Анти - CMV IgG+, выявлены один или несколько маркеров активизации инфекции	Реактивация латентной или хронической инфекции или реинфекция другим штаммом происходит в 10–20% случаев при беременности.	0,2–2,2% новорожденных инфицируются CMV, из них 5–10% имеют клинические симптомы, у 5 - 10% в постнатальном периоде – нейросенсорная глухота, отставание в психо-физическом развитии	Специфический анти- CMV иммуноглобулин «Цитотект» или иммуноглобулин для внутривенного введения, виферон. Терапия плацентаной недостаточности Динамическое наблюдение за развитием плода методом УЗИ, контроль других маркеров беременности (ХГЧ, АФП, ТБГ). Наблюдение за ребенком после рождения.

Ведение беременных с ЦМВИ заключается в наблюдении, выявлении признаков возможного внутриутробного инфицирования плода, применении иммуноглобулина человеческого или специфического анти-цитомегаловирусного (цитотект), иммуномодуляторов (виферон и другие препараты интерферонов).

Схемы лечения ЦМВИ во время беременности:

- цитотект – 5мл 2 раза в неделю в течение 14 дней;
- антицитомегаловирусный человеческий иммуноглобулин – по 3 мл в/м через каждые 3 дня, 5 инъекций (3 курса в течение беременности);
- интраглобин-ф – 4 мл / кг массы тела 1 раз в 14 дней (3 курса);
- свечи с вифероном – 500 тыс.- 1 млн. МЕ 2 паза в день ректально;
- ацикловир (зовиракс), валацикловир (валтрекс) – по 200 мг 5 раз в день (10 дней);
- курсы метаболической терапии.

Достижением в лечении инфекций является использование плазмафереза и эндоваскулярного лазерного облучения крови (ЭЛОК). Лечебная эффективность плазмафереза и ЭЛОК обусловлена детоксикационным эффектом, стимулирующим влиянием на клеточный и гуморальный иммунитет, нормализацией коагуляционных и агрегационных свойств крови. Использование плазмафереза и ЭЛОК позволяет достичь стойкой ремиссии вирусной инфекции и пролонгировать беременность, снизить частоту заболеваемости новорожденных [О.В. Макарова и соавт., 2007].

Диагностика врожденной ЦМВИ

Диагноз внутриутробной ЦМВИ у новорожденного устанавливается, если имеются доказательства присутствия CMV в организме и хотя бы один или несколько симптомов, свойственных внутриутробной ЦМВИ. Золотым стандартом в диагностике внутриутробной ЦМВИ у новорожденных является вирусологическое исследование мочи в течение первых 3 - х недель

жизни. Обнаружение методом ПЦР ДНК CMV в крови, моче, в зеве, в слюне и ликворе новорожденных на 1–2-й неделе после рождения позволяет с высокой достоверностью диагностировать внутриутробную ЦМВИ [А.П. Никонов, О.Р. Асцатурова, 2009].

Определенное значение имеет выявление анти-CMV IgM при рождении. Но этот метод малочувствителен. Анти-CMV IgM у внутриутробно инфицированного новорожденного с клинически выраженными симптомами могут отсутствовать в 35% случаев и более.

При оценке лабораторной диагностики у новорожденного нужно учесть, что анти-CMV IgM не проходят через плаценту, их синтез осуществляется иммунокомпетентными клетками селезенки и тимуса зародыша с 12 недель внутриутробного развития [В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова, 2002]. А анти-CMV IgG в сыворотке крови новорожденных связаны с пассивным переносом от матери плоду. Значительно более высокий уровень IgG у ребенка, чем у матери, может свидетельствовать о врожденной инфекции [В.Н. Кузьмин, Л.В. Адамян, 2005].

Вирусологическое и серологическое исследование, проведенное позднее 3 недель жизни, не позволяет различить внутриутробную и постнатальную ЦМВИ.

Израильские исследователи G. Barkai et al. (2013) провели обследование пуповинной крови 8105 новорожденных методом ПЦР в реальном времени. ДНК CMV определена в 23 случаях (0,28%). В 22 случаях ЦМВИ подтверждена посевом мочи. У 3-х инфицированных выявлено поражение ЦНС, включая снижение слуха (0,04% от числа исследованных). Клинических симптомов ЦМВИ у остальных инфицированных детей не обнаружено.

В следующем году G. Barkai et al. (2014) провели исследование слюны у 9845 новорожденных методом ПЦР в реальном времени. Пятьдесят шесть новорожденных (0,57%) имели положительный результат выявления ДНК CMV в слюне. Подтверждены методом посева мочи на культуре в ткани 47 из 56 положительных образцов. Первичная ЦМВИ во время

беременности была установлена у 28 из 47 матерей (60%). Клинические симптомы врожденной ЦМВИ были установлены у 4 новорожденных (0,04% от числа исследованных), в том числе у 2-х – нарушение слуха. Для лечения использовали противовирусные препараты. Авторы делают вывод, что ПЦР-анализ слюны и пуповинной крови - методы эффективного скрининга, выявляющие детей, пострадавших от ЦМВИ, которым может быть своевременно оказана помощь. Но долгосрочное клиническое значение скрининга и его экономической эффективности пока ещё не определены.

Ведение пациентов в неонатальный период

При подозрении на врожденную ЦМВИ сразу после рождения и через месяц проводятся исследования на выявление инфекции у ребенка. В дальнейшем на протяжении нескольких лет проводится диспансерный учет таких детей с целью раннего выявления нейросенсорных и других нарушений при развитии инфекции.

В терапии новорожденных и детей грудного возраста с острой цитомегаловирусной симптоматикой препаратами выбора являются иммуноглобулины. Специфические антитела связываются с вирусными антигенами, способствуя их элиминации цитотоксическими Т- лимфоцитами. Анти - CMV иммуноглобулин Цитотект применяется в дозе 2 мл/ кг через день 3-5 инъекций. В терапии цитомегалии могут быть использованы другие препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения – сандоглобулин, иммуноглобулин нормальный человеческий эндоглобин интраглобин, октагам, пентоглобин, содержащие высокие титры антител.

Интерфероновые препараты обладают противовирусной и иммуномодулирующей активностью, влияют на фагоцитоз макрофагов, цитотоксичность Т- лимфоцитов, активность натуральных киллеров, синтез антител. Для лечения ЦМВИ у грудных детей используют виферон (по 150 тыс. МЕ 2 раза в сутки ректально в течение 10 дней, затем 2–3 раза в неделю 2 раза в сутки в течение 3–12 мес.), лейкинферон (1-й день -5000МЕ, 2-й – 2500

МЕ, 3-й – 1000МЕ в/м), реаферон (1000МЕ/кг 2 раза в сутки 5-7 дней; возможен повторный курс через 5-6 дней).

Наиболее эффективными противовирусными препаратами при ЦМВИ являются ганцикловир и фоскарнет. Из-за высокой токсичности их не применяют для лечения неонатальной ЦМВИ. В других возрастных группах применение этих препаратов возможно при наличии строгих показаний и достоверном диагнозе. Применение ганцикловира для лечения новорожденных и детей грудного возраста с поражениями ЦНС и при дефектах слуха проводится в различных центрах США.

Лечение проводят на фоне дезинтоксикационной терапии. При присоединении бактериальной инфекции назначают антибиотики. Используют противосудорожные средства, препараты улучшающие мозговой кровоток, ноотропные средства, мочегонные препараты, витамины, микроэлементы, антиоксиданты, эубиотики.

Лечение последствий поражения мозга зависит от ведущего неврологического синдрома и включает в себя медикаментозную терапию, физические методы воздействия (массаж, физиотерапевтические процедуры, лечебную физкультуру), иглорефлексотерапию. Иммунореабилитация включает использование пептидов тимусного (иммунофан, тимоген, тактивин, тималин) и костномозгового происхождения (миелопид); препаратов интерферона (виферон, лейкинферон, реаферон), индукторов интерферона (неовир, циклоферон); синтетических иммуномодуляторов (ликопид, полиоксидоний); стимуляторов системы фагоцитирующих клеток (нуклеинад натрия); растительных адаптогенов (элеутерококк, экстракт женьшеня, зологтой корень, аралия маньчжурская, китайский лимонник).

Выздоровление констатируется при отсутствии клинической симптоматики и стойких отрицательных результатах исследования на ДНК CMV в крови и моче и на анти-CMV IgM. Дети с острым и затяжным течением ЦМВИ должны наблюдаться в течение года, хроническим – в течение 3-х лет после клинико-лабораторной ремиссии. При резидуальной форме наблюдение осуществляется

длительно. Кратность осмотров: через 1, 3, 6, 12 мес., в дальнейшем через каждые 6 мес. после выписки из стационара. В указанные сроки проводится обследование на маркеры активизации ЦМВИ. Оценка гематологических показателей включает общий анализ крови, количество тромбоцитов, биохимические тесты (уровень билирубина, активность трансаминаз, щелочной фосфатазы, белковый спектр крови). Проводится иммунологическое обследование – количественное и функциональное исследование фагоцитирующих клеток, определение уровня общих иммуноглобулинов, Т- и В- лимфоцитов. Осуществляется неврологическое и аудиологическое обследование, УЗИ головного мозга и паренхиматозных органов. Профилактические прививки детям с ЦМВИ не рекомендуется проводить в течение года [К.В. Орехов, 2006].

В случае развития ЦМВИ у серопозитивной лактирующей женщины грудное кормление ее ребенка не должно прекращаться, т.к. при грудном вскармливании ребенок получает с молоком анти - CMV антитела. Пассивная специфическая иммунизация новорожденного препятствует активной репликации вируса и способствует развитию бессимптомной формы заболевания

Исходы беременности при выявлении маркеров активизации герпес-инфекций и хламидиоза у беременных женщин при их первом обращении к врачу

Этиология внутриутробного инфицирования представлена широким спектром микроорганизмов, среди которых, значимую роль играют CMV, HSV, а также хламидии. Этим возбудителям объединяет способность к персистенции. У беременных женщин цитомегаловирусная, герпетическая и хламидийная инфекции, протекающие в острой, субклинической, хронической, бессимптомной формах, могут повреждать плаценту, вызывать деструктивные процессы внутренних органов плода, приводить к его гибели или развитию различных патологических нарушений у новорожденных. Однако до настоящего времени медицинское сообщество не решило вопрос о значении и необходимости обязательной лабораторной диагностики цитомегаловирусной, герпетической и хламидийной инфекций у беременных.

В современной лабораторной диагностике ЦМВИ, герпетической инфекции и хламидиоза все реже используют традиционные методы выделения возбудителей в культуре клеток, так как они требуют длительного времени и сложны в постановке, недостаточно воспроизводимы и чувствительны. Основными способами выявления этих инфекций сейчас служат детекция ДНК CMV, HSV и *C. trachomatis* в соскобах из цервикального канала, уретры и влагалища с помощью ПЦР и определение антител к различным белкам данных возбудителей методом ИФА. Комплексное использование ПЦР и иммуноферментных тестов позволяет диагностировать различные формы течения этих инфекций, а также дифференцировать стадии заболеваний у обследуемых пациентов

Репродукция и экскреция HSV и CMV при первичном заражении, реактивации латентной или хронической рецидивирующей инфекции вызывает в организме хозяина наработку иммуноглобулинов классов M и G к предранним антигенам (IE), и/или IgM к структурным (L) белкам, низкоавидных

IgG, а также нарастание титров вирусспецифических IgG. Однако определить низкоavidные IgG (свидетели первичной инфекции) в сыворотке крови женщин удается крайне редко, поскольку от 72 до 100 % женщин репродуктивного возраста в России инфицировано HSV и CMV. Препятствием к исследованию нарастания титра специфических IgG в парных сыворотках является преимущественно бессимптомное течение всех стадий изучаемых инфекций. Поэтому для выявления активной репродукции HSV и CMV чаще всего используют обнаружение их ДНК в различных клинических пробах пациента, а также определение IgM и IgG к предранним белкам и/или IgM к структурным белкам вирусов в сыворотке крови – это маркеры активизации или активных стадий герпес-вирусов.

По данным ВОЗ хламидийная инфекция выявляется в среднем у 6–8 % беременных, а у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями малого таза достигает 70 % [L. Kovacs et al., 1998; M.Y. Chen. et al., 2009]. Наличие *C. trachomatis* в урогенитальном тракте беременных приводит к повышению частоты случаев невынашивания, преждевременным родам, задержке внутриутробного развития плода, мертворождению, к инфицированию и развитию хламидийной инфекции у новорожденных [S. Mullick et al., 2005; D. Vaud et al., 2008]. Показано, что у 11–50 % детей, рожденных женщинами с хламидиозом, в первые две недели жизни развивается конъюнктивит, а у 3–16 % – хламидийная пневмония в возрасте 1–3 месяца [J.M., Miller, D.H. Martin, 2000].

Для урогенитального хламидиоза характерно медленное развитие заболевания и клинически слабо выраженное, либо бессимптомное течение. Цикл развития *C. trachomatis*, занимающий от 48 до 72 ч., включается после заражения клеток хозяина элементарными тельцами (ЭТ) хламидий, адаптированными к внеклеточному выживанию. Внутри клеток ЭТ трансформируются в более крупные ретикулярные тельца (РТ), которые размножаются бинарным делением, выходят из клетки и превращаются в ЭТ

нового поколения, заражающие следующие клетки макроорганизма. В цикле развития хламидий может произойти ограничение роста и развития РТ (*латенция*) или их длительное присутствие в клетке (*персистенция*). В клиническом плане латенция – бессимптомное носительство, персистенция – хронически рецидивирующая, скудная по симптоматике, плохо поддающаяся лечению урогенитальная патология [Кудрявцева Л.В. и соавт., 2001]. Поэтому решающую роль в диагностике хламидиоза и установлении его стадий имеет обнаружение ДНК *S. trachomatis* в клинических образцах пациента и комплекс серологических исследований. Наибольшую информацию для выявления активных стадий инфекции дает исследование IgA к антигенам хламидий (анти-хлами IgA). Эти специфические антитела появляются в крови инфицированных через 2–4 недели после заражения и имеют период полураспада около 6 дней, поэтому изменение их уровня согласуется с динамикой инфекционного процесса. Так, при хронических или персистирующих формах хламидиоза концентрация анти-хлами IgA в сыворотке крови больных стабильна, при активации инфекции или реинфицировании – возрастает, в результате эффективной терапии – снижается.

Таким образом, для выявления активных стадий хламидийной инфекции, которые сопровождаются интенсивной репродукцией ее возбудителя в организме человека, целесообразно использовать определение ДНК *S. trachomatis* в клиническом материале и анти-хлами IgA в сыворотке крови обследуемых лиц.

Нами проведена работа, целью которой была оценка диагностического значения определения маркеров активных стадий герпетической, цитомегаловирусной и хламидийной инфекций при первичном обследовании беременных в женской консультации [О.В. Островская и соавт., 2013].

В обследование методом случайной выборки было включено 125 беременных женщин, наблюдавшихся в двух женских консультациях г. Хабаровска. При первичном лабораторном

исследовании у всех беременных определяли наличие маркеров активной репликации возбудителей герпетической инфекции, цитомегаловирусной и хламидийной инфекции, результаты анализов сопоставляли с исходами беременности.

Для выявления в генитальных мазках обследуемых женщин ДНК CMV, HSV и *C. trachomatis* применяли ПЦР и соответствующие наборы реагентов ООО «ИнтерЛабСервис» (Москва). Серологические маркеры активных стадий изучаемых инфекций определяли в сыворотках крови беременных с помощью ИФА, используя диагностические наборы «ВектоЦМВ-IgM», «ВектоЦМВ-IEA-антитела», «ВектоВПГ-IgM», «ХламиБест *C. trachomatis* IgA» производства ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). При положительных результатах исследования беременным женщинам проводили стандартное лечение в условиях женской консультации. Для статистического анализа результатов исследования использовали пакет прикладных программ Statistica 6,0.

Исследование мазков цервикального канала и сывороток крови 125 беременных при постановке на учет в женской консультации выявило маркеры активных стадий ЦМВИ у 26 женщин (20,8 %), герпетической – у 4 (3,2 %), хламидиоза – у 6 (4,8 %), (табл.10.)

Кроме того, в 7 случаях (5,6%) одновременно был обнаружен ряд маркеров, свидетельствующий об активизации в организме беременных 2-х или даже 3-х этих перинатально значимых инфекций. Следует отметить, что у всех 43 беременных с положительными результатами этих лабораторных исследований какие-либо клинические признаки трех изучаемых перинатальных инфекций отсутствовали. Таким образом, полученные нами данные показали, что более чем треть обследованных беременных (43 из 125 женщин или 34,4%) может быть отнесена к группам риска внутриутробного инфицирования плода или новорожденного.

Таблица 10

Маркеры активизации перинатально-значимых инфекций у беременных женщин г. Хабаровска при первом посещении врача (n=125)

Инфекция	Выявленный маркер	Положительные результаты n (%)
Цитомегаловирусная	ДНК ЦМВ	12
	Анти- CMV IgM к L	5
	IgM к IE	5
	IgG к IE	2
	ДНК ЦМВ + IgM к IE	1
	ДНК ЦМВ + IgM к IE+ IgM к L	1
	Всего	26 (20,8%)
Герпетическая	ДНК ВПГ	2
	анти ВПГ IgM	2
	Всего	4 (3,2%)
Хламидийная	ДНК	1
	анти-хлами IgA	4
	ДНК + анти-хлами IgA	1
	Всего	6 (4,8%)
Микст-инфекция	анти ВПГ IgM + анти ЦМВ IgM к IE	4
	ДНК С.tr. + ДНК ВПГ	1
	ДНК ЦМВ + анти ВПГ IgM	1
	ДНК С.tr. + ДНК ЦМВ + анти ВПГ IgM	1
	Всего	7 (5,6%)

При сопоставлении результатов первичного обследования женщин в антенатальный период и исходов беременности было установлено, что у пациенток с наличием маркеров активизации ЦМВИ одна беременность завершилась выкидышем, что может быть связано с инфицированием плода цитомегаловирусом на раннем сроке гестации (до 8 недели) (табл.11).

Кроме того, у 3-х беременных данной группы родились дети с задержкой внутриутробного развития 1 степени, а еще в одном случае – у новорожденного ребенка отмечались признаки внутриутробной гипоксии плода (табл.12).

Таблица 11

Исходы беременности у женщин с выявленными маркерами активизации перинатально-значимых инфекций (абс./%)

Исходы беременности	Выявленные маркеры активизации у матери				не выявлено маркеров активизации инфекций n = 82
	цитомегало вирусной инфекции n = 26	герпетической инфекции n = 4	хламидиоза n = 6	микс-инфекций n = 7	
дородовое излитие околоплодных вод	1 / 3,8	0	0	1 / 14,2	1 / 1,2
срочные роды	25 / 96,2	2 / 50	6 / 100	5 / 71,4	68 / 82,9
преждевременные роды	0	2 / 50	0	1 / 14,2	9 / 10,9
выкидыш, замершая беременность	1 / 3,8	0	0	1 / 14,2	5 / 6,1
перинатальный летальный исход	0	0	0	0	1 / 1,2
патологические симптомы	4 / 15,4	2 / 50	1 / 16,7	6 / 85,7*	22 / 26,9
здоровый ребенок	21 / 80,8	2 / 50	5 / 83,3	0	54/65,9

Такие патологические состояния могут быть связаны как с развитием внутриутробной ЦМВИ, которая в большинстве случаев протекает у матери в бессимптомной или субклинической форме, так и с акушерской патологией, различными экстрагенитальными заболеваниями, нарушениями функции плаценты, осложнениями течения беременности. При этом у части детей врожденная цитомегалия может проявиться через 8–12 месяцев (иногда через 5 лет) хориоретинитом, катарактой, атрофией зрительного нерва, энцефалитом с развитием микро- и гидроцефалии, задержкой умственного и психического развития. Ответ на вопрос является ли ЦМВИ истинной причиной ЗВУР у одного ребенка и гипоксии – у другого новорожденного, может быть получен после проведения длительного наблюдения и дополнительного обследования ребенка в неонатальный и постнатальный период. Это необходимо, чтобы при позднем развитии симптомов врожденной ЦМВИ успеть

своевременно начать адекватное лечение. Выявление маркеров активизации ЦМВИ у беременных женщин позволяет сформировать группу новорожденных с риском развития врожденной цитомегалии и проводить их целенаправленное лабораторное и клиническое обследование. В случаях, когда патологические состояния у новорожденного возникают под воздействием акушерской патологии, состояние ребенка обычно нормализуется к возрасту 6 месяцев – 1 год, а в последующем он по своему развитию не отличается от сверстников.

В группе 4-х женщин, у которых в антенатальный период были выявлены маркёры активных стадий герпетической инфекции, две беременности завершились в срок рождением здоровых детей, тогда как исходом в двух других были преждевременные роды детей с признаками ЗВУР. В сыворотках крови матерей в 100 % случаев определили анти – HSV IgG.

Поэтому выявление анти-HSV IgM и/или ДНК HSV в период беременности у наших пациенток является индикатором бессимптомной активизации оппортунистической инфекции на фоне физиологической иммуносупрессии беременных. Такая активизация герпетической инфекции, по данным литературы, приводит к инфицированию HSV плода и новорожденного лишь в 0,01% случаев [А.П. Никонов, О.Р. Асцатурова, 1997; Протоколы диагностики, 2001]. Однако 70% случаев неонатального герпеса с типичными клиническими формами (локальное поражение кожи и слизистых, энцефалит и диссеминированная форма) развиваются у новорожденных от матерей с бессимптомным течением генитальной инфекции [А.П. Никонов, О.Р. Асцатурова, 1997; Протоколы диагностики, 2001]. Поэтому беременных женщин с наличием маркёров активизации герпетической инфекции необходимо выделить в группу риска реализации неонатального герпеса.

Таблица 12

Заболеваемость новорожденных, родившихся от женщин с выявленными маркерами перинатально – значимых инфекций (абс.)

Патологические симптомы	Выявленные у матери маркеры активизации				не выявлено маркеров активизации инфекций n = 82
	Цитомегаловирусной инфекции n = 26	герпетической инфекции n = 4	хламидиоза n = 6	смешанных инфекций n = 7	
задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР) 1 ст. гипотрофический вариант	3	2	0	1	4
хроническая внутриутробная гипоксия, асфиксия	1	0	1	0	2
церебральная ишемия 1ст.	0	0	0	2	7
церебральная ишемия 2ст.	0	0	0	1	1
церебр. ишемия 1ст. + конъюнктивит	0	0	0	1	0
церебр. ишемия 2ст. + признаки гипоксии сетчатки	0	0	0	1	0
кефалогематома + церебр. ишемия 1ст. + гемолитическая болезнь новорожденных + врожденный порок сердца (ВПС)	0	0	0	0	1
синдром аспирации мекония +МУМТ 2ст.*	0	0	0	0	1
церебр. ишемия 2ст. + диабетическая фетопатия	0	0	0	0	1
церебр. ишемия 2ст.+ВПС	0	0	0	0	1
гипоксически-ишемическая энцефалопатия + ВПС + ангиопатия	0	0	0	0	1
синдром дыхательных расстройств тяж. ст. + церебральная ишемия 2 ст.	0	0	0	0	3

Для определения тактики ведения беременности, родов, ранней диагностики и своевременного лечения рожденного ребенка

необходимо изучить анамнез беременной и её партнера, провести клиническое и лабораторное обследование родового канала перед родоразрешением, а также лабораторное исследование новорожденного.

Из 6 беременных, у которых при первичном обследовании в женской консультации были выявлены маркёры активного течения хламидиоза, у одной родился ребенок с признаками внутриутробной гипоксии, причиной которой мог быть воспалительный процесс плаценты, обусловленный восходящей инфекцией *C. trachomatis*. Пять других новорожденных не имели никаких патологических отклонений от нормы. Однако вероятность того, что у части этих детей в ближайшие полгода могут развиваться конъюнктивиты, атипичная пневмония или заболевания других органов, обусловленные врожденной хламидийной инфекцией, составляет по данным различных публикаций от 11 до 50 % [J.M. Miller, D.H. Martin, 2000; Л.В. Кудрявцева и соавт., 2001]. Поэтому детей, родившихся от матерей с выявленными маркерами хламидиоза, относят к группе риска, они нуждаются в дополнительном обследовании и дальнейшем наблюдении.

Наибольшее число неблагоприятных исходов беременности (7 из 7 или 100 %) было отмечено в группе женщин, у которых в антенатальный период были выявлены маркёры активных стадий двух или трех перинатально значимых инфекций. При этом в одном случае (14,3 %) беременность завершилась самопроизвольным выкидышем, а у 6 новорожденных (85,7%) были диагностированы различные патологические симптомы.

Ниже приведены два примера, иллюстрирующие развитие клинических симптомов у новорожденного при активизации микст-инфекций у матери в период гестации.

1. У беременной женщины выявлены ДНК *C. trachomatis* и ДНК CMV в генитальных мазках, анти-хлами IgA и анти-HSV IgM в сыворотке крови. Ребенок родился доношенный с симптомами церебральной ишемии 1 степени и конъюнктивитом.

2. У беременной матери в сыворотке крови выявлены анти-HSV IgM и анти-CMV IgM. Ребенок родился доношенный с симптомами церебральной ишемии 2ст и признаками гипоксии сетчатки.

В группе сравнения не было выявлено маркеров активизации изучаемых инфекций, но у детей обнаружены такие патологические синдромы, как задержка внутриутробного развития, гипоксия плода, церебральная ишемия, гемолитическая болезнь новорожденных, врожденный порок сердца, энцефалопатия, диабетическая фетопатия, синдром дыхательных расстройств. Можно сделать заключение, что изучаемые инфекции – это только меньшая часть из того количества неблагоприятных факторов, которые действуют на плод. Неблагоприятные исходы беременности, патологические симптомы у новорожденных могут быть связаны с акушерской и соматической патологией. Эти причины трудно распознать, а герпес-вирусы широко распространены. Зачастую в медучреждениях Хабаровска на основании только выявления титров антител ставится диагноз внутриутробная инфекция, это приводит к гипердиагностике и неадекватному, небезразличному для ребенка лечению.

Частоту неблагоприятных исходов и частоту рождения здоровых детей в группах с маркерами активизации персистирующих инфекций сопоставили с аналогичными показателями группы сравнения. Только в группе со смешанными инфекциями показатель неблагоприятных исходов беременности (100%) был достоверно выше, чем в группе сравнения (табл.13).

Таким образом, в результате первичного обследования беременных маркёры активных стадий цитомегаловирусной, герпетической и хламидийной инфекций были выявлены у 34,4 % женщин (43 из 125), которые могут быть отнесены к группам риска внутриутробного инфицирования плода или новорожденного.

Показано, что частота неблагоприятных исходов беременности (преждевременные роды, спонтанные выкидыши, патологические состояния новорожденных) у женщин с наличием в антенатальный период маркёров активных стадий ЦМВИ,

герпетической инфекции или хламидиоза составляет 34,9 %, а при обнаружении активизации двух или трех из этих перинатально значимых инфекций одновременно достигает 100 %.

Таблица 13

Частота неблагоприятных исходов беременности у женщин с выявленными маркерами перинатально-значимых инфекций (абс. / %)

№ группы	Беременные женщины с выявленными маркерами перинатально-значимых инфекций	Выкидыши, неразвивающаяся беременность, летальный исход в перинатальном периоде и рождение детей с патологическими симптомами	Доношенные здоровые дети
1	цитомегаловирусной n = 26	5 / 19,2	21 / 80,8
2	герпетической n = 4	2 / 50	2 / 50
3	хламидиоза n = 6	1 / 16,6	5 / 83,3
4	смешанные инфекции n = 7	7 / 100*	0
5	всего n = 43	15 / 34,9	28 / 65,9
6	не выявлено маркеров n = 82	28 / 34,1	54 / 65,9

Примечание: * $p < 0,0005$ по сравнению с 6 - ой группой

Результаты определения у беременных маркёров активизации цитомегаловирусной, герпетической и хламидийной инфекций позволяют выделить группу новорожденных с риском развития осложнений в результате внутриутробного инфицирования, которые нуждаются в проведении дополнительных лабораторных диагностических исследований, грамотном ведении, включая наблюдение неонатолога, педиатра, отоларинголога и окулиста для исключения отдаленных последствий. Неблагоприятные исходы беременности могут быть связаны не только с внутриутробными инфекциями, но и другими причинами – неполноценностью эндометрия, пороками развития плаценты и матки, аутоиммунными и генетическими нарушениями, слабой инвазией вневорсинчатого

цитотрофобласта в плацентарное ложе матки, экстрагенитальными заболеваниями. Это ведет к задержке развития плода, хронической гипоксии плода. Но, как правило, нарушения у новорожденных, вызванные этими причинами, постепенно сглаживаются. В то время как перенесенная внутриутробно цитомегаловирусная инфекция может проявиться через 2-7 лет (глухота, отставание в развитии), хламидийная – в течение первого года жизни затяжными пневмониями, конъюнктивитами и другими заболеваниями внутренних органов. Поэтому проводить скрининг нужно у первобеременных для исключения первичной инфекции, а также с целью выявления групп риска у беременных с отягощенным акушерским анамнезом, у беременных с косвенными признаками внутриутробного инфицирования плода. Дети групп риска нуждаются в грамотном врачебном наблюдении.

Противники проведения скрининга беременных женщин на выявление риска внутриутробных инфекций считают, что скрининг малоэффективен и экономически нецелесообразен. На конференциях, в научной литературе ведется дискуссия, обсуждается необходимость поиска оптимальных диагностических тестов и стандартных клинических критериев, необходимость создания экспертных советов по пересмотру стандартов исследования беременных женщин.

Европейское бюро ВОЗ (2002 г) рекомендует:

Проводить скрининг, когда доказана его польза.

Наличие возбудителя не обязательно означает наличие заболевания. Различать инфекцию и инфицированность.

Не лечить методами, эффективность которых не доказана.

Не использовать наличие материнской инфекции в качестве предлога для изоляции беременных женщин или отмены грудного вскармливания. Это делается только в случаях, когда существует конкретная определяемая опасность для матери и ребенка.

Прогностическое значение инфицирования и морфологических изменений в плаценте для оценки состояния здоровья новорожденного

Инфекционные агенты могут попасть в плод восходящим путем из инфицированных половых путей матери (через шейку матки и оболочки плодного яйца), гематогенным или трансплацентарным (с кровью матери через плаценту), нисходящим (из хронических очагов воспаления в яичниках и маточных трубах), трансмуральным или контактным (через инфицированный эндометрий и децидуальную оболочку). При любом пути передачи возбудитель попадает в плаценту. Инфицирование плаценты приводит к развитию воспалительных изменений в плаценте и плацентарной недостаточности.

В возникновении плацентарной недостаточности имеют значение и другие факторы внешней и внутренней среды: стрессовая ситуация, экстремальные климатические условия, тяжелые физические нагрузки, недостаток витаминов, алкоголизм, наркомания, возраст матери, экстрагенитальные заболевания, гестоз, аномалии прикрепления и предлежания плаценты. Плацентарная недостаточность может быть обусловлена неполноценностью эндометрия, пороками развития плаценты и матки, аутоиммунными нарушениями, слабой инвазией вневорсинчатого цитотрофобласта в плацентарное ложе матки. При плацентарной недостаточности развиваются патологические изменения в плодово–плацентарном и/или маточно-плацентарном комплексах с нарушением компенсаторно – приспособительных механизмов на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях, нарушением транспортной, трофической, эндокринной, метаболической антитоксической функции плаценты. Эти процессы, в свою очередь, способствуют развитию инфекции в плаценте [В.И. Кулаков и соавт., 2004].

Таким образом, женщины, у которых беременность развивается с плацентарной недостаточностью, представляют группу высокого риска по инфицированности плаценты, что в свою

очередь, может способствовать реализации внутриутробной инфекции у плода и новорожденного.

Нами проведено сопоставление морфологических изменений и инфицированности плацентарной ткани у женщин, беременность которых развивалась с плацентарной недостаточностью, с состоянием новорожденного.

С помощью ПЦР исследовали образцы плацент 33-х женщин, беременность которых протекала с плацентарной недостаточностью, и 32-х женщин, чья беременность развивалась физиологически. Для исследования брали 2–4 кусочка плаценты из разных ее частей. Материал отбирали сохранный, не мацерированный, не деструктивный из зоны предполагаемого местонахождения возбудителя инфекции. Это участки в центральной части плаценты в месте разветвления ворсин и сосудов, а также участки амниона в месте разрыва оболочек во время родов с вероятным присутствием возбудителей ВУИ, передающихся гематогенным или восходящим путем соответственно. В работе использовали «Способ выявления возбудителей внутриутробных инфекций в аутопсийном материале от погибших плодов и новорожденных», разработанный нами совместно с сотрудниками ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора [Островская О.В. и соавт., 2012].

В образцах плацент методом ПЦР выявляли ДНК или РНК *Chlamydia trachomatis* (C.tr.), *Mycoplasma hominis* (M. hom.), *Mycoplasma genitalium* (M. gen.), *Ureaplasma urealyticum* (Ur.ur.), *Cytomegalovirus* (CMV), *Herpes simplex virus* (HSV), *Herpes human virus 4 type* (HHV-4), *Herpes human virus 6 type* (HHV6), *Adenovirus* (Adeno), *Enteroviruses* (EVs), *Rubella* (Rub), *Parvovirus B19* (PV-B19), *Listeria monocytogenes* (L.mon.), *Streptococcus pneumoniae* (S. pn.), *Klebsiella pneumoniae* (K. pn.), *Candida albicans* (C.alb.) Использовали диагностические системы производства фирмы «ИнтерЛабСервис» (Москва).

По историям родов и историям развития новорожденного, по протоколам патологоанатомического описания плацент проведен анализ течения беременности, морфологических особенностей последа, состояния новорожденных в зависимости от инфицированности плацент. Кроме того, оценили морфологические изменения в 330 плацентах от рожениц с физиологически протекающей беременностью.

Результаты работы обработаны с помощью программы Statistika for Windows 6,0 (Statsoft Inc., США).

Геном возбудителей перинатально-значимых инфекций при исследовании плацент женщин, беременность которых протекала с ПН, обнаружен в 24 случаях из 33 (72,7%). Моноинфекции и смешанные инфекции выявляли одинаково часто (по 12 случаев или по 36,4%). В пробах 9 плацент (27,3%) возбудители ВУИ не были обнаружены (табл. 14).

Таблица 14

Частота обнаружения возбудителей перинатально – значимых инфекций в плацентах методом ПЦР

Беременность с ПН Исследовано плацент n=33	Беременность, протекающая физиологически n=32
Моноинфекции	
Ur.ur. -5 M.hom.- 3 CMV -1 EVs -1 HHV4 -1 S.pn.-1	Ur.ur. -7
Смешанные инфекции	
Ur.ur.,HHV4,CMV -1 Ur.ur.,HHV4-3 Ur.ur.,HHV6 -2 Ur.ur.,M.hom. -5 Ur.ur.,Chl.tr.-1	не выявлено
Всего положительных результатов (абс. / % ± m)	
24 / 72,7±7,8	7 / 21,9±7,5

В плацентарной ткани женщин, беременность которых протекала физиологически, только в 7 из 32 случаев (21,9%) определена *Ur.ur.*, других инфекций не выявлено.

Геном других искомым возбудителей таких, как *M.gen.*, *HSV*, *Adeno*, *Rub*, *PV-B19*, *L.mon.*, *K. pn.*, *S.alb.*, не обнаружили.

В группе беременных с ПН среди патогенов, инфицирующих плаценту, чаще всего устанавливали *Ur.ur.* (51,5%) и *M.hom.* (24,2%) (рис.1). В плацентах при физиологической беременности выявлена только *Ur.ur.* Эти возбудители наиболее часто колонизируют генитальный тракт женщин и инфицируют плаценту и плод восходящим путем в период беременности. Другой путь заражения новорожденного микоплазмами – контактный при прохождении ребенка через родовые пути матери во время родов. Показатель обнаружения микоплазм в генитальных мазках у женщин репродуктивного возраста в Хабаровске составляет для *Ur.ur.* – 40–54%, для *M.hom.* – 15–37% [3].

Следующими по частоте выявления были герпес-вирусы семейств β - и γ - *herpesvirinae* (*HHV-4*, *HHV-6*, *CMV*), широко распространенные и способные пожизненно персистировать в В-лимфоцитах. Геном других инфекционных агентов (*Enteroviruses*, *S.trachomatis*, *S.pneumoniae*) определяли в единичных случаях (рис.9).

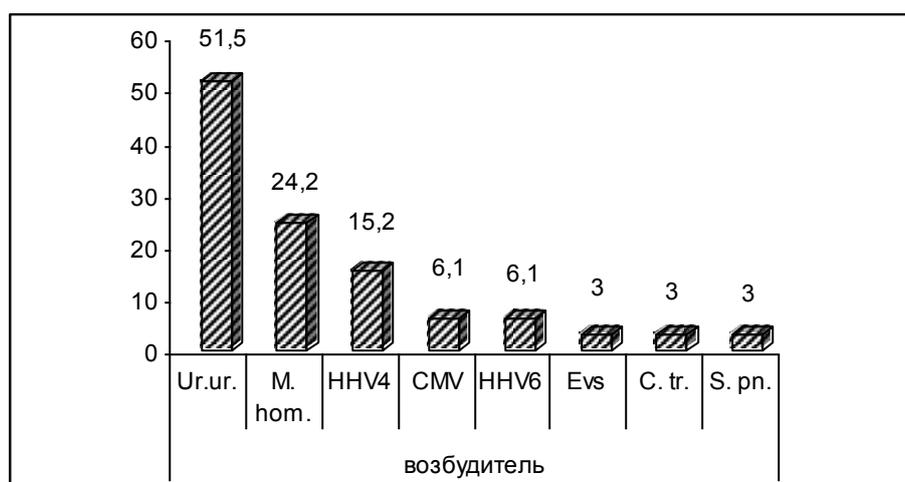


Рис 9. Частота выявления отдельных возбудителей внутриутробных инфекций в образцах плацент от женщин, беременность которых развивалась с плацентарной недостаточностью (%).

Сравнили течение беременности, состояние плаценты и новорожденного в 3-х группах:

- 1-ю группу составили женщины в случаях, когда беременность протекала с плацентарной недостаточностью (ПН), а в образцах плацент были выявлены возбудители внутриутробные инфекции (ПН+, инф.+),
- 2-ю группу - женщины, беременность которых развивалась с ПН, но в плаценте инфекционные агенты не обнаружены (ПН+, инф-),
- в 3-ю группу (контроля) вошли женщины с нормально-развивающейся беременностью и отсутствием инфекционных агентов в плаценте (ПН- инф.-).

Кроме того, сопоставляли морфологические изменения в 24-х инфицированных плацентах от женщин, беременность которых развивалась с ПН (1-ая группа) и 330-и плацентах, не исследованных методом ПЦР, от женщин с физиологически развивающейся беременностью и рождением доношенных детей.

Группы 1-ая и 2-ая по анамнестическим данным были идентичны. У большинства женщин отмечали хронические воспалительные заболевания матки, придатков матки, хронические пиелонефриты, неразвивающиеся беременности, преждевременные роды, перинатальную смерть детей.

Настоящая беременность у пациенток 1-ой и 2-ой групп протекала с различными осложнениями. Сравнение течения беременности у женщин 1-ой и 2-ой групп не выявило достоверных различий по числу таких осложнений, как гестоз, угроза невынашивания, хроническая плацентарная недостаточность (ХПН) компенсированная и декомпенсированная, воспалительные заболевания матери во время беременности (табл.15).

Но в группе с инфицированными плацентами длительный безводный период устанавливали достоверно чаще, чем во 2-ой и 3-ей группах ($p < 0,02$). Все роды в 1-ой и 2-ой группах были преждевременными.

Течение беременности и родов в зависимости от инфицированности плацент (%).

Признаки	Группы			Достоверность различий		
	1	2	3	р		
	n = 24 ПН+ инф +	n = 9 ПН+ инф -	n = 25 ПН - инф -	1 и 2	1 и 3	2 и 3
Гестоз, токсикоз	14,2	11,1	24,0	0,4110	0,1890	0,2070
Угроза прерывания	50,0	33,3	16,0	0,1945	0,0073	0,1434
ХПН компенсированная	83,4	66,6	0	0,1495	0,0000	0,0000
ХПН декомпенсированная	25,0	11,1	0	0,1937	0,0052	0,0511
Воспалительные заболевания матери	70,8	44,4	28,0	0,0892	0,0021	0,1925
Срок гестации	24 - 34	25 - 34	38 - 40	-	-	-
Длительный безводный период	57,2	11,1	0	0,0121	0,0000	0,0511

В 3-ей группе пациенток (физиологическая беременность, отсутствие инфекционных агентов в плаценте) все роды закончились рождением здорового доношенного ребенка. Такие признаки осложненного развития беременности и родов как угроза невынашивания, ХПН, длительный безводный период у 1-ой группы женщин диагностировали достоверно чаще в сравнении с 3-ей группой.

Беременные женщины 1 – ой группы в 2,5 раза чаще, чем 3 – ей во время беременности болели урогенитальными инфекциями и ОРВИ ($p < 0,002$).

Женщины 1-ой группы перенесли обострение хронического пиелонефрита (1), вагинит (4), цервицит (2), уреаплазмоз (4),

кандидоз (1), ОРВИ (5). Женщины 2-ой группы перенесли обострение хронического пиелонефрита (2), вагинит(2). У пациенток 3-ей группы регистрировали обострение хронической рецидивирующей генитальной герпетической инфекции (1), уреaplазмоз (2), кольпит (2), тонзиллит (1), ОРВИ (1).

Морфологическое исследование инфицированных (1-ая группа) и неинфицированных (2-ая группа) плацент у беременных с ПН установило, что средняя масса инфицированных плацент составила 351 г., неинфицированных – 335 г., т.е. в обоих случаях фиксирован умеренный дефицит массы плаценты. Но в 14,3% случаев в инфицированных плацентах обнаружили избыток массы плаценты, воспалительный отек и гиперплазию. Средняя масса плаценты в 3 – ей группе при физиологически протекающей беременности (330 пациенток) составила 433г. (табл. 16)

В последах всех женщин 1 и 2-ой групп обнаружены морфологические признаки ПН. Диагноз плацентарной недостаточности ставили с учетом выраженности деструктивных и компенсаторно – приспособительных процессов. Компенсированную ХПН достоверно чаще определяли у женщин 2-ой группы с неинфицированными плацентами ($p < 0,02$). Субкомпенсированную ХПН диагностировали только в случаях инфицированных плацент. Декомпенсация (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, острое нарушение плацентарно-маточного кровообращения) произошла в инфицированных последах в 4,0 раза чаще, чем у женщин 2-ой группы с неинфицированными плацентами ($p < 0,008$). В группе с физиологически протекающей беременностью не было случаев острой декомпенсации плаценты.

Кроме того, морфологическое исследование выявило воспалительные изменения с поражением децидуальной оболочки, заражением полости амниона, тканей плаценты и сосудов во всех плацентах 1–ой группы женщин и в 66,6% плацент 2-ой группы ($p < 0,001$). Сравнение показало, что хориоамнионит, децидуит, виллузит достоверно чаще определяли в 1-ой группе по сравнению с группой с физиологически развивающейся беременностью.

Таблица 16

Морфологические изменения в плаценте

Признаки	Группы			Достоверность различий р		
	1	2	3	1 и 2	1 и 3	2 и 3
	n=24 ПН + инф +	n=9 ПН + инф -	n=330 физиолог беремен.			
Патология плаценты в целом	100,0	100,0	41,0	0,5000	0,0014	0,0311
Средняя масса плаценты, г	351	335	433	-	-	
ХПН компенсированная	37,5	83,4	13,0	0,0141	0,0005	0,0000
ХПН субкомпенсированная	20,8	0	0	0,0727	0,0000	0,5000
ХПН декомпенсированная	66,6	16,6	0	0,0077	0,0000	0,0000
Аномалии развития	54,2	33,3	9,0	0,1453	0,0000	0,0000
Воспалительные изменения в плаценте в том числе:	100,0	66,6	19,0	0,0011	0,0000	0,0002
плацентит;	37,5	33,3	6,0	0,3962	0,1777	0,0524
хориоамнионит;	29,2	16,6	10,0	0,2439	0,0024	0,2469
децидуит;	54,2	33,3	3,0	0,1453	0,0076	0,4233
веллузит	20,8	22,2	0	0,4753	0,0000	0,0000
Инволюционно- дистрофические изменения:	70,8	11,1	18,0	0,0021	0,0000	0,2943
незрелость;	33,3	0	0	0,0285	0,0000	0,5000
фибриноидные некрозы;	3,3	0	0	0,0001	0,0000	0,5000
обызвествление;	8,3	0	0	0,0001	0,0000	0,5000
дисциркуляторные расстройства с редукцией сосудистого русла	20,8	0	0	0,0727	0,0000	0,5000

Инволюционно-дистрофические изменения такие, как диссоциированное созревание ворсин, патологическое, хаотичное их расположение определяли наиболее часто в 1-ой группе. Незрелость, фибриноидные некрозы, обызвествление, инволюционно —

дистрофические изменения и дисциркуляторные расстройства с реакцией сосудистого русла выявляли только в 1-ой группе.

Аномалии развития (гипоплазия, нарушение имплантации и плацентации, неправильное строение долек, бобовидная форма, кисты, краевое прикрепление плаценты или пуповины, перетяжка – резкое сужение пуповины, ложные узлы пуповины) обнаруживали и в 1-ой и во 2-ой группах без достоверной разницы. Аномалии развития могут являться косвенным маркером внутриутробного инфицирования, но, кроме того, могут быть связаны с наследственными и другими повреждающими факторами. В инфицированных и неинфицированных плацентах женщин, беременность которых проходила с плацентарной недостаточностью, аномалии развития плаценты и пуповины диагностировали достоверно чаще ($p < 0,0001$), чем у женщин с физиологически развивающейся беременностью.

Сравнили исходы беременности и состояние новорожденных детей от матерей, беременность которых проходила с ПН в случаях инфицированности (1-ая группа) и неинфицированности плацент (2-ая группа). Все дети в обеих группах родились недоношенными. Средние показатели массы тела новорожденных в 1-ой и 2-ой группах были низкими (табл.17).

Оказалось, что очень низкая и экстремально – низкая масса тела при рождении установлены в 1-ой группе (62,5%) в 2,8 раз чаще, чем во 2-ой группе (22,2%, $p < 0,05$). Оценка состояния по шкале Апгар ниже 8 баллов дана новорожденным 1-ой группы в 71% случаев, 2 группы – в 44%. Новорожденные 1-ой и 2-ой групп имели различные по выраженности нарушения процессов адаптации в раннем неонатальном периоде. Синдром задержки развития плода в 5,1 раза чаще установили в 1-ой группе ($p < 0,02$). Эти данные отражают более высокую выраженность нарушений функции плаценты в случаях ее инфицирования.

Таблица 17

Исходы беременности и состояние новорожденных детей
в зависимости от инфицированности плаценты (%)

Признаки	Группы		Достоверность различий p
	1	2	
	n = 24 ПН + инф +	n = 9 ПН + инф -	1 и 2
Средняя масса	1384г.	1910г.	-
Масса > 2500 г	4,2	33,3	0,3574
Низкая масса (1500 – 2500 г)	33,3	44,5	0,2639
Очень низкая масса (1000 – 1500 г)	45,8	11,1	0,0396
Экстремально низкая масса (< 1000 г)	16,7	11,1	0,3366
Оценка по шкале Апгар <8 баллов	70,8	44,4	0,0805
Недоношенность	100,0	100,0	0,5000
СЗРП	57,1	11,1	0,0121
Пневмония, пневмопатия	45,8	33,3	0,2530
Гепатоспленомегалия	16,7	11,1	0,3363
Кардиопатия	16,7	0	0,0980
Некротический энтероколит	25,0	0	0,0537
Церебральная ишемия 1,2 степени	75,0	77,7	0,4295
Стигмы дисэмбриогенеза	4,2	11,1	0,0611
Кровоизлияния в желудочки мозга и паренхиму мозга	29,2	22,2	0,3449
Ретинопатия	4,2	0	0,0157
Генерализованные инфекции	25,0	0	0,0537
Выкидыш	16,7	11,1	0,3366
Перинатальная смерть	20,8	22,2	0,4753

Клинические проявления, которые могут быть оценены как признаки неонатальной инфекции – пневмония,

гепатоспленомегалия, некротический энтероколит, ретинопатия, генерализованные формы были диагностированы у 100 % детей 1-ой группы и 44 % детей 2-ой группы ($p < 0,0003$). Исходом беременности в 1-ой группе были спонтанные выкидыши и перинатальная смерть в 9 случаях из 24 (37,5%). Во 2-ой группе – в 3-х из 9 (33,3%).

В группе женщин с физиологически протекающей беременностью

(330 пациенток) родились доношенные дети, средняя масса тела 3509, средняя масса плацент 433г. Все дети родились в удовлетворительном состоянии, у части детей диагностировали признаки нарушенной адаптации(4), асептический везикулез(1), конъюгационную желтуху(1), синдром нейромышечной дистонии (2). Все дети были выписаны из роддома домой на 5-е сутки.

Таким образом, методом полимеразной цепной реакции определены возбудители перинатально – значимых инфекций, которые наиболее часто инфицируют плаценту. Инфицированность плацент женщин, беременность которых развивалась с плацентарной недостаточностью составляет 73,5 %. Наиболее часто в плаценте обнаруживаются – *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* (55,9% и 14,7% соответственно), попадающие в плаценту восходящим путем из генитального тракта женщины. Следующие по частоте выявления – герпес-вирусы семейств β - и γ - herpesvirinae (HHV-4, HHV-6, CMV), широко распространенные и способные пожизненно персистировать в В- лимфоцитах. Геном других инфекционных агентов (EVs, *S.trachomatis*, *S.pneumoniae*) определяли в единичных случаях

В плаценте женщин с физиологически развивающейся беременностью – в 22,5% случаев определяли только один возбудитель – *Ureaplasma urealyticum*.

В инфицированных плацентах достоверно чаще, чем в неинфицированных обнаруживаются воспалительные процессы с поражением децидуальной оболочки, полости амниона, тканей плаценты и сосудов ($p < 0,001$). Инволюционно – дистрофические изменения такие, как незрелость, фибриноидные некрозы,

обызвествление, дисциркуляторные расстройства с реакцией сосудистого русла выявляли только в инфицированных плацентах.

Инфицированность плацент приводит к увеличению частоты несвоевременного излития околоплодных вод, декомпенсации хронической плацентарной недостаточности, рождению недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела с проявлениями неонатальной инфекции

Применение метода ПЦР для выявления возбудителей ВУИ в плаценте может быть использовано для прогнозирования состояния новорожденного и раннего назначения адекватной терапии.

Верификация герпес-вирусных и других внутриутробных инфекций у маловесных детей

Одной из наиболее актуальных проблем акушерства и неонатологии является невынашивание беременности и рождение детей с низкой массой тела (менее 2500 г) в результате преждевременных родов или внутриутробной задержки роста плода. По данным ВОЗ доля таких детей среди новорожденных составляет от 5 до 16 %. В развитых западных странах преждевременное рождение детей регистрируется в 4–12 % случаев всех родов [1], а в России этот показатель достигает 20–25% [2]. Перинатальная смертность недоношенных детей в 6–10 раз выше, чем новорожденных с нормальной массой тела, а перинатальная заболеваемость составляет от 70 до 80%. В последующем у маловесных детей могут происходить: задержка умственного развития, неврологические и психические нарушения, плохая обучаемость. Все это диктует необходимость разработки особых подходов к ведению беременных из группы риска по невынашиванию беременности, а также к выхаживанию и лечению маловесных детей. В Российской Федерации в связи с переходом с 2012 г. на стандарты ВОЗ по определению живорождения (Приказ Минздравсоцразвития РФ №1687н от 27.11.2011) актуальность решения этих вопросов возросла. До этого времени к живорождённым детям в РФ относили новорождённых весом более 1000 г., проживших не менее одной недели, а по нормам ВОЗ к этой категории принадлежат дети весом от 500 г, рожденные после 22 недели беременности.

Одной из причин плацентарной недостаточности, невынашивания и рождения детей с малым весом являются внутриутробные инфекции [3, 4]. Вместе с тем, данные о прямом влиянии бактериальных и вирусных инфекций на рождение недоношенных детей весьма противоречивы. Это связано с трудностями лабораторного подтверждения диагноза внутриутробной инфекции у маловесных детей, далеко не всегда

однозначной и корректной трактовкой результатов проведенных исследований

Нами проведено выявление и других инфекций TORCH - комплекса у детей с низкой массой тела в первые дни жизни.

Были обследованы 45 недоношенных новорожденных с массой менее 2500 г, родившихся в период с ноября 2010г. по июнь 2011г., находившихся на лечении в отделениях Перинатального центра, а также – их матери, возраст которых варьировал от 15 до 42 лет. В число обследованных детей были включены:

- 27 новорожденных (60,0 %) с низкой массой тела от 1530 до 2400 г, появившиеся на свет при сроках гестации от 29 до 35 недель;
- 12 (26,7 %) – с очень низкой массой (1100–1480 г), родившиеся при сроках гестации 27–32 недели;
- 6 (13,3%) – с экстремально низкой (850–980 г) массой и гестационным возрастом 25–28 недель.

В качестве клинического материала для исследования в родах были взяты: образцы тканей плаценты, пуповинная кровь новорождённого и сыворотка крови матери, сгустки крови, мазки со слизистой глаз, полости рта, носоглотки, пробы мочи и ликвора.

Для выявления в клинических образцах генетического материала *Cytomegalovirus* (CMV), *Herpes simplex virus* (HSV) *Herpes human virus* 4 и 6 типа (HHV-4 и HHV-6), *Rubella virus*, *Enteroviruses*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum* и *Ureaplasma urealyticum* без уточнения вида (*Ureaplasma* spp), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes* применяли ПЦР, используя соответствующие наборы реагентов ООО «ИнтерЛабСервис» и ЗАО «Изоген» (Москва).

Кроме того, в образцах сывороток крови с помощью ИФА определяли серологические маркеры активных стадий герпетической, цитомегаловирусной и хламидийной инфекций, а в парных сыворотках выявляли нарастание титров антител, используя диагностические наборы «ВектоЦМВ-IgG»,

«ВектоЦМВ-IgG-авидность», «ВектоЦМВ-IgM», «ВектоЦМВ-IEA-антитела», «ВектоВПГ-1,2-IgG», «ВектоВПГ-IgM», «ХламиБест *C. trachomatis*-IgG», «ХламиБест *C. trachomatis*-IgM», «ХламиБест *C. trachomatis*-IgA» производства ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск).

При анализе данных материнского анамнеза основное внимание было уделено факторам риска реализации врожденной инфекции и развития плацентарной недостаточности, которые способствуют невынашиванию беременности. У 33,3 % беременных (15 из 45) женщин был высокий паритет беременностей и родов, 5 – были возрастными первородящими, одна – юная первородящая. К соматически здоровым были отнесены 12 женщин (26,7%). У остальных 33 (73,3 %) – в анамнезе отмечали различные хронические заболевания, этиология большей части которых могла быть связана с вирусными или бактериальными инфекциями. Так, пиелонефрит и инфекция мочевых путей с бактериурией были зарегистрированы у 37,8 % матерей, воспалительные гинекологические заболевания (вагинит, цервицит, аднексит) – у 33,3 %, хронические болезни ЛОР-органов – у 6,7 %, сердечнососудистые заболевания, в том числе гипертоническая болезнь – в 5,5 % случаев

В акушерском анамнезе у женщин, родивших маловесных детей, в 14 случаях были самопроизвольные выкидыши и/или замершая беременность, в двух – антенатальная гибель плода, в одном – мертворождение, в двух – смерть ребенка в младенческом возрасте. У каждой третьей женщины предыдущие беременности закончились преждевременными родами.

В период настоящей беременности, завершившейся рождением маловесных детей, у каждой пятой женщины была диагностирована анемия различной степени тяжести, у каждой десятой – эндокринопатии, кроме того каждая пятая женщина в течение беременности перенесла ОРВИ. Признаки плацентарной недостаточности были выявлены у 39 (86,7 %) беременных, гестоз – у 13 (28,9 %), в том числе тяжелый сочетанный (с протеинурией,

отеками и гипертонией) – в 6 случаях; преэклампсия – у двух женщин. В 46,7 % случаев беременность протекала с угрозой прерывания. Несвоевременное излитие околоплодных вод с длительным безводным периодом от 1,5 до 16 суток наблюдали у трети беременных. Это способствовало развитию восходящей инфекции бактериальной природы. При исследовании генитальных мазков у 8 женщин были выявлены возбудители инфекций, передающиеся половым путем: в 6 случаях уреа-микоплазменная инфекция, по одному – хламидийная инфекция и герпеса.

Таким образом, в группе матерей маловесных детей, превалировали женщины с отягощённым акушерским анамнезом, у которых беременность протекала с признаками плацентарной недостаточности, причиной которой могла быть внутриутробная инфекция.

При исследовании методом ПЦР у 20 из 32 (62,5%) женщин в образцах ткани плаценты были выявлены нуклеиновые кислоты возбудителей бактериальных и вирусных инфекций, которые определялись как индивидуально, так и в различных сочетаниях. Среди бактерий доминировали уреаплазмы, выявленные в 15 (46,8 %) пробах, *M. hominis* были обнаружены в 7 (21,9 %) случаях, *S. trachomatis* и *L. monocytogenes* – каждая в одном (3,1 %) случае. ДНК *S. agalactiae* и *S. pneumoniae* в исследуемых клинических пробах не определялись.

Генетический материал возбудителей вирусных инфекций был выявлен в 8 из 32 (25,0%) образцов плаценты, в том числе: РНК *Enteroviruses* – в одном случае (3,1 %), ДНК CMV – в двух (6,3 %), HHV-4 – в четырех (12,5 %), HHV-6 – в одном (3,1 %) случае.

В 100 % инфицированных плацент при морфологическом исследовании были обнаружены воспалительные изменения в виде плацентитов, хориодецидуитов, виллузитов, фуникулитов а в 46,4% диагностированы различные аномалии (неправильное прикрепление пуповины, нарушения имплантации и плацентации).

Пример 1. Роды произошли на 29 неделе беременности, с предварительным преждевременным излитием околоплодных вод и

безводным периодом в четверо суток. У родившегося с массой тела 1350 г ребенка диагностирована церебральная ишемия II степени гипоксического генеза. При морфологическом исследовании плаценты выявлены лейкоцитарный плацентит, хроническая плацентарная недостаточность с развитием острого нарушения плацентарного кровообращения (ретроплацентарные и межворсинчатые гематомы), инволютивные изменения. Анализ пробы плаценты методом ПЦР определил наличие в ней ДНК *S. trachomatis*, *Ureaplasma spp* и *HHV-4*.

Пример 2. Беременность завершилась на 26 неделе поздним спонтанным выкидышем. Плацента имела бобовидный вид с краевым прикреплением пуповины. При морфологическом исследовании плаценты выявлены гипоплазия, патологическая незрелость ворсин, хроническая плацентарная недостаточность, лейкоцитарный плацентит, хориоамнионит, виллузит, децидуит и фуникулит. В образцах плаценты обнаружена ДНК *Ureaplasma spp*.

Пример 3. Роды произошли на 33 неделе беременности, начались с преждевременного излития околоплодных вод. Ребенок родился с массой тела 1770 г. Состояние по шкале Апгар оценили в 6 баллов. Были выражены внутриутробная гипоксия, длительная желтуха, церебральная ишемия I ст., синдромы угнетения, вегетовисцеральных нарушений. Морфологическое исследование плаценты установило хроническую плацентарную недостаточность, лейкоцитарный амнионит, гипоплазию плаценты. В образцах плаценты выявлена ДНК *CMV*.

При клиническом обследовании у всех 45 новорожденных детей с низкой массой тела выявлены различные формы перинатального поражения ЦНС преимущественно смешанного (гипоксически-травматического) характера. При этом в 77,8% случаев отмечены признаки церебральной ишемии, у половины детей диагностированы внутрижелудочковые кровоизлияния, а у трех – менингоэнцефалит. Тяжелые дыхательные нарушения

наблюдались у всех 18 новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

В периоде новорожденности у 16 из 45 (35,6%) детей была диагностирована пневмония, у 6 (13,3 %) – гепатит и энтероколит, у 7 (15,6 %) – врожденные пороки развития

В результате исследования методом ПЦР различных клинических образцов от 45 детей, рожденных с низкой массой тела, генетический материал ряда возбудителей внутриутробных инфекций был выявлен в 12 (26,7%) случаях. При этом в пробах единственного новорожденного обнаружено сочетание ДНК CMV, HSV и *Ureaplasma spp*, а у 11 остальных детей – моноинфекции. В том числе герпесвирусы (CMV-3, HHV-4-1), уреоплазма – 5, пневмококк – 2).

Известно, что цитомегаловирус является наиболее распространенным из возбудителей внутриутробных инфекций. ДНК CMV была выявлена на 5-ый, 9-ый и 12-ый дни жизни в моче у 3-х новорожденных с низкой массой тела, у одного – в конъюнктиве глаза на 10-ый день жизни. Результаты определения IgM к CMV в сыворотке крови всех новорожденных в ранний неонатальный период были отрицательными. Таким образом, в первые дни жизни у 4 новорожденных с низкой массой тела из 45 обследованных выявлена ДНК CMV (8,9%). По данным литературы инфицированность новорожденных цитомегаловирусом составляет 1% [К. Фризе и В. Кахель, 2003]. В наших исследованиях у новорожденных от преждевременных родов этот показатель в 9 раз выше. Невынашивание беременности может быть связано в этих случаях и с акушерскими проблемами. Эти дети представляют группу риска реализации внутриутробной ЦМВИ, наблюдение позволит окончательно сформулировать диагноз.

В одном случае по результатам лабораторного исследования матери и ребенка и клиническим данным установлен диагноз: цитомегаловирусная инфекция.

Пример 4. Возраст матери 38 лет, беременность и роды вторые. В течение второй половины беременности развился

гестоз, на 36 неделе – угроза невынашивания. Во время беременности в сыворотке крови матери выявлены IgM к CMV. Роды бихориальной двойни срочные на 39 неделе. У второго новорожденного установлены конъюгационная гипербилирубинемия, гепатит, перинатальная энцефалопатия гипоксически-ишемического генеза, синдром внутричерепной гипертензии, двигательных нарушений, постгипоксическая кардиопатия, постнатальная гипотрофия. В моче ребенка и в грудном молоке матери выявлена ДНК CMV. После родов в сыворотке крови матери определяли IgM к предраннему и к структурным белкам CMV. У новорожденного на основании клинической картины и результатов лабораторных исследований диагностирована легкая форма цитомегаловирусной инфекции. При обследовании другого ребенка из двойни патологических симптомов и маркеров ВУИ не выявлено.

ДНК *S. pneumoniae* была выявлена в образцах крови двух новорожденных, но в пробах ликвора отсутствовала. Поскольку у обоих детей была диагностирована генерализованная инфекция и пневмония, то, вполне вероятно, что этиологическим фактором данного заболевания является стрептококк этого вида.

Пример 4. Возраст матери 35 лет, шестая беременность, третьи роды. В анамнезе: на шестой неделе первой беременности был спонтанный выкидыш, две другие прерваны медицинским абортom, еще две завершились нормальными срочными родами. Последняя беременность протекала с угрозой прерывания на 13-й и 21-й неделях гестации. Во второй половине беременности отмечены гестоз тяжелой степени, хроническая плацентарная недостаточность и преэклампсия. Роды на 33 неделе беременности. Ребенок недоношенный с признаками хронической внутриутробной гипоксии и асфиксии тяжелой степени. У новорожденного диагностированы синдром дыхательных расстройств, пневмония, сепсис, отечный синдром, геморрагический синдром, церебральная ишемия, задержка внутриутробного развития. При обследовании на 28-й день жизни

в крови ребенка выявлена ДНК S. pneumoniae. Ребенок умер в 1,5 мес. В результате исследования методом ПЦР аутопсийного материала ДНК S. pneumoniae выявлена в тканях головного мозга, трахеи, почек, печени, надпочечников, селезенки.

В мазках конъюнктивы глаз 5 новорождённых была обнаружена ДНК *Ureaplasma* spp. Участие уреаплазм и микоплазм в развитии патологии плода и новорожденного до настоящего времени ставится под сомнение, поскольку эти условно-патогенные микроорганизмы широко распространены, их обнаруживают при исследовании генитальных мазков у 40–70 % женщин репродуктивного возраста. Поэтому многие считают их частью нормальной микрофлоры влагалища. Приведенный ниже пример может служить иллюстрацией патогенетического процесса в плаценте с участием уреаплазм.

*Пример 5. Женщина 30 лет, с 7-й беременностью и третьими родами. Ребенок, родившейся при первой беременности умер в 6 мес., вторая – завершилась преждевременными родами на 36-ой неделе гестации. в последующем было сделано 4 медицинских аборта. До последней беременности, протекавшей с угрозой невынашивания на 12-й и 23-й неделе, женщина лечилась от пиелонефрита. Несвоевременное излитие околоплодных вод и безводный период в 5 суток привели к преждевременным родам на 33–34 неделе гестации. При исследовании плаценты выявлены продуктивно-некротический децидуит, хроническая плацентарная недостаточность и наличие ДНК *Ureaplasma* spp. Этот генетический материал также был обнаружен в мазке конъюнктивы глаза ребенка на 7 день жизни. Ребенок родился с массой тела 1750 г., с явлениями церебральной ишемии гипоксического генеза, синдромом угнетения и вегетовисцеральных дисфункций, метаболической кардиопатией, синдромом задержки развития плода I степени. Заражение плаценты могло произойти антенатально восходящим путем, а заражение новорожденного интранатально при прохождении родовых путей, инфицированных уреаплазмами .*

Результат исследования плацент на ДНК/РНК таких инфекционных агентов, как *HHV-6*, *Rubella*, *L. monocytogenes*, *S. agalactiae* и *S. pyogenes* оказался отрицательным

При серологическом исследовании образцов сывороток крови женщин, родивших маловесных детей, IgG к HSV и CMV были выявлены в 93,3% и 100% случаев соответственно, при этом их высокие титры были определены у 76,7% и 73,3% обследованных соответственно. Антитела к этим герпес-вирусам могут циркулировать в крови людей в высокой концентрации, как при активной стадии инфекции, так и при персистенции возбудителя у пациентов с нормальным иммунным статусом. Антитела у этих пациентов обнаруживаются пожизненно вследствие постоянного антигенного стимулирования организма человека периодически активизирующимися герпес – вирусами.

При исследовании образцов сывороток крови женщин и их маловесных детей IgM и IgA к *C. trachomatis*, являющихся показателями активных стадий хламидийной инфекции обнаружено не было. Антихламидийные IgG были определены в 10 парах мать-ребенок, причем ни в одной из пар не обнаружено нарастания титров антител в пуповинной крови по сравнению материнской кровью.

Таким образом, маркёры перинатально – значимых инфекций обнаружили в плаценте при рождении маловесных детей в 62,5% случаев, а при исследовании клинического материала от новорожденного – в 26,7%.

В плаценте наиболее часто определяли *U. parvum + urealyticum* (46,9%), *M. hominis* (21,9%), герпес-инфекции – 21,9%. Энтеровирусы, листерии, хламидии выявляли редко – по 3,1%.

В клиническом материале от новорождённых чаще всего выявляли *U. parvum + urealyticum* – 11,1% и CMV – 8,9%. Инфицированность цитомегаловирусом новорожденных с малым весом в 9 раз превышает аналогичный показатель всех новорожденных (сравнение с данными литературы).

Для верификации диагноза при подозрении на внутриутробные инфекции у новорожденных, в частности у маловесных детей, необходимо проводить:

- выявление ДНК/ РНК возбудителей перинатально-значимых инфекций в крови, ликворе, моче, мазке из ротоглотки и других образцах клинического материала в первые дни жизни;
- детекцию ДНК/РНК возбудителей перинатально-значимых инфекций в образцах плаценты и пробах органов при летальных исходах;
- выявление серологических маркеров, указывающих на активную стадию инфекции – анти- CMV и анти- HSV IgM к предранним и структурным белкам, низкоавидных IgG, анти-хламидийных IgA;
- морфологическое и цитологическое исследование плаценты и органов при летальных исходах.

Для повышения эффективности диагностики внутриутробных инфекций у новорожденного необходимо исследовать методом ПЦР максимально возможное число проб различных биологических сред организма в первые дни жизни ребенка.

Высота титров, установленная в одной сыворотке, не показательна для выявления активной репликации вируса, зависит не столько от концентрации возбудителя, сколько от иммунного статуса человека и свойств диагностической системы. Высота титров антигерпетических и антицитомегаловирусных антител в сыворотках крови матери и новорожденного не имеет диагностического значения. При исследовании парных сывороток крови «мать–дитя» практически не выявляются такие маркеры репликации вируса как сероконверсия или 4-х кратный прирост титров антител.

Литература

1. Айламазян Э.К., Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г. и соавт. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение: учебное пособие. – СПб.: 2000. – 32 с.
2. Барашнёв Ю.И., Розанов А.В., Волобуев А. И. и соавт. Структурные поражения головного мозга у новорожденных с врождённой инфекцией // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2006. – №2. – С.10-13.
3. Баринский И.Ф., Шубладзе А.К., Каспаров А.А., Гребенюк В.Н. Герпес. Этиология, диагностика, лечение. – М.: Медицина, 1986. – 269 с.
4. Владимирова Н.Ю., Чижова Г.В. Избранные вопросы перинатальных инфекций: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика: учебное пособие по акушерству и гинекологии для слушателей системы послевузовской подготовки специалистов. – Хабаровск: – 2004. – 114 с.
5. Воробьёв А.А. Введение в микробиологию и иммунологию. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учебник. – М.: «Мед. инф. агентство», 2004. – 691 с.
6. Гриноу А., Осборн Дж., Сазерленд Ш. Врождённые, перинатальные и неонатальные инфекции. – М.: Медицина, 2000. – 288 с.
7. Каражас Н.В., Малышев Н.А., Рыбалкина Т.Н. и соавт. Герпесвирусная инфекция: методические рекомендации. – М.: 2007. – 120 с.
8. Кицак В.Я. Вирусные инфекции беременных: патология плода и новорожденных: информационно-методическое пособие. – Кольцово, 2004. – 70 с.
9. Кицак В.Я. Вирусные инфекции беременных: патология плода и новорожденных: информационно-методическое пособие. – Кольцово, 2005. – 84 с.
10. Коломиец А.Г. Вирус простого герпеса и его роль в патологии человека. – Минск, 1986. – 262 с.

11. Кудашов Н.И., Озерова О.Е., Львов Н.Д. и соавт. Тяжелые формы герпетической инфекции у новорожденных // Педиатрия. – 1992. – №1. – С.38-43.
12. Кудрявцева Л.В., Мисюрина О.Ю., Генерозов Э.В. и др. Клиника, диагностика лечение хламидийной инфекции: пособие для врачей. – М., 2001. – 61 с.
13. Кузьмин В.Н., Адамян Л.В. Вирусные инфекции и беременность. – М.: Дипак, 2005. – 176 с.
14. Кулаков В.И., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л. Плацентарная недостаточность и инфекция. – М.: Медицина, 2004. – 494 с.
15. Лидский П.В., Агол В.И. Как полиовирус изменяет клетку // Вопросы вирусологии. – 2006. – №1. – С.4-11.
16. Макарова О.В., Алешкина В.А., Савченко Т.Н. Инфекции в акушерстве и гинекологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 462 с.
17. Макацария А.Д., Долгушина Н.В. Герпетическая инфекция, антифосфолипидный синдром и синдром потери плода. – М.: Триада-Х, 2002. – 80 с.
18. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Генитальный герпес и беременность // Неизвестная эпидемия: герпес. – Смоленск: Фармаграфикс, 1997. – С. 84–92.
19. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Цитомегаловирусная инфекция // Педиатрия. – 2009. – № 1. – С.7-10.
20. Нисевич Л.Л., Адиева А.А., Меджидова Д.Б. и соавт. Прекоцепционная подготовка женщин к беременности и её влияние на состояние здоровья плода и ребёнка // Педиатрическая фармакология. – 2008. – № 6. – С. 45-51.
21. Орехов К.В. Внутриутробные инфекции и патология новорожденных. – Ставрополь: Изд.СтГМА, 2006. – 307 с.
22. Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л. Алгоритм обследования беременных с высоким инфекционным риском // Рус. мед. журн. – 2001. – № 6. – С.215-217.

23. Островская О.В. Внутриутробные инфекции, клиничко-морфологическая оценка современной специфической диагностики: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Хабаровск, 2009. – 44 с.
24. Островская О.В., Ивахнишина Н.М., Власова М.А. и соавт. Способ выявления возбудителей внутриутробных инфекций в аутопсийном материале от погибших плодов и новорожденных: методические рекомендации. – Хабаровск, 2012. – 23 с.
25. Островская О.В., Супрун С.В., Власова М.А. и соавт. Значение антенатального скрининга беременных женщин на наличие маркеров активизации герпес-инфекций и хламидиоза // Дальневосточный мед. журн. – 2013. – № 3. – С.43-46.
26. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. – 94 с.
27. Семенова Т.Б. Генитальный герпес у женщин // Рус. мед. журн. – 2001. – № 6. – С.237-242.
28. Сенчук А.Я., Дубоссарская З.М., Голяновский О.В. и соавт. Перинатальные инфекции: практич. пособие. – М.: МИА, 2005. – 318 с.
29. Сидельникова В.М., Ходжиева З.С., Агаджанова А.А. и соавт. Актуальные проблемы невынашивания беременности. – М.: Медицина, 2001. – 167 с.
30. Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И. Иммуитет и генитальный герпес. – Н.Новгород-Москва: НГМА, 1997. – 221 с.
31. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции (вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клиничко-морфологических сопоставлений): руководство для врачей. – СПб: Сотис, 2002. – 352 с.
32. Шахгильдян В.И. Цитомегаловирусная инфекция // Нов. мед. журнал. – 1997. – № 2. – С.2-6.
33. Фризе К., Кахель В. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных: пер. с нем. – М.: Медицина. – 2003. – 424 с.

34. Barkai G., Barzilai A., Mendelson E. et al. New born screening for congenital cytomegalovirus using real – time polymerase chain reaction in umbilical cord blood // *Isr. Med. Assoc J.* – 2013. – №15 (6). – P. 279-83.
35. Barkai G., Ari-Even Roth D., Barzilai A. et al. Universal neonatal cytomegalovirus screening using saliva – Report of clinical experience // *J. Clin.Virol.* – 2014. – № 9. – P. 174-175.
36. Baud D., Regan L., Greub G. // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 21. – P. 70–76.
37. Bevot A, Hamprecht K, Krageloh-Mann I, Brosch S, Goelz R, Vollmer B. Long-term outcome in preterm children with human Cytomegalovirus infection transmitted via breast mil // *Acta Paediatrica.* – 2012. – Vol.101(4). – P. 167-172.
38. Bristow B.N., O'Keefe K.A., Shafir S.C., Sorvillo F.J. Congenital cytomegalovirus mortality in The United States, 1990-2006 // *PLoS Neglected Tropical Diseases.* – 2011. – № 5(4). – P. 140.
39. Britt W.J. Cell surface expression of human cytomegalovirus – recombinant vaccine virus – infected cells in analysis of the human neutralising antibody response // *J. Virol.* – 1990. – Vol. 64. – P.1079-1085.
40. Brown Z.A., Selke S., Zeh J. et al. The acquisition of HSV during pregnancy. // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 337. – P. 509-515.
41. Chen M. Y., Fairley C. K., De Guingand D. et al. // *Sex. Transm. Infect.* – 2009. – V. 85., №. 1. – P. 31-35.
42. Cherpes T.L., Matthews D.B., Maryak S.A. Neonatal herpes simplex virus nfection // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol.55 (4). – P. 938-944.
43. Enders G., Miller E., Cradock-Watson J. et al. Consequences of varicella nd herpes zoster in pregnancy: Prospective study of 1939 cases // *Lancet.* – 1994. – Vol. 343. – P. 1547-1550.
44. Gessler P., Bischoff G.A., Wiegand D., Essers B., Bossart W. Cytomegalovirus-associated necrotizing enterocolitis in a preterm twin after breastfeeding // *Journal of . Perinatology.* – 2004. – Vol.24 (2). – P.124-126.

45. Creasy R.K. Preventing preterm birth // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – P. 325-327.
46. Hamprecht K., Witzel S., Maschmann J., Speer C.P., Jahn G. Transmission of cytomegalovirus through breast milk in term and preterm infants: the role of cell free milk whey and cells // *Advances in Experimental Medicine and Biology.* – 2000. – Vol. 478. – P. 231-239.
47. Nijman J., de Vries L.S., Koopman-Esseboom C., Uiterwaal CSPM, van Loon A.M., Verboon-Maciolek M.A. Postnatally acquired Cytomegalovirus infection in preterm infants: a prospective study on risk factors and cranial ultrasound findings // *Archives of Disease in Childhood.* – 2012. – Vol. 97 (4). – P. 259-263.
48. Lanari M., Capretti M.G., Lazzarotto T., et al. Neuroimaging in CMV congenital infected neonates: how and when // *Early Human Development.* – 2012. – Vol. 88 (supplement 2). – P.3-5.
49. Kenneson A., Cannon M.J. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection // *Reviews in Medical Virology.* – 2007. – Vol. 17 (4). – P.253-276.
50. Kovacs L., Nagy E., Berik I. et al. // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 1998. – V. 62. – P. 47-54.
51. Lanzieri T.M., Dollard S.C., Josephson C.D., Schmid D.S., Bialek S.R. Breast milk-acquired Cytomegalovirus infection and disease in VLBW and premature infants // *Pediatrics.* – 2013. – Vol. 131(6). – P. 1937- 1945.
52. Miller J.M., Marshall R., Vurdien J. Epidemiology, outcome and control of varicella – zoster infection. // *Rev. Med. Microbiol.* – 1993. – № 4. – P.222-230.
53. Miller J. M., Martin D. H. // *Drugs.* – 2000. – V. 60, № 3. – P. 597-605.
54. Mullick S., Watson-Jones D., Beksinska M. et al. // *Sex. Trans. Infect.* – 2005. – V. 81. – P. 294-302.
55. Obara Y. Distribution of herpes simplex virus type 1 and 2 genomes in the human spinal ganglia // *Hokkaido Igaku Zasshi.* – 1994. – Vol.69. – P.1132-1139.

56. Reynold D.W., Stagno S., Hosty T.S. et al. Maternal cytomegalovirus excretion and perinatal infection // *N. Engl. J. Med.* – 1980. – Vol. 289. – P. 1-5.
57. Prober C.G., Corey L., Brown Z.A. The management of pregnancies complicated by genital infections with herpes simplex virus // *Clin. Infect. Dis.* – 1992. – Vol. 15. – P. 1031-1038.
58. Swanson E.C., Schleiss M.R. Congenital cytomegalovirus infection: new prospects for prevention and therapy // *Pediatric Clinics of North America.* – 2013. – Vol. 60(2) – P.335-349.
59. Wang C., Zhang X., Bialek S., Cannon M.J. Attribution of congenital cytomegalovirus infection primary versus non-primary maternal infection // *Clinical Infectious Diseases.* – 2011. – Vol. 52(2). – P. 1-13.
60. Vollmer B., Seibold-Weiger K., Schmitz-Salue C. et al. Postnatally acquired Cytomegalovirus infection via breast milk: effects on hearing and development in preterm infants // *Pediatric Infectious Disease J.* – 2004. – Vol. 23(4). – P. 322-327.
61. Wald A., Zeh J., Selke S. et al. Reactivation of HSV type 2 infection in asymptomatic seropositive persons // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol.342. – P.844-850.
62. Whitley R.J. Neonatal Herpes simplex virus infections // *J. Med. Virol. Suppl.* – 1993. – Vol.1. – P.13-21.
63. Yamamoto A.Y., Mussi-Pinhata M.M., Boppana S.B. et al. Human cytomegalovirus reinfection is associated with intrauterine transmission in a highly cytomegalovirus-immune maternal population // *American J. of Obstetrics and Gynecology.* – 2010. – Vol. 202 (3). – P.297-298.

Авторы выражают глубокую благодарность за советы и консультации при выполнении работы директору ФГБУ ДНЦ ФПД СО РАМН – НИИ охраны материнства и детства член-корр. РАМН, д.м.н., профессору В.К. Козлову, д.м.н., в.н.с. НИИ охраны материнства и детства С.В. Супрун, а также сотрудникам КГБУЗ «Перинатальный центр» МЗ Хабаровского края д.м.н, профессору Н.Ю. Владимировой, Н.Н. Чешевой, к.м.н. С.Г. Дудукалову, В.П. Каргину, Т.Э. Ремизовой, О.В. Кожарской за сотрудничество и помощь в проведении исследований.

Заказ № 712. Тираж 200 экз.
Отпечатано ООО «Издательский дом «Арно»
г. Хабаровск, ул. Волочаевская, 181б, оф. 406
тел.: (4212) 566-921, 20-80-86
e-mail: arno_design@mail.ru • www.arno-publish.ru