



Министерство здравоохранения Российской Федерации
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И. И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России)

Кафедра акушерства и гинекологии им. С. Н. Давыдова

**С. В. Ришук, Е. И. Кахиани, Т. А. Дудниченко,
Г. Х. Толибова, А. А. Олина, Б. В. Сигуа, Е. А. Захаров,
Д. Х. Каландарова, Д. С. Серегина, Д. Г. Дадаева**

ВНУТРИУТРОБНЫЕ ИНФЕКЦИИ В АКУШЕРСТВЕ: ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ

Учебно-методическое пособие

**Санкт-Петербург
2024**

УДК 618.2-06
ББК 53.4-57.1
Р49

Рищук, С. В.

Внутриутробные инфекции в акушерстве: частные вопросы : учебно-методическое пособие / С. В. Рищук, Е. И. Кахиани, Т. А. Дудниченко, Г. Х. Толибова, А. А. Олина, Б. В. Сигуа, Е. А. Захаров, Д. Х. Каландарова, Д. С. Серегина, Д. Г. Дадаева. — СПб. : Изд-во ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, 2024. — 148 с.

Авторы:

Рищук Сергей Владимирович — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России;

Кахиани Екатерина Инвериевна — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России;

Дудниченко Татьяна Александровна — канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России;

Толибова Гулрухсор Хайбуллоевна — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. С. Н. Давыдова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России;

Олина Анна Александровна — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по развитию ФГБНУ НИИ АГиР им. Д.О. Отта;

Сигуа Бадри Валериевич — д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской хирургии с курсом эндоскопии им. И.И. Грекова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России;

Захаров Евгений Алексеевич — канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской хирургии с курсом эндоскопии им. И.И. Грекова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России;

Каландарова Диёра Хамроевна — канд. мед. наук, врач-хирург хирургического отделения ФГБУЗ «СПб Клиническая больница Российской академии наук», ассистент кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;

Серегина Дарья Сергеевна — канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог отделения патологии беременности СПб ГБУЗ «Городской перинатальный центр № 1»;

Дадаева Джамиля Гамбулатовна — канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог родильного отделения ФГБНУ НИИ АГиР им. Д.О. Отта.

Рецензент:

д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, главный врач СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева» *Зайнулина М.С.*

В учебно-методическом пособии изложены современные данные об этиологии, патогенезе и клинических проявлениях основных внутриутробных инфекций. Представлены диагностические и лечебные подходы внутриутробных инфекций у беременных и новорожденных. Обоснованы методы профилактики, направленные на минимизацию инфекционных осложнений у матери и плода.

Учебно-методическое пособие предназначено для студентов медицинских вузов, обучающихся по дисциплине «Акушерство и гинекология».

УДК 618.2-06
ББК 53.4-57.1

Рекомендовано
Методическим советом
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России
в качестве учебно-методического пособия,
протокол № 5 от 17 октября 2024 г.

© ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 2024

СОДЕРЖАНИЕ

Условные сокращения.....	4
ВВЕДЕНИЕ	7
1. ЭНДОГЕННАЯ УРОГЕНИТАЛЬНАЯ (ПОЛОВАЯ) ИНФЕКЦИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ	9
1.1. Урогенитальный анаэробноз	9
1.2. Урогенитальный (вульвовагинальный) кандидоз.....	15
1.3. Урогенитальный аэробноз	19
1.4. Урогенитальный микоплазмоз (урогенитальная микоплазменная инфекция).....	24
2. ЭКЗОГЕННЫЕ СЕКСУАЛЬНО-ТРАНСМИССИВНЫЕ ИНФЕКЦИИ (КЛАССИЧЕСКИЕ ВЕНЕРИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ) И БЕРЕМЕННОСТЬ	34
2.1. Сифилис и беременность	34
2.2. Гонококковая инфекция и беременность	41
3. ЭКЗОГЕННЫЕ СЕКСУАЛЬНО-ТРАНСМИССИВНЫЕ ИНФЕКЦИИ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ И БЕРЕМЕННОСТЬ	46
3.1. Хламидийная инфекция и беременность	46
3.2. Урогенитальный трихомоноз и беременность	51
3.3. Генитальная герпесвирусная инфекция и беременность.....	54
4. ЭКЗОГЕННЫЕ ИНФЕКЦИИ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ НЕПОЛОВЫХ ОРГАНОВ И БЕРЕМЕННОСТЬ	61
4.1. Краснуха и беременность	61
4.2. Цитомегаловирусная инфекция и беременность	68
4.3. Инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита человека (гемоконтактная инфекция), и беременность.....	80
4.4. Вирусные гепатиты и беременность.....	89
Гепатит А.....	96
Гепатит Е.....	98
Гепатит В.....	99
Гепатит D	101
Гепатит С.....	101
4.5. Парвовирусная инфекция В19V и беременность.....	103
4.6. Туберкулез и беременность.....	113
4.7. Токсоплазмоз и беременность.....	115
4.8. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и беременность.....	121
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	137
ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ	138
ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ	142
СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ	143
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА	146

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

AB	— аэробный вагинит
АГ	— антиген
АДВ	— анаэробный дисбактериоз влагалища
Анти-НВs	— антитела к НВs-антигену вируса гепатита В
Анти-НВе	— антитела к НВе-антигену вируса гепатита В
Анти-НВс IgG	— антитела класса G к вирусу гепатита С
АПФ2	— ангиотензинпревращающий фермент II типа
АРТ	— антиретровирусная терапия
АЧТВ	— активированное частичное тромбопластиновое время
АэДВ	— аэробный дисбактериоз влагалища
БАЛЖ	— бронхоальвеолярный лаваж
БВ	— бактериальный вагиноз
БТШ	— белки теплового шока
ВВИГ	— внутривенный иммуноглобулин
ВДП	— верхние дыхательные пути
ВЗОМТ	— воспалительные заболевания органов малого таза
ВК	— вирус краснухи
ВПГ	— вирус простого герпеса
ВУИ	— внутриутробные инфекции
ГГТ (ГГТП)	— гамма-глутамилтрансфераза (гамма-глутамилтранспептидаза)
Г-КСФ	— гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГКС	— глюкокортикостероиды
ГЛГ	— гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
ГМ-КСФ	— гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ДВС	— диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДН	— дыхательная недостаточность
ДНК-НВV	— ДНК вируса гепатита В
ИЛ	— интерлейкин
ИМ	— инфекционный мононуклеоз
ИППП	— инфекции, передающиеся половым путем
ИФА	— иммуноферментный анализ
ИФН-гамма	— интерферон-гамма
КОЕ	— колониеобразующая единица
КС	— кесарево сечение
КТ	— компьютерная томография
ЛАП	— лимфаденопатия
ЛПС	— липополисахарид
МАНК	— методы амплификации нуклеиновых кислот
МВВ1 α	— макрофагальный воспалительный белок 1 α
ММР-9	— матриксная металлопротеиназа 9
МНО	— международное нормализованное отношение
МО	— медицинская организация
МСМ	— мужчины, практикующие секс с мужчинами

МХБ1	— моноцитарный хемоаттрактантный белок 1
НМГ	— низкомолекулярные гепарины
НПВС	— нестероидные противовоспалительные препараты
НТТ	— нетрепонемный тест
ОДН	— острая дыхательная недостаточность
ОКИ	— острые кишечные инфекции
ОП	— оптическая плотность
ОПЭ	— острая печеночная энцефалопатия
ОРДС	— острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ	— отделение реанимации и интенсивной терапии
ПАВ	— поверхностно-активные вещества
ПВИ	— парвовирусная инфекция
ППМР	— профилактика передачи от матери ребенку
ПТИ	— протромбиновый индекс
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
РБТЛ	— реакции бластной трансформации лимфоцитов
РДС	— респираторный дистресс-синдром
РДСН	— респираторный дистресс-синдром новорожденных
РИБТ (РИТ)	— реакция иммобилизации (бледных) трепонем
РИФ	— реакция иммунофлуоресценции
РМП	— реакция микропреципитации
РНК НСV	— РНК вируса гепатита С
РОАГ	— Российское общество акушеров-гинекологов
РОДVK	— Российское общество дерматовенерологов и косметологов
РПГА	— реакция пассивной гемагглютинации
РПР	— экспресс-тест на реакины плазмы
РС	— респираторно-синцитиальный
РТ	— ретикулярное тельце
РТ-ПЦР	— полимеразная цепная реакция в реальном времени
САМ	— синдром активации макрофагов
САНАМ	— Российская ассоциация по профилактике инфекций, передаваемых половым путем
СВК	— синдром врожденной краснухи
СГВ	— стрептококк <i>Streptococcus agalactiae</i> из группы В
СИЗ	— средства индивидуальной защиты
СМЖ	— спинномозговая жидкость
СПОН	— синдром полиорганной недостаточности
СРБ	— С-реактивный белок
ТАНК	— тесты амплификации нуклеиновых кислот
ТМА	— тромботическая микроангиопатия
ТОРС	— тяжелый острый респираторный синдром
ТСП2	— клеточная трансмембранная сериновая протеаза типа 2
ТЭЛА	— тромбоэмболия легочной артерии
УГAn	— урогенитальный анаэробиз
УГАэ	— урогенитальный аэробиз
УГК	— урогенитальный кандидоз
ФНО α	— фактор некроза опухоли альфа
ХИ	— хламидийная инфекция
ЦМВ	— цитомегаловирус
ЦМВИ	— цитомегаловирусная инфекция
ЦПД	— цитопатическое действие
ЦСЖ	— цереброспинальная жидкость
ЦТД	— цитотоксическое действие
ЧДД	— частота дыхательных движений
ЩФ	— щелочная фосфатаза
ЭКМО	— экстракорпоральная мембранная оксигенация

ЭТ	— эндотоксин
CD4	— Т-лимфоциты с рецептором CD4 ⁺
CDC	— Centers for Disease Control and Prevention; Центр по контролю и профилактике заболеваний США
IL	— Interleukin
IFN- γ	— Interferon-gamma
HAART	— Highly Active Antiretroviral Therapy; высокоактивная ретровирусная терапия
HBcAg	— антиген ядра вируса гепатита В
HBеAg	— белковое вещество ядра вируса гепатита В
HBsAg	— вещество, которое располагается на поверхности вирусной клетки (австралийский антиген)
qSOFA	— quick Sepsis Related Organ Failure Assessment; упрощенная шкала SOFA для быстрой оценки на догоспитальном этапе сепсиса
LAMPs	— Lysosome-associated membrane glycoproteins; мембранный гликопротеин, ассоциированный с лизосомой
MERS-CoV	— Middle East respiratory syndrome coronavirus; коронавирус ближневосточного респираторного синдрома
NASBA	— Nucleic Acid Sequence-Based Amplification
NS1	— неструктурный белок парвовируса В19
PVB19	— парвовирус В19
RECOVERY	— широкомасштабное британское национальное клиническое испытание потенциальных методов лечения пациентов, госпитализированных с тяжелой формой COVID-19
RPR	— rapid plasma reagin
Real-time PCR	— real-time polymerase chain reaction
SARS	— Severe acute respiratory syndrome
SENV	— безоболочечная частица, содержащая кольцевую одноцепочечную ДНК. По физико-химическим и структурным характеристикам SEN-вирус (SENV) отнесен к семейству <i>Circoviridae</i> (как и TTV)
TNF	— tumor necrosis factor
TTV	— transfusion transmitted virus; вирус, передающийся при трансфузии крови
VOI	— variant of interest
VOC	— variant of concern
VP1 и VP2	— капсидные протеины парвовируса В19

ВВЕДЕНИЕ

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

Значимость проблемы ВУИ обусловлена также огромным спектром патогенов и высокой частотой инфицирования населения, возможностью длительной персистенции возбудителей в организме. ВУИ протекают с поражением жизненно важных органов и нередко являются причиной всего спектра антенатальной патологии: мертворождений, невынашивания беременности, преждевременных родов, хронической гипоксии, задержки внутриутробного развития, врожденных пороков; оказывают влияние на дальнейшее развитие детей после родов, приводя к глубокой инвалидности, обусловленной врожденными пороками развития и хроническими заболеваниями, перинатальной и младенческой смертности.

Важность проблемы ВУИ обусловлена не только существенными пери- и постнатальными потерями, но и тем, что у детей, перенесших тяжелые формы врожденной инфекции, очень часто развиваются серьезные нарушения здоровья — отдаленные последствия в виде психоневрологических, нейросенсорных и соматических нарушений, нередко приводящие к снижению качества жизни в целом, наиболее неблагоприятными из которых являются грубая задержка нервно-психического развития, детский церебральный паралич, эпилепсия.

Особенностью ВУИ в современных условиях является ее полиэтиологичность (когда имеет место весь спектр возбудителей, высокая частота микробных и вирусных ассоциаций); многофакторность воздействия инфекционного агента на беременность и плод; отсутствие корреляций между тяжестью инфекционно-воспалительных заболеваний матери и степенью поражения плода.

Актуальность проблемы внутриутробной инфекции (ВУИ) определяется:

- 1) распространенностью и тяжестью воспалительных процессов;
- 2) высоким уровнем инфицирования беременных, рожениц и родильниц;
- 3) опасностью нарушения развития плода и рождения больного ребенка, во многом определяющим уровень младенческой смертности (в том числе внезапной). Наличие инфекции у матери является фактором риска ВУИ плода, но не всегда сопровождается возникновением у него инфекционного процесса.

В данном учебно-методическом пособии рассмотрена основная инфекционная патология, имеющая значение в акушерской практике.

Настоящее издание представляет собой учебно-методическое пособие для дисциплины «Акушерство и гинекология» в рамках реализации образовательной программы высшего образования по специальности 31.05.02 «Педиатрия» и подготовлено в соответствии с требованиями Федерального государственного образовательного стандарта высшего образования — специалитета по специальности 31.05.02 «Педиатрия», утвержденного приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 12 августа 2020 г. № 965 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования — специалитет по специальности 31.05.02 «Педиатрия»».

Изучение учебно-методического издания в рамках дисциплины «Акушерство и гинекология» направлено на формирование общепрофессиональных компетенций:

ОПК-4. Способность применять медицинские изделия, предусмотренные порядком оказания медицинской помощи, а также проводить обследования пациента с целью установления диагноза.

ИД-2 ОПК-4.2. Применение методов диагностики, в том числе с применением инструментальных методов, при проведении обследования пациента с целью установления диагноза.

ИД-4 ОПК-4.4. Обоснованное применение медицинских изделий при решении диагностических задач.

В результате освоения учебно-методического пособия обучающийся должен:

Знать:

- методы диагностики, в том числе инструментальные при проведении обследования пациента с целью установления диагноза при наличии акушерско-гинекологической патологии;
- правила эксплуатации медицинских изделий в акушерстве и гинекологии при решении диагностических задач.

Уметь:

- применять методы диагностики, в том числе инструментальные при проведении обследования пациента с целью установления диагноза при наличии акушерско-гинекологической патологии;
- применять медицинские изделия в акушерстве и гинекологии при решении диагностических задач.

Иметь навык:

- проведения диагностики, в том числе инструментальной при обследовании пациента с целью установления диагноза при наличии акушерско-гинекологической патологии;
- применения медицинских изделий в акушерстве и гинекологии при решении диагностических задач

Основной задачей настоящего учебно-методического пособия является обучение студентов основам акушерства, поэтому особое внимание в данной работе было уделено именно изучению причин перинатальных факторов риска развития гипоксии плода, патогенез патологических процессов, происходящих в организме ребенка при продолжающейся гипоксии.

В пособии также полноценно освещены современные представления о гипоксии плода и проведении первичной реанимации новорожденных в родильном зале. Важно отметить, что учебно-методическое пособие заканчивается проверочными вопросами по изученной теме, ответы на которые помогут закрепить пройденный материал.

Ситуационные задания составлены таким образом, что обучающийся должен не только ответить на них, но и продемонстрировать приобретенные навыки на тренажерах.

Данное учебное издание предназначено для обучающихся IV курса по специальности 31.05.02 «Педиатрия» в качестве пособия для подготовки к практическим занятиям по дисциплине «Акушерство и гинекология».

Название изучаемой темы: Л.11 Инфекционные заболевания и беременность (грипп, токсоплазмоз, краснуха, герпес, Covid-19). Влияние на внутриутробное развитие плода. Клиника, диагностика, лечение, профилактика. ИППП у беременных. Этиология, клиническая картина, диагностика. Лечение. Профилактика. Гемоконтактные инфекции в акушерстве. ВИЧ/СПИД у беременных. Вирусные гепатиты В и С. Диагностика. Лечение. Профилактика.

Л.11. Инфекционные заболевания и беременность (грипп, токсоплазмоз, краснуха, герпес, COVID-19). Влияние на внутриутробное развитие плода. Клиника, диагностика, лечение, профилактика. ИППП у беременных. Этиология, клиника, диагностика. Лечение. Профилактика. Гемоконтактные инфекции в акушерстве.

ВИЧ/СПИД у беременных. Вирусные гепатиты В и С. Диагностика. Лечение. Профилактика.

ПЗ.4. Гнойно-септические заболевания новорожденных. Ранняя диагностика, способы лечения и профилактики.

Вид занятия — лекционное; практическое.

Продолжительность занятия: 6 часов.

Методические указания по изучению темы. Учебно-методическое пособие предназначено для изучения причин, методов диагностики, лечения и профилактики внутриутробной инфекции. В процессе подготовки к практическому занятию обучающийся должен проработать теоретические вопросы и практические навыки, изложенные в данном учебно-методическом пособии. При возникновении вопросов и для получения дополнительной информации необходимо обратиться к рекомендованной литературе. Степень готовности к занятию следует проверить при решении ситуационных задач, тестовых вопросов. В результате такой работы обучающийся будет свободно владеть материалом и сможет хорошо подготовиться к разбору клинических ситуаций и приобретению практических навыков, а также будет решать предложенные ситуационные задачи и тестовые задания на практических занятиях. Самостоятельная подготовка и активное участие в практическом занятии будут способствовать формированию общепрофессиональных компетенций, направленных на реализацию трудовых действий, предусмотренных профессиональным стандартом врача-педиатра участкового.

Структура практических занятий:

- Инфекционные заболевания и беременность (грипп, токсоплазмоз, краснуха, герпес, COVID-19).
- Влияние на внутриутробное развитие плода. Клиника, диагностика, лечение, профилактика.
- ИППП у беременных. Этиология, клиника, диагностика. Лечение. Профилактика.
- Гемоконтактные инфекции в акушерстве.
- ВИЧ/СПИД у беременных. Вирусные гепатиты В и С. Диагностика. Лечение. Профилактика. Гнойно-септические заболевания новорожденных. Ранняя диагностика, способы лечения и профилактики.

1. ЭНДОГЕННАЯ УРОГЕНИТАЛЬНАЯ (ПОЛОВАЯ) ИНФЕКЦИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ

1.1. Урогенитальный анаэробноз

Урогенитальный анаэробноз (УГAn) или урогенитальная анаэробная инфекция — это полимикробный клинический синдром, развивающийся вследствие замещения во влагалище и других органах женской репродуктивной системы пероксидпродуцирующих лактобактерий большим количеством анаэробных бактерий и сопровождающийся увеличением pH. На начальном этапе своего формирования может проявляться в виде дисбактериоза влагалища с преобладанием анаэробов (вагинального анаэробноза) или анаэробного дисбактериоза влагалища (АДВ) или (как его еще называют) бактериального вагиноза (БВ) с появлением в дальнейшем воспалительных очагов (в том числе вагинита) и различных осложнений.

АДВ является одной из разновидностей дисбиоза (дисбактериоза) влагалища с преобладанием анаэробных бактерий. Как и другие разновидности дисбиоза, можно считать начальным этапом эндогенной инфекции, которую по праву можно обозначить как «вагинальный или урогенитальный анаэробноз» (по аналогии с «вагинальным или урогенитальным кандидозом», начальным этапом которого является дисбиоз влагалища с преобладанием грибов). В дальнейшем патологический процесс может распространяться и на другие органы женской репродуктивной системы.

В МКБ-10 данное заболевание не зарегистрировано, так как термин «бактериальный вагиноз» возник после появления данной классификации и по своей сути он не отражает истинной картины патологических изменений так как нередко сопровождается (хотя и в меньшей степени, по сравнению с другими вариантами дисбиоза) возникновением вагинита (в 44% случаев). Обилие названий: неспецифический вагиноз, анаэробный вагиноз, вагинальный бактериоз, вагинальный лактобациллез, аминокольпит, гарднереллез, мобилункоз, влагалищные выделения с ключевыми клетками, «синдромом дефицита лактобактерий» и др. — это отражение их несостоятельности и результат постоянного поиска наиболее адекватного. УГAn (и наиболее частое его проявление на начальном этапе — АДВ) относится к самой распространенной инфекционной патологии женской половой сферы. Он встречается у 25–45% женщин репродуктивного возраста. Частота встречаемости у беременных женщин репродуктивного возраста — 15–25%, у беременных женщин в группах повышенного риска — 30–38%, у женщин с рецидивирующими хроническими заболеваниями влагалища — 64–80%.

Этиология. Общеизвестно, что данное патологическое состояние сопровождается резким уменьшением или почти полным исчезновением лактобактерий с заменой их на ассоциацию анаэробных бактерий, в норме присутствующих в незначительных количествах (табл. 1). Кроме того, увеличивается вероятность обнаружения *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma species*.

Таблица 1

Основные бактериальные патогены, участвующие в формировании анаэробного дисбактериоза влагалища (бактериального вагиноза)

Тип	Порядок	Род
<i>Firmicutes</i>	<i>Clostridiales</i>	<i>Veillonella</i> <i>Megasphaera</i> <i>Peptoniphilus</i> <i>Dialister</i> <i>Lachnobacterium</i> BVAB1 (Bacterial vaginosis associated bacterium 1) BVAB2 (Bacterial vaginosis associated bacterium 2) BVAB3 (Bacterial vaginosis associated bacterium 3)

Тип	Порядок	Род
<i>Actinobacteria</i>	<i>Actinomycetales</i>	<i>Mobiluncus</i>
	<i>Bifidobacteriales</i>	<i>Gardnerella</i>
	<i>Coriobacteriales</i>	<i>Atopobium</i> <i>Eggerthella</i>
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroidales</i>	<i>Prevotella</i> <i>Porphyromonas</i>
<i>Fusobacteria</i>	<i>Fusobacteriales</i>	<i>Fusobacterium</i> <i>Leptotrichia</i> <i>Sneathia</i>

Из недавно пополнивших список «участников» (*Atopobium vaginae*, *Mycoplasma genitalium*, *Leptotrichia* и *Megasphaera species*, неидентифицированными видами *Clostridium*) все, кроме микоплазм оказались строгими анаэробами.

Патогенез. Запуск формирования анаэробноза начинается с воздействия экзогенных и эндогенных триггерных (пусковых) факторов в том числе беременности (табл. 2 и рис. 1), в результате чего меняется соотношение облигатной и факультативной частей микробиоты с преобладанием бактериальной анаэробной составляющей, что классифицируется как дисбиоз — в данном случае как анаэробный дисбактериоз влагалища (АДВ).

Таблица 2

Факторы активации урогенитальной эндогенной инфекции	
ВНУТРЕННИЕ (ЭНДОГЕННЫЕ) ФАКТОРЫ	
Эндокринопатии и гормональные изменения вне и во время беременности	
Нарушение в системе общего и местного иммунитета	
Нарушение соотношения облигатной и факультативной микрофлоры (анаэробная экспрессия) за счет индукции профага в нормофлоре при лизогении	
Транслокация бактерий и их эндотоксинов из другого биотопа (преимущественно из ротоглотки и кишечника)	
Нарушение целостности и/или атрофия участков эпителия слизистой биотопа	
ВНЕШНИЕ (ЭКЗОГЕННЫЕ) ФАКТОРЫ	
Терапия антибиотиками, цитостатиками, гормональными препаратами, лучевая терапия	
Попадание патогенов в соответствующие биотопы извне (с пищей, во время половой жизни и др.) — вариант экзогенной инфекции	
Изменение оптимальной для нормофлоры биотопа pH среды	
Воздействие различных химических и физических повреждающих факторов	
Стрессы, дефекты питания (белковое и витаминное голодание)	
Пороки развития и анатомические деформации органов (в том числе в результате лечебных вмешательств)	



Рис. 1. Этапность формирования урогенитальной эндогенной инфекции у женщин

Среди основных причин формирования анаэробного дисбактериоза влагалища как начального этапа вагинального или урогенитального анаэриоза можно выделить следующие:

- 1) увеличение рН влагалищного содержимого (как результат воздействия эндогенных и экзогенных факторов);
- 2) индукция профага в лизогенной лактофлоре, приводящая к уничтожению пула облигатной лактофлоры и, в результате этого, снижения колонизационной резистентности;
- 3) нарушение в системе общего и местного иммунитета; не последнюю роль может играть эндокринный статус и половые инфекции.

Механизм влияния изменения рН является наиболее показательным при формировании дисбиоза влагалища с преобладанием анаэробной составляющей факультативной микробиоты (рис. 2). Доказано, что адгезия вагинальных штаммов лактобацилл на эпителиальных клетках зависит от их фибронектинсвязывающей способности. Причем взаимодействие микроорганизмов с фибронектином специфично, наиболее эффективно при низких значениях рН (4,0) и зависит от времени инкубации. Увеличение способности связывания фибронектина у вагинальных штаммов лактобацилл при низких значениях рН может играть роль в поддержании экологического баланса вагинального биотопа.



Рис. 2. Влияние увеличения рН вагинальной среды на микробиоту влагалища

Сдвиг рН влагалищного содержимого в щелочную сторону (>4,5), происходящий вследствие воздействия различных экзогенных и эндогенных факторов, является неблагоприятным фактором для жизнедеятельности нормальной ацидофильной микрофлоры и приводит к размножению анаэробных бактерий. Вероятно, это происходит по причине снижения адгезивной способности лактобацилл из-за снижения аффинитета и количества их рецепторов на вагинальном эпителии. Усиление ощелачивания вагинальной среды происходит дополнительно за счет метаболизма самих анаэробов под воздействием микробных декарбоксилаз и образования биогенных диаминов (кадаверина, путресцина и других продуктов). При этом создаются благоприятные условия для размножения некоторых представителей факультативной части микробиоты — энтеробактерий, бактерий из рода *Mycoplasma* и рода *Ureaplasma*.

Специфика метаболизма некоторых бактерий обуславливает характерные проявления данного дисбиотического процесса и появление ряда осложнений. Например, у бактероидов, фузобактерий, а также у анаэробных стрептококков и гарднерелл была выявлена высокая способность к продукции фосфолипазы A_2 . Последняя, в свою очередь, активирует продукцию простогландинов путем освобождения арахидоновой кислоты из ее эфирной формы. У беременных женщин бактериальные протеазы и липазы могут воздействовать на хориоамниотическую мембрану, приводя ее к разрыву. Нарушение целостности хориоамниотической оболочки в совокупности с увеличением концентраций простагландинов в амниотической жидкости инициируют преждевременные роды. Органические кислоты, продуцируемые грамотрица-

тельными анаэробами, а также бактериями рода *Mobiluncus* (в частности, янтарная кислота) ингибируют функциональную активность полинуклеарных нейтрофилов, с чем связывают малое количество последних или их полное отсутствие в выделениях из влагалища при бактериальном вагинозе. *G. vaginalis* могут продуцировать токсические биопродукты, к которым относятся муколитические ферменты и гемолизин. Гемолизин является также лейкотоксическим фактором, вызывающим структурные и функциональные нарушения лейкоцитов в виде их разбухания и снижения направленного лейкотаксиса. Воздействуя на эритроциты, гемолизин также вызывает образование многочисленных пор в эритроцитарной мембране. Одним из факторов супрессии лейкоцитов является сукцинат — продукт метаболизма бактерий рода *Bacteroides*, также присутствующих в больших количествах в вагинальных образцах женщин с бактериальным вагинозом. Сукцинат ингибирует хемотаксическую способность лейкоцитов и их фагоцитарную способность.

Таким образом, функции лейкоцитов подавляются синергистическим эффектом как гемолизина гарднерелл, так и сукцинатом бактероидов. Однако в некоторых случаях при вагинальном анаэробии (кроме дисбиоза) может формироваться вагинит (у 44%) и различные осложнения вне или во время беременности, связанные с воздействием каждого отдельно взятого ассоцианта или их группы на мочеполовую систему. Формирование вагинита и осложнений можно объяснить воздействием сочетанной аэробной составляющей факультативной микробиоты (в том числе микоплазм), а также экзогенных патогенов (трихомонад, нейссерий и др.).

Клиническая картина. У 30% больных УГАН протекает без выраженной клинической симптоматики (субклиническая форма). У остальных женщин ведущий и часто единственный симптом, отражающий формирование дисбиотического процесса во влагалище, — повышенное количество белей, у 87% женщин с неприятным запахом «гнилой рыбы» (манифестная форма) (рис. 3), беспокоящие больных длительное время (в среднем 2 года и более). Некоторые пациентки предъявляют жалобы на зуд (26%) и жжение (28%) в области наружных половых органов, диспареунию (23%), дизурические расстройства (15%), боли в области влагалища или промежности (у 21%). При этом у 95% из них выставляли диагноз неспецифический вагинит, 75% женщин ранее неоднократно и безуспешно лечились по поводу предполагаемого вагинита, при этом часто использовались самые различные антибактериальные препараты как местно, так и перорально или парентерально.

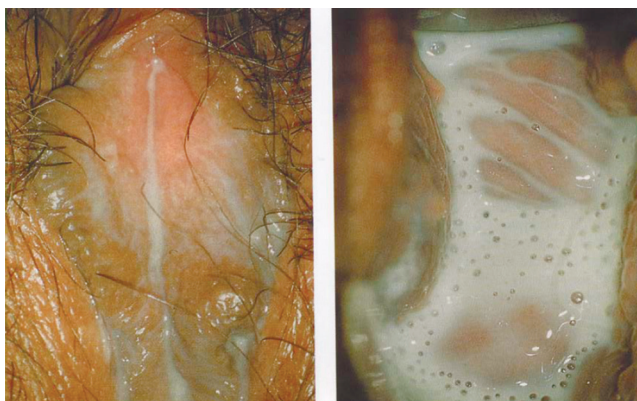


Рис. 3. Урогенитальный анаэриоз: вагинит

В связи с распространением анаэробной бактериальной микрофлоры на другие органы репродуктивной системы (полость матки, маточные трубы), УГАН при беременности может стать причиной невынашивания (самопроизвольные аборты — увеличение в 5–13 раз, преждевременные роды), преждевременного излития околоплодных вод, рождения маловесных детей, внутриутробного инфицирования плода, гнойно-воспалительных осложнений в послеродовом периоде (послеродовый эндометрит, инфицирование ран после эпизио- и перинеотомии с развитием несостоятельности рубца и расхождения швов)

Диагностика. Диагностика УГАН должна включать следующие составляющие:

- 1) констатацию анаэробного дисбиоза влагалища;
- 2) диагностику воспалительных очагов в органах мочеполовой системы;
- 3) определение сексуально-трансмиссивной (половой) инфекции, как одного из экзогенных пусковых факторов данной эндогенной инфекции;
- 4) определение других экзо- и эндогенных неинфекционных заболеваний, приводящих к запуску инфекционного процесса с формированием дисбиоза и воспалительных очагов.

Анаэробный дисбактериоз влагалища (бактериальный вагиноз) может быть установлен на основании клинико-лабораторных методов исследования, которые включают:

- 1) патологический характер вагинальных выделений (пенистые, с неприятным «рыбным» запахом);

- 2) рН вагинального отделяемого более 4,5;
- 3) положительный аминный тест;
- 4) выявление «ключевых» клеток при микроскопическом исследовании влажных неокрашенных препаратов вагинального отделяемого и в мазках, окрашенных по Граму (рис. 4).

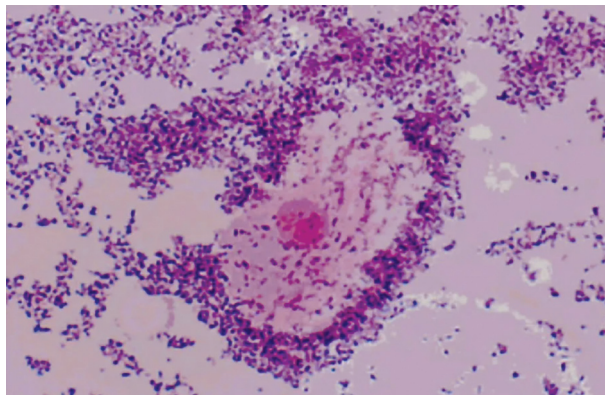


Рис. 4. «Ключевая» клетка при микроскопическом исследовании соскоба из вагины

Наличие трех из четырех вышеперечисленных диагностических признаков свидетельствует о данной разновидности дисбактериоза влагалища (критерии Амсела).

Однако более точная оценка возможна только с использованием real-time PCR (системы «Фемофлор» — предпочтительно 16 или 17), когда определяется увеличение доли анаэробных факультативных условно-патогенных бактерий (>20% и уменьшение количества облигатной бактериальной микрофлоры (<80%). При этом количество грибов рода *Candida* как правило (при данной моноэндогенной инфекции) бывает в норме (<10⁴ КОЕ) (алгоритм оценки и протокол исследования в т/с Фемофлор-16 представлены на рис. 5 и 6).

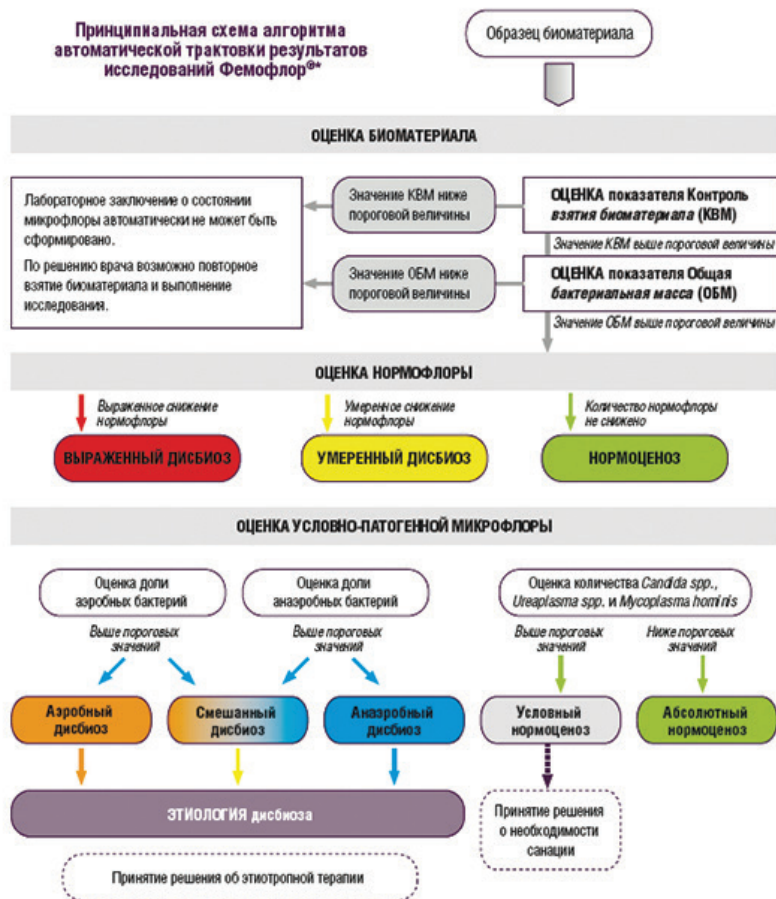
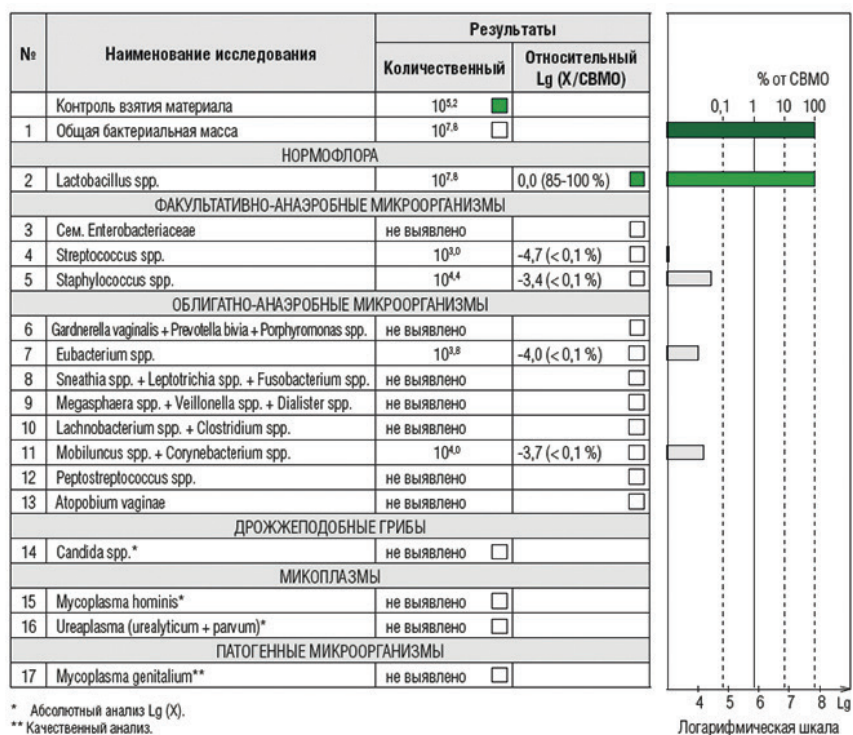
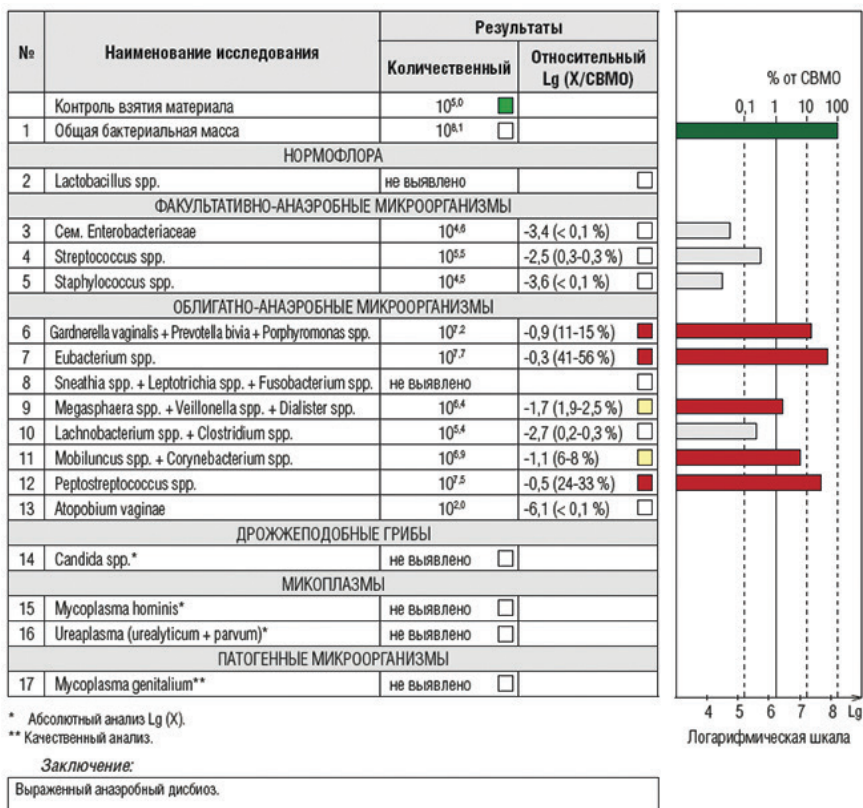


Рис. 5. Алгоритм формирования заключения для женщин репродуктивного возраста в т/с Фемофлор (вагина)



а



б

Рис. 6. Протоколы оценки микробиоценоза влагалища в т/с Фемофлор-16: а — абсолютный нормоценоз; б — выраженный анаэробный дисбиоз влагалища

Для исключения наиболее значимых в запуске эндогенной инфекции отдельных патогенов — исследование отделяемого из половых путей в тестах амплификации нуклеиновых кислот (ТАНК) на *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*). Проведение культурального теста (посев на жидкую питательную среду) на *Trichomonas vaginalis*.

Использование бактериологического культурального метода исследования, который широко распространен в практике врачей акушеров-гинекологов, по причине сложности культивирования облигатных анаэробов и вероятности получения ложно отрицательных результатов, при постановке диагноза имеет второстепенное значение и может быть использован в научных исследованиях, а также при подозрении на смешанную инфекцию.

Лечение. Коррекция данной эндогенной инфекции должна включать:

- 1) устранение дисбиотического процесса;
- 2) ликвидацию воспалительного (-ых) очага (-ов) в органах мочеполовой системы (при их наличии);
- 3) выявление и ликвидация всех триггерных факторов (в том числе экзогенной инфекции и эндокринопатий), которые привели к развитию данной разновидности дисбиоза и формирования эндогенной инфекции в настоящее время, а также могут привести к ее реактивации в будущем.

Рекомендуется лечение всех беременных с наличием симптомов и клинических проявлений анаэробноза. Основные препараты, которые используют для лечения на первом этапе, — метронидазол и клиндамицин (табл. 3). Однако в инструкциях по применению как системных, так и топических препаратов отмечено, что в I триместре беременности их применять противопоказано; рекомендовано также с осторожностью применять во II и III триместрах. Эти ограничения, по-видимому, связаны с отсутствием достаточного числа контролируемых исследований по их безопасности для плода.

Возможно также применение L-аскорбиновой кислоты (Вагинорм-С) и молочной кислоты (Лактагель) в качестве альтернативного варианта лечения или в сочетании с антибактериальными средствами. Препараты разрешены для применения на всех сроках беременности (включая I триместр).

На втором этапе целесообразно проводить восстановление облигатной микрофлоры (нормофлоры) репродуктивного тракта и биотопов, участвующих в его колонизации анаэробными патогенами: использование про-, пре- и синбиотиков — местно и перорально.

Таблица 3

**Антибактериальные препараты для этиотропной терапии
урогенитального анаэробноза (УГАн) во время беременности**

Название препарата (состав, форма выпуска)	Триместры	Режимы применения
Метронидазол (таблетки)	II–III	По 500 мг внутрь 2 раза в сутки или по 250 мг 3 раза в сутки в течение 7 суток
Метронидазол (0,75% гель)	II–III	По 5 г (один полный аппликатор) интравагинально 1 раз в сутки в течение 5 суток
Клиндамицин (2% крем)	II–III	По 5 г (один полный аппликатор) интравагинально на ночь в течение 7 суток
Клиндамицин (капсулы по 150 мг)	II–III	По 300 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 суток
Клиндамицин (суппозитории по 100 мг)	II–III	Интравагинально по 1 суппозитории 1 раз в сутки в течение 3 суток
Вагинорм-С (250 мг L-аскорбиновой кислоты)	I–III	По 250 мг (одна таблетка) интравагинально на ночь 1 раз в день в течение 6 суток
Лактагель (молочная кислота)	I–III	Применять 1 тубик интравагинально ежедневно в течение 7 дней

Эффективность лечения уrogenитального анаэробноза оценивается по отсутствию клинических признаков заболевания и нормализации лабораторных показателей.

Лечение полового партнера не обязательно, если у него отсутствуют клинические проявления, вызванные факультативной эндогенной анаэробной бактериальной микрофлорой. После проведенного лечения этиологическая излеченность по анаэробам как правило не достигается — однако достаточно получить клиническую излеченность за счет минимизации количества патогенов в биотопах репродуктивной системы.

1.2. Уrogenитальный (вульвовагинальный) кандидоз

МКБ-10: В37.3. Вульвовагинальный или уrogenитальный кандидоз (УГК) в виде дисбиоза влагалища, вульвита, вагинита, вульвовагинита занимает одно из ведущих мест (до 40%) среди инфекционных заболеваний нижнего отдела полового тракта. Является одной из разновидностей эндогенной инфекции. Чаше протекает

как хроническая рецидивирующая инфекция в виде манифестной (наличие воспалительного очага и жалоб на фоне дисбиоза влагалища) или субклинической (наличие воспалительного очага на фоне дисбиоза влагалища при отсутствии жалоб) форм.

На начальном этапе урогенитального кандидоза возможно формирование изолированного дисбиотического процесса с преобладанием грибов рода *Candida* (без кандидозного вагинита). Кандидоносительство выделять не совсем корректно так как грибы у большинства женщин являются представителями факультативной части микробиоты влагалища.

Этиология. Самыми частыми возбудителями кандидоза являются дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Наиболее патогенным считается *C. albicans*, на долю которого приходится около 90% случаев заболевания. Однако воспалительный процесс наружных половых органов могут вызывать *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* и др. Грибы рода *Candida* являются факультативными анаэробами, могут существовать в организме женщины внеклеточно, не вызывая воспалительного процесса за счет формирования биодинамического равновесия с нормофлорой.

Патогенез. Заболевание может протекать в виде изолированного дисбиоза влагалища, как начального этапа данной эндогенной инфекции, так и с присоединением в дальнейшем вагинита. Для развития воспалительного процесса, кроме наличия возбудителя, необходимы определенные условия: ослабление общего и местного иммунитета, изменения гормонального фона, выраженное нарушение нормального микробиоценоза влагалища. Пусковыми (триггерными) факторами в развитии вагинального кандидоза являются эндогенные и экзогенные факторы (табл. 2) в различных их сочетаниях. Кандиды, обладающие способностью к адгезии при наличии факторов, снижающих сопротивляемость макроорганизма, легко прикрепляются к поверхности эпителиальной стенки влагалища. На следующем этапе происходит инвазия гриба вглубь многослойного плоского эпителия с поражениями 3-го и 4-го его слоев.

Во время беременности создаются благоприятные условия для грибковой экспансии за счет:

1) гиперэстрогемии, способствующей повышенной пролиферации клеток влагалищного эпителия и увеличению содержания в них гликогена, изменению pH вагинальной среды, что ведет к возрастанию степени колонизации дрожжеподобными грибами;

2) гиперпрогестеронемии угнетающей фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, а также пролиферацию Т-лимфоцитов; при этом имеет место повышение их супрессивной активности. Нормально развивающаяся беременность не сопровождается дефицитом Т-клеток, но соотношение клеточных субпопуляций (Т-лимфоциты хелперы 1-го типа / Т-лимфоциты 2-го типа — цитотоксические) изменяется в пользу цитотоксических клеток.

Клиническая картина. По данным многих авторов, острой формой кандидозного вульвовагинита хотя бы один раз в жизни болеют до 75% женщин. Основные клинические симптомы заболевания — бели и зуд. Бели могут быть жидкими, густыми, хлопьевидными, творожистыми, иногда имеют кисловатый запах (рис. 7). Зуд носит постоянный характер или появляется (усиливается) по вечерам, ночью, перед или во время менструации. При осмотре наружных половых органов и влагалища выявляют отек и гиперемию слизистых оболочек, трещины с наличием легко снимаемых беловатых налетов.

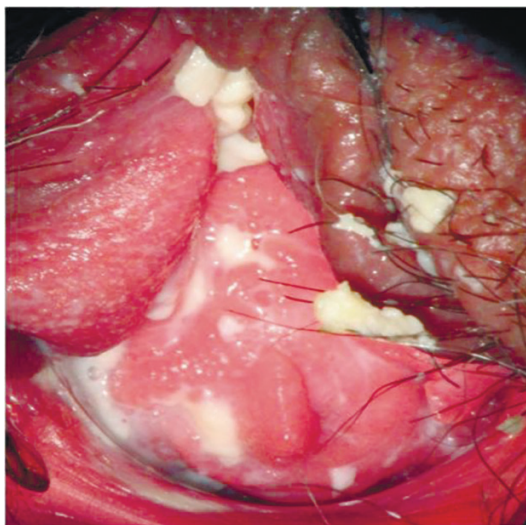


Рис. 7. Выделения из половых путей при кандидозе

Хроническое рецидивирующее течение генитального кандидоза встречается у 10–15% женщин. Оно характеризуется наличием 4 или более обострений заболевания в год. Вне обострения клинические признаки заболевания могут отсутствовать или иметь незначительные проявления: нерезкий и непостоянный зуд, непостоянные бели, иногда творожистого характера, временами диспареуния. Указанные клинические проявления могут быть настолько слабыми, что женщины не придают им особого значения. В других случаях (особенно при частых обострениях) пациентки психологически фиксируются на своем заболевании, вплоть до развития психоэмоциональных расстройств.

Клинические проявления обострения хронического кандидозного вульвовагинита сходны с картиной острой формы заболевания:

- 1) зуд и жжение в области наружных половых органов и влагалища, усиливающиеся по вечерам и во время менструаций;
- 2) творожистые выделения из влагалища;
- 3) боль при мочеиспускании;
- 4) диспареуния.

При гинекологическом исследовании выявляются отек вульвы, гиперемия и трещины слизистой оболочки влагалища с наличием беловатых налетов. Нередко можно обнаружить признаки дерматита больших половых губ, промежности, перианальной области.

Инфицирование плода грибами в период внутриутробного развития встречается редко, хотя дрожжеподобные грибы выделяют у 70–80% беременных. Описаны случаи поражения грибами головного мозга новорожденных, при этом выявлялось специфическое некротическое продуктивное воспаление с наличием нитей псевдомицелия и спор грибов. При инфицировании плода и развитии у него генерализованной кандидозной инфекции, как правило, наблюдается преждевременное прерывание беременности.

Диагностика. Диагноз кандидоза вульвы и влагалища устанавливается на основании:

- 1) жалоб больной;
- 2) данных объективного обследования;
- 3) результатов лабораторных исследований: real-time PCR (система «Фемофлор-16»), культурального метода, микроскопии.

Обследуя пациентку, важно проводить оценку всех диагностических факторов в комплексе, обращая внимание на клинические проявления заболевания, так как известно, что у 20% здоровых женщин во влагалище присутствуют грибы рода *Candida* в составе факультативной части эндогенной микробиоты.

Из современных методов применяется система «Фемофлор» (оптимально 16 или 17). Критерием установления диагноза является диагностически значимое накопление грибов рода *Candida* ($>10^4$ КОЕ) при нормальном или сниженном количестве облигатной бактериальной микрофлоры (рис. 8).

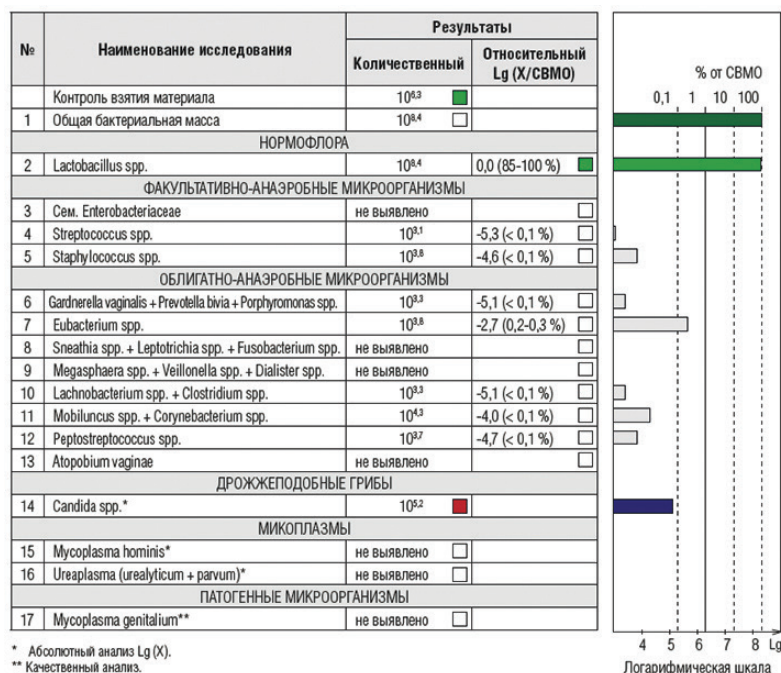


Рис. 8. Протокол оценки микробиоценоза влагалища в т/с Фемофлор-16: кандидозный дисбиоз влагалища

Из лабораторных методов также используется микроскопическое исследование нативного влажного влагалищного мазка, окрашенного метиленовым синим, по Граму или Романовскому–Гимзе, с помощью которого обнаруживают элементы дрожжеподобных грибов (почкующиеся клетки, псевдомицелий) (рис. 9).

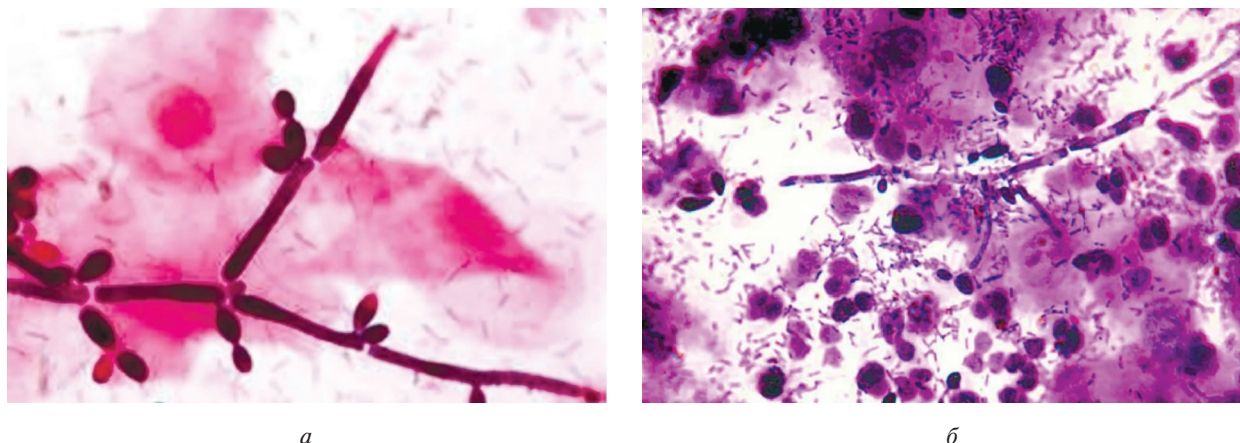


Рис. 9. Определение элементов грибов при световой микроскопии соскобов из вагины: *а* — дисбиоз вагины (псевдомицелий гриба); *б* — дисбиоз и вагинит

Культуральные методы исследования используются в случаях хронического рецидивирующего течения заболевания при необходимости уточнить характер инфекционного агента и определить его чувствительность к противогрибковым препаратам.

Лечение. Коррекция данной эндогенной инфекции должна включать несколько этапов:

- 1) ликвидацию воспалительного (-ых) очага (-ов) в органах мочеполовой системы;
- 2) устранение дисбиотического процесса как первопричины воспалительных очагов;
- 3) выявление и ликвидация всех триггерных факторов (в том числе экзогенной инфекции и эндокринопатий), которые привели к развитию данной разновидности дисбиоза и формирования эндогенной инфекции в настоящее время, а также могут привести к ее формированию в будущем.

Для реализации п. 1 и п. 2 большое значение имеет применение противогрибковых препаратов.

Согласно клиническим рекомендациям РОДВК (2020), рекомендовано для лечения беременных назначать интравагинально:

– Натамицин вагинальные суппозитории 100 мг 1 раз в сутки в течение 3–6 дней (разрешен к применению с I триместра беременности).

или

– Клотримазол вагинальная таблетка 100 мг 1 раз в сутки перед сном в течение 7 дней (разрешен к применению со II триместра беременности).

или

– Клотримазол 1% крем 5 г 1 раз в сутки перед сном в течение 7 дней (разрешен к применению со II триместра беременности).

Разрешены только со II триместра комбинированные препараты местного применения:

– Нео-Пенотран Форте Л — суппозитории вагинальные; содержат метронидазол 750 мг (кат. В), миконазол 200 мг (кат. С), лидокаин 100 мг (кат. В). Применяют 1 раз в день в течение 7 дней.

– Тержинан — вагинальные таблетки; действующие вещества: тернидазол — 200 мг, неомицина сульфат — 100 мг, нистатин — 100 тыс. МЕ, преднизолона натрия метасульфобензоат 4,7 мг; обладает трихомонацидным, антибактериальным, противогрибковым, противовоспалительным эффектами; вагинально по 1 таблетке на ночь в течение 10 дней.

– Полижинакс — вагинальные капсулы; действующие вещества: неомицина сульфат — 35 тыс. МЕ, полимиксин В сульфат — 35 тыс. МЕ, нистатин — 100 тыс. МЕ; вагинально по 1 капсуле в течение 12 дней.

Эффективность лечения кандидозного вульвовагинита оценивается по отсутствию клинических признаков заболевания и нормализации лабораторных показателей.

Лечение полового партнера не обязательно, если у него отсутствуют клинические проблемы, вызванные грибами. После проведенного лечения этиологическая излеченность по грибам как правило не достигается — достаточно получить клиническую излеченность.

1.3. Урогенитальный аэриобиоз

Урогенитальный аэриобиоз (УГАэ) или урогенитальная аэробная инфекция — это полимикробный клинический синдром, развивающийся вследствие замещения во влагалище и других органах женской репродуктивной системы пероксидпродуцирующих лактобактерий большим количеством аэробных (факультативно-анаэробных) бактерий. На начальном этапе своего формирования может проявляться в виде дисбактериоза влагалища с преобладанием аэробов (факультативных анаэробов) или аэробного дисбактериоза влагалища (АэДВ) с появлением в дальнейшем вагинита, воспалительных очагов в других органах репродуктивной системы, а также различных осложнений. До настоящего времени в отечественной и зарубежной литературе вагинит, вызванный указанной группой бактериальных патогенов, представляется как «неспецифический вагинит», «аэробный вагинит», «бактериальный вагинит», «аэробный кольпит», «банальный вагинит». На наш взгляд, наиболее удачным было бы название «аэробный бактериальный вагинит» или «аэробный вагинит».

АэДВ является одной из разновидностей дисбиоза (дисбактериоза) влагалища с преобладанием аэробных (факультативно-анаэробных) бактерий. Как и другие разновидности дисбиоза, можно считать начальным этапом эндогенной инфекции, которую по праву можно обозначить как «урогенитальный аэриобиоз» (по аналогии с «урогенитальным анаэриобиозом» и «вагинальным или урогенитальным кандидозом», начальным этапом которых является дисбиоз влагалища с преобладанием соответствующих патогенов). В дальнейшем инфекционный процесс может распространяться и на другие органы женской репродуктивной системы.

В МКБ-10 данное заболевание не зарегистрировано. Статистика в настоящее время присутствует только по встречаемости аэробного вагинита (АВ), являющегося одним из проявлений урогенитального аэриобиоза в вагинальном биотопе. Встречаемость урогенитального аэриобиоза (особенно у больных акушерского стационара) остается неизвестной из-за отсутствия комплексной этиологической оценки остальных воспалительных очагов (эндометрита, сальпингита и аднексита) в сопоставлении с аэробным вагинитом.

Распространенность аэробного вагинита в женской популяции составляет 5–10%, среди беременных она достигает 8,3–12,8%. У женщин с симптомами воспалительных заболеваний полового тракта АВ наблюдается в 23–30% случаев. Причем наиболее тяжелой формой АВ является десквамативный воспалительный вагинит.

АВ относится к заболеваниям, которые не представляют прямой угрозы здоровью женщины. Однако при данном дисбиозе вагинального биотопа нижние отделы полового тракта массивно колонизируются условно-патогенными микроорганизмами, которые являются основными возбудителями гнойно-воспалительных заболеваний органов малого таза. Такие бактерии, как *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., колиформные бактерии (*Escherichia coli*), рассматриваются современными исследователями в качестве наиболее частых возбудителей хориоамнионита, интраамниальной инфекции, послеродового эндометрита, послеоперационных воспалительных осложнений.

По мнению многих исследователей, АВ является более частой причиной осложнений беременности, чем анаэриобиоз (в том числе бактериальный вагиноз). С ним связывают также преждевременный разрыв оболочек плодного пузыря, преждевременные роды и низкий вес плода. Другим весьма значимым осложнением АВ (как указано было ранее) является развитие воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин.

Этиология. Урогенитальный аэриобиоз вызывается рядом условно-патогенных аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов (бактерий): *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp.

В группе *Streptococcus* spp. наибольшую актуальность приобрел грамположительный стрептококк *Streptococcus agalactiae* из группы В (СГВ), принадлежащий к роду *Streptococcus*, семейству *Streptococcaceae*.

Это бактерии обнаруживаются в нижних отделах кишечника 10–35% здоровых мужчин и во влагалище и/или нижних отделах кишечника 10–35% здоровых женщин (в том числе у 30% беременных). Они являются представителями факультативной части эндогенной микробиоты человека. Несмотря на то, что обычно стрептококк группы В безопасен для взрослых людей, он может вызвать серьезные осложнения во время беременности и тяжелые заболевания новорожденных. При отсутствии проведения санирующей терапии до 2% детей инфицируются и заболевают различными формами стрептококковой инфекции.

Особенно многочисленной является семейство *Enterobacteriaceae*, которое включает около 40 родов: *Alishewanella*, *Alterococcus*, *Aquamonas*, *Aranicola*, *Arsenophonus*, *Averyella*, *Azotivirga*, *Brenneria*, *Buchnera*, *Budvicia*, *Buttiauxella*, *Cedecea*, *Citrobacter*, *Dickeya*, *Edwardsiella*, *Enterobacter*, *Erwinia*, *Escherichia*, *Ewingella*, *Grimontella*, *Hafnia*, *Klebsiella*, *Kluyvera*, *Leclercia*, *Leminorella*, *Moellerella*, *Morganella*, *Obesumbacterium*, *Pantoea*, *Pectobacterium*, *Photorhabdus*, *Plesiomonas*, *Pragia*, *Proteus*, *Providencia*, *Rahnella*, *Raoultella*, *Salmonella*, *Samsonia*, *Serratia*, *Shewanella*, *Shigella*, *Sodalis*, *Tatumella*, *Thorsellia*, *Tiedjeia*, *Trabulsiella*, *Wigglesworthia*, *Xanthomonas*, *Xenorhabdus*, *Xylella*, *Yersinia*, *Yokenella*. Роды *Blochmannia* и *Phlomobacter* рассматриваются как кандидаты в семейство *Enterobacteriaceae*.

Урогенитальные микоплазмы (*Mycoplasma genitalium*, *M. hominis* и *Ureaplasma* spp. (*Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*)) также являются факультативными анаэробами, однако традиционно они занимают особое место в инфектологии и формировании акушерских проблем. Поэтому они будут описаны отдельно. Однако с группой патогенов, формирующих урогенитальный аэриобиоз, их объединяют следующие свойства:

1) условная патогенность (в том числе *Mycoplasma genitalium* — хотя она является наиболее патогенной среди остальных микоплазм);

2) их принадлежность к факультативной части эндогенной микробиоты репродуктивной системы женщины;

3) они являются самыми мелкими грамотрицательными факультативно-анаэробными бактериями, паразитирующими на мембранах клеток, что никак не позволяет их отнести к группе урогенитального аэриобиоза.

Патогенез. Запуск инфекционного процесса при урогенитальном аэриобиозе начинается с воздействия экзогенных и эндогенных триггерных (пусковых) факторов в том числе беременности (табл. 2 и рис. 1). Как следствие — меняется соотношение облигатной и факультативной частей микробиоты репродуктивного тракта с преобладанием аэробных (факультативно-анаэробных) бактерий с формированием начального этапа в виде аэробного дисбактериоза влагалища (АЭДВ). Ведущая роль в инфицировании плода принадлежит бактериальной транслокации и эндотоксинемии из ротоглотки и кишечника через плаценту. Многие из патогенов (в том числе *Streptococcus agalactiae*) могут колонизировать слизистую влагалища без формирования воспалительных очагов. Однако при их обнаружении (чаще всего *Streptococcus agalactiae*) в моче (как проявления бессимптомной бактериурии или пиелонефрита беременных), можно говорить о массивной гематогенной колонизации (вероятно, за счет возникновения эндогенной инфекции в кишечнике), которая значительно повышает риск внутриутробного инфицирования плода с возникновением ВУИ. При этом повышается риск восходящего пути антенатального инфицирования плода, и особенно (в 80–90% случаев) интранатальной передачи патогена новорожденному.

Важное значение в патогенезе данной эндогенной инфекции занимают эндотоксины (липополисахариды — ЛПС) грамотрицательных бактерий. При нарастании массивности эндотоксинемии системный ответ организма приобретает неконтролируемый характер и реализуется преимущественно через провоспалительные (IL-1, TNF- α , IFN- γ , IL-8, IL-6, IL-12) и противовоспалительные (IL-4, IL-10, IL-11, IL-13) цитокины. Проникновение избыточных доз ЛПС в системный кровоток может приводить к формированию ДВС-синдрома, феномену Шварцмана; к активации синтеза белков острой фазы; активации системы комплемента; развитию гиперлипидемии; эндотоксиновому шоку и полиорганной недостаточности и др.

Биологические эффекты эндотоксина при его гиперактивации:

- активация лейкоцитов и макрофагов, клеток эндотелия и гладких мышц;
- стимуляция продукции интерферона, провоспалительных цитокинов, антагонистов глюкокортикоидов;
- активация синтеза белков острой фазы, в том числе амилоидного белка и белков теплового шока;
- митогенный эффект;
- активация миелопоэза;
- поликлональная активация В-клеток;
- подавление тканевого дыхания;
- развитие гиперлипидемии;
- активация системы комплемента;
- активация тромбоцитов и факторов свертывания крови;
- активация апоптоза;
- активация местного и генерализованного феномена Шварцмана;
- активация ДВС-синдрома;
- возникновение эндотоксинового шока и острой полиорганной недостаточности.

Клиническая картина

Жалобы (субъективные симптомы): повышение температуры тела, боль внизу живота, обильные гнойные выделения с гнилостным запахом и признаками атрофии влагалищного эпителия; дискомфорт в области интритуса и влагалища; встречаются диспареуния, жжение, зуд, раздражение вульвы, эрозия шейки матки.

Объективные признаки: УГАэ проявляется обильными гнойевидными жидкими неприятно пахнущими выделениями желтого или светло-серого оттенка, сплошным слоем покрывающими стенки влагалища. Признаки воспаления слизистой оболочки влагалища — гиперемия и отек ярко выражены. болезненность матки при пальпации. Считается, что десквамативный воспалительный вагинит — это тяжелое проявление АВ. При измерении pH влагалищной жидкости с помощью индикаторных полосок Кольпо-тест pH-показатель кислотности сдвигается в щелочную сторону >6 до 7,5. Аминовый тест отрицательный. Неприятный запах гнилостного характера.

С УГАэ ассоциированы тяжелые инфекционно-воспалительные заболевания в акушерско-гинекологической практике: воспаление тазовых органов, бесплодие, преждевременные роды и внутриутробные инфекции.

Осложнения в гинекологии. УГАэ увеличивает риск ВИЧ и других СТИ; ассоциирован с инфекционными осложнениями после гистерэктомии и некоторых других гинекологических операций, аборт, возникновением ВЗОМТ, тазовых абсцессов при установке внутриматочных контрацептивов, перитонита, с неоплазиями шейки матки. У женщин с ВЗОМТ УГАэ-ассоциированная флора может попадать в эндометрий и маточные трубы. Возникновение эндометрита, ВЗОМТ, параметрита после инвазивных манипуляций и хирургических вмешательств (гистеросальпингография, биопсия эндометрия, введение внутриматочного контрацептива, выскабливание стенок полости матки, гистерэктомия, кесарево сечение). Повышенная восприимчивость к ИППП, в особенности ВИЧ и генитальному герпесу, также могут ассоциироваться с УГАэ.

Осложнения в акушерской практике. УГАэ способствует развитию самопроизвольного аборта, мертворождению, внутриамниотической инфекции, преждевременному отхождению околоплодных вод, преждевременным родам, рождению маловесных детей, эндометриту и сепсису после кесарева сечения. Риск развития эндометрита и бактериемии (в том числе с участием *Streptococcus agalactiae*) выше при родоразрешении путем операции кесарева сечения.

Важным является большая вероятность (особенно при участии *Streptococcus agalactiae*) развития двух форм неонатальных и перинатальных инфекций: ранняя (при интранатальном инфицировании, развивается в первые 24–48 часов — у 90% новорожденных) и поздняя инфекция (является результатом нозокомиальной инфекции и проявляется через 8–10 дней после родов). Наиболее опасной является ранняя инфекция в связи с более острым характером ее течения. По клиническому течению у новорожденного может развиваться респираторный дистресс-синдром и пневмония (у 54%), менингит (у 12%) и сепсис без определения очага (у 27%). *Streptococcus agalactiae* является самым частым возбудителем сепсиса у новорожденных, особенно при массивной колонизации (более 5 точек). Заболевание с поздним началом клинически чаще всего протекает как менингит.

Доказано непосредственное участие эндотоксина грамотрицательных бактерий в формировании акушерско-гинекологической патологии.

Акушерско-гинекологическая патология, формирующаяся при участии эндотоксина (ЛПС) грамотрицательных бактерий.

- бесплодие;
- токсикоз первой половины беременности;
- преэклампсия;
- аномалии родовой деятельности;
- невынашивание в виде:
 - самопроизвольного аборта;
 - преждевременных родов (30–40%);
 - антенатальной гибели плода;
- задержка внутриутробного развития плода;
- плацентарная дисфункция (50–60%);
- врожденные пороки и аномалии у плода.

Диагностика. Диагностика УГАэ должна включать следующие составляющие:

- 1) констатация аэробного дисбактериоза влагалища;
- 2) диагностика воспалительных очагов в органах репродуктивной системы;
- 3) определение экзо- и эндогенных факторов (заболеваний), приводящих к запуску эндогенной инфекции с формированием дисбактериоза и воспалительных очагов.

Аэробный дисбактериоз влагалища может быть установлен на основании клинико-лабораторных методов исследования, которые включают:

- 1) оценку характера вагинальных выделений;
- 2) установление патологического типа мазка, окрашенного по Граму, — при проведении световой микроскопии.

Верификация диагноза возможна только с использованием real-time PCR (тест-системы «Фемофлор» — предпочтительно 16 или 17), когда определяется увеличение (>20%) доли аэробных (факультативно-анаэробных) условно-патогенных бактерий и уменьшение количества облигатной бактериальной микрофлоры (<80%). При этом количество грибов рода *Candida* в норме (<10⁴ КОЕ) (рис. 10).

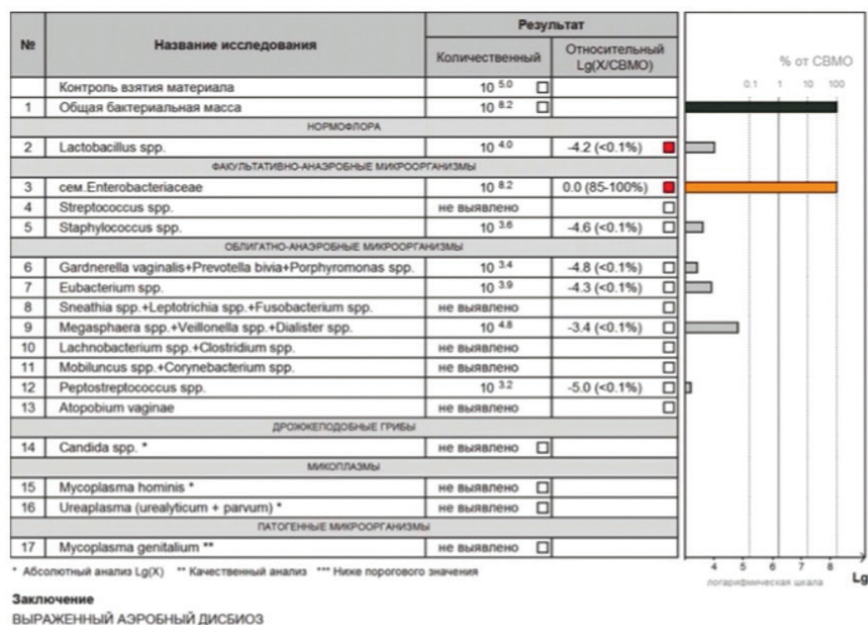


Рис. 10. Протоколы оценки микробиоценоза влагалища в т/с Фемофлор-16: выраженный аэробный дисбиоз влагалища

Проведение культурального (бактериологического) исследования показано для идентификации наиболее значимых в этиологии урогенитального аэриобиоза патогенов (в том числе *Streptococcus agalactiae*), а также для определения чувствительности к антибиотикам и бактериофагам. В качестве клинического материала целесообразно использовать отделяемое из влагалища и аноректальной области, кал (анализ кала на дисбиоз) а также свободно выпущенную мочу.

Для исключения наиболее значимых в запуске эндогенной инфекции отдельных патогенов — исследование отделяемого из половых путей в тестах амплификации нуклеиновых кислот (ТАНК) на *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus agalactiae*). Проведение культурального теста (посев на жидкую питательную среду) на *Trichomonas vaginalis*.

В табл. 4 представлена дифференциальная диагностика урогенитального анаэриобиоза и урогенитального аэриобиоза.

Таблица 4

Дифференциальная диагностика урогенитального анаэриобиоза и урогенитального аэриобиоза

Признак	УГAn	УГАэ
Вагинальное отделяемое	Гомогенно беловато-серое, часто с неприятным «рыбным» запахом	Желтоватое или желто-зеленое, иногда с гнилостным запахом
Слизистая оболочка влагалища	Бледно-розового цвета	Выраженная гиперемия с петехиальными высыпаниями и поверхностными эрозиями
pH вагинального отделяемого	>4,5	Повышен, обычно >6,0
Аминотест	Положительный	Отрицательный
Сукцинат в вагинальном отделяемом	Повышен	Норма
Результат микроскопического исследования	Выраженный дефицит лактобацилл; ключевые клетки (+). немного лейкоцитов или их отсутствие; предполагают наличие: <i>Gardnerella</i> spp., <i>Mobiluncus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>Prevotella</i> spp.	Выраженный дефицит лактобацилл; обильное количество колиформных бацилл и/или кокковой микрофлоры, частично в цепи; обильное количество лейкоцитов, частично токсичных; парабазальные эпителиоциты
Культуральное и/или молекулярно-биологическое исследование в режиме реального времени	Идентификация преимущественно облигатно анаэробных и микроаэрофильных микроорганизмов: <i>Gardnerella</i> spp., <i>Atopobium</i> spp., <i>Mobiluncus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp. and <i>Prevotella</i> spp. и др.	Идентификация преимущественно факультативно-анаэробных микроорганизмов: <i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Enterobacteriaceae</i> . <i>Enterococcus</i> spp. и др.

При наличии пиелонефрита — консультация нефролога. Возможна консультация других специалистов — при развитии осложнений инфекции.

У новорожденных для бактериологического исследования и для ТАНК берут отделяемое ротоглотки, конъюнктивы нижнего века, поверхность кожи вокруг пуповинного остатка, подмышечных впадин, паховых складок, а также меконий и мочу. При подозрении на сепсис возможно исследование венозной крови ребенка.

При подозрении на инфицирование новорожденного проводят быстрые тесты на определение отдельных (в том числе *Streptococcus agalactiae*) патогенов (микроскопия желудочного секрета и мазки из носоглотки) и культуральное исследование на селективной среде (материалом для посева служит желудочный сок, кровь, спинномозговая жидкость, моча, эндобронхиальный аспират).

Лечение. Коррекция данной эндогенной инфекции любой этиологии должна включать:

- 1) устранение дисбиотического процесса;
- 2) ликвидацию воспалительного (-ых) очага (-ов) в органах мочеполовой системы (при их наличии);
- 3) выявление и ликвидация всех триггерных факторов (в том числе экзогенной инфекции и эндокринопатий), которые привели к развитию данной разновидности дисбиоза и формирования эндогенной инфекции в настоящее время, а также могут привести к ее рецидивам.

Рекомендуется лечение всех беременных с наличием симптомов и клинических проявлений аэриобиоза. Основные антибактериальные препараты, которые могут использоваться для лечения на первом этапе, представлены в табл. 5. Совместно с антибиотикотерапией или в качестве монотерапии можно применять бактериофаги (табл. 6).

Таблица 5

Антибактериальные препараты для этиотропной терапии урогенитального аэриобиоза (УГАэ) во время беременности

Название препарата (состав, форма выпуска)	Режимы применения
β-Лактамные антибиотики (β-лактамы)	
Полусинтетические пенициллины (кат. В)	
Амоксициллин — капсулы по 250 мг и 500 мг	По 500 мг внутрь каждые 8 ч на протяжении 7–10 дней (с I триместра)
Аугментин, амоксиклав, флемоклав солютаб (в 1 таблетке амоксициллина тригидрата/ клавуланата калия по 125/31,25; 250/62,5; 500/125 мг и 875/125 мг)	Средние дозы по 500/125 мг 2–3 раза в сутки или по 875/125 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней (со II триместра)
Цефалоспорины II и III поколения (кат. В) (с I триместра): цефиксим (p/os), цефтриаксон, цефадроксил, цефазолин, цефалексин, цефоперазон, цефоперазон/ сульбактам, цефотаксим, цефтазидим, цефтибутен или цедекс (p/os), цефтриаксон, цефепим — парентеральное введение с учетом клинической ситуации	
Карбапенемы (кат. В): меронем, меропенем — парентеральное введение с учетом клинической ситуации	
Монобактамы (кат. В): азтреонам, азактам — парентеральное введение с учетом клинической ситуации	
Макролиды (кат. В)	
Азитромицин (таблетки по 250 и 500 мг)	1,0 г внутрь однократно или 500 мг в первый день, далее 250 мг еще 4 дня (на курс 1,5 г) (с I триместра)
Вильпрафен (в 1 таблетке 500 мг джозамицина)	По 500 мг 2–3 раза в сутки в течение 7–10 дней (с I триместра)
Спирамицин (ровамицин) (таблетка по 1 и 3 млн МЕ)	По 2–3 таблетки 2–3 раза в сутки; максимальная суточная доза составляет 9 млн МЕ (со II триместра)

Таблица 6

Препараты бактериофагов, применяемые в России

Название препарата	Состав из фагов против патогенов
Бактериофаг стафилококковый	<i>Staphylococcus</i> spp.
Бактериофаг стрептококковый	<i>Streptococcus</i> spp.
Бактериофаг псевдомонас аеругиноза (синегнойный)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Бактериофаг Коли	<i>E. coli</i>
Бактериофаг клебсиелл пневмонии очищенный	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella ozaenae</i> , <i>Klebsiella rhinoscleromatis</i>
Бактериофаг дизентерийный поливалентный	<i>Shigella flexneri</i> I–IV и VI типов и <i>Shigella sonnei</i>
Бактериофаг сальмонеллезный групп А, В, С, D, Е	Сальмонеллы гр. А — <i>Salmonella paratyphi A</i> ; гр. В — <i>S. paratyphi B</i> , <i>S. typhimurium</i> , <i>S. heidelberg</i> ; гр. С — <i>S. newport</i> , <i>S. choleraesuis</i> , <i>S. oranienburg</i> , <i>S. infantis</i> ; гр. D — <i>S. dublin</i> , <i>S. enteritidis</i> ; гр. Е — <i>S. anatum</i> , <i>S. newlands</i>

Название препарата	Состав из фагов против патогенов
Интести-бактериофаг	<i>S. flexneri</i> 1, 2, 3, 4, 6 сероваров; <i>S. sonnei</i> ; <i>S. paratyphi A</i> ; <i>S. paratyphi B</i> ; <i>S. typhimurium</i> ; <i>S. infantis</i> ; <i>S. choleraesuis</i> ; <i>S. oranienburg</i> ; <i>S. enteritidis</i> ; <i>E. coli</i> различных серогрупп, наиболее значимых в этиологии кишечных заболеваний; <i>P. vulgaris</i> , <i>P. mirabilis</i> ; <i>Enterococcus</i> spp.; <i>Staphylococcus</i> spp.; <i>P. aeruginosa</i>
Бактериофаг колипротейный	<i>P. vulgaris</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>E. coli</i>
Пиобактериофаг поливалентный очищенный	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>
Пиобактериофаг комплексный жидкий	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>P. mirabilis</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>K. oxitoca</i>
Секстафаг® (пиобактериофаг поливалентный)	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>P. vulgaris</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>

Бактериофаги могут применяться перорально и/или местно (в том числе вагинально). Преимущества фаготерапии следующие: строгая специфичность, быстрое наступление клинического эффекта, активность в отношении антибиотикоустойчивых микроорганизмов, селективное проникновение в инфекционный очаг, в том числе защищенный биопленками, способность к самовоспроизводству и саморегуляции бактериофагов, безопасность и отсутствие выявленных к сегодняшнему дню противопоказаний, стимуляция иммунитета (активация фагоцитоза и активности нейтрофилов, повышение уровня Т-лимфоцитов), возможность совместного применения с антибиотиками и иммунотропными средствами.

Предпочтение фаготерапии перед антибактериальной в том, что все чаще вырабатываются факторы устойчивости микроорганизмов к действию антибактериальных средств; имеет место образование биопленок, защищающих микробное сообщество от действия терапевтических средств, нарушение состава нормального биотопа при назначении антибиотиков, высокая частота аллергических реакций на действие антибиотиков, отсутствие на рынке новых эффективных антибиотиков, недостаточный эффект и осложнения антибактериальной терапии, нарушение сроков лечения и использование неадекватных доз антибиотиков сопровождаются развитием дисбактериозов, аутоиммунных заболеваний и хронизации воспалительных процессов. Хотя антибиотики и бактериофаги могут применяться одновременно.

На втором этапе проводят восстановление микрофлоры с использованием про-, пре- и синбиотиков местно и перорально.

Особая тактика при урогенитальном аэриобиозе, вызванном *Streptococcus agalactiae*. Для профилактики инфицирования плода медикаментозное лечение проводят в сроки 35–37 недель беременности, а также в родах. При необходимости (наличие угрозы невынашивания беременности, развития пиелонефрита беременных или бактериурии) возможно назначение лечения на более ранних сроках беременности (после 12 недель). Лечение должно быть направлено на элиминацию патогена, сохранение беременности и предупреждение передачи инфекции плоду. Медикаментозное лечение проводят согласно чувствительности *Streptococcus agalactiae* к антибактериальным препаратам.

Чаще всего назначают бензилпенициллин в дозе 5 млн ЕД внутривенно, однократно, затем по 2,5 млн ЕД каждые 4 ч также внутривенно до родоразрешения или ампициллин 2 г внутривенно однократно, далее по 1 г внутривенно каждые 4 часа или по 2 г внутривенно каждые 6 часов. Оценку эффективности лечения проводят по отсутствию колонизации патогеном новорожденного.

Эффективность лечения урогенитального аэриобиоза оценивается по отсутствию клинических признаков заболевания и нормализации лабораторных показателей. Лечение рекомендуется проводить всем беременным женщинам с симптомами УГАэ. Своевременно проведенная адекватная терапия приводит к уменьшению частоты преждевременного разрыва плодных оболочек, преждевременных родов, внутриамниотической инфекции, послеродового эндометрита.

После проведенного лечения этиологическая излеченность по аэробным бактериальным патогенам как правило не достигается — достаточно получить клинический эффект за счет минимизации количества патогенов.

Лечение полового партнера не обязательно, если у него отсутствуют клинические проблемы, вызванные факультативной эндогенной аэробной микробиотой влагалища.

1.4. Урогенитальный микоплазмоз (урогенитальная микоплазменная инфекция)

Проблеме взаимосвязи микоплазменной инфекции и патологии урогенитального тракта посвящено большое количество публикаций в отечественной и зарубежной литературе. За последние 15–20 лет произошел качественный скачок в методологии исследований и уровне наших знаний о микоплазмах. Представители класса

Mollicutes очень широко распространены в природе. Человек является естественным хозяином по крайней мере четырнадцати видов микоплазм. Это *M. buccale*, *M. faucium*, *M. fermentans*, *M. genitalium*, *M. hominis*, *M. lipophilum*, *M. pirum*, *M. pneumoniae*, *M. orale*, *M. salivarium*, *M. spermatophilum*, *U. urealyticum*, *U. parvum*, *M. penetrans*. Три других вида — *M. primatum*, *A. laidlawii* и *A. oculi* — у человека обнаруживают редко. Кроме того, при некоторых патологических состояниях выделяют *M. arthritis*. Согласно современной таксономии, класс *Mollicutes* относится к отделу *Tenericutes (Mollicutes)*, который в свою очередь относится к царству *Procarriotes*. Класс *Mollicutes* составляет порядок *Mycoplasmatales*, включающий семейство *Mycoplasmataceae* (род *Mycoplasma*: 107 видов и род *Ureaplasma*: 7 видов); порядок *Entoplasmatales*, включающий семейство *Entoplasmataceae* (род *Entoplasma*: 6 видов) и семейство *Spiroplasmataceae* (род *Mesoplasma*: 12 видов и род *Spiroplasma*: 34 вида); порядок *Fcholeplasmatales*, включающий семейство *Acholeplasmataceae* (род *Acholeplasma*: 14 видов и род *Phytoplasma*: 6 видов); порядок *Anaeroplasmatales*, включающий семейство *Anaeroplasmataceae* (род *Anaeroplasma*: 4 вида и род *Asteroleplasma*: 1 вид).

Наибольшее значение для клинической практики имеют *M. hominis* и *U. urealyticum*. Следует отметить, что ранее выделяли два биовара *U. urealyticum*: Parvo и T-960, в состав которых входили 14 серотипов. К биовару Parvo относили серотипы: 1, 3, 6 и 14, к биовару T-960 — остальные 10 серотипов. Исследования последних лет позволили разделить вид *U. urealyticum* на два самостоятельных вида: *U. urealyticum* (ранее биовар T-960) и *U. parvum* (ранее биовар Parvo). В практической медицине часто используется термин *Ureaplasma species (Ureaplasma spp.)*, который объединяет оба вышеуказанных вида и характеризует родовое название уреаплазм, выделяемых из мочеполовой системы человека. В связи с этим к генитальным микоплазмам относятся *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma genitalium*. Три первые вида хорошо растут на питательных средах. *Mycoplasma genitalium* относится к трудно культивируемым видам, для ее обнаружения требуется применение полимеразной цепной реакции (ПЦР) или других ДНК-технологий.

Микоплазмы составляют особый обширный класс микроорганизмов, отличительными чертами которых являются:

- малые размеры жизнеспособных частиц, близкие к размерам вирусов;
- являются мембранными паразитами клеток хозяина, у которых отсутствует ригидная клеточная стенка;
- содержание в клетках и дезоксирибонуклеиновой, и рибонуклеиновой кислоты в отличие от вирусов, имеющих одну аминокислоту;
- способность расти на бесклеточных питательных средах в условиях факультативного анаэробнозиса;
- размножение путем бинарного деления, как у бактерий;
- полиморфизм клеток (кроме обычных овоидных клеток имеются нитевидные, звездные, почкующиеся формы);
- на плотных средах колонии микоплазм имеют вросший в среду центр и ажурную периферию, в организме прикрепляются к мембране клеток (мембранные паразиты);
- рост микоплазм подавляют тетрациклины, макролиды; не действуют антибиотики, подавляющие синтез клеточной стенки (пенициллины, рифампицин), к которым микоплазмы устойчивы.

Эпидемиология

Данные о распространенности микоплазменной инфекции среди населения России разноречивы. По данным САНАМ, занимающейся исследованием инфекций, передаваемых половым путем, заболеваемость урогенитальным микоплазмозом в России составляет 81,2 на 100 тыс. населения.

Внутриутробная инфекция, вызванная *M. hominis* и/или уреаплазмами, чаще развивается при нарушении целостности плодных оболочек. Колонизация младенцев этими микроорганизмами обычно происходит в результате контакта с инфицированной шейкой матки и влагалищем во время родов, поэтому дети, рожденные путем кесарева сечения, заражаются реже. Частота инфицирования новорожденных зависит от вагинальной колонизации в данной популяции. Вертикальный путь передачи *M. genitalium* от матери к ребенку наблюдается редко, несмотря на выявление микоплазм в эндометрии, шейке матки и влагалище. Частота выделения генитальных микоплазм из верхних дыхательных путей новорожденных была обратно пропорциональна низкой массе тела при рождении, а также низкая масса тела при рождении была связана с наличием или отсутствием генитальных микоплазм в шейке матки на момент первого посещения врача в антенатальном периоде.

Неонатальная колонизация *M. hominis* и уреаплазмами имеет тенденцию не сохраняться после периода новорожденности, но уреаплазмы и *M. hominis* были обнаружены у 5–20% девочек в препубертатном и пубертатном возрасте (соответственно у 1/5 и 1/6). После пубертата и начала половой активности происходит колонизация *M. hominis*, особенно уреаплазмами, причем она увеличивается вместе с количеством половых партнеров и может достигать от 40 до 80% (в зависимости от социальной адаптации, сексуальной активности и количества половых партнеров, социального статуса). Частота выявления урогенитальных микоплазм (*M. hominis* и *Ureaplasma spp.*) в цервикальном канале у практически здоровых женщин составляет 13–18%. *Mycoplasma hominis* обнаруживают

в малом количестве в вагинальном экссудате 50–60% практически здоровых женщин, при бактериальном вагинозе ее частота выделения и количество увеличиваются. При патологии урогенитального тракта у женщин частота выявления урогенитальных микоплазм значительно возрастает: при патологии шейки матки — у 25–37%, вагините — у 35–48%, хроническом воспалении органов малого таза — у 45–64%, бесплодии — у 47–65%, цистите — у 40–75%, эндометриозе — у 45–86%.

Помимо половых контактов, на распространенность генитальных микоплазм в популяции влияют возраст, расовая принадлежность, социально-экономический статус, применяемая контрацепция, менструальный цикл, менопаузальные изменения и беременность. Похоже, что иммунологические и гормональные изменения во время беременности также оказывают влияние на инфицирование микоплазмами. Так, показано мощное влияние эстрогенов и прогестерона на колонизацию половых путей самок мышей различными видами микоплазм, включая *M. hominis*, уреаплазмы и *M. genitalium*.

Таким образом, очевидно, что для определения точной распространенности генитальной микоплазменной инфекции у беременных, в отличие от небеременных, необходимо учитывать все вышеперечисленные факторы. Поэтому неудивительно, что нет точных данных по этому вопросу, хотя отмечается несколько более частое выявление *M. hominis* и уреаплазм у беременных по сравнению с небеременными женщинами.

Распространенность *M. genitalium* достоверно не установлена. Однако в британском исследовании 2378 сексуально активных небеременных девушек-студенток в возрасте до 27 лет распространенность *M. genitalium* составила 3,0%. Эти данные сопоставимы с 2,3% распространенности у датских женщин в возрасте 21–23 лет и 2,8% — у японок, однако они существенно выше, чем 0,7% у беременных женщин в возрасте около 31 года или 0,8% — у молодых американок.

В отличие от этих данных частота колонизации влагалища у некоторых категорий женщин, например у обращающихся для прерывания беременности, может быть значительно более высокой (9%). До 50% беременных при обследовании оказываются носителями тех или иных представителей семейства *Mycoplasmataceae* и вопрос о целесообразности проведения специфической терапии до конца не решен.

Патогенез

Прикрепление микоплазм к клеткам хозяина является предпосылкой патогенности и обеспечивается адгезинами — мембранными белками или липопротеинами микоплазм. Эти белки найдены в упомянутых видах микоплазм, и наиболее изучен среди них адгезин *M. genitalium* с молекулярной массой 140 кДа. Адгезия дает возможность различным метаболитам микоплазмы вызывать повреждение клетки хозяина или же влиять на ее метаболизм. Антигенная вариабельность мембранных липопротеинов дает возможность микоплазмам избежать иммунного ответа хозяина. Показано также, что различные виды микоплазм и их мембранные структуры активируют макрофаги и моноциты, вызывая секрецию основных провоспалительных цитокинов: особенно фактора некроза опухолей α , интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-1b, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-16) и интерферона-гамма. Важное значение имеет персистенция микоплазм — одно из важных свойств, определяющих патогенез, клинические проявления и особенности лечения заболевания. Механизмы персистенции микоплазм еще не изучены полностью, однако известны некоторые из них.

1. Устойчивость к комплементу либо истощение компонентов комплемента. На пути проникновения микоплазм в организм стоят мощные факторы неспецифической защиты и, в первую очередь, комплемент. Микоплазмы активируют комплемент по альтернативному пути с помощью полисахаридной капсулы. В результате активации образуется мембраноатакующий комплекс, способный формировать трансмембранный канал, проницаемый для воды и ионов, что может приводить к гибели клеток микоплазм. Однако большинство видов микоплазм капсулы не имеют (из 15 исследуемых видов она обнаружена только у 9), а имеющие ее постоянно активируют систему комплемента, что истощает содержание его компонентов в плазме крови.

2. Отсутствие фагоцитоза или незавершенный фагоцитоз. Основными причинами являются:

а) малый размер клеток: 0,3–0,5 мкм в диаметре;

б) отсутствие клеточной стенки с набором сильных антигенов;

в) фагоцитоз и переваривание происходят только в присутствии иммунной сыворотки, антитела (АТ) которой связываются с Fc рецепторами мембран лейкоцитов. Поскольку в мембране микоплазм есть рецепторы к C3 фрагменту комплемента, клетки микоплазм, соединенные с антителами и комплементом, присоединяются к рецепторам лейкоцитов и перевариваются. В отсутствие иммунной сыворотки *M. hominis*, *U. urealyticum* могут длительно персистировать в нейтрофилах и диссеминировать в организме. Незавершенность фагоцитоза приводит к длительной антигенной стимуляции клеток мононуклеарной фагоцитирующей системы, усилению продукции цитокинов, в том числе вызывающих хронизацию воспалительного процесса;

г) микоплазмы вызывают синтез блокирующих АТ субкласса IgG1, которые не способствуют фагоцитозу и не связывают комплемент;

д) микоплазмы могут оказывать цитотоксическое действие (ЦТД) и цитопатическое действие (ЦПД) на макрофаги, что приводит к нарушению клеточной кооперации в индукции иммунного ответа. Снижение количества антигенпрезентирующих клеток за счет окислительного стресса, ЦТД и ЦПД приводит к недостаточности иницирующих механизмов иммунного ответа. Некоторые вирулентные штаммы индуцируют лейкотоксический фактор, вызывающий деструктивные изменения в ядре клеток.

3. В мембране микоплазм имеются антигены (АГ), перекрестно реагирующие с тканями хозяина. Наличие таких АГ является причиной биологической мимикрии и, как следствие, ускользания от иммунного надзора хозяина.

4. Способность микоплазм прочно связываться с мембраной инфицированной клетки, наличие «фьюзогенных» свойств у микоплазм. Основная роль в слиянии контактирующих мембран принадлежит липопротеинам, ассоциированным с мембраной (LAMPs). В процессе «fusion» контактирующих мембран происходит обмен отдельными компонентами, что также способствует развитию биологической мимикрии.

5. Способность некоторых видов микоплазм в определенных условиях (например, при воздействии антибиотиков) располагаться и, возможно, размножаться внутриклеточно.

6. Наличие у микоплазм системы антиоксидантной защиты, предотвращающей развитие перекисного окисления липидов — окислительного стресса.

7. Вариабельность мембранных белков. Способность микоплазм при изменяющихся условиях внешней среды изменять экспрессию отдельных генов и, в конечном счете, ускользать от иммунологического надзора хозяина является уникальным примером того, как паразит может достичь максимальной выгоды при минимальном количестве генетической информации.

8. Наличие протеаз, расщепляющих IgA. Протеаза *U. urealyticum* расщепляет IgA в области талии на Fab и Fc фрагменты, что способствует колонизации эпителия паразитом.

9. Неспецифическая стимуляция лимфоцитов. Микоплазмы способны ингибировать и стимулировать бласттрансформацию лимфоцитов. Феномен зависит от вида микоплазм и типа клеток хозяина. Так, *M. pneumoniae* и *M. hominis* являются поликлональными активаторами Т- и В-лимфоцитов человека. Неспецифическая поликлональная стимуляция может приводить к срыву толерантности к собственным антигенам (за счет активации запрещенных клонов) и к развитию аутоиммунных реакций.

10. Суперантигенные свойства микоплазм. *M. arthritis* и, возможно, другие виды микоплазм обладают суперантигенными свойствами. У *M. arthritis* это гидрофобный белок, активирующий 25% всех Т-лимфоцитов, что приводит к глубоким нарушениям иммунного ответа.

11. Нарушение дифференциации стволовых кроветворных клеток, что также приводит к нарушению иммунного ответа.

12. Сдвиги гормонального баланса организма, что влияет на интенсивность фагоцитоза. Разные виды испытанных микоплазм оказывают различное влияние на функции глюкокортикоидных рецепторов клеток респираторного и урогенитального тракта, но все они подавляют функции андрогенного рецептора.

Получены доказательства существования феномена длительной (до 3 месяцев) антигенемии в результате введения лабораторным животным бесклеточных препаратов антигенов *U. urealyticum* и *M. hominis*. Антигены (липопротеины — аналог липополисахаридов (ЛПС) грамотрицательных бактерий) могут сохраняться в организме в корпускулярной форме и принадлежать живым и погибшим клеткам микоплазм в виде растворимых макромолекулярных соединений, циркулирующих в крови свободно или в составе иммунных комплексов. В крови пациентов с помощью иммуноблоттинга выявлен широкий спектр специфических антигенов (АГ) уреоплазм и *M. hominis*, что подтверждает существование феномена антигенемии у человека.

Кроме того, микоплазмы, не несущие трансформирующих генов и не интегрирующие свой геном в геном эукариотической клетки, оказываются причастными к развитию онкологических процессов за счет антиапоптозного эффекта. При этом ключевая роль принадлежит мембранным антигенам липопротеиновой природы и, возможно, эндонуклеазам. Живые клетки микоплазм и их антигены активируют ядерный фактор NF- κ B и активаторный белок AP1, что приводит к стимуляции экспрессии ФНО- α , других цитокинов и большой группы генных продуктов, функционирующих вместе для подавления апоптоза. Известно, что апоптоз предотвращает распространение инфекционных агентов и является основным механизмом самопрофилактики онкологических заболеваний.

Еще одним очень важным эффектом мембранных АГ микоплазм является их перекрестная реакция с мембранами клеток эукариот. Перекрестные реакции между антигенами микоплазмы и антигенами тканей индуцируют синтез аутоантител. Тяжесть инфекционного процесса во многом определяется уровнем аутоантител к инфицированным тканям и степенью вовлечения органов в аутоиммунный процесс. Аутоантитела связываются с гомологичными тканевыми АГ, к ним присоединяются компоненты системы комплемента, и образовавшиеся иммунные комплексы повреждают клеточные мембраны и вызывают местное воспаление. Иммунопатологиче-

ские реакции, обусловленные наличием перекрестно-реагирующих антигенов, — один из механизмов патогенеза респираторного микоплазмоза и микоплазменных инфекций другой локализации.

Таким образом, патогенез урогенитальной микоплазменной инфекции во многом определяется биологическими свойствами возбудителей и особенностью реакции системы иммунорезистентности в ответ на внедрение патогенов в макроорганизм. Наряду с возникновением характерных воспалительных очагов в органах мочеполовой системы, урогенитальные микоплазмы и их антигены обладают иммунопатологическим и антиапоптозным эффектами, а также вызывают хромосомные aberrации, что, в свою очередь, может приводить к аутоиммунным реакциям, присоединению вторичной инфекции и опухолевой трансформации эукариотических клеток. Вышеуказанные механизмы также лежат в основе возникновения мужского и женского бесплодия.

Клинические проявления

С учетом накопленных данных урогенитальные микоплазмы — *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma* spp. (*Ureaplasma urealyticum* + *Ureaplasma parvum*) можно отнести к полноценным представителям эндогенной резидентной микробиоты женского репродуктивного тракта — к факультативной ее части, содержащей условно-патогенные бактерии. Формирование урогенитального микоплазмоза как эндогенной инфекции происходит при воздействии внутренних и внешних триггерных факторов (см. табл. 2) по схеме, представленной на рис. 1, по аналогии с другими эндогенными инфекциями. Относительно микоплазменной инфекции, вызванной *Mycoplasma genitalium*, то ее можно представить как разновидность экзогенной инфекции, возбудитель которой обладает достаточно выраженными патогенными свойствами (по аналогии с *Neisseria gonorrhoeae*), который при проведении лечения требует санирующего воздействия антибиотиков. Описанные единичные случаи формирования носительства *Mycoplasma genitalium* подвергает сомнению утверждение об абсолютной ее патогенности, однако не исключает ее наибольшую патогенность среди остальных урогенитальных микоплазм.

Микоплазменные инфекции имеют ряд характерных особенностей, которые являются определяющими в формировании клинических проявлений.

1. По клинико-морфологическим признакам микоплазменные инфекции сходны с заболеваниями, вызываемыми другими микроорганизмами (хламидии, вирусы, грибы), и имеют полиэтиологическую природу.

2. Микоплазменные инфекции могут протекать остро, но чаще имеют хроническое рецидивирующее течение.

3. Патогенез в значительной степени определяется чувствительностью организма хозяина к инфекции. Данные о генетически детерминированной чувствительности к микоплазмам получены при моделировании инфекции на животных. Установлено, что человеческая популяция неоднородна по этому признаку.

4. Характер течения и локализация патологического процесса зависят от входных ворот инфекции.

5. Микоплазмы вызывают локальную инфекцию. Однако нередко наблюдается диссеминация возбудителя в организме, что приводит к генерализации процесса.

6. Для микоплазменных инфекций характерно длительное персистирование возбудителя в инфицированном организме. Персистирование микоплазм играет важную роль в патогенезе хронических микоплазмозов человека, протекающих с периодами ремиссий и обострений. Клиническое благополучие, наступающее после активной специфической терапии, часто не сопровождается гибелью возбудителя, что способствует переходу манифестной формы инфекции в носительство. При этом обнаружить возбудителя обычными методами лабораторной диагностики бывает весьма затруднительно или невозможно.

7. Микоплазменные инфекции часто сопровождаются различными иммунопатологическими реакциями.

Разнообразие клинических признаков микоплазменной инфекции связано с формированием острых и хронических воспалительных очагов в органах мочеполовой системы. В табл. 7 представлены характерные для микоплазмоза воспалительные очаги и различные осложнения, доказанные на клиническом материале и заражении экспериментальных животных. Однако вопросы этиологии этих очагов неоднозначны из-за отсутствия урогенитального микоплазмоза как моноинфекции и нахождения микоплазм в составе микробиоценозов, формирующихся из многочисленных условных патогенов.

Таблица 7

Характерная органная патология и осложнения при урогенитальном микоплазмозе у женщин

Органная патология, ассоциированная с <i>M. hominis</i>	• Урогенитальный анаэробноз (анаэробный дисбиоз влагалища)
	• Уретрит
	• Цервицит
	• Вагинит
	• Сальпингоофорит
	• Эндометрит
	• Пиелонефрит (острый)
• Цистит	

Органная патология, ассоциированная с <i>Ureaplasma</i> spp.	• Урогенитальный анаэробноз (анаэробный дисбиоз влагалища)
	• Уретрит
	• Цистит
	• Вагинит
	• Сальпингоофорит
	• МКБ
	• Эндометрит
	• Цервицит
Органная патология, ассоциированная с <i>M. genitalium</i>	• Уретрит
	• Цервицит
	• Эндометрит
	• Сальпингит
	• Урогенитальный анаэробноз (анаэробный дисбиоз влагалища)
Осложнения с участием урогенитальных микоплазм	• Реактивный артрит
	• Бесплодие
	• Осложнения при маточной беременности

Системный и местный воспалительные процессы играют существенную роль в провокации нежелательных исходов беременности. Предполагаемый механизм каскада, благодаря которому это происходит, включает участие бактериальных эндотоксинов и микоплазменных мембранных липопротеинов, которые активируют оболочки плода и децидуальную оболочку, заставляя их секретировать некоторые (или даже все) цитокины. Во всех случаях был выявлен высокий уровень белков воспаления в амниотической жидкости, при этом не было отмечено различий в силе и типе воспалительного ответа (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18, адипонектин, С-реактивный протеин, IFN- γ , лептин, MMP-9, TNF- α в амниотической жидкости и др.) в группе пациенток только с микоплазменным инфицированием или полимикробными ассоциациями. Эндотоксины и цитокины стимулируют синтез и высвобождение простагландинов, вызывающих продукцию протеаз и других биологически активных веществ, которые, в свою очередь, могут стать причиной неблагоприятного исхода беременности.

Очень важен вопрос выявления урогенитальных микоплазм при осложненной беременности. Установлено, что при неосложненном течении беременности урогенитальные микоплазмы выявляются у 13–15% беременных, в то время как при осложненном течении беременности эта частота возрастает до 48–78%. По сводным данным, частота выявления урогенитальных микоплазм при различных осложнениях беременности в течение последних лет достаточно высока: при неразвивающейся беременности они выявляются в 35–56% случаев, при привычном невынашивании — в 35–68%, угрожающем выкидыше — 46–60%, плацентарной недостаточности — 66–78%, угрожающих преждевременных родах — 33–39%, гестозе — 24–49%, преждевременном излитии вод — 24–48%, гестационном пиелонефрите — 19–28%, послеродовом эндометрите — 22–27%, внутриутробном инфицировании — 17–32%, мертворождении — 45–58%, врожденных пороках развития плода — 42–67%, врожденной пневмонии — 30–35%.

Инфицирование уреоплазмами нижних дыхательных путей младенцев с массой при рождении менее 1000 г вызывает врожденную пневмонию, которая приводит к хронической легочной заболеваемости новорожденных, а иногда к смерти. Это происходит как минимум вдвое реже у неинфицированных детей с такой же или большей массой тела при рождении. Все больше подтверждается связь уреоплазм с бронхолегочной дисплазией. На павианах, инфицированных уреоплазмой, была смоделирована болезнь гиалиновых мембран недоношенных. Исследование легочных заболеваний, вызванных заражением уреоплазмами и вдыханием кислорода, на модели новорожденных мышей показало, что азитромицин эффективнее эритромицина повышает выживаемость и уменьшает воспалительный процесс в легких.

Частота врожденных пороков в группе мертворожденных и умерших новорожденных, инфицированных микоплазмами, составляет около 50%, что в 3 раза больше, чем в группе неинфицированных детей (преобладают пороки развития сердечно-сосудистой и центральной нервной систем).

Согласно резолюции XX Европейского конгресса акушеров-гинекологов (2008), урогенитальные микоплазмы становятся триггером одной трети случаев преждевременных родов и одной трети случаев преждевременного излития вод при недоношенной беременности. Учитывая полиэтиологичность, патогенез преждевременных родов может быть связан с различными микроорганизмами. Последние вызывают восходящую из нижних половых путей инфекцию и иногда проникают через хориоамниотическую оболочку, вызывая хориоамнионит, инвазию амниотической полости и внутриутробное инфицирование плода. Обнаружение бактерий в амниотической жид-

кости — важный диагностический признак, так как в норме вне родовой деятельности околоплодные воды стерильны. Положительный результат посева амниотической жидкости при спонтанных преждевременных родах и целостных плодных оболочках получают у 13% женщин, при продолжающихся родах — у 22%. Среди беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек и излитием околоплодных вод положительный результат посева отмечается у 32% при поступлении, а к началу родов этот показатель достигает 75%. Чем меньше срок гестации при спонтанных преждевременных родах, тем чаще наблюдается положительный результат посева околоплодных вод.

Исследования испанских и чешских ученых в 2012 г. установили, что при проведении амниоцентеза у беременных с преждевременным излитием вод в 24–36 недель наиболее частым микроорганизмом, определяемым с помощью PCR real-time, бывает *U. urealyticum* (52%), в остальных случаях выделялись *Mycoplasma hominis* (4%), *Chlamydia trachomatis* (6%), *Streptococcus agalactiae* (12%), энтеро- и фузобактерии (2–4%). Полимикробная ассоциация была выявлена в 16% случаев.

Таким образом, прослеживается связь между уреоплазменной инфекцией и хориоамнионитом с неблагоприятным исходом беременности, даже с учетом разрыва плодных оболочек. Ряд исследований показал, что уреоплазмы были значительно чаще выделены при преждевременных родах, невынашивании беременности и мертворождении, чем в случаях рождения здоровых детей в срок или же последующего прерывания беременности по медицинским показаниям. Обнаружение уреоплазм в данных исследованиях не было всецело результатом поверхностной контаминации, в ряде случаев микроорганизмы были выделены из глубоких тканей плода (легких, мозга, сердца и внутренних органов).

Каждый четвертый недоношенный новорожденный (23–32 недели гестации) рождается с бактериемией, которая часто бывает вызвана генитальными микоплазмами и, особенно, уреоплазмами. Частота выделения генитальных микоплазм из верхних дыхательных путей новорожденных была обратно пропорциональна низкой массе тела при рождении и что низкая масса тела при рождении была связана с наличием или отсутствием генитальных микоплазм в шейке матки на момент первого посещения врача в антенатальном периоде. При этом уреоплазмы (особенно *U. urealyticum*), в отличие от *M. hominis*, роль которой остается неясной, имеют более существенную связь с низкой массой тела при рождении, особенно в случае внутриамниотического инфицирования. Возможно, низкая масса тела при рождении связана не с генитальными микоплазмами, а с анаэробнозом, с которым они ассоциированы.

Диагностика

Показания к обследованию на урогенитальную микоплазменную инфекцию являются:

- клинические и/или лабораторные признаки воспалительного процесса органов урогенитального тракта (уретрит, цистит, цервицит, воспалительные заболевания органов малого таза, эрозия шейки матки, пиелонефрит, вагинит и др.);
- рецидивирующие патологические процессы, связанные с нарушением баланса вагинального биотопа (урогенитальные анаэробноз или аэробноз);
- предгравидарное обследование половых партнеров;
- предстоящие оперативные (инвазивные) манипуляции на органах малого таза;
- наличие отягощенного акушерского или гинекологического анамнеза (невынашивание беременности, перинатальные потери, бесплодие);
- осложнения беременности, предполагающие возможность инфицирования плода.

Материалом для исследования является содержимое канала шейки матки, влагалища, уретры, моча, кровь, ткани беременности, околоплодные воды. Для транспортировки биологического материала при бактериологическом исследовании на микоплазмы используют только специальные транспортные среды, содержащие лошадиную сыворотку и дрожжевой экстракт производства BioMerioux или Becton Dickinson.

Для идентификации урогенитальных микоплазмозов достаточно применения метода ПЦР и культурального исследования (бактериологический метод).

Бактериологический метод основан на расщеплении мочевины, необходимой для роста уреоплазм, изменении pH и цвета среды, в которую добавлен индикатор. Посев материала производится на плотную питательную среду А7 (BioMerioux, Becton Dickinson). Для культивирования, идентификации, количественного определения и определения чувствительности к антибиотикам микоплазм могут быть использованы тест-системы — *Mycoplasma* DOU (Sanofi Diagnostics Pasteur) или *Mycoplasma* IST (BioMerioux). Клинически значимым является обнаружение *Ureaplasma* spp. и/или *M. hominis* в количестве более 10⁴ КОЕ/мл.

В настоящее время основным методом диагностики урогенитального микоплазмоза (особенно сложнокультивируемой *M. genitalium*) является метод PCR или PCR real-time (ПЦР в реальном времени), чувствительность которого достигает 100%. PCR real-time обеспечивает не только качественное, но и количественное определе-

ние копий ДНК микоплазм в материале, что позволяет более точно определиться в каждой конкретной ситуации. Для определения микоплазм в вагинальном биотопе применяют тест-систему Фемофлор (оптимальный — 16) (рис. 11 и табл. 8).

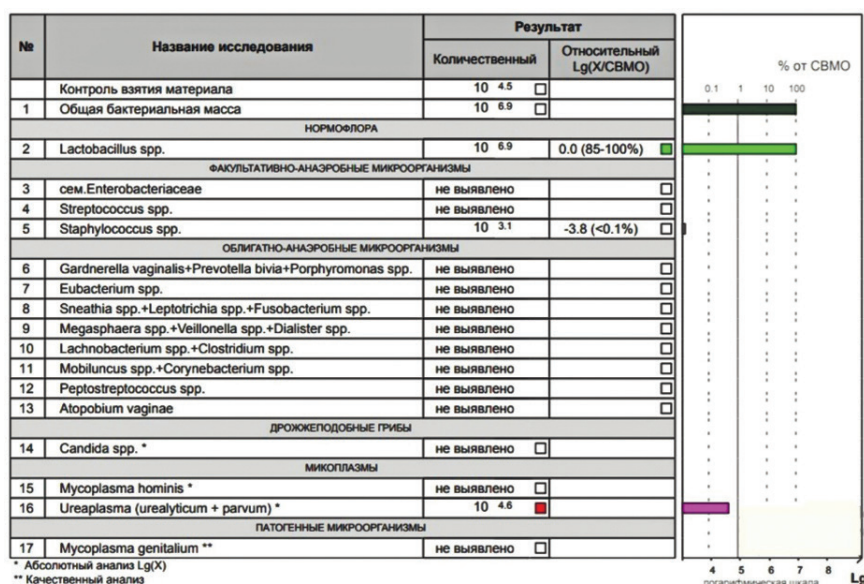


Рис. 11. Протокол т/системы Фемофлор-16 с идентифицированными микоплазмами

Таблица 8

Группы патогенов, выявляемые в тест-системе Фемофлор-8, Фемофлор-16 и Фемофлор Скрин

Группы патогенов	Состав определяемых групп патогенов	Фемофлор-8	Фемофлор-16	Фемофлор Скрин
Состояние нормофлоры	Общая бактериальная масса	+	+	+
	<i>Lactobacillus</i> spp. / Внутренний контроль (БК)	+	+	+
Аэробные микроорганизмы	Сем. <i>Enterobacteriaceae</i>	+	+	
	<i>Streptococcus</i> spp.	+	+	
	<i>Staphylococcus</i> spp.		+	
Анаэробные микроорганизмы	<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyrromonas</i> spp.	+	+	+
	<i>Eubacterium</i> spp.	+	+	
	<i>Sneathia</i> spp. + <i>Leptotrichia</i> spp. + <i>Fusobacterium</i> spp.		+	
	<i>Megasphaera</i> spp. + <i>Veillonella</i> spp. + <i>Dialister</i> spp.		+	
	<i>Lachnobacterium</i> spp. + <i>Clostridium</i> spp.		+	
	<i>Mobiluncus</i> spp. + <i>Corynebacterium</i> spp.		+	
	<i>Peptostreptococcus</i> spp.		+	
	<i>Atopobium vaginae</i>		+	
Группа микоплазм	<i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i>	+	+	+
	<i>Ureaplasma</i> spp. (<i>urealyticum</i> + <i>parvum</i>)		+	+
Грибы	Грибы <i>Candida</i> spp. / Контроль взятия материала (КВМ)	+	+	+
Патогены	<i>Trichomonas vaginalis</i> / <i>Neisseria gonorrhoeae</i> / <i>Chlamydia trachomatis</i> / БК			+
	<i>Herpes simplex virus 2</i> / <i>Cytomegalovirus</i> / <i>Herpes simplex virus 1</i> / БК			+

Примечание: *spp. — широкая группа микроорганизмов, которая относится к данному роду, но может не соответствовать полностью роду в его систематическом понимании.

Лечение

Показаниями к назначению этиотропной и патогенетической терапии при выявлении урогенитальной микоплазменной инфекции служат:

- наличие клинических и лабораторных признаков воспалительного процесса органов мочеполовой системы и подтверждение возможного участия микоплазм в данном инфекционном процессе;

- предстоящие оперативные или другие инвазивные лечебно-диагностические манипуляции в области мочеполовых органов;
- отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (невынашивание беременности, бесплодие, перинатальные потери и др.);
- осложненное течение настоящей беременности, предполагающее возможное инфицирование плода;
- выявление *Ureaplasma* spp. (*urealyticum* + *parvum*) и *Mycoplasma hominis* в титре более 10^4 КОЕ/мл при культуральном исследовании.

Основными целями **лечения воспалительных заболеваний**, вызванных генитальными микоплазмами:

- достижение клинической эффективности лечения (уменьшение или исчезновение клинических симптомов заболевания);
- достижение лабораторной эффективности лечения (эрадикация *M. genitalium*, эрадикация или снижение количества *Ureaplasma* spp. (*urealyticum* + *parvum*) и *Mycoplasma hominis* менее 10^3 КОЕ/мл);
- предотвращение развития осложнений;
- предупреждение инфицирования других лиц.

Выбор препаратов и схем терапии проводится с учетом анамнестических данных (аллергические реакции, индивидуальная непереносимость препаратов, наличие сопутствующих ИППП).

Половые партнеры лиц, инфицированных *Ureaplasma* spp. и/или *M. hominis*, подлежат лечению при наличии у них клинической симптоматики и лабораторных признаков инфекции.

Решение о проведении антибактериальной терапии заболеваний, вызванных урогенитальными микоплазмами у беременных, принимается совместно после оценки предполагаемого риска возникновения патологии беременности и возможного влияния инфекционных агентов на плод (табл. 9). Оптимальными сроками для проведения терапии являются 17–19 недель беременности.

Таблица 9

Схемы антибактериальной терапии урогенитального микоплазмоза у беременных (зарубежные рекомендации)

Рекомендации ВОЗ	Рекомендации СДС (США)	Европейские рекомендации
Азитромицин — 1 г внутрь однократно или Азитромицин 500 мг 1-й день, далее по 250 мг в день 4 дня. Амоксициллин по 500 мг 3 раза в день — 7 дней. Джозамицин по 500 мг внутрь 3 раза в день — 7 дней	Азитромицин 500 мг 1-й день, далее по 250 мг в день 4 дня внутрь. Эритромицин — основание по 500 мг 4 раза в день — 7 дней	Азитромицин — 1 г внутрь однократно или Азитромицин 500 мг 1-й день, далее по 250 мг в день 4 дня. Кларитромицин по 250 мг внутрь 2 раза в день — 7 дней

В РФ принято лечить урогенитальный микоплазмоз (*M. hominis* и *Ureaplasma* spp.) у беременных — при наличии соответствующих показаний с использованием джозамицина или азитромицина в соответствии с инструкцией со II триместра беременности. Схема этиотропного лечения при обнаружении микоплазм (по данным многоцентровых исследований чувствительности к различным антибиотикам): джозамицин по 500 мг 2–3 раза в сутки в течение 7–10 суток или азитромицин 1 г однократно, или азитромицин 500 мг в первый день, далее 250 мг еще 4 дня (на курс 1,5 г).

Согласно клиническим рекомендациям РОДВК и РОАГ (2021) для лечения беременных с микоплазменной инфекцией, вызванной *M. genitalium* рекомендовано назначать перорально джозамицин 500 мг 3 раз в сутки в течение 10 дней. Причем при данной разновидности патогена лечение беременных осуществляется на любом сроке беременности антибактериальными препаратами с учетом их влияния на плод при участии врачей-акушеров-гинекологов. Для лечения детей с массой тела менее 45 кг назначать перорально джозамицин 50 мг на кг массы тела в сутки, разделенные на 2 приема, в течение 10 дней. Лечение детей с массой тела более 45 кг проводится в соответствии со схемами назначения у взрослых с учетом противопоказаний.

Установление клинико-микробиологических критериев излеченности урогенитальных инфекционных заболеваний, вызванных генитальными микоплазмами, проводится не ранее чем через 3 недели после окончания лечения (методом ПЦР для *M. genitalium* и культуральным методом или PCR-real-time с количественным определением — для *U. urealyticum* и *M. hominis*). При отрицательных результатах обследования или при выявлении *U. urealyticum* или *M. hominis* в количестве менее чем 10^3 КОЕ/мл пациенты дальнейшему наблюдению не подлежат.

При отсутствии эффективности лечения урогенитальных инфекционных заболеваний, вызванных *M. genitalium*, необходимо назначение другого антибактериального препарата. При сохранении клинических проявлений заболевания и выявлении на контрольном обследовании *Ureaplasma* spp. и/или *M. hominis*, в количестве более 10^4 КОЕ/мл рекомендуется назначение другого антибактериального препарата.

При отсутствии клинических проявлений заболевания и выявлении *Ureaplasma* spp. и/или *M. hominis* в количестве более 10⁴ КОЕ/мл возможно динамическое наблюдение пациента с оценкой клинической картины заболевания и лабораторных показателей, при необходимости — повторное назначение терапии.

Ведение половых партнеров

- Необходимо проведение клинико-лабораторного обследования и назначение лечения половым партнерам пациентов с выявленными урогенитальными инфекционными заболеваниями, вызванными *M. genitalium*.
- Половые партнеры лиц, у которых выявлены *Ureaplasma* spp. (*urealyticum* + *parvum*) и/или *M. hominis*, подлежат лечению при наличии у них клинической симптоматики воспалительного процесса мочеполовых органов и при отягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе у пациентки.
- В период лечения и диспансерного наблюдения рекомендуется воздержаться от половых контактов или использовать барьерные методы контрацепции при половых контактах до установления критерия излеченности.

Заключение по разделу

Эндогенные инфекции редко бывают в виде моноинфекции. Чаще это различные сочетания с участием облигатных и факультативных анаэробных бактерий и грибов. Урогенитальные микоплазмы также могут вызывать инфекционный процесс как совместно с факультативными анаэробами, так и в ассоциации с облигатными анаэробными бактериями. Все это необходимо учитывать при планировании диагностического процесса и при определении лечебной тактики.

2. ЭКЗОГЕННЫЕ СЕКСУАЛЬНО-ТРАНСМИССИВНЫЕ ИНФЕКЦИИ (КЛАССИЧЕСКИЕ ВЕНЕРИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ) И БЕРЕМЕННОСТЬ

2.1. Сифилис и беременность

Сифилис — инфекционное заболевание, вызываемое бледной трепонемой (*Treponema pallidum*), передающееся преимущественно половым путем, характеризующееся поражением кожи, слизистых оболочек, нервной системы, внутренних органов и опорно-двигательного аппарата и отличающееся стадийным, рецидивирующим, прогрессирующим течением.

Этиология и патогенез

Возбудитель сифилиса относится к порядку *Spirochaetales*, семейству *Spirochaetaeaceae*, роду *Treponema*, виду *Treponema pallidum*, подвиду *pallidum* (син. *Spirochaeta pallidum*). *Treponema pallidum* — спиралевидный микроорганизм, плохо окрашивается анилиновыми красителями из-за большого количества гидрофобных компонентов в цитоплазме. Не культивируется на искусственных питательных средах. Вне организма неустойчива, гибнет при нагревании, высушивании, под влиянием большинства антисептиков, в кислой и щелочной среде. Устойчива при низких температурах, во влажной среде.

Кроме спириллярной, микроорганизм также может существовать в виде цист, L-форм и полимембранных фагосом. Циста является формой выживания бледной трепонемы в неблагоприятных условиях среды, рассматривается как стадия покоя *T. pallidum* и обладает антигенной активностью. L-форма является способом выживания бледной трепонемы, обладает слабой антигенной активностью. Полимембранные фагосомы — результат незавершенного фагоцитоза *T. pallidum*. Инцистирование, L-трансформация и незавершенный фагоцитоз — причина длительной бессимптомной персистенции *T. pallidum*. Реверсия трепонем из форм выживания в патогенную спиралевидную форму — причина рецидивов сифилиса.

Патогенез сифилиса характеризуется следующим:

Инкубационный период начинается с внедрения возбудителя сифилиса через поврежденную кожу или слизистую оболочку и заканчивается появлением первичного аффекта. В среднем продолжительность инкубационного периода составляет от 2 недель до 2 месяцев, этот период может сократиться до 8 дней или, наоборот, удлиниться до 190 дней. Сокращение инкубационного периода наблюдается при реинфекции и при внедрении возбудителя сифилиса в организм из нескольких входных ворот, что ускоряет генерализацию инфекции и развитие иммунных изменений в организме. Удлинение инкубационного периода наблюдается в результате применения небольших доз трепонемоцидных антибактериальных препаратов по поводу интеркуррентных заболеваний.

В месте инокуляции начинается интенсивное размножение *T. pallidum*, особенности локальной реакции тканей на трепонему определяют клинические характеристики сифилидов. В течение нескольких минут *T. pallidum* может внедряться в кровоток, а затем прикрепляется к клеткам хозяина, в том числе эпителиальным, фибробластным и эндотелиальным. Происходит быстрое распространение по лимфатическим и кровеносным сосудам, проникновение через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, что определяет способность *T. pallidum* к диссеминации и приводит к распространению инфекции в различные ткани и органы человека — отдаленным от первичного аффекта проявлениям сифилиса.

При сифилисе развивается инфекционный (нестерильный) иммунитет, обусловленный присутствием в организме *Treponema pallidum*, и исчезающий вскоре после ее элиминации в результате лечения. В связи с этим после микробиологического излечения сифилиса возможно повторное заражение — реинфекция.

Взаимодействие возбудителя и факторов иммунной защиты организма больного определяет стадийное, волнообразное течение сифилитической инфекции с чередованием периодов манифестации и периодов скрытого состояния, а также прогрессивность заболевания — постепенное изменение клинической и патоморфологической картины в сторону все более неблагоприятно протекающих проявлений. Совокупность вирулентных

свойств возбудителя и особенностей реакции иммунной системы на его внедрение обуславливает многообразие клинических проявлений и хроническое рецидивирующее течение заболевания (рис. 12).

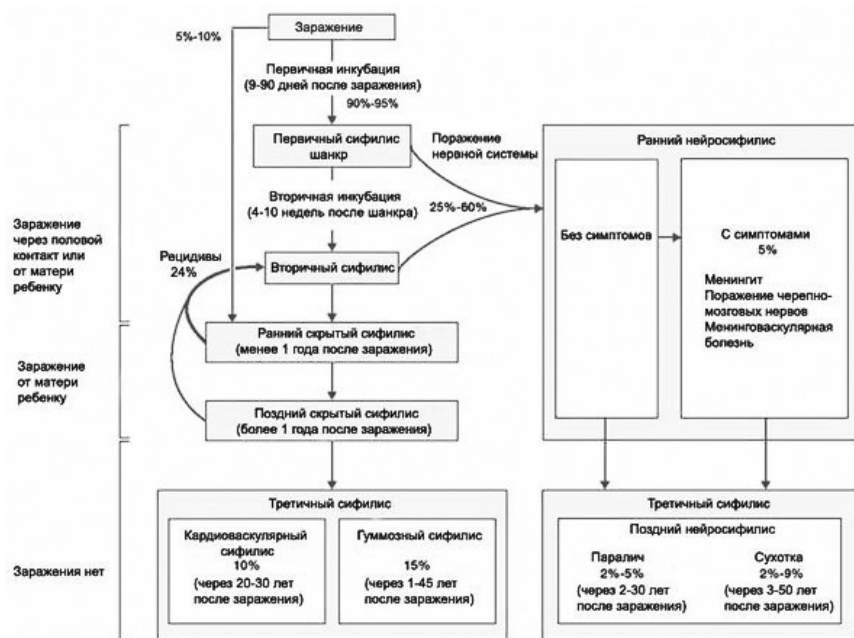


Рис. 12. Стадии сифилиса

Эпидемиология заболевания

По данным официального государственного статистического наблюдения, эпидемиологическая ситуация по сифилису характеризуется постепенным снижением заболеваемости в целом по Российской Федерации (в 1998 г. — 233,8 случая на 100 000 населения, в 2008 г. — 59,9 случая, в 2018 г. — 16,7 случая).

На фоне снижения общей заболеваемости сифилисом отмечается рост числа поздних форм заболевания (в 2010 г. — 2,5 случая на 100000 населения, в 2018 г. — 4,7 случая). Доля пациентов со специфическими поражениями нервной системы в общей структуре заболеваемости сифилисом возросла с 0,9% в 2008 г. до 5,9% — в 2018 г. При этом больные поздним нейросифилисом в 2008 г. составляли 65,6% от общего числа выявленных пациентов с нейросифилисом, а в 2018 г. — уже 85,1%.

Сифилис — строгий антропоноз. Чаще всего источниками инфекции являются больные ранними формами сифилиса (в первые два года после заражения) с мокнущими высыпаниями на коже и слизистых оболочках.

Пути инфицирования:

1. Контактный:

- прямой (непосредственный) контакт с больным человеком: половой (наиболее частый и типичный путь инфицирования, заражение происходит через поврежденную кожу либо слизистые оболочки);
- бытовой (встречается преимущественно у детей при бытовом контакте с родителями, имеющими сифилитические высыпания на коже и/или слизистых оболочках);
- профессиональный (инфицирование персонала лабораторий, работающего с зараженными экспериментальными животными, а также врачей-акушеров-гинекологов, врачей-хирургов, врачей-стоматологов, врачей-патологоанатомов, судмедэкспертов при выполнении профессиональных обязанностей);
- непрямой (опосредованный) контакт — через инфицированные предметы.

2. Трансплацентарный — передача инфекции от больной матери плоду через плаценту, ведущая к развитию врожденного сифилиса.

3. Трансфузионный — при переливании крови от донора, больного любой формой сифилиса.

Женщина, больная сифилисом и имеющая специфические высыпания в области соска и ареолы, может инфицировать ребенка при грудном вскармливании. Заразительность грудного молока не доказана. Также к заразным биологическим жидкостям относятся слюна и сперма больных сифилисом с клиническими проявлениями соответствующих локализаций. Случаев заражения через пот и мочу не наблюдалось.

Клиническая картина

Обусловлена стадией заболевания и осложнениями. Болезнь может протекать как с типичными симптомами, так и скрыто, но с положительными результатами серологических тестов на сифилис.

Диагностика

Анамнез: уточнение путей инфицирования.

Физикальное исследование. Первый симптом при первичном сифилисе — твердый шанкр: эрозия/язва диаметром от 2 до 20 мм и более, округлых очертаний с ровными краями, гладким блестящим дном розового или серовато-желтого цвета, часто с блюдцеобразным углублением. Скудное серозное отделяемое, безболезненно при пальпации. В основании шанкра — плотноэластический инфильтрат. Возникновение его сопровождается регионарным лимфаденитом и реже — лимфангитом.

Первичная сифилома — эрозия или язва (шанкр) хрящевидной плотности, как правило, безболезненная, возникает в месте внедрения бледной трепонемы.

При нелеченом сифилисе у беременных инфекция может передаваться плоду, в результате чего в 25% случаев беременность заканчивается мертворождением или гибелью новорожденного, в 40–70% случаев рождаются дети с врожденным сифилисом. При постановке беременной на учет необходимо провести скрининговое обследование на сифилис, которое повторяют в III триместре. Если женщина не состояла на учете по беременности, обследование на сифилис проводят во время родов. Новорожденных не выписывают из родильного дома до получения результата анализа на сифилис, если во время антенатального наблюдения результат был сомнительный.

Согласно клиническим рекомендациям РОДВК «Сифилис» (2020), в качестве разновидности врожденного сифилиса выделяют:

I. Сифилис плаценты и плода.

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

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

Ранний врожденный сифилис может быть:

1. активным (с клиническими проявлениями) (A50.0) и
2. скрытым — без клинических проявлений, но с положительными серологическими реакциями (A50.1).

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

- а) сифилис детей от 2 до 5 лет с признаками вторичного сифилиса;
- б) сифилис детей старше 5 лет и взрослых с признаками третичного сифилиса.

Поздний врожденный сифилис может быть:

- 1) активным (A50.3, A50.4, 50.5);
- 2) скрытым (A50.6).

Деление сифилиса на ранние и поздние формы является условным. В качестве границы между ними приняты 2 года с момента инфицирования, потому что в сроки до 2 лет пациенты представляют опасность в эпидемиологическом отношении, и требуется предпринимать адекватные противоэпидемические меры. Кроме того, поздние клинические проявления, в основе которых лежит гранулематозное воспаление (бугорки и гуммы), как правило, не появляются ранее 2 лет с момента заражения.

Ранний врожденный сифилис с симптомами характеризуется 3 группами симптомов:

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

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

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

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

Возможно скрытое течение врожденного сифилиса. В дальнейшем (после 2 лет) могут развиваться симптомы позднего врожденного сифилиса, включающие повреждения костей, зубов, глаз, органа слуха и мозга.

Лабораторные исследования

Бесспорным доказательством сифилиса считают обнаружение бледной трепонемы в образцах, полученных из очагов поражений, с помощью микроскопического исследования в темном поле или других методов (ПИФ, ПЦР). Прямую детекцию возбудителя используют для диагностики ранних форм заболевания (первичный и вторичный сифилис) с клиническими проявлениями (эрозивно-язвенные элементы), третичного сифилиса (биопсированный материал из глубины инфильтрата), подтверждения врожденного сифилиса (ткань пуповины, плаценты, органы плода, отделяемое слизистой оболочки носа, содержимое пузырей, соскоб с поверхности папул).

Диагноз раннего врожденного сифилиса должны подтверждать серологическими реакциями крови — микропреципитации (РМП, RPR), пассивной гемагглютинации (РПГА), иммунофлуоресценции (РИФ), иммобилизации бледных трепонем (РИТ), ИФА, — которые при активных признаках заболевания оказываются почти всегда положительными.

При раннем врожденном сифилисе с выраженными симптомами серологические реакции дадут положительный результат. При диагностике раннего врожденного скрытого сифилиса решающее значение имеют результаты обнаружения в сыворотке крови ребенка методом ИФА специфических антител класса М (IgM), которые не проникают через плаценту. Их не обнаруживают у детей в отсутствие сифилиса.

Установление раннего врожденного скрытого сифилиса необходимо проводить с учетом следующих критериев:

- данные анамнеза — отсутствие или неадекватное лечение матери;
- макро- и микроскопические изменения плаценты;
- более высокая позитивность серологических реакций в венозной крови ребенка по сравнению с пуповиной;
- более высокая позитивность серологических реакций в венозной крови ребенка по сравнению с кровью матери;
- патология в ликворе;
- температурная реакция обострения после начала лечения;
- положительный тест IgM-ИФА с венозной кровью ребенка (как дополнительный критерий).

Скрининг

Обследованию на сифилис подлежат:

- беременные при постановке на учет, сроке беременности 27–30 и 36–40 нед;
- в родильном доме — не обследованные на сифилис женщины, поступившие на роды;
- новорожденные от матерей, которые не обследованы, лечены, не получившие профилактического лечения во время беременности.

Показания к консультации других специалистов

Обязателен осмотр специалистами в любой стадии болезни для исключения поражения нервной, сердечно-сосудистой системы и др. К осмотру привлекают невропатолога, офтальмолога, терапевта, оториноларинголога, при необходимости — врачей других специальностей.

Лечение

Цели лечения

Элиминация бледной трепонемы. Профилактика внутриутробного инфицирования.

Медикаментозное лечение

Лечение различных форм определяют категорией больных, стадией сифилиса, сопутствующими заболеваниями, например ВИЧ-инфекцией.

Профилактическое лечение с целью предупреждения сифилиса проводят:

- беременным, лечившимся по поводу сифилиса до беременности, у которых сохраняется позитивность не-трепонемных серологических тестов;
- беременным, которым специфическое лечение сифилиса проводили во время беременности;
- новорожденным, родившимся без признаков сифилиса от нелеченой либо неадекватно леченной матери;
- новорожденным, мать которых при наличии показаний во время беременности не получила профилактического лечения.

Согласно клиническим рекомендациям РОДВК «Сифилис» (2020) **рекомендовано** специфическое лечение беременных проводить вне зависимости от сроков гестации бензилпенициллином (бензилпенициллина натриевая соль или бензилпенициллина новокаиновая соль) так же, как лечение небеременных, по одной из предлагаемых в настоящих рекомендациях методик, в соответствии с установленным диагнозом.

В настоящее время в связи с наличием эффективных и краткосрочных методов лечения выявление сифилиса не является медицинским показанием для прерывания беременности. Решение о сохранении или прерывании беременности принимает женщина. Роль врача состоит в проведении своевременного адекватного лечения (должно быть начато до 32 недели беременности и проведено препаратами: бензилпенициллином (бензилпенициллина натриевая соль или бензилпенициллина новокаиновая соль), пенициллинами широкого спектра действия (полусинтетическими пенициллинами) или цефтриаксоном) и оказании психологической поддержки беременной.

Рекомендовано профилактическое лечение беременным, начиная с 20-й недели беременности, но при поздно начатом специфическом лечении — непосредственно вслед за ним. Препараты, разовые дозы и кратность введения соответствуют таковым при специфическом лечении в отсутствие беременности. Длительность профилактической терапии составляет 10 дней, а если имеются сведения о неполноценности проведенного специфического лечения, то профилактическое лечение должно продолжаться 20 дней (как дополнительное).

Рекомендовано при установлении беременной диагноза «поздний сифилис или сифилис неуточненный, как ранний или поздний» назначать второй курс специфического лечения, который, как правило, проводят в сроки 20 и более недель беременности, с целью профилактического лечения. В случаях проведения специфического и профилактического лечения в полном объеме родоразрешение может происходить в роддоме общего профиля на общих основаниях. Ребенок, родившийся без признаков врожденного сифилиса от женщины, получившей полноценную специфическую и профилактическую терапию, в лечении не нуждается.

Рекомендуется для беременных с непереносимостью пенициллина (в том числе полусинтетического) и цефтриаксона в связи с противопоказанием к препаратам тетрациклинового ряда, назначение эритромицина.

Рекомендуется детям, рожденным от женщин, получавших по время беременности эритромицин, проведение терапии бензилпенициллином по схеме раннего врожденного сифилиса.

Рекомендовано специфическое лечение детей, больных ранним врожденным сифилисом, проводить по одной из следующих схем в зависимости от возраста.

1. Бензилпенициллин (бензилпенициллина натриевая соль) детям в возрасте до 1 месяца — 100 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки, разделенные на 4 инъекции (каждые 6 часов), внутримышечно; детям в возрасте от 1 до 6 месяцев — 100 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки, разделенные на 6 инъекций (каждые 4 часа), внутримышечно; детям в возрасте от 6 до 12 месяцев — 75 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки внутримышечно; детям в возрасте старше 1 года — 50 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки внутримышечно.

Длительность назначения детям — в течение 28 суток — как при манифестном, так и при скрытом раннем врожденном сифилисе, в том числе при поражении центральной нервной системы, подтвержденном положительными серологическими реакциями ликвора.

2. Бензилпенициллин (бензилпенициллина новокаиновая соль) 50 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки, разделенные на 2 инъекции (каждые 12 часов) внутримышечно в течение 28 суток как при манифестном, так и при скрытом раннем врожденном сифилисе.

При указании на наличие аллергических реакций на бензилпенициллин используются препараты резерва: цефтриаксон детям первых двух месяцев жизни назначают в дозе 50 мг на кг массы тела в сутки в 2 введения, детям от двух месяцев до 2 лет — в дозе 80 мг на кг массы тела в сутки в 2 введения. Продолжительность лечения — 28 суток как при манифестном раннем врожденном сифилисе (в том числе с поражением ЦНС), так и при скрытом раннем врожденном сифилисе.

Рекомендовано для специфического лечения детей, больных поздним врожденным сифилисом применять:

1. Бензилпенициллин (бензилпенициллина натриевая соль) 50 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки, разделенные на 6 инъекций (каждые 4 часа) внутримышечно в течение 28 суток; через 2 недели — второй курс лечения бензилпенициллин (бензилпенициллина натриевая соль) в аналогичной дозе в течение 14 суток (или)

2. Бензилпенициллин (бензилпенициллина новокаиновая соль) 50 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки, разделенные на 2 инъекции (каждые 12 часов) внутримышечно в течение 28 суток; через 2 недели — второй курс лечения бензилпенициллина (бензилпенициллина новокаиновая соль) в аналогичной дозе в течение 14 суток.

Рекомендовано при указании на наличие аллергических реакций на пенициллин у детей применять цефтриаксон: детям в возрасте от 2 до 12 лет назначают в дозе 80 мг на кг массы тела в сутки в два введения.

При манифестном или скрытом позднем врожденном сифилисе продолжительность первого курса лечения — 28 суток; через 2 недели проводят второй курс лечения цефтриаксоном в аналогичной дозе в течение 14 суток.

Специфическое лечение приобретенного сифилиса у детей проводится по методике лечения взрослых в соответствии с диагнозом, исходя из возрастных доз антибактериальных препаратов с учетом того, что бензатина бензилпенициллин (дюрантный) и бензатина бензилпенициллин+прокаин бензилпенициллин (4:1) (дюрантный) противопоказаны детям в возрасте до 2 лет, а тетрациклины — детям в возрасте до 8 лет. Расчет бензилпенициллина для лечения детей проводится в соответствии с массой тела ребенка: в возрасте до 6 месяцев бензилпенициллина натриевую соль применяют из расчета 100 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки, в возрасте старше 6 месяцев — из расчета 75 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки и в возрасте старше 1 года — из расчета 50 тыс. ЕД на кг массы тела в сутки.

Суточную дозу бензилпенициллина новокаиновой соли разовую дозу из расчета 50 тыс. ЕД на кг массы тела.

Учитывая анатомо-физиологические особенности мочевыделительной системы у новорожденных и детей первого месяца жизни допустимо уменьшение кратности введения бензилпенициллина до 4 раз в сутки. Во избежание токсической реакции вследствие массовой гибели бледных трепонем после первых введений бензилпенициллина (реакция обострения Герксгеймера—Яриша—Лукашевича) в первые сутки лечения разовая доза бензилпенициллина не должна превышать 5000 ЕД на инъекцию. После каждой инъекции в первые сутки необходима контрольная термометрия и наблюдение за соматическим состоянием ребенка.

Превентивное лечение показано всем детям до 3 лет. Для детей более старшего возраста вопрос о лечении решается индивидуально с учетом формы сифилиса у контактного взрослого, локализации высыпаний, степени контакта ребенка с больным. Проводится по методике превентивного лечения взрослых, исходя из возрастных доз антибактериальных препаратов.

Профилактическое лечение проводят с целью предупреждения врожденного сифилиса новорожденным, родившимся без проявлений сифилиса от нелеченной либо неадекватно леченной во время беременности матери (специфическое лечение начато после 32-й недели беременности, с нарушением или изменением утвержденных схем лечения), а также новорожденным, мать которых, при наличии показаний, во время беременности не получила профилактического лечения. Препараты, разовые дозы и кратность введения соответствуют таковым при специфическом лечении.

Длительность терапии новорожденных, мать которых при наличии показаний во время беременности не получила профилактического лечения или получила неадекватное лечение, составляет 14 суток, новорожденных, родившихся без проявлений сифилиса, от нелеченной матери — 28 суток.

Детям, родившимся от матерей, получивших специфическое лечение до наступления беременности и профилактическое лечение в период беременности, у которых к моменту родов сохраняются позитивные нетрепонемные тесты со стойко низкими титрами (РМП <1:2, РПР <1:4), профилактическое лечение не показано, если нетрепонемные тесты у ребенка отрицательны, либо их титры не превышают титров у матери.

Подтверждением проведения лечения матери следует считать наличие медицинской документации о проведении в медицинском учреждении терапии в соответствии с клинической формой, со строгим соблюдением разовых и курсовых дозировок и кратности введения антибактериальных препаратов.

Рекомендуется при отсутствии эффекта от лечения исключить реинфекцию и назначить дополнительное лечение при ее подтверждении.

Диагностика реинфекции основывается на комплексе критериев, среди которых первые четыре являются обязательными:

- 1) факт первичного заболевания подтвержден медицинской документацией;
- 2) по поводу первичного заболевания проведено полноценное лечение, что подтверждается медицинской документацией;
- 3) в процессе первичного лечения произошло своевременное разрешение высыпаний (при их наличии);
- 4) в течение 12 месяцев после окончания лечения первичного заболевания произошло не менее, чем четырехкратное, снижение титров, снижение позитивности или негативация нетрепонемных тестов (РМП или ее аналогов);
- 5) при повторном появлении сифилитических высыпаний (если имеются) в их отделяемом обнаружена *Treponema pallidum* методом темнопольной микроскопии;

- 6) наблюдается повторные положительные показатели ранее отрицательных нетрепонемных тестов или не менее, чем четырехкратное, повышение их титра по сравнению с исходным;
- 7) выявлены антитрепонемные IgM-антитела методами IgM-ИФА или IgM-ИБ;
- 8) выявлен новый источник заражения, у которого доказано наличие ранней формы сифилиса.

Рекомендуется дополнительное лечение пациентам при отсутствии эффекта от лечения, исключении реинфекции и при отсутствии специфической патологии нервной системы и внутренних органов. Дополнительное лечение проводится, как правило, однократно следующими препаратами:

- 1) бензилпенициллин (бензилпенициллина натриевая соль) 12 млн ЕД 2 раза в сутки внутривенно капельно в течение 20 суток, или
- 2) бензилпенициллин (бензилпенициллина натриевая соль) 1 млн ЕД 6 раз в сутки (каждые 4 часа) внутримышечно в течение 28 суток, или
- 3) цефтриаксон 1,0 г 2 раза в сутки внутримышечно в течение 20 суток.

Дополнительное лечение назначается в следующих случаях: если через год после полноценного лечения ранних форм сифилиса не произошло четырехкратного снижения титра РМП/РПР; если через 1,5 года после полноценного лечения ранних форм сифилиса нет тенденции к дальнейшему снижению титров/степени позитивности РМП/РПР; если через 2 года после полноценного лечения ранних форм сифилиса не произошло полной негативации РМП/РПР; если через 6 месяцев после полноценного лечения раннего врожденного сифилиса не произошло 4-кратного снижения титра РМП/РПР; в случае клинического или серологического рецидива.

Перед дополнительным лечением показано проведение повторного обследования пациентов врачами-специалистами (врач-дерматовенеролог, врач-офтальмолог, врач-невролог, врач-терапевт, врач-оториноларинголог), исследование ЦСЖ, даже при отсутствии клинической неврологической симптоматики, эхокардиография (ЭхоКГ), электрокардиография (ЭКГ) и клинико-серологическое обследование полового партнера. В случае выявления специфической патологии нервной системы и внутренних органов устанавливается диагноз нейро- или висцерального сифилиса и проводится соответствующее специфическое лечение по методикам этих форм.

Дополнительное лечение у детей проводится по методике лечения взрослых исходя из возрастных доз антибактериальных препаратов.

Показания к проведению дополнительного курса терапии после лечения нейросифилиса:

- прогрессирование или рецидив клинических проявлений;
- если плеоцитоз в ЦСЖ не снижается в течение 6 месяцев и не нормализуется полностью в течение 2 лет или, вернувшись к норме, вновь увеличивается;
- в течение 1 года не происходит снижения позитивности РМП/РПР в цереброспинальной жидкости;
- в течение 2 лет не происходит существенного снижения содержания белка в цереброспинальной жидкости.

Дополнительное лечение в этом случае проводится по методикам лечения нейросифилиса.

Уровень белка в цереброспинальной жидкости изменяется медленнее, чем цитоз и серологические реакции, и иногда требуется до 2 лет для его нормализации. Сохранение повышенного, но снижающегося уровня белка при нормальных показателях цитоза и отрицательных результатах серологических тестов не служит показанием для проведения дополнительного курса терапии.

Оценка эффективности лечения

- Взрослые и дети, получившие превентивное лечение после полового или тесного бытового контакта с больными с ранними формами сифилиса, подлежат двукратному клинико-серологическому обследованию через 3 и 6 месяцев после лечения.

- Больные с ранними формами сифилиса, имевшие до лечения положительные результаты нетрепонемного теста (НТТ), состоят на клинико-серологическом контроле до полной их негативации и затем еще 6 месяцев. В течение этого времени необходимо провести два обследования для подтверждения стойкости негативации НТТ. Длительность клинико-серологического контроля будет индивидуализированной в зависимости от результатов лечения.

Для больных с поздними формами сифилиса, у которых результаты НТТ после лечения нередко остаются положительными, предусмотрен обязательный 3-летний срок клинико-серологического контроля. Решение о снятии с учета или продлении контроля принимают индивидуально. В процессе контрольного наблюдения НТТ исследуют 1 раз в 6 мес в течение 2-го и 3-го года. Специфические серологические реакции (ИФА, РПГА, при необходимости РИФ и РИТ) исследуют 1 раз в год.

Пациентки с сохраняющейся позитивностью НТТ находятся на клинико-серологическом контроле не менее 3 лет. Дети, не болевшие врожденным сифилисом, но родившиеся от матерей, больных им, подлежат клинико-серологическому контролю в течение 1 года независимо от того, получали они профилактическое лечение или нет. Первое клинико-серологическое обследование проводят в возрасте 3 мес: клинический осмотр педиатра, консуль-

тации невропатолога, окулиста, отоларинголога, серологические тесты — РМП (RPR) и ИФА или РПГА. Если в это время НТТ и ИФА или РПГА отрицательны, а при клиническом обследовании не обнаружена патология, диагностику повторяют в возрасте 1 года перед снятием с учета. Если в возрасте 3 мес отмечают какую-либо патологию или позитивность серологических тестов, то повторное обследование проводят в возрасте 6 и 12 месяцев.

Дети, получившие специфическое лечение по поводу как раннего, так и позднего врожденного или приобретенного сифилиса, проходят клинико-серологический контроль по тому же принципу, что и взрослые, но не менее 1 года.

2.2. Гонококковая инфекция и беременность

Гонококковая инфекция (гонорея) — инфекционное заболевание, передаваемое половым путем, вызванное возбудителем *Neisseria gonorrhoeae* с преимущественным поражением мочеполовой системы человека.

Этиология и патогенез

Возбудитель гонококковой инфекции — грамотрицательный диплококк бобовидной формы относится к семейству *Neisseriaceae*, роду *Neisseria*, виду *Neisseria gonorrhoeae*. Длина гонококка варьирует от 1,25 до 1,6 мкм, поперечный размер — от 0,7 до 0,8 мкм. Гонококки окружены капсулоподобным образованием, вследствие чего не соприкасаются между собой. При электронно-микроскопическом исследовании в сканирующем микроскопе у гонококка различают пили — тонкие нити, обуславливающие его вирулентные свойства и передачу генетической информации, а также колбовидные вздутия, связанные с наружной стенкой (рис. 13).

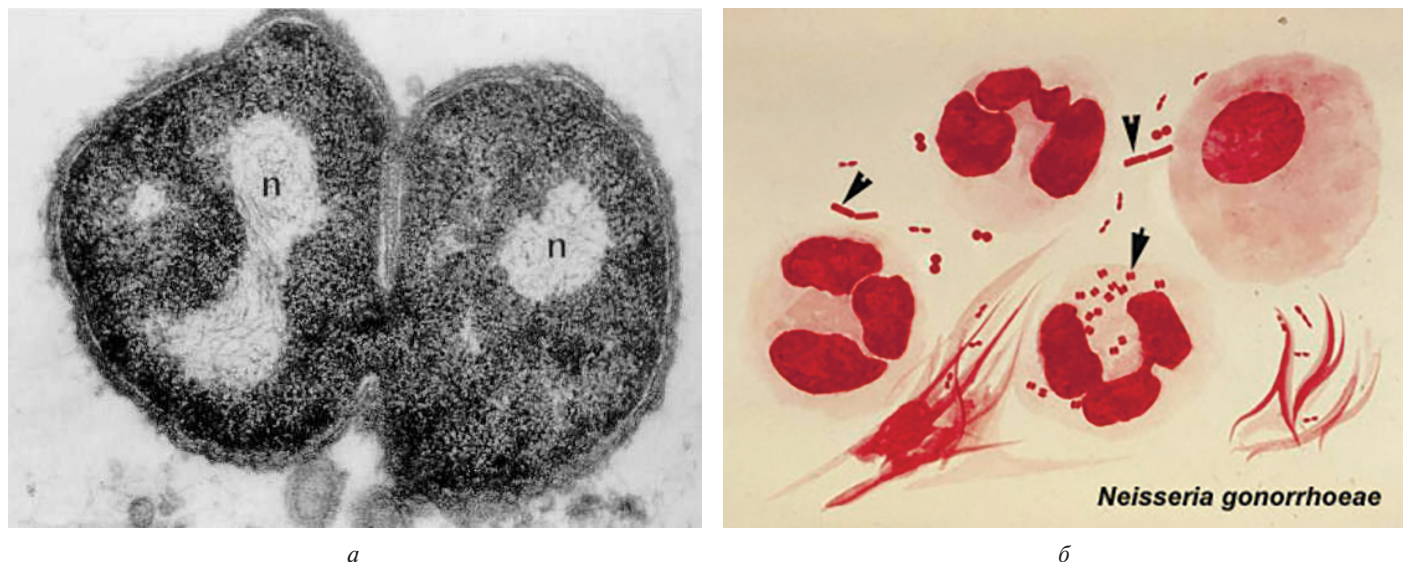


Рис. 13. Световая (а) и электронная (б) микроскопия гонококков

Гонококки способны переходить из непилерованного в пилерованное состояние и обратно в зависимости от экспрессии генов пилей, которая регулируется различными типами гонококковых протеинов. Трехслойная наружная мембрана гонококков содержит несколько классов протеинов, в том числе протеин I (гонококки с протеином IA чаще ассоциируются с диссеминированной гонококковой инфекцией, а с протеином IB — с резистентностью к антибактериальным препаратам), протеин II (способствующий лучшему прикреплению гонококков друг к другу и к различным типам эпителиальных клеток, но не всегда экспрессирующийся; при его отсутствии гонококк формирует «прозрачные» колонии, чаще встречающиеся при диссеминированной гонококковой инфекции и ассоциированные с повышенной устойчивостью к нормальной человеческой сыворотке крови), протеин III (снижающий бактерицидную активность сыворотки крови путем экспрессии блокирующих антител).

При исследовании на ультратонких срезах гонококка также визуализируется цитоплазматическая мембрана и трехслойная цитоплазма с взвешенными в ней мелкими гранулярными образованиями — рибосомами и ядерной вакуолью. Между диплококками определяется перемичка, около нее иногда различается мезосома в виде петли, соединенной с плазматической мембраной. Эти образования расположены в местах наиболее активного роста микроорганизма.

Гонококки прочно фиксируются на эпителиальных клетках слизистой оболочки с помощью пилей и участков локализации протеина II и достигают подэпителиальной соединительной ткани через межклеточные пространства, вызывая воспалительную реакцию с выделением содержащего гонококки гнойного экссудата. Воз-

будитель гонококковой инфекции поражает клетки цилиндрического эпителия уретры и цервикального канала (у девочек и женщин в период менопаузы возможно поражение клеток вагинального эпителия), распространяется по протяжению (*per continuitatem*) по слизистой оболочке мочеполовых органов или по лимфатическим сосудам в более отдаленные отделы мочеполового тракта: заднюю уретру, предстательную железу, семенные пузырьки, придатки яичек, фаллопиевы трубы, яичники и т.д. Возможен также ретроградный занос гонококков в полость матки или придаток яичка при антиперистальтических движениях матки или семявыносящего протока. При экстрагенитальных формах заболевания возможно поражение слизистой оболочки ротоглотки, прямой кишки, конъюнктивы. Изредка наблюдается гематогенная диссеминация гонококков с транзитной гонококкемией или гонококковым сепсисом, проявляющимся гонококковой септициемией и септикопиемией.

Гонококковая инфекция приводит к развитию инфильтративных и дегенеративных процессов слизистой оболочки органов урогенитальной и репродуктивной систем, прямой кишки, ротоглотки, конъюнктивы. При хроническом течении заболевания наряду с экссудативными изменениями определяются пролиферативные изменения: воспалительные инфильтраты в субэпителиальном слое приобретают очаговый характер, цилиндрический эпителий на отдельных участках трансформируется в многослойный плоский и нередко в ороговевающий, исходом чего может стать рубцовая атрофия ткани.

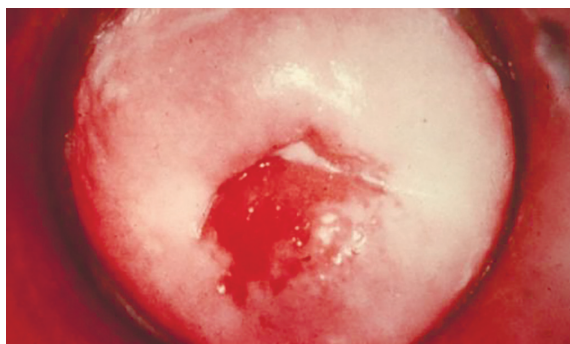
Инфицирование взрослых лиц происходит при любых формах половых контактов с больным гонококковой инфекцией, детей — перинатальным путем и при половом контакте; в исключительных случаях девочки младшего возраста могут инфицироваться при нарушении правил личной гигиены и ухода за детьми.

Эпидемиология заболевания

Гонококковая инфекция является одной из распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). По оценкам Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется около 60 миллионов случаев заболевания. В Российской Федерации за последние годы отмечается снижение показателей заболеваемости гонококковой инфекцией, однако они остаются достаточно высокими, что во многом обусловлено гипердиагностикой заболевания. В 2018 году уровень заболеваемости составил 8,7 на 100 тысяч населения.

Клиническая картина

Инкубационный период составляет от 1 суток до 1 месяца (в среднем 2–7 суток). Наиболее частые признаки инфекции: цервицит, воспалительные заболевания матки и маточных труб, яичников, перигепатит, вульвит, парауретрит (рис. 14).



а



б

Рис. 14. Гонококковые цервицит (а), вульвит и бартолинит (б)

Основные клинические симптомы у женщин:

- 1) вагинальные выделения;
- 2) дизурия;
- 3) ациклические кровотечения;
- 4) диспареуния;
- 5) боли внизу живота, в области прямой кишки и выделения из нее при наличии проктита.

Клинические проявления у новорожденных:

- 1) конъюнктивит;
- 2) сепсис (рис. 15).



Рис. 15. Гонококковый конъюнктивит у новорожденного

Диагностика

Основные критерии диагностики:

- данные анамнеза (указание на половой контакт с больным или возможно инфицированным гонореей партнером);
- оценка субъективных и объективных симптомов заболевания;
- обнаружение гонококков при лабораторных исследованиях.

Физикальное исследование

Необходимо осмотреть пациентку полностью для исключения симптомов других ИППП, оценить состояние всех групп лимфатических узлов. Пальпируют все отделы живота, большие вестибулярные и периуретральные железы, мочеиспускательный канал, проводят бимануальное влагалищное исследование.

Лабораторные исследования

Диагноз гонореи устанавливается исключительно на основании лабораторного подтверждения наличия *Neisseria gonorrhoeae* в клинических образцах, полученных из урогенитального тракта. Используют бактериоскопию мазков с окраской по Граму из цервикального канала, вагины и уретры, а также молекулярно-биологические методы (ПЦР, ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) или NASBA), направленные на обнаружение специфических фрагментов ДНК и/или РНК *N. gonorrhoeae* в отделяемом из уретры, женских половых органов, прямой кишки, в осадке мочи (рис.16). Аналитические чувствительность и специфичность молекулярно-биологических методов составляют 98–100% и 100% соответственно.

При подозрении на экстрагенитальную локализацию гонококковой инфекции и/или при малосимптомном течении рекомендуется в диагностических целях использовать микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого слизистой оболочки ротоглотки, слизистой оболочки прямой кишки, из женских половых органов и уретры на гонококк (рис. 16).

Рекомендуется для получения достоверных результатов лабораторных исследований соблюдение ряда требований, к которым относятся:

- 1) получение клинического материала из уретры не ранее, чем через 3 часа после последнего мочеиспускания, при наличии обильных уретральных выделений — через 15–20 минут после мочеиспускания;
- 2) получение клинического материала из цервикального канала и влагалища вне менструации;
- 3) соблюдение условий доставки образцов в лабораторию.

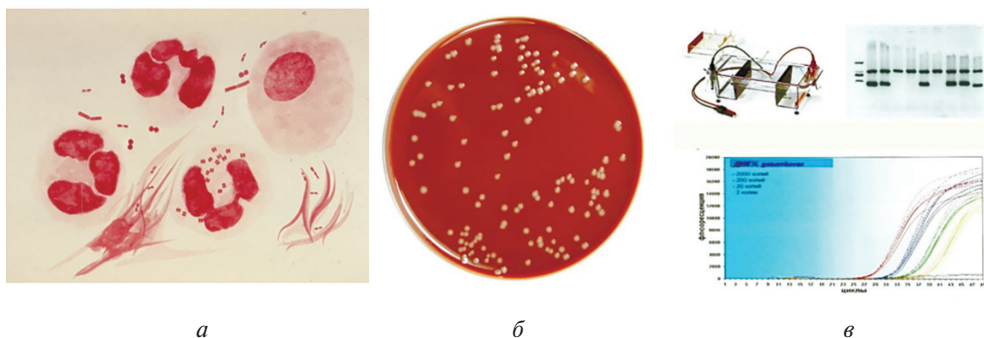


Рис. 16. Лабораторная диагностика гонореи: а — световая микроскопи (окраска по Граму); б — культуральное исследование; в — молекулярно-генетический тест (ПЦР и ПЦР-РВ)

Категорически не рекомендуется использование других методов лабораторных исследований, в том числе метода прямой иммуофлюоресценции, иммуноферментного анализа для обнаружения антител к *N. gonorrhoeae*, а также применение биологических, химических и алиментарных провокаций с целью повышения эффективности диагностики и лечения гонококковой инфекции.

Рекомендуется устанавливать диагноз гонококковой инфекции у новорожденных и детей на основании результатов микробиологического (культурального) исследования и/или молекулярно-биологических методов исследования.

Лечение

Цели лечения: эрадикация гонококков, разрешение воспалительного процесса, профилактика осложнений.

Медикаментозное лечение

При лечении гонококковой инфекции необходимо учитывать, что доля штаммов *Neisseria gonorrhoeae*, устойчивых к пенициллинам, почти повсеместно превышает 5%, а в некоторых странах она составляет от 15 до 50%. Многие штаммы *Neisseria gonorrhoeae* устойчивы и к тетрациклинам. Именно поэтому ни те, ни другие препараты не следует назначать для лечения гонококковой инфекции. Растет и частота выявления штаммов гонококков, устойчивых к фторхинолонам: в России она достигает 40–60% изученных изолятов. При невозможности лабораторного обследования на *Chlamydia trachomatis* одновременно с лечением гонококковой инфекции назначают антихламидийные препараты.

Лечение беременных осуществляют на любом сроке гестации в условиях стационара антибактериальными средствами, не оказывающими патологического влияния на плод. Выбор препарата для лечения зависит от признаков заболевания. Согласно клиническим рекомендациям РОДВК «Гонококковая инфекция» (2020), для лечения беременных назначать один из следующих антибактериальных препаратов:

- 1) цефтриаксон 500 мг внутримышечно однократно;
- 2) цефиксим 400 мг перорально однократно;
- 3) спектиномицин 2,0 г внутримышечно однократно. При лечении детей необходима госпитализация и консультация специалиста, имеющего опыт лечения таких больных (табл. 10).

Таблица 10

Лекарственные средства, используемые для лечения и профилактики гонококковой инфекции

Показания к применению	Лекарственные средства выбора	Альтернативные лекарственные средства
Лечение гонококкового уретрита, эндоцервицита, проктита и фарингита в период беременности и лактации	Цефиксим 400 мг внутрь однократно	Спектиномицин внутримышечно 2 г однократно. Назначают при доказанной чувствительности <i>N. gonorrhoeae</i> к препарату
	Цефтриаксон внутримышечно 500 мг однократно	
Профилактическое лечение новорожденных от матерей, больных гонореей	Цефтриаксон 25–50 мг/кг массы тела (но не более 125 мг) внутримышечно однократно	
Гонококковый конъюнктивит (гонококковая офтальмия новорожденных)	Цефтриаксон 25–50 мг на кг массы тела (не более 125 мг) внутримышечно или внутривенно 1 раз в сутки в течение 3 дней или Спектиномицин 40 мг на кг массы тела (не более 2,0 г) внутримышечно однократно	
Лечение диссеминированной гонококковой инфекции у детей	Менингит — цефтриаксон по 25–50 мг/кг массы тела внутривенно или внутримышечно 1 раз в сутки в течение 10–14 сут или цефотаксим 25 мг/кг массы тела внутривенно или внутримышечно 2 раза в сутки в течение 10–14 суток.	
	Эндокардит — цефтриаксон по 25–50 мг/кг внутривенно или внутримышечно 1 раз в сутки в течение 28 суток.	
	Артрит — цефтриаксон по 50 мг/кг внутривенно или внутримышечно 1 раз в сутки в течение 7 суток или цефотаксим 25 мг/кг массы тела внутривенно или внутримышечно 2 раза в сутки в течение 7 суток	

Одновременно с лечением гонореи новорожденным с профилактической целью назначают антихламидийные препараты, кроме случаев, когда при исследовании *Chlamydia trachomatis* не обнаружены.

При отсутствии результатов от лечения рекомендуют учесть следующие возможные причины:

- ложноположительный результат исследования;
- несоблюдение режима или неадекватное лечение;
- повторный контакт с нелеченым партнером;
- инфицирование от нового партнера.

Оценка эффективности лечения

Повторное культуральное исследование проводят через 4–5 суток после окончания лечения. Исследованию подвергают материал со всех участков, в которых до лечения обнаруживали *Neisseria gonorrhoeae*.

Если культуральное исследование невозможно, МАНК проводят не раньше, чем через 3 нед после окончания лечения (иначе результат может оказаться ложноположительным из-за присутствия нежизнеспособных *N. gonorrhoeae*).

3. ЭКЗОГЕННЫЕ СЕКСУАЛЬНО-ТРАНСМИССИВНЫЕ ИНФЕКЦИИ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ И БЕРЕМЕННОСТЬ

3.1. Хламидийная инфекция и беременность

Хламидийная инфекция (ХИ) приобретает все большее значение в структуре патологии новорожденных и детей раннего возраста в связи с ростом частоты урогенитальных хламидиозов у беременных. Частота врожденной ХИ в последние годы увеличилась. Основным и существенным фактором риска реализации ХИ у новорожденных является хламидиоз мочеполовых органов у беременных женщин в стадии обострения. При рождении хламидиями инфицируются 6–7% детей. Данные ВОЗ свидетельствуют о том, что у 35–50% новорожденных, матери которых инфицированы *Chlamydia trachomatis*, развивается хламидийная офтальмия (в 5 раз чаще гонококковой), у 11–20% — пневмония. Инфицирование, как правило, происходит в родах, вероятность передачи 40–70%. Заболевание проявляется не сразу, а спустя 7–14 суток.

Этиология и патогенез

Возбудителем заболевания является *Chlamydia trachomatis* (серотипы от D до K), представляющая собой бактерию сферической формы, не воспринимающую окрашивание по Граму. Хламидии — облигатные внутриклеточные паразиты, обладающие выраженной тропностью к цилиндрическому эпителию. Внедрившись в эпителий, хламидии совершают уникальный цикл развития, в котором участвуют две формы микроорганизма: внеклеточное элементарное тельце и внутриклеточное — ретикулярное тельце. Элементарные тельца существуют вне клетки; они не способны к делению, обладают способностью к инвазии. После проникновения в клетки элементарные тельца превращаются в ретикулярные, которые адаптированы к внутриклеточному существованию и размножению. После деления многочисленные ретикулярные тельца превращаются в элементарные. Инфицированные клетки разрушаются, высвобождая элементарные тельца, способные к инвазии в соседние клетки. Продолжительность цикла развития хламидий от инвазии до выхода нового поколения составляет 48–72 ч. Так происходит поражение все новых клеток в первичном очаге и распространение инфекции по продолжению (*per continuitatem*). В пораженных участках эпителия происходит медленно протекающий рубцовый процесс, сопровождающийся усилением коллагенообразования и пролиферацией фибробластов. Достаточно часто при воздействии иммунных факторов макроорганизма и недостаточности некоторых аминокислот могут формироваться аберантные (неделяющиеся) внутриклеточные формы, нечувствительные к антибиотикам (рис. 17).

Доказаны иммунопатологический и антиапоптозный эффекты возбудителей данных инфекций, а также вызываемые ими хромосомные аберрации в организме инфицированного человека, которые приводят к аутоиммунным реакциям, присоединению вторичной инфекции и опухолевой трансформации.

Основной путь распространения инфекции — половой. Инкубационный период составляет 5–7 дней. Однако вследствие скрытого бессимптомного течения большинства случаев хламидиоза точно установить продолжительность инкубационного периода практически невозможно. Велика вероятность внутриутробной передачи инфекции и заражения плода при прохождении через родовые пути. У инфицированных новорожденных развивается конъюнктивит и/или пневмония.

Плод инфицируется не только во время родов при контакте с инфицированными родовыми путями или при заглатывании и аспирации околоплодных вод, но и антенатально.

При этом заболевание протекает особенно тяжело, чаще с генерализацией процесса. При локализации воспалительного процесса в области шейки матки заражение плода происходит, как правило, интранатально, а при поражении эндометрия, децидуальной и плодных оболочек — антенатально.

Дети могут также инфицироваться через руки персонала или матери, предметы обихода, белье, игрушки, а также воздушно-капельным путем.

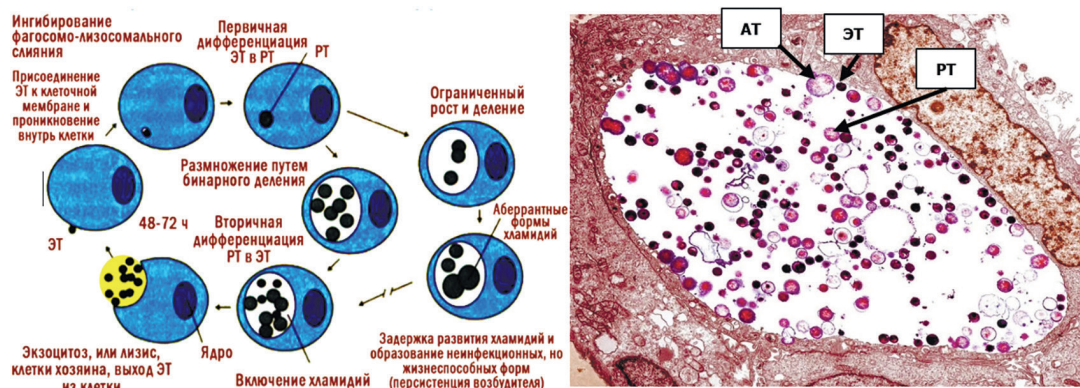


Рис. 17. Цикл развития хламидий.

Примечание: ЭТ — элементарные (инфекционные) тельца;
РТ — ретикулярные тельца; АТ — aberrантные (покоящиеся) тельца

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

Клиническая картина

Клинических симптомов, патогномоничных для генитального хламидиоза, в том числе и у беременных, не существует. Прогрессирование беременности при наличии урогенитального хламидиоза без назначения адекватного лечения увеличивает число перинатальных осложнений и заболеваний новорожденного.

Возможные осложнения:

- 1) преждевременные роды;
- 2) самопроизвольные выкидыши;
- 3) неразвивающаяся беременность.

Самая частая клиническая форма генитального хламидиоза у беременных, так же как у небеременных, — цервицит. В послеродовом или послеабортном периоде может развиваться эндометрит. При остром процессе повышается температура до 38–39 °С, возникают боли внизу живота, обильные слизисто-гнойные выделения из канала шейки матки.

В клинической практике используется классификация хламидийной инфекции у плода и новорожденного по И.И. Евсюковой (1996):

1. Генерализованная инфекция с тяжелым поражением легких, сердца, желудочно-кишечного тракта, печени и других органов, заканчивающихся смертью ребенка впервые часы и дни после рождения.
2. Менингоэнцефалит с неоднократными повторяющимися приступами клонико-тонических судорог и апноэ.
3. Внутриутробная пневмония.
4. Синдром дыхательных расстройств.
5. Гастроэнтеропатии.
6. Конъюнктивит.

Существуют три формы инфекции у новорожденных:

- персистирующая;
- латентная;
- острая (генерализованная инфекция — менингоэнцефалит, внутриутробная пневмония, гастроэнтерит).

Основными проявлениями заболевания у новорожденного являются: назофарингит 25%, конъюнктивит устойчивый к применению обычных средств, пневмонии 10–15% — нерезко выраженный токсикоз, но резко выраженный обструктивный синдром, приступообразный мучительный кашель, высокая эозинофилия, проктиты, гастроэнтериты — 5%, вульвиты, уретриты 15%.

У всех инфицированных хламидиями детей уже в первые часы и дни жизни наблюдаются неспецифические признаки заболевания, свидетельствующие о нарушении микроциркуляции и гемодинамики (они часто расцениваются как следствие гипоксического поражения ЦНС). В первые 12 часов жизни, как у детей, перенесших интранатальную гипоксию, так и у родившихся в удовлетворительном состоянии, отмечается повышенное беспокойство, расстройство сна, повышенная реактивность, изменение мышечного тонуса, угнетение физиологических рефлексов, тремор конечностей. Дети склонны к быстрому охлаждению или перегреванию, у них длительно сохраняются локальный цианоз, мраморность кожи. В последующие дни жизни, несмотря на проводимую терапию, нарушения функционального состояния ЦНС приобретают устойчивый характер, а в ряде случаев наблюдается нарастание неврологических симптомов, присоединяется упорное срыгивание, нередко рвота. Наряду с неврологическими симптомами при ХИ уже в первые часы и дни жизни отмечены приглушенность сердечных тонов, нечистый 1 тон сердца или систолический шум. На ЭКГ выявляются признаки перегрузки правых отделов сердца, на рентгенограмме органов грудной клетки определяются симптомы нарушения гемодинамики малого круга кровообращения — усиление прикорневого рисунка («влажные» легкие), а у ряда детей, увеличение размеров сердца за счет правых отделов (легочная гипертензия). При ЭХО КГ нередко выявляются изменения эндокарда и клапанного аппарата сердца в виде повышения акустической плотности створок, пролапса митрального и трикуспидального клапанов. У детей, аспирировавших околоплодные воды, и у глубоко недоношенных на первый план выступают дыхательные расстройства. Воспалительная инфильтрация в легких чаще выявляется к концу 1-й недели, у остальных — на 2–3-й неделе жизни.

У наименее зрелых детей заболевание протекает по типу синдрома дыхательных расстройств. Течение заболевания нередко осложняется длительным сохранением фетальных шунтов и нарастанием недостаточности кровообращения. В наиболее тяжелых случаях присоединяются геморрагические явления по типу ДВС-синдрома. Выраженная желтуха, наблюдается преимущественно у недоношенных, у которых гипербилирубинемия нередко требует заменного переливания крови. Увеличение размеров печени и селезенки выявляется у каждого третьего ребенка. Генерализованную ХИ у новорожденного можно заподозрить на основании наличия у матери цервицита, и септического состояния у ребенка с признаками тяжелой пневмонии (или РДСН) и наличием конъюнктивита, ДВС-синдрома. При рентгенологическом исследовании выявляют грубые перибронхиальные изменения, перекрывающие тень сердца, обусловленные преимущественным поражением верхних дыхательных путей и бронхов. В крови наблюдается снижение уровней Hb и эритроцитов, длительно сохраняющийся относительный нейтрофилез, увеличение к концу 1–2-й недели жизни числа эозинофилов и моноцитов.

У детей с выраженными изменениями со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной систем в крови может определяться высокий титр антихламидийных антител — 1:64 и более.

У глубоко недоношенных новорожденных специфические антитела в раннем неонатальном периоде отсутствуют. Одной из наиболее часто встречающихся форм ХИ является конъюнктивит. По данным ВОЗ (1987), он встречается у 14 на 1000 новорожденных. Конъюнктивит развивается после 4-го дня жизни, чаще через 1–2 недели после рождения и характеризуется торпидным течением. Отмечается диффузная гиперемия конъюнктивы, особенно в хрящевом отделе, без перехода на роговицу. Склеивание век после сна, псевдомембранозные образования, отсутствие обильного гнойного отделяемого — характерны для хламидийного конъюнктивита. Продолжительность заболевания 3–4 недели без ухудшения зрения. Поражение двустороннее. Лечение длительное. В стационарах возможны вспышки хламидийного конъюнктивита.

При ХИ часто развиваются пневмонии. Интерстициальные пневмонии нередко проявляются в сроки от 2 недель до 4 месяцев после рождения. Дети, заболевшие хламидийной пневмонией, чаще рождаются с оценкой по шкале Апгар менее 6 баллов. У них отмечается РДСН, около 30% из них нуждается в проведении ИВЛ. У большинства больных выявляется гепатоспленомегалия, у 50% выраженные отеки. В половине случаев регистрируется патологическая первоначальная убыль массы тела. У многих обнаруживаются признаки морфофункциональной незрелости к сроку гестации. У все детей с первых дней жизни в мазках соскобов из ВДП и в легочных аспиратах определяется хламидийный антиген.

В отличие от детей более старшего возраста, хламидийная пневмония у недоношенных проявляется на 5–7-й день жизни, протекает на фоне тяжелого токсикоза, что сочетается с обнаружением хламидийного антигена в крови, трахеальном аспирате. Отмечается бледный и «мраморный» рисунок кожи, угнетенное функциональное состояние ЦНС, вздутие живота, срыгивания. Часто обнаруживается увеличение лимфатических узлов, иногда кратковременная точечная сыпь. Аускультативно — дыхание пурильное или несколько ослабленное, рассеянные хрипы. Имеется диссоциация между выраженной одышкой и относительно скудными физикальными и рентгенологическими данными. Рентгенологически выявляется интерстициальная пневмония, усиление сосудистого рисунка, понижение пневматизации легочных полей, больше справа. В остром периоде характерна перегрузка правых отделов сердца. На 2–3-й неделе присоединяется кашель — приступообразный, влажный, с отхождением мокроты.

Гемограмма — лейкоцитоз до 17–23 тысяч со сдвигом формулы влево до миелоцитов, эозинофилия. У старших детей — гиперкапния и гипоксия (pCO_2 более 50 мм рт.ст., pO_2 <60 мм рт.ст.). Заболеванию свойственно затяжное течение. Прогноз у недоношенных детей в связи с иммунодефицитным состоянием более серьезный.

Из других проявлений ХИ для недоношенных свойственны: хламидийный хориоретинит, средний отит, тубоотит, назофарингит, миокардит, бронхит. На первом году жизни у таких детей выявляется высокий процент ослабленных детей, часто страдающих респираторными заболеваниями. Часты нарушения функции ЖКТ в виде срыгиваний, снижения аппетита, неустойчивого стула. Девочки страдают вульвитом. При отсутствии специфического лечения отмечена персистенция хламидий. Излечение возможно при комплексной длительной терапии в условиях стационара (эритромицин в сочетании с антиоксидантами, интерфероном, иммуноглобулинами в течение 21 дня).

Диагностика

В связи с тем, что клинические проявления хламидиоза не патогномичны, широкое распространение имеют бессимптомные формы заболевания. В диагностике этих инфекций первостепенное значение принадлежит лабораторным методам.

Обследованию на хламидийную инфекцию подлежат:

- 1) женщины со слизисто-гнойными выделениями из цервикального канала, симптомами аднексита, бесплодием;
- 2) вступавшие в половой контакт с больным хламидийной инфекцией;
- 3) проходящие обследование на другие ИППП;
- 4) новорожденные от матерей, перенесших хламидийную инфекцию во время беременности.

Факторы и группы риска развития заболевания:

- 1) сексуально активные подростки и женщины в возрасте моложе 25 лет;
- 2) оказание сексуальных услуг за деньги;
- 3) ранее перенесенные ИППП;
- 4) контакт с больным хламидийной инфекцией или имеющим симптомы уретрита/цервицита.

Показания к обследованию беременных:

- а) наличие воспалительных заболеваний гениталий;
- б) бесплодие в анамнезе;
- в) беременные с отягощенным акушерским анамнезом (самопроизвольные выкидыши, невынашивание, рождение маловесных детей, отягощенное течение беременности, многоводие, неясные лихорадки).

Патогномичные физикальные признаки инфекции отсутствуют. Отмечают следующие заболевания, которые могут быть вызваны *Chlamydia trachomatis*:

- 1) хламидийная инфекция нижних отделов мочеполового тракта (цервицит, цистит, уретрит, вульвовагинит);
- 2) хламидийная инфекция органов малого таза (ВЗОМТ);
- 3) фарингит, конъюнктивит.

Лабораторные исследования

Решающее значение при постановке диагноза имеют методы лабораторной диагностики, которые включают обнаружение ДНК и/или РНК *C. trachomatis* молекулярно биологическими методами (такие как ПЦР, ПЦР в реальном времени или NASBA) в исследуемом клиническом материале, полученном с учетом локализации воспалительного процесса и данных сексуального анамнеза. Для диагностики неосложненной хламидийной инфекции генитальной локализации забор клинического материала у женщин осуществляется из уретры и цервикального канала, а также исследуют осадок мочи. При экстрагенитальных формах — соскобы из прямой кишки, конъюнктивы нижнего века, задней стенки глотки. Аналитическая чувствительность и специфичность указанных методов составляют 98–100% и 100% соответственно.

Однако в клинической практике чаще встречаются осложненные формы хламидийной инфекции в виде развития бесплодия, ВЗОМТ, реактивного артрита, эктопической беременности, когда возбудитель находится во внутренних половых органах, не попадает в соскобный материал и, в связи с этим, не может быть идентифицирован даже такими высокочувствительными и высокоспецифичными методами, которыми являются МАНК. В этом случае согласно Рекомендациям ВОЗ 2013 года для успешной диагностики необходимо применять одновременно два метода (МАНК и серологический тест). Причем чаще всего предпочтение отдается косвенным (серологическим) тестам (определение специфических противохламидийных IgG и IgA) так как нередко при парной постановке прямого и косвенного тестов положительный результат получается исключительно по серологическому исследованию при отрицательном ПЦР, что отражает общие закономерности формирования иммунного ответа при данном инфекционном процессе и подтверждает недоступность возбудителя для исследования при восходящей инфекции.

Однако при проведении серологических исследований необходимо учитывать следующие очень важные моменты:

1) не всегда при хламидийной инфекции имеет место определяемый серологическими тестами адекватный Th2-иммунный ответ; особенно это проявляется диссонансом при положительных результатах у половых партнеров внутри семейных пар;

2) серологические тесты могут быть информативны только в случае их первичного проведения (до антибиотикотерапии); после лечения их результаты интерпретировать становится достаточно сложно;

3) достоверность результатов во многом определяется качеством применяемых тест-систем, которое, в свою очередь, зависит от особенностей технологического процесса по синтезу или очистке используемого антигена: крайне необходимо применять характерный только для *C. trachomatis* видоспецифический белковый антиген, не дающий перекрестных реакций с антителами против антигенов других видов хламидий семейства *Chlamydiaceae* (из рода *Chlamydia* и рода *Chlamydophila*); в качестве конъюгата чрезвычайно важно применять фосфатазно-щелочной, который на порядок чувствительней пероксидазного. Однако большинство используемых в России отечественных тест-систем, как и многие зарубежные тест-системы, разрешенные к применению в нашей стране, не отвечают указанным требованиям. Кроме того, в инструкциях к ним эти принципиальные позиции чаще всего умалчиваются и не освещаются производителем.

Не рекомендуется применять метод выделения *C. trachomatis* в культуре клеток в рутинных исследованиях, метод прямой и непрямой иммунофлюоресценции (ПИФ и НИФ), микроскопический и морфологический методы. Не рекомендовано применение биологических, химических и алиментарных провокаций с целью повышения эффективности диагностики и лечения хламидийной инфекции.

В последние годы большое внимание уделяется для диагностики aberrантных форм хламидий определению белка теплового шока (БТШ) хламидии hsp60 — *heat shock protein* 60 кДа (Chsp60), а также специфических к нему антител (анти-БТШ антител). Однако они являются неспецифичными из-за доказанной 50% гомологии Chsp60 с таким же белком человека (hsp-60), который является мембранным белком стрессового клеточного ответа и синтезируется в ответ на различные физические, химические и физиологические воздействия. У человека в норме он входит в состав митохондрий и отвечает за сборку, транспорт и регуляцию АТФ-азной активности. Экспрессировать hsp-60 способны также все бактерии, входящие в состав микробиоценозов, и другие клетки в процессе своего нормального функционирования.

У девочек препубертатного возраста получают первую порцию мочи для исследования с помощью МАНК или образцы из влагиалища для культурального исследования.

Диагноз ХИ у новорожденных устанавливается при наличии соответствующих проявлений заболевания, а также на основании результатов клинических анализов крови и результатов исследования иммуноглобулинов в динамике, плаценты, рентгенографического и эхокардиографического обследования, УЗИ мозга. У новорожденных показано проведение микробиологического обследования (МАНК) при рождении и на 5–6-й день жизни. При этом наибольшая частота выделения возбудителя наблюдается при исследовании материала с задней стенки глотки. Окончательный диагноз ХИ устанавливают после обнаружения возбудителя и серологического исследования.

Лечение

Цели лечения:

1) эрадикация возбудителя (однако из-за наличия нечувствительных к антибиотикам aberrантных форм — сомнительна);

2) исчезновение симптомов заболевания (клиническая излеченность);

3) профилактика развития осложнений.

Поскольку *Chlamydia trachomatis* — патогенный микроорганизм, а урогенитальную хламидийную инфекцию относят к инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП), назначение антибактериальных препаратов с лечебной целью обязательно. Лечение проводят в любом сроке беременности вне зависимости от того, существуют клинические проявления заболевания или нет.

Согласно клиническим рекомендациям РОДВК «Хламидийная инфекция» (2021) для лечения хламидийной инфекции используются такие антибактериальные препараты, как азитромицин и джозамицин в дозах: азитромицин (azithromycin) 1 г перорально однократно, джозамицин 500 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней. Эритромицин изъят из последних международных руководств по лечению хламидийной инфекции у беременных, так как появились сведения о более частом развитии пилоростеноза у новорожденных детей, связанного с приемом эритромицина беременными женщинами. Доксициклин и фторхинолоны противопоказаны в период беременности и лактации.

В настоящее время применение азитромицина во время беременности считают безопасным, хотя в аннотации к препарату отмечено, что применение в этот период возможно только в случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Новорожденным с ХИ назначают эритромицин по 40 мг/кг в сутки в течение 3 недель. Для лечения используют также: кларитромицин, азитромицин, рокситромицин. Имеются сообщения о целесообразности сочетания перечисленных антибиотиков с курсами виферона. При отсутствии специфического лечения или при назначении эритромицина в течение 7–10 дней отмечена персистенция хламидий у новорожденных. Излечение возможно при комплексной, длительной терапии (21 день) в условиях стационара. При конъюнктивите применяют 0,5% эритромициновую мазь с частотой 5–6 раз в сутки в течение 14 дней.

Оценка эффективности лечения

Повторное обследование на *Chlamydia trachomatis* проводят не ранее чем через 4–6 недель после завершения лечения.

Для профилактики повторного инфицирования проводят обследование, консультирование и лечение полового партнера. Половые партнеры должны воздерживаться от половых контактов без презерватива до завершения курса лечения. Следует придерживаться принципов безопасного полового поведения.

3.2. Урогенитальный трихомониаз и беременность

Трихомоноз, или трихомониаз, — ИППП, возбудителем которого является влагалищная трихомонада (*Trichomonas vaginalis*). Трихомониаз является распространенной инфекцией. По данным ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) в 2001 г. было зарегистрировано 113 млн новых случаев в Африке и Азии заболеваний, вызванных влагалищной трихомонадой, и 19 миллионов новых случаев в Европе и Северной Америке [1]. В 2014 г. в Российской Федерации уровень заболеваемости составил 71 на 100 000 населения.

Этиология и патогенез

Возбудителем трихомониаза является влагалищная (урогенитальная) трихомонада — *Trichomonas vaginalis*, которая представляет собой одноклеточный организм, относящийся к жгутиковым простейшим. Помимо вагинальной трихомонады у человека могут паразитировать еще два вида — кишечная трихомонада (*Pentatrichomonas hominis*) и ротовая (*Trichomonas tenax*), однако их роль в возникновении заболеваний мочеполовой системы не установлена. Грушевидное тело трихомонады имеет длину от 10 до 30 мкм, из широкой части исходит 3–5 жгутиков (рис. 18).

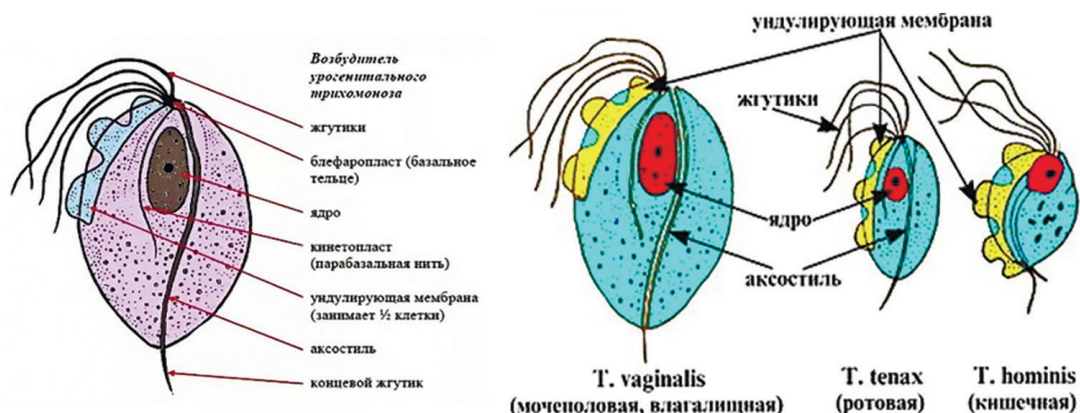


Рис. 18. Разновидности трихомонад и строение влагалищной трихомонады — *Trichomonas vaginalis* (схема)

Благодаря их движениям и волнообразной (ундулирующей) мембране трихомонады могут активно перемещаться из влагалища через цервикальный канал в полость матки и маточные трубы. Высокая пластичность тела позволяет им образовывать псевдоподии и проникать в межклеточные пространства. Трихомонады размножаются путем деления. Оптимальные условия их существования: pH среды 5,9–6,5, температура 35–37 °С. *T. vaginalis* является строгим паразитом человека, приспособившимся обитать только в его мочеполовых органах.

Трихомонада, так как не образует цист и других устойчивых форм, быстро погибает во внешней среде вследствие высыхания, легко разрушается при кипячении, воздействии антисептиков и этилового спирта. Однако может сохранять некоторое время жизнеспособность во влажной среде. Исследованиями установлено, что трихомонады могут выживать до 45 минут на сидениях унитазов, нижнем белье и в воде ванны.

Урогенитальные трихомонады могут вызвать заболевание в манифестной и субклинической формах, а также носительство. Врожденной невосприимчивости к ним нет. Заражение трихомониазом сопровождается некоторыми иммунологическими реакциями — возникают клеточный, гуморальный и секреторный иммунные ответы. Однако эти реакции не способны защитить пациентов от реинфекции, поэтому повторное инфицирование встречается часто. Антитела и компоненты комплемента, присутствующие в сыворотке крови и секрете

половых желез у некоторых больных, могут воздействовать на паразита путем стимуляции нейтрофилов, которые способствуют уничтожению трихомонад через классическую систему комплемента. Также антитела могут блокировать адгезию (прилипание) паразита к поверхности слизистой оболочки.

Инфицирование, как правило, происходит половым путем — передачей через вагинальный контакт. Хотя в ряде исследований трихомонады находили в орофарингеальных смывах, передача при оральном сексе не доказана. Интранатальный путь передачи (от больной матери новорожденному при родах) составляет менее 5% случаев. Еще более редким является контактно-бытовой путь. Например, маленькие девочки могут инфицироваться, если больная мать использует личную губку или мочалку при купании ребенка. Инкубационный период составляет от 3 суток до 3–4 недель (в среднем 5–6 суток).

Проникая в уrogenитальный тракт человека, трихомонады прикрепляются к эпителиальным клеткам, что приводит к повреждению и воспалительной реакции клеток эпителия. В этой реакции большое значение имеет адгезин — белок, продуцируемый паразитом.

Трихомонады выделяют многочисленные протеолитические ферменты, которые участвуют в цитотоксичности, гемолизе (разрушении эритроцитов и выделении гемоглобина) и уклонении от иммунных реакций. Ферменты находятся во влагалищных выделениях инфицированных женщин вместе с антителами, которые их распознают. Важную роль играет фермент муциназа, который значительно облегчает проникновение трихомонад в слизистые оболочки.

Другой значимой особенностью трихомонад является использование макромолекул человека-хозяина, таких как I-антитрипсин, α 2-макроглобулин, фибронектин, лактоферрин, и другие железосвязывающие и железосодержащие белки, липопротеины и липиды. Они являются значимыми для выживания паразита и способствуют метаболизму и патогенности трихомонад либо путем биологической мимикрии («маскировки»), либо путем накопления питательных веществ хозяина.

Способность трихомонад к фагоцитозу (поглощению других одноклеточных организмов) давно известна. При электронной микроскопии в вакуолях трихомонад находили бактерии, вирусы, реже лейкоциты и эритроциты. Особое значение придается фагоцитозу возбудителей, сопутствующих трихомониазу половых инфекций — гонококкам, хламидиям и микоплазмам, что вызвало мнение о «сохранности» этих микроорганизмов внутри трихомонад, ведущее к рецидиву заболеваний, вызванных ими. Однако проведенные исследования показали, что внутри цитоплазмы трихомонады все эти микроорганизмы теряют возможность к размножению, а в большинстве случаев уничтожаются паразитом.

Клиническая картина

У женщин трихомонады преимущественно поражают влагалище, откуда они могут проникать в уретру, бартолиновы железы, мочевого пузырь и канал шейки матки. В редких случаях трихомонады паразитируют в полости матки, маточных трубах, почечных лоханках и прямой кишке.

Основными симптомами трихомониаза у женщин являются:

- 1) зуд, жжение в области влагалища и вульвы (наружных половых органов);
- 2) дизурия (частое и болезненное мочеиспускание) и боль внизу живота;
- 3) диспареуния — боль во время половых контактов;
- 4) эритема и отечность преддверия влагалища, малых и больших половых губ;
- 5) жидкие выделения из влагалища серо-желтого цвета с неприятным запахом в 40–50% случаев; классические «пенистые» выделения выявляются примерно у 10% пациенток (рис. 19).

Редкими проявлениями трихомониаза у женщин являются:

- 1) макулярный кольпит (клубничный цервикс) — кровоизлияния в слизистую влагалища и шейку матки, напоминающее ягоду клубники;
- 2) эрозивно-язвенные поражения вульвы и преддверия влагалища.



Рис. 19. Клинические проявления трихомониаза

Воспалительные заболевания малого таза, вызванные вагинальной трихомонадной инфекцией, являются причиной трубного бесплодия и синдрома хронической абдоминальной боли (описаны преимущественно у ВИЧ-позитивных женщин). Проведенные исследования указывают на повышенный риск преждевременных родов, рождения ребенка с низкой массой тела у инфицированных влагалищной трихомонадой женщин, а также на формирование паранефрального абсцесса, абсцесса головного мозга, неонатальной трихомонадной пневмонии у новорожденных.

Диагностика

Критерии диагностики:

- 1) данные анамнеза (указание на половой контакт с инфицированным трихомонадами партнером);
- 2) оценка субъективных и объективных симптомов заболевания;
- 3) обнаружение трихомонад при лабораторных исследованиях.

Физикальное исследование

Так как при трихомониазе поражаются органы мочеполовой системы — необходимо пальпировать все отделы живота, мочеиспускательного канала, большие вестибулярные и парауретральные железы, проводить бимануальное влагалищное исследование.

Лабораторная диагностика

Диагноз трихомониаза устанавливается только на основании лабораторного подтверждения наличия *Trichomonas vaginalis* в клинических образцах, полученных из урогенитального тракта. Верификация диагноза урогенитального трихомониаза рекомендуется на основании результатов лабораторного исследования нативного препарата микроскопическим методом (фазовоконтрастная или темнопольная микроскопия): микроскопическое исследование отделяемого из женских половых органов и/или отделяемого из уретры на трихомонас вагиналис (*Trichomonas vaginalis*). Необходимым условием микроскопии нативного препарата является проведение исследования немедленно после получения биологического материала. Наиболее высокая чувствительность (до 70%) и специфичность (до 100%) микроскопического исследования нативного препарата у женщин установлена при клинически выраженных формах заболевания.

Показано проведение лабораторной диагностики урогенитального трихомониаза пациентам на основании результатов лабораторных исследований молекулярно-биологическими методами, направленными на обнаружение специфических фрагментов ДНК и/или РНК *T. vaginalis*: молекулярно-биологическое исследование отделяемого из уретры и/или отделяемого слизистых оболочек женских половых органов и/или мочи на трихомонас вагиналис (*Trichomonas vaginalis*). Аналитическая чувствительность и специфичность молекулярно-биологических методов составляет 88–97% и 98–99% соответственно. Однако на чувствительность исследования могут влиять различные ингибирующие факторы, приводящие нередко к ложноотрицательным результатам.

При получении отрицательных результатов при предыдущих исследованиях, а также при наличии малосимптомных и бессимптомных форм заболевания рекомендуется провести исследование отделяемого из уретры и/или влагалищного отделяемого на трихомонас вагиналис (*Trichomonas vaginalis*) культуральным методом (рис. 20). Аналитическая чувствительность культурального исследования достигает 95%, но метод отличается трудоемкостью и длительностью выполнения, а также зависит от качества используемой жидкой питательной среды.

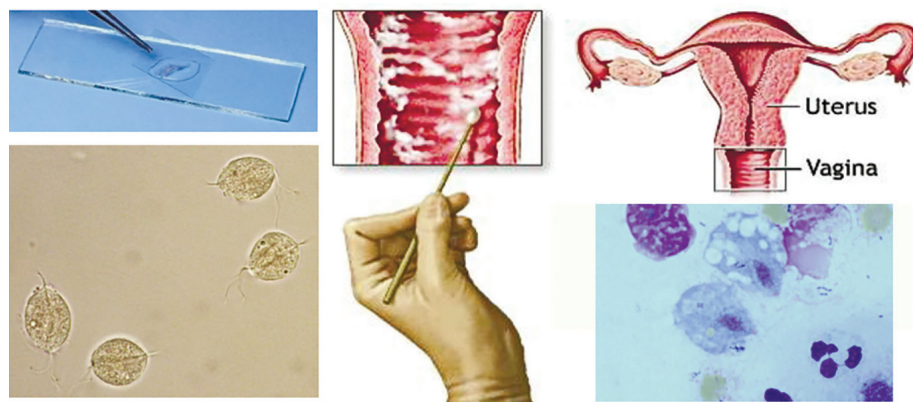


Рис. 20. Световая и нативная микроскопия при диагностике трихомониаза

Не рекомендуется:

- 1) использовать результаты микроскопического исследования окрашенных препаратов ввиду субъективизма оценки;

2) использование других методов лабораторных исследований, в том числе метода прямой иммуофлюоресценции для идентификации *T. vaginalis* и иммуоферментного анализа для обнаружения антител к *T. vaginalis* для диагностики урогенитального трихомониаза пациентам всех возрастных групп и категорий;

3) применение биологических, химических и алиментарных провокаций с целью повышения эффективности диагностики и лечения урогенитального трихомониаза пациентам всех возрастных групп и категорий.

Лечение

Цели лечения:

- 1) эрадикация возбудителя;
- 2) исчезновение симптомов заболевания;

Медикаментозное лечение.

Перед медикаментозным лечением трихомониаза все пациентки должны быть обследованы на другие ИППП и, при необходимости, пролечены. Половые партнеры больных с трихомониазом должны быть обследованы и пролечены даже при отрицательных на трихомонады лабораторных тестах.

Показано, что урогенитальный трихомониаз ассоциируется с неблагоприятными исходами беременности (преждевременный разрыв плодного пузыря, преждевременные роды и др.).

В основе лечения — препараты, содержащие метронидазол, которые назначаются со II триместра беременности. При этом эти препараты рекомендуют использовать только в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Согласно клиническим рекомендациям РОДВК «Урогенитальный трихомониаз» (2020) для лечения беременных допускается назначать перорально один из следующих препаратов:

- 1) метронидазол 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней;
- 2) метронидазол 2,0 г однократно;
- 3) тинидазол 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней;
- 4) тинидазол 2,0 г однократно;
- 5) орнидазол 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней;
- 6) орнидазол 1,5 г однократно.

Применение метронидазола, орнидазола и тинидазола возможно не ранее II триместра беременности с учетом их влияния на плод при участии врачей акушеров-гинекологов. Одновременно с пероральными препаратами возможно применение местнодействующих протистцидных препаратов.

Следует с осторожностью назначать метронидазол, орнидазол и тинидазол перед родами и в период лактации в связи с возможным появлением мутагенного и канцерогенного эффекта.

При отсутствии результатов лечения рекомендуют учесть следующие возможные причины:

- 1) ложноположительный результат исследования;
- 2) несоблюдение режима или неадекватное лечение;
- 3) повторный контакт с нелеченым партнером;
- 4) инфицирование от нового партнера.

Оценка эффективности лечения

Оценку эффективности лечения осуществляют на основании клинико-лабораторных и инструментальных исследований, подтверждающих эрадикацию трихомонад и разрешение воспалительного процесса.

Повторное клинико-микробиологическое обследование больных с урогенитальным трихомониазом проводят через 10–14 суток после окончания лечения при использовании микроскопических и культуральных методов и через 3–4 недели при использовании методов амплификации нуклеиновых кислот.

Одновременное обследование всех контактных партнеров — обязательное условие успешного лечения. В период лечения рекомендуют исключить половые контакты или использовать презерватив.

3.3. Генитальная герпесвирусная инфекция и беременность

Аногенитальный герпес — инфекционное заболевание слизистых оболочек и кожи, а также других органов и систем, вызываемое вирусом простого герпеса (ВПГ 1-го и 2-го типов).

Этиология и патогенез

Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция (аногенитальный герпес) вызывается вирусом простого герпеса (ВПГ) как 1-го, так и 2-го типа, при этом частота выявления ВПГ 2 типа при поражении аногенитальной области выше. Вирус простого герпеса является дерматонейротропным ДНК-содержащим вирусом, относящимся к подсемейству альфа-герпесвирусов семейства herpesviridae.

Генитальный герпес относится к распространенному варианту экзогенной половой инфекции, однако после первичного инфицирования нередко ведет себя в дальнейшем как эндогенная персистирующая вирусная

инфекция. В 70–90% случаев поражение половых органов связано с ВПГ-2. ВПГ-1 может участвовать в поражении полового аппарата как самостоятельно, так и в ассоциации с ВПГ-2. Заражение ВПГ-1 начинается с детства при прямом контакте с инфицированными людьми. У взрослых инфицированность достигает 90%. Распространение ВПГ-2 происходит только половым путем, и инфицированность взрослых составляет около 15%.

В очаге инокуляции происходит размножение ВПГ в эпителиоцитах, далее вирусы проникают в кровяное русло и лимфатическую систему, внедряются в нервные окончания кожи и слизистых оболочек. Продвигаясь центробежно по аксоплазме, вирус простого герпеса достигает периферических, затем сегментарных и региональных чувствительных ганглиев центральной нервной системы, где сохраняется пожизненно в нервных клетках (латенция в виде безоболочечных L и PREP-частиц). Полный цикл репродукции ВПГ проходит только в клетках эпителиального типа. Под воздействием триггерных факторов (стрессовых ситуаций, ультрафиолетового или радиоактивного облучения, иммунодефицитных состояний и др.) происходит реактивация вируса и манифестация заболевания (рис. 21).

Инфицирование взрослых лиц и подростков происходит при любых формах половых контактов с больным герпетической инфекцией как при наличии ее клинической симптоматики у партнера, являющегося источником заболевания, так и при ее отсутствии, но в период выделения вируса (риск передачи вируса максимален при манифестации заболевания, а также в продромальный период); возможно инфицирование путем аутоинокуляции. У детей инфицирование может происходить трансплацентарным (редко), интранатальным, половым, контактно-бытовым (при нарушении правил личной гигиены и ухода за детьми) путями, а также путем аутоинокуляции.

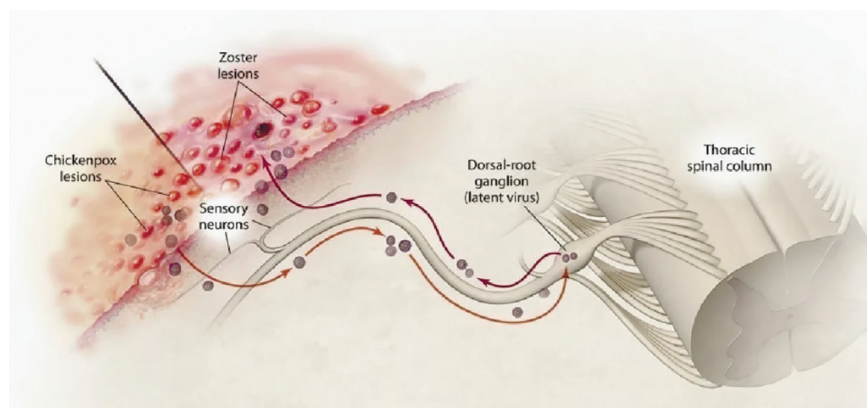


Рис. 21. Персистенция ВПГ 1-го и 2-го типов в спинальных ганглиях и его реактивация

Большинство случаев неонатального герпеса связано с прямым контактом вируса с родовыми путями. При первичном эпизоде аногенитального герпеса у беременной в сроке, близком к родоразрешению, риск передачи инфекции ребенку и неонатального инфицирования составляет 30–40%. Этому способствует воздействие на ребенка высокой экскреции вируса в сочетании с отсутствием защитных антител. В результате первичной герпетической инфекции образуются материнские иммуноглобулины. Сероконверсия IgM в IgG происходит в течение 6–12 недель, и, поскольку IgG проникает через плаценту, ребенок будет в значительной степени защищен при повторном контакте с вирусом герпеса. Поэтому при рецидиве аногенитального герпеса незадолго до рождения риск неонатальной инфекции невелик: 0–2%. У беременных с первичным эпизодом аногенитального герпеса в I и II триместре до срока родов вырабатываются антитела к ВПГ, которые передаются ребенку трансплацентарно, и риск неонатальной инфекции при рождении оценивается как аналогичный риску у беременных с рецидивирующим аногенитальным герпесом.

Эпидемиология заболевания

Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция — наиболее распространенное эрозивно-язвенное заболевание половых органов. Эпидемиологические исследования указывают на повсеместное распространение герпетической инфекции. Ежегодно аногенитальным герпесом заболевают около 500 000 человек. У большинства из них инфекция остается не диагностированной вследствие частых субклинических и атипичных форм заболевания. В эпидемиологии аногенитального герпеса важное значение имеет бессимптомное вирусовыделение: до 70% случаев передачи ВПГ происходит при бессимптомном течении инфекционного процесса у инфицированного лица.

В Российской Федерации заболеваемость аногенитальной герпетической вирусной инфекцией в 2021 году составила 8,7 случая на 100 тысяч населения.

Классификация заболевания

В клинической практике различают: первичный клинический эпизод аногенитального герпеса, рецидивирующий аногенитальный герпес и первичный эпизод латентно текущей инфекции вируса простого герпеса.

Также заболевание классифицируют:

- 1) по тяжести течения: легкая (1–2 обострения в течение года), средней тяжести (3–5 обострений в течение года), тяжелая (6 и более обострений в течение года) формы;
- 2) по клинической картине: типичный и атипичный аногенитальный герпес;
- 3) по локализации: герпетический уретрит, герпетический вагинит, герпетический вульвит, герпетический цервицит, герпетический цистит, герпетическая инфекция перианальных кожных покровов и прямой кишки.

Клиническая картина

Около 60% новых случаев заражения ВПГ-2 протекают бессимптомно. Манифестный герпес половых органов в 80% случаев имеет типичные клинические проявления, а в 20% протекает атипично (высыпания могут отсутствовать, возможны болезненность в области половых органов, наличие уретрита, цервицита и др.).

Клиническая картина герпесвирусной инфекции складывается из симптомов общего воспаления и признаков, характерных только для данного заболевания (рис. 22). Клинические симптомы первичной инфекции (первый эпизод аногенитального герпеса в отсутствие антител к ВПГ):

- обширные болезненные везикулы и язвы на половых органах (включая влагалищную часть шейки матки);
- общие симптомы интоксикации — лихорадка, миалгия (примерно 60% случаев);
- увеличение и болезненность регионарных лимфатических узлов (примерно 80% случаев);
- затяжной характер течения — у женщин, в среднем до 23 суток;
- осложнения — серозный менингит (16–26%), высыпания на других участках тела (10–28%).



Рис. 22. Везикулярные (пузырьковые) высыпания в области входных ворот (а). Участки вскрытия везикул с образованием эрозий, покрытых корочками (б)

Рецидивы заболевания протекают в более мягкой форме, без симптомов интоксикации, продолжительность их составляет примерно 7–9 суток.

Клиническая картина рецидива:

- продромальный период составляет 1,2–1,5 суток, его отмечают в 43–53% наблюдений;
- общие симптомы интоксикации отмечают у 5–16% больных;
- высыпания в аногенитальной области обычно ограниченные, небольших размеров (около 10% площади поражения при первичной инфекции);
- высыпания сохраняются в среднем 9,3–10,6 суток;
- осложнения редки — менингит (1%), высыпания на других участках тела (8%).

С течением времени средняя частота рецидивов снижается. Однако у 25% больных число рецидивов через 5 лет после начала заболевания увеличивается.

Процесс выделения вируса в окружающую среду, как правило, не сопровождается развитием симптомов заболевания. При этом происходит распространение инфекции.

Неонатальный герпес

Неонатальный герпес встречается редко (20–50 случаев на 100 000 новорожденных, родившихся живыми), но он представляет серьезную опасность для жизни и здоровья ребенка, так как при диссеминированной герпесвирусной инфекции у новорожденных смертность составляет 50–80%. Инкубационный период составляет 1–28 суток (в среднем 4 суток). В большинстве случаев первые симптомы заболевания возникают уже после выписки новорожденного из стационара.

Риск инфицирования ребенка:

- при первичной инфекции у матери и наличии высыпаний на слизистых оболочках половых органов к моменту родов риск передачи инфекции плоду составляет 50%;
- при рецидивирующем герпесе у матери и наличии пузырьковых высыпаний на слизистых оболочках половых органов риск инфицирования плода и новорожденного составляет 2–8%;
- при наличии пузырьковых высыпаний у женщины в момент родов или за 6 недель до родов при условии излития околоплодных вод не позднее чем за 6 часов до родоразрешения, операция кесарева сечения предотвращает передачу ВПГ новорожденному.

Прогноз герпетической инфекции у новорожденных зависит от течения заболевания.

Формы герпетической инфекции у новорожденных

- Генерализованная герпесвирусная инфекция — поражение кожи и слизистых оболочек (происходит не всегда), печени, ЦНС и др. (инкубационный период — 1 нед).
- Изолированное поражение ЦНС без кожных или висцеральных симптомов (инкубационный период 2–4 нед). Энцефалит в сочетании с микро- или гидроцефалией.
- Поражения кожи, конъюнктивы и слизистой оболочки полости рта без вовлечения ЦНС или внутренних органов (инкубационный период — 1–3 нед). На коже любой части тела возникают пузырьки и/или эрозии. При вовлечении глаз в воспалительный процесс развиваются блефароконъюнктивит, хориоретинит, конъюнктивит, кератит, увеит. При наличии герпетической инфекции, затрагивающей только кожный покров, новорожденным необходимо парентеральное введение ацикловира для профилактики неврологических осложнений.
- Постнатальное заражение ВПГ происходит при первичном контакте ребенка с серопозитивной матерью или иным человеком, инфицированным ВПГ. Формы постнатальной инфекции новорожденных — локализованная, распространенная и энцефалит. Клинические проявления герпесвирусной инфекции возникают примерно у 1/3 инфицированных новорожденных.

Диагностика

Диагноз аногенитальной герпетической вирусной инфекции устанавливается на основании характерной клинической картины. Окончательный этиологический диагноз устанавливается на основании лабораторных тестов.

Учет жалоб и анамнеза

При первичном эпизоде и рецидиве аногенитальной герпетической вирусной инфекции могут быть следующие субъективные симптомы: генитальные и/или перианальные везикулы и/или эрозии, болезненность в зоне высыпаний в области половых органов и/или в перианальной области; зуд, боль, парестезии в аногенитальной области; болезненность во время половых контактов (диспареуния); болезненная паховая лимфаденопатия; зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия); при вагинальной локализации высыпаний — слизисто-гнойные вагинальные выделения; общие симптомы интоксикации (повышение температуры тела, озноб, головная боль, тошнота, недомогание, миалгия, нарушение сна), возникающие чаще при первом эпизоде заболевания, чем при его рецидиве.

Важно оценивать анамнестические данные, свидетельствующие в пользу диагноза генитального герпеса, например, указание на подобные высыпания в прошлом, появление элементов в одном и том же месте, эффективность противовирусной терапии в анамнезе.

Физикальное обследование

Проводится осмотр кожных покровов и видимых слизистых оболочек наружных половых органов и перианальной области; оценивается состояние слизистой оболочки наружного отверстия уретры, наличие свободных выделений из уретры и их характер, проводится пальпация уретры, а также регионарных лимфатических узлов с определением их болезненности и размеров.

Также проводится осмотр преддверия влагалища, слизистых оболочек стенок и сводов влагалища и видимой части шейки матки в гинекологических зеркалах; оценка выделений в заднем и заднебоковых сводах влагалища.

Обследование лимфатических узлов проводится бимануально и билатерально, сравнивая правую и левую области исследования. Осмотр лимфатических узлов позволяет получить информацию о наличии воспалительного процесса.

Лабораторные исследования

Лабораторная диагностика герпесвирусной инфекции основана на обнаружении вируса, его антигена или ДНК, специфических противогерпетических IgG, IgM и подсчете индекса avidности IgG.

Для подтверждения этиологии заболевания выявление ДНК вируса простого герпеса и, при возможности, определение его типа молекулярно-биологическими методами (ПЦР, ПЦР в реальном времени) в содержимом везикул (мазок везикулярной жидкости после вскрытия элементов), соскобах со дна эрозии или язвы, био-

логических жидкостях и секретах организма (влагалищное отделяемое, отделяемое из цервикального канала, из уретры, слизистой оболочки прямой кишки) с учетом локализации инфекционного процесса, клинической картины и данных анамнеза. При получении клинического материала следует учитывать возможное многоочаговое инфицирование. На результаты лабораторных исследований могут влиять выраженность клинических проявлений, качество получения клинического материала, условия его хранения, транспортировки и сроков обработки. Для получения достоверных результатов лабораторных исследований желательно соблюдение ряда требований, к которым относятся:

1) получение клинического материала из уретры не ранее, чем через 3 часа после последнего мочеиспускания, при наличии обильных уретральных выделений — через 15–20 минут после мочеиспускания;

2) получение клинического материала из цервикального канала и влагалища до менструации или через 2 дня после ее окончания;

3) получение клинического материала из цервикального канала и влагалища не ранее чем через 24–48 часов после проведения интравагинального ультразвукового исследования и расширенной кольпоскопии;

4) исключение накануне обследования и в день его проведения спринцевания влагалища;

5) исключение в день проведения обследования гигиенических процедур половых органов с использованием средств интимной гигиены;

6) исключение за 3–5 дней до дня обследования применения жиросодержащих вагинальных лекарственных препаратов (свечи, кремы, вагинальные таблетки);

7) получение клинического материала для исследования молекулярно-биологическими методами в период обострения аногенитального герпеса;

8) получение клинического материала для исследования молекулярно-биологическими методами вне проведения противовирусной терапии;

9) соблюдение условий доставки клинических образцов в лабораторию.

Серологическое исследование с целью выявления циркулирующих специфических антител (IgM, IgG к *Herpes simplex virus* 1-го и 2-го типов) методом иммуноферментного анализа. При первичной инфекции вначале появляются IgM, а впоследствии — IgG, при активации хронической персистирующей герпетической инфекции — IgA и/или IgG к предранним белкам ВПГ 1-го и 2-го типов. Титр IgM обычно снижается через несколько месяцев, поэтому их наличие косвенно свидетельствует о недавнем заражении. Первичную инфекцию диагностируют в отсутствие антител к ВПГ в разгар болезни и при возникновении их в период выздоровления (сероконверсия). Большинство больных становятся серопозитивными в течение 3–6 недель от появления клинических симптомов заболевания. Через 12 недель от начала заболевания сероконверсию отмечают в 70% случаев.

Лечение и акушерская тактика

Цели лечения

В связи с тем, что начиная с момента инфицирования и до конца жизни ВПГ персистирует в организме человека, все терапевтические мероприятия сводятся к снижению степени выраженности клинических симптомов заболевания, их исчезновению и уменьшению количества рецидивов. У беременных лечение должно быть направлено на предупреждение инфицирования плода и новорожденного.

Медикаментозное лечение

Согласно клиническим рекомендациям РОДВК и РОАГ «Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция» (2023), лечение беременных (рис. 23) с первичным эпизодом аногенитального герпеса или непервичным эпизодом для уменьшения продолжительности и тяжести течения заболевания и снижения выделения вируса — начинать как можно раньше после начала заболевания, перорально (варианты):

- ацикловир 400 мг 3 раза в день в течение 5–10 дней;
- ацикловир 200 мг 5 раз в день в течение 5–10 дней;
- валацикловир 500 мг 2 раза в день в течение 5–10 дней;
- валацикловир 1000 мг 2 раза в день в течение 5–10 дней;
- фамцикловир 250 мг 3 раза в день в течение 5–10 дней.

Ацикловир является препаратом первого выбора для лечения беременных и считается безопасным для использования во всех триместрах. Альтернативными препаратами являются валацикловир и фамцикловир, но данные об их применении во время беременности ограничены. Проведенное в США Национальное исследование по предотвращению врожденных дефектов, показало увеличение в 4,7 раза шансов гастрошизиса среди женщин, принимавших эти противогерпетические препараты в период между первым месяцем до зачатия и третьим месяцем беременности. Также был повышен риск гастрошизиса среди женщин, которые не получали противовирусную терапию, но сами сообщали о генитальном герпесе в анамнезе. Ацикловир относится категории безопасности В.

Рекомендовано для лечения беременных в III триместре при первичном эпизоде аногенитального герпеса, непервичном эпизоде или рецидиве аногенитального герпеса во время беременности для профилактики неонатального герпеса, снижения риска выделения вируса, рецидивов и кесарева сечения с 36 недель беременности и до родов назначать перорально противовирусную профилактику:

- 1) ацикловир 400 мг 3 раза в день или
- 2) валацикловир 500 мг 2 раза в день.



Рис. 23. Алгоритм ведения беременной с аногенитальным герпесом

При первичном эпизоде аногенитального герпеса в третьем триместре показано родоразрешение путем операции кесарево сечение в плановом порядке, так как высок риск неонатальной инфекции. Всем женщинам с клиническими проявлениями герпеса на половых органах или с продромальным периодом во время родов следует выполнить кесарево сечение.

Беременным с первичным аногенитальным герпесом в I или II триместре или эпизодами рецидивирующего герпеса независимо от срока беременности рекомендованы роды через естественные родовые пути, так как риск неонатального герпеса невелик. При рецидиве аногенитального герпеса во время вагинальных родов риск заражения ребенка составляет 0–3%. Кесарево сечение не устраняет полностью риск неонатального герпеса, а также влечет за собой анестезиологические и хирургические риски для женщины.

Рекомендовано для профилактики неонатального герпеса при излитии околоплодных вод у пациенток с клиническими проявлениями генитального герпеса рассмотреть вопрос о родоразрешении путем кесарева сечения в неотложном порядке.

Тяжелую системную герпетическую инфекцию во время беременности рекомендовано лечить препаратами внутривенно в соответствии с теми же рекомендациями, что и для небеременных. В случае тяжелых и диссеминированных форм заболевания ацикловир может быть назначен внутривенно в дозе 5–10 мг/кг массы тела каждые 8 часов в течение 2–7 дней с последующим переходом на пероральный прием препарата. Использование ацикловира и валацикловира не является противопоказанием для грудного вскармливания, пока нет герпетических поражений молочных желез.

Рекомендовано при рецидивирующем течении заболевания, в случае низкой эффективности терапии рецидивов в качестве дополнительной терапии к нуклеозидам и нуклеотидам, кроме ингибиторов обратной транскриптазы, назначение интерферонов, неспецифической противовирусной и иммуномодулирующей терапии.

Во время беременности у женщин может применяться иммунотерапия:

1. Виферон (интерферон- $\alpha 2b$) в виде ректальных суппозиториях двумя 5-дневными циклами с интервалом в 2 недели между ними в суммарной дозе 10 млн МЕ на курс (начиная со II триместра беременности).

2. Гриппферон — разрешен к применению даже детям до года (включая новорожденных) и беременным женщинам. Основным действующим началом Гриппферона является высокоактивный рекомбинантный (полученный генно-инженерным способом) интерферон альфа-2b.

Возможно также применение:

- 1) глицирризиновой кислоты активированной (спрей для местного и наружного применения, 0,1%) наружно, интравагинально 5 раз в сутки в течение 14 дней, после купирования рецидива — 3 раза в сутки в течение 10 дней (разрешен при беременности и лактации);

- 2) пептидно-белкового комплекса из природных пептидов и цитокинов (суппозитории ректальные, 25 ЕД; суппозитории вагинальные 25 ЕД, ректально или интравагинально по 1 суппозиторию на ночь ежедневно в течение 10 дней; суппозитории ректальные, 10 ЕД; суппозитории вагинальные 10 ЕД, ректально или вагинально

по 1 суппозиторию на ночь ежедневно в течение 20 дней). Разрешен при беременности и противопоказан при лактации.

Рекомендовано местное применение антисептических препаратов, противовирусных препаратов в качестве дополнительного лечения пациентам с наличием клинических проявлений герпетической инфекции на коже и слизистых оболочках с целью уменьшения сроков рецидива. Для местного лечения можно использовать комбинированный препарат, содержащий человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b + ацикловир + лидокаин (мазь, не менее 20000 МЕ + 30 мг + 10 мг) наружно на пораженные участки кожи и слизистых оболочек тонким слоем 5 раз в сутки с интервалом 4 часа в течение 5–10 дней. Применяется до исчезновения клинических проявлений. Разрешен при беременности и лактации.

Схема проведения длительного супрессивного лечения перед беременностью: ацикловир назначают по 400 мг внутрь 2 раза в сутки (ежедневно).

Для лечения новорожденных применяют ацикловир по 45–60 мг/кг внутривенно каждые 8 ч в течение 2–3 недель.

Рекомендовано по возможности избегать инвазивных процедур во время родов. Заражение аногенитальным герпесом во время беременности связано с самым высоким риском передачи инфекции новорожденному.

Рекомендовано беременным, у которых партнер (но не сама беременная) болен аногенитальным герпесом, проводить профилактику герпетической инфекции, включая использование презервативов, особенно в третьем триместре, так как это может снизить риск инфицирования во время беременности. Половой акт не рекомендуется, если у партнера есть клинические обострения аногенитального герпеса, также имеется риск заражения через оральный секс при лабиальном герпесе. Непрерывное супрессивное противовирусное лечение снижает выделение вируса и риск заражения от серонегативного партнера.

Оценка эффективности лечения

Исчезновение клинических симптомов заболевания — основной критерий качества лечения. При обнаружении герпетической инфекции следует провести осмотр и обследование полового партнера, а при необходимости — его лечение.

Выбор срока и метода родоразрешения

Выполнение операции кесарева сечения (рис. 23) рекомендуют при возникновении клинических симптомов герпетической инфекции половых органов во время родов или в период за 6 нед до родов при безводном промежутке не более 6 ч. При наличии продромальных симптомов к моменту родов, с согласия инфицированной женщины также показана операция кесарева сечения. При родоразрешении через естественные родовые пути следует избегать использования акушерских щипцов, вакуум-экстрактора, чтобы не травмировать голову плода.

4. ЭКЗОГЕННЫЕ ИНФЕКЦИИ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ НЕПОЛОВЫХ ОРГАНОВ И БЕРЕМЕННОСТЬ

4.1. Краснуха и беременность

Краснуха — острое инфекционное заболевание, передающееся воздушно-капельным путем. Характеризуется наличием симптомов умеренно выраженной интоксикации, непостоянной субфебрильной лихорадки, пятнисто-папулезной экзантемы, катаральными явлениями и увеличением периферических лимфатических узлов. Тем не менее это заболевание имеет серьезные последствия у беременных женщин, вызывая различные врожденные дефекты у плода, известные как синдром врожденной краснухи (СВК).

Этиология

Возбудителем краснухи является вирус краснухи, единственный представитель рода *Rubivirus*, принадлежащий к семейству *Togaviridae*. Вирус краснухи представляет собой оболочечный вирус, геном которого представлен односторонней положительно направленной молекулой РНК протяженностью от 9600 до 10000 нуклеотидов. Вирус краснухи имеет нерегулярную спиральную организацию своих поверхностных гликопротеинов и псевдотетрамерное расположение внутреннего нуклеокапсида. Расположение гликопротеинов в вирионах краснухи уникально. В настоящее время вирус краснухи является единственным известным оболочечным вирусом, имеющим спиральную структуру на своей поверхности. Вирионы имеют диаметр частиц в диапазоне от 60 до 80 нм. Вирус краснухи кодирует два неструктурных (p150 и p90) и три основных структурных белка: капсидный белок С (≈ 31 кДа), гликопротеины E1 (58 кДа) и E2 (42–47 кДа). Неструктурные белки необходимы для репликации и транскрипции вируса. Капсидный белок С окружает нить РНК и участвует в образовании нуклеокапсида, оболочка которого состоит из фосфолипидов и холестерина мембраны клетки хозяина со встроенными вирусными гликопротеинами E1 и E2. Белки E1 и E2 образуют шипы на поверхности вирионов и отвечают за связывание с рецепторами клеток хозяина и слияние мембран во время проникновения вируса в клетку. Гликопротеин E1 вызывает рецепторопосредованный эндоцитоз и является иммунодоминантным антигеном. Гликопротеин E2 образует связи между рядами гликопротеинов E1. Капсидный белок С в дополнение к его структурной роли в образовании нуклеокапсида модулирует репликацию вирусной РНК, сбор вириона и оказывает антиапоптотический эффект, изменяя физиологию митохондрий. Индукция апоптоза, по-видимому, является основным механизмом, посредством которого создается цитопатический эффект.

Весь жизненный цикл вируса краснухи осуществляется в цитоплазме, характеризуется медленной репликацией с латентным периодом 8–12 ч. Пик вирусной продукции наблюдается между 36 и 48 ч после заражения клетки.

Несмотря на то, что вирус краснухи представлен одним серотипом, существуют его различные генетические варианты (по белку E1). Вирусы классифицируются на две ветви (клайда). Клайд 1 разделен на 10 генотипов (1A, 1B, 1C, 1D, 1E, 1F, 1G, 1H, 1I и 1J), клайд 2 — на 3 генотипа (2A, 2B и 2C).

Эпидемиология

Краснуха встречается повсеместно и имеет сезонное распределение инфекции. Человек — единственный известный хозяин. Механизм передачи при приобретенной краснухе в основном аэрозольный. Вирус краснухи передается воздушно-капельным путем, редко контактным в повседневной жизни. Источником инфекции являются инфицированные лица с манифестным или бессимптомным течением заболевания. Риск заражения увеличивается при близком и длительном контакте. Во многих случаях краснуха протекает бессимптомно, а выделение возбудителя и контагиозность человека никогда не распознаются.

Врожденная инфекция возникает, когда материнская вирусемия приводит к гематогенному распространению вируса через плаценту. Наибольший риск передачи инфекции от матери к плоду наблюдается в I триместре и после 36 недель беременности. Тяжесть нарушений зависит от времени закладки и роста различных органов плода и срока беременности, на котором произошло инфицирование. Риск развития врожденных дефектов при первичной материнской инфекции ограничен первыми 16 неделями беременности.

Вирус краснухи обнаруживается в образцах из носоглотки при приобретенной краснухе за 7–13 дней до появления сыпи и в течение 2–3 недель после нее, при этом максимальное количество вируса наблюдается в течение 1–5 дней после появления сыпи. Младенцы с врожденной краснухой могут выделять вирус из носоглотки и мочи длительно: в течение года или более после рождения. Краснуха имеет высокий контагиозный индекс: около 75–90%, среди домашних контактов — до 100%.

Вирус краснухи нестабилен в окружающей среде, быстро инактивируется химическими агентами, такими как хлор, дезоксихолат, формалин, и под действием физических факторов (ультрафиолетовое излучение), однако устойчив к антибиотикам.

При отсутствии вакцинации средний возраст заболевших краснухой составляет 5–9 лет, причем ежегодные сезонные подъемы заболеваемости во многих странах мира чаще наблюдаются зимой и весной, а минимальная заболеваемость — в августе–сентябре. Крупные эпидемии регистрируются каждые 3–8 лет. Циклическая природа краснухи связана с увеличением числа восприимчивых людей в популяции и числом тесных контактов. Перенесенное заболевание или вакцинация приводят к формированию пожизненного иммунитета. Реинфекция встречается редко и обычно протекает субклинически. Тем не менее в некоторых случаях возможно повторное заражение вирусом краснухи, которое во время беременности может привести к значительному повышению ранее имеющегося титра IgG-антител, но редко к обнаруживаемой вiremии или риску для развивающегося плода. Однако сообщалось о нескольких случаях внутриутробной инфекции после реинфекции у матери.

Эффективность вакцинации против краснухи хорошо доказана, и уровень антител ≥ 10 МЕ/мл является защитным для подавляющего большинства людей.

Число зарегистрированных случаев краснухи в регионах ВОЗ, включающих 194 государства, в 2019 г. составило 47 563. Недавние крупнейшие вспышки краснухи с заболеваемостью более 250 случаев в год были выявлены в 10 странах мира. В течение первых трех месяцев 2020 г. зарегистрировано более 650 случаев краснухи в мире.

Патогенез

Приобретенная краснуха. После вдыхания аэрозолей, содержащих вирус краснухи (*Rubivirus*), начальная его репликация происходит в клетках носоглотки и регионарных лимфатических узлов. Виремия возникает через 5–7 дней после инокуляции, что позволяет вирусу распространиться по всему организму. Из-за эпителиотропных свойств вируса краснухи, появляются высыпания и персистенция. В течение этого периода вирус может быть выделен из носоглотки и крови, а иногда и из других мест, включая синовиальную жидкость, мочу, промывные воды бронхов и СМЖ. Инфицированные люди могут выделять вирус и быть заразными в течение 1–2 недель, прежде чем инфекция станет клинически очевидной. С появлением сыпи, обычно через 14–17 дней после заражения, выделение вируса уменьшается вместе с образованием нейтрализующих антител (IgM). Таким образом, сыпь имеет иммуноопосредованный характер.

Врожденная краснуха. Патогенез краснушной инфекции у плода остается неясным. Считается, что вирус краснухи инфицирует эпителий ворсин хориона и эндотелий плаценты, вызывая хроническую ишемию тканей и органов плода. Вирус достигает плода через кровоток в форме мельчайших эмболов, которые в дальнейшем ингибируют рост клеток. При этом происходят нарушения митотической активности клеток и хромосомные изменения, ведущие к гибели плода или развитию тяжелых врожденных дефектов.

Недавнее исследование, основанное на патологоанатомическом исследовании абортированных плодов с СВК, показало, что заражение вирусом краснухи происходило через системные органы человека, включая циркулирующие кроветворные стволовые клетки. Вирусная РНК была обнаружена во всех основных органах: печени, почках, селезенке, сердце, легких, глазах и ЦНС. Риск врожденных дефектов при инфекции снижается на более поздних сроках беременности, а дефекты плода редко формируются при краснухе после 16-й недели беременности, однако нейросенсорная тугоухость может возникать даже при инфицировании на 20-й неделе беременности. Инфекция на поздних стадиях беременности приводит к развитию системного воспаления. Врожденная краснушная инфекция приводит к формированию прогрессирующего хронического персистирующего заболевания.

Клинические проявления

Согласно классификации, краснушная инфекция может быть приобретенной или врожденной. Приобретенная краснуха может быть в виде:

- 1) типичной (с сыпью) формы (легкая, средней тяжести, тяжелая);
- 2) атипичной формы (без сыпи).

Атипичная форма может проявляться бессимптомно или инаппарантно, субклинически, с изолированным синдромом экзантемы и с изолированной лимфаденопатией.

Врожденная краснуха может быть с поражением нервной системы, врожденными пороками сердца, с поражением слуха, с поражением глаз, с сочетанными поражениями и с резидуальными явлениями врожденной краснухи.

Инкубационный период длится от 10 до 25 дней. Первым симптомом является экзантема. Возникает слабость, недомогание, головная боль. Температура тела чаще остается субфебрильной, хотя иногда достигает 38–39 °С и держится 1–3 дня. При объективном обследовании отмечаются небольшая гиперемия зева, инъекция сосудов конъюнктивы. С первых дней заметно увеличение и болезненность заднешейных и затылочных лимфатических узлов.

Продромальный период составляет от нескольких часов до нескольких дней (может быть до 5), у детей младшего и дошкольного возраста чаще отсутствует. Легкие катаральные симптомы обычно возникают в начале заболевания в виде насморка, конъюнктивита без отделяемого из глаз, першения в горле, нечастого сухого кашля, неяркой гиперемии небных дужек и задней стенки глотки. В ряде случаев наблюдается энантема в виде петехий на мягком и твердом нёбе, называемая пятнами Форхгеймера (рис. 24).



Рис. 24. Пятна Форхгеймера

Краснушная инфекция у подростков и взрослых обычно протекает клинически более выражено и продолжительно, по сравнению с течением у маленьких детей. Пациенты часто жалуются на недомогание, утомляемость, головную боль, боль в глазах и артралгию.

Лимфаденопатия возникает одновременно или за 1–5 дней до появления экзантемы. Характеризуется увеличением заднешейных, позадиушных и затылочных лимфатических узлов. Может наблюдаться генерализованная лимфаденопатия с вовлечением подмышечных и паховых лимфатических узлов. Аденопатия обычно умеренная, но может быть множественной или изолированной в виде асимметричного увеличения одного лимфатического узла. Лимфатические узлы при пальпации эластичные, слегка болезненные, обычно размером не более 1–2 см в диаметре.

Период клинических проявлений. Типичная форма приобретенной краснухи характеризуется наличием катарального синдрома, экзантемы и лимфаденопатии. Сыпь появляется одновременно, в течение суток покрывает лицо, грудь, живот, спину, ягодицы, разгибательные поверхности рук. Мелкопятнистая сыпь с ровными очертаниями, бледно-розовая, без тенденции к слиянию отдельных элементов. Высыпания обычно отсутствуют на ладонях и подошвах. Исчезает сыпь без следа, как правило, к 4-му дню болезни. В редких случаях наблюдается пигментация в течение последующих 2–3 дней. Шелушение кожи не характерно для краснухи.

В зависимости от выраженности синдрома интоксикации и местных проявлений можно выделить краснуху легкой, средней и тяжелой степени. В большинстве случаев заболевание протекает легко. Температура тела не повышается, реже субфебрильная, самочувствие ребенка не нарушено, признаки интоксикации отсутствуют. Среднетяжелые и тяжелые формы краснухи характеризуются фебрильной лихорадкой и синдромом выраженной интоксикации, однако у детей наблюдаются редко, в основном в старшем возрасте, у подростков, а также у взрослых.

Период реконвалесценции — протекает благоприятно.

Атипичные формы приобретенной краснухи. Более чем в 50% случаев приобретенная краснуха протекает бессимптомно или субклинически. Инаппарантная форма характеризуется бессимптомным течением и развитием иммунного ответа в виде появления специфических антител. Субклиническая форма проявляется эфемерной сыпью, более легкими и слабовыраженными клиническими проявлениями. Наблюдается увеличение лимфатических узлов, кратковременная субфебрильная температура и гематологические изменения. Некоторые случаи сопровождаются только наличием изолированной сыпи или изолированной лимфаденопатии. Атипичные формы трудно распознать, их диагностика невозможна только на основании клинических данных.

Приобретенная краснуха в большинстве случаев протекает без каких-либо осложнений, однако может оказать неблагоприятное влияние на течение других заболеваний.

Врожденная краснушная инфекция. Она включает различные последствия, связанные с внутриутробным инфицированием вирусом краснухи: выкидыши, мертворождения, сочетания врожденных дефектов развития плода, задержку внутриутробного развития или бессимптомную инфекцию.

Отдельно выделяют **синдром врожденной краснухи (СВК)**, к которому относят пороки развития сердца (незакрытие артериального протока, дефекты межжелудочковой перегородки, стеноз легочного ствола); поражение глаз (помутнение роговицы, катаракты, хориоретинит, микрофтальмия); микроцефалия, умственная отсталость, глухота.

Для СВК характерна множественность поражения, длительный период активной инфекции и пролонгированное выделение вируса в постнатальном периоде. В 60–70% случаев обнаруживается сочетание двух и более дефектов развития. Риск передачи от матери к плоду и клинические проявления СВК зависят от времени возникновения материнской инфекции. Самый высокий риск передачи отмечается в первые 10 недель беременности. Структурные дефекты сердца и глаз обычно формируются при заражении матери на сроке беременности до 8 недель. При заражении матери после 18–20 недель беременности врожденные дефекты плода маловероятны. Однако в начале III триместра вероятность передачи инфекции через плаценту снова увеличивается и достигает высокого уровня.

Классическими проявлениями СВК, так называемой триадой Грегга (или «малый» краснушный синдром), являются глухота, катаракта и пороки сердца. В настоящее время классическая триада встречается достаточно редко.

Катаракта отмечается примерно у четверти детей с СВК, врожденная глаукома встречается еще реже (рис. 25). Катаракта и глаукома обычно проявляются в первые недели жизни.

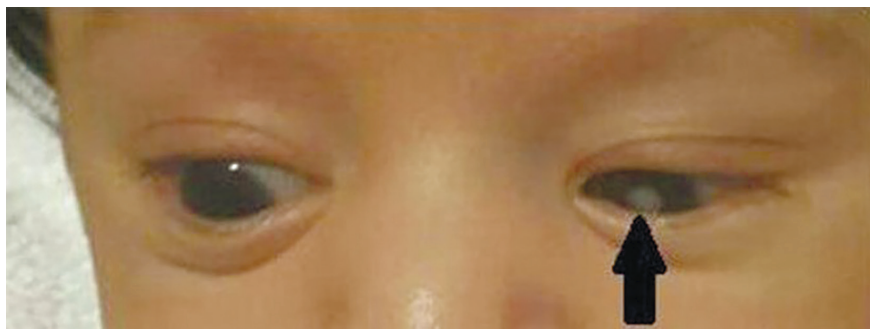


Рис. 25. Катаракта (указана стрелкой) у ребенка с синдромом врожденной краснухи

Среди врожденных пороков сердца наиболее часто регистрируется стеноз легочной артерии, открытый артериальный проток, дефекты перегородки. Реже встречается стеноз аорты, тетрада Фалло, коарктация аорты, транспозиция магистральных сосудов, аномалия Эбштейна и коарктация легочной артерии.

При наличии дополнительных пороков развития других органов и систем, не входящих в триаду Грегга, говорят о «большом» краснушном синдроме. Характерны аномалии головного мозга, такие как микроцефалия, гидроцефалия, церебральная кальцификация, анэнцефалия, агенезия мозжечка, гипоплазия мозолистого тела и гидроанэнцефалия. Со стороны урогенитального тракта возможно развитие пузырно-мочеточникового рефлюкса, гидронефроза, гипоспадии, паховой грыжи и гидроцеле.

После рождения ребенка с врожденной краснушной инфекцией наблюдается множество разнообразных клинических проявлений СВК: менингоэнцефалит, интерстициальная пневмония, геморрагическая сыпь, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, желтуха, гепатит, диарея, отставание физического развития, рентгенопрозрачные поражения метафизов.

Большинство детей с врожденной краснушной инфекцией не имеют симптомов при рождении, но со временем они могут проявиться. К поздним признакам относятся потеря слуха, проблемы со зрением, иммунные и эндокринные нарушения, сосудистые поражения и прогрессирующий панэнцефалит.

Среди поздних проявлений врожденной краснушной инфекции наиболее распространенным является снижение слуха, которое в конечном счете встречается у 80% пациентов. Потеря слуха, как правило, двусторонняя, степень тяжести варьирует от легкой до глубокой и может прогрессировать со временем. В редких случаях внезапно возникает после нескольких лет нормального слуха.

Нарушения зрения, вызванные врожденной краснушной инфекцией, характеризуются развитием пигментной ретинопатии, катаракты, глаукомы, отложений в роговице, кератоконуса, отека роговицы, микрофтальма

и косоглазия. Также у пациентов с СВК наблюдаются нарушения продукции антител, дефектный Т-клеточный ответ, ассоциированный с аутоиммунными проявлениями. Эндокринные расстройства включают дефицит гормона роста, сахарный диабет 1-го типа и заболевания щитовидной железы. Сосудистые осложнения СВК могут включать фибромышечную пролиферацию интимы, склероз артерий, системную гипертензию, вторичную по отношению к почечной недостаточности, и субретинальную неоваскуляризацию. Эти поражения являются потенциальными причинами коронарных, церебральных и периферических сосудистых заболеваний в зрелом возрасте.

Прогрессирующий краснушный панэнцефалит чаще всего встречается во втором десятилетии жизни. Это медленно прогрессирующее смертельное заболевание. Обычно начинается с нарушения координации и возникновения проблем с обучением. Основными неврологическими признаками являются деменция, мозжечковая атаксия и судороги. Патомеханизм развития этого заболевания остается неясным. В СМЖ обнаруживается высокий титр противокраснушных IgG, а на магнитно-резонансной томографии — диффузная атрофия головного мозга с расширением желудочков.

Отдельные дефекты, наблюдаемые при СВК, могут возникать и при других инфекциях плода. Выраженный полиморфизм клинических симптомов и наличие изолированных поражений с отсроченным клиническим проявлением (глухота, отставание в умственном развитии) часто затрудняют выявление СВК.

Осложнения при приобретенной краснухе наблюдаются нечасто. К ним относятся:

- 1) артропатия;
- 2) тромбоцитопеническая пурпура;
- 3) энцефалит;
- 4) серозный менингит.

У подростков и взрослых чаще всего это **артрит**. Наиболее часто поражаются коленные, лучезапястные и межфаланговые суставы кисти. Артрит развивается в первые 6 дней с момента появления сыпи и в среднем сохраняется до 9 дней, иногда до месяца и более.

Вторым по частоте осложнением является **тромбоцитопения**, которая встречается чаще у детей, чем у взрослых и обычно самокупируется. Однако в некоторых случаях может сохраняться в течение нескольких месяцев.

Посткраснушный энцефалит является одним из наиболее серьезных осложнений краснухи, но встречается крайне редко. По мнению разных авторов, частота энцефалита варьирует от 1 на 4000 до 1 на 13000 случаев краснухи. Энцефалит обычно развивается в течение недели после появления экзантемы, но может возникать и без сыпи. Клинические проявления энцефалита: повторное повышение температуры тела до фебрильных цифр, головная боль, рвота, судороги, угнетение сознания от летаргии до глубокой комы, тяжелые мозговые симптомы, усиливающиеся в течение короткого периода (от нескольких часов до 1–2 дней). Возможны галлюцинации и бред.

Обратное развитие очаговой неврологической симптоматики начинается спустя 2–3 недели, но в некоторых случаях оно может быть отсрочено на 1–1,5 месяца. В целом прогноз заболевания благоприятный.

Другие редкие осложнения включают миокардит, перикардит, синдром Гийена–Барре, гемолитическую анемию, гепатит и орхит.

Диагностика

Диагностика приобретенной краснухи. Клинические критерии:

- 1) пятнисто-папулезная сыпь;
- 2) аденопатия затылочных, шейных или позадишных лимфатических узлов;
- 3) артралгия/артрит.

Лабораторные критерии:

- 1) обнаружение IgM-антител к вирусу краснухи в сыворотке крови;
- 2) нарастание титра IgG-антител к вирусу краснухи в четыре и более раз в парных сыворотках крови;
- 3) обнаружение вирусной РНК с помощью ПЦР из клинического образца (кровь, носоглоточные смывы, кал, моча);
- 4) ОАК: лейкопения, лимфоцитоз, увеличение числа плазматических клеток, нормальная СОЭ.

Исследование крови для выявления IgM-антител следует проводить с 4-го по 7-й день от момента появления сыпи, но не позднее 3 недель. Недавняя инфекция также может быть доказана выявлением низкоавидных IgG к вирусу краснухи в сыворотке крови.

Для обнаружения вирусной РНК исследуются мазок из носоглотки, моча и кровь. Клинические образцы должны быть взяты в первые 2 дня, но не позднее 7 дней от момента появления сыпи.

В общем анализе крови при приобретенной краснухе выявляется лейкопения, лимфоцитоз, плазмоцитоз и нормальный уровень СОЭ.

Диагностика врожденной краснушной инфекции. Клинические критерии СВК включают нейросенсорную тугоухость, и (или) врожденный порок сердца, и (или) пигментную ретинопатию, и (или) катаракту, и (или) врожденную глаукому, и один или несколько симптомов, таких как пурпура, спленомегалия, желтуха, развившаяся в течение 24 ч после рождения, микроцефалия, задержка роста, менингоэнцефалит, повышенная рентгенпрозрачность костной ткани у ребенка в возрасте до 1 года.

Лабораторные критерии СВК у детей в возрасте до 1 года (рис. 26, 27):

- обнаружение IgM-антител к вирусу краснухи в сыворотке крови;
- стабильный уровень IgG-антител при их исследовании дважды в возрасте от 6 до 12 месяцев (при отсутствии вакцинации против краснухи);
- обнаружение генетического материала вируса краснухи, включая вирусную РНК в клиническом образце.

Вирус краснухи может быть выделен в течение года и позже (до 2 лет) из носоглотки, СМЖ, мочи и крови у детей с СВК.

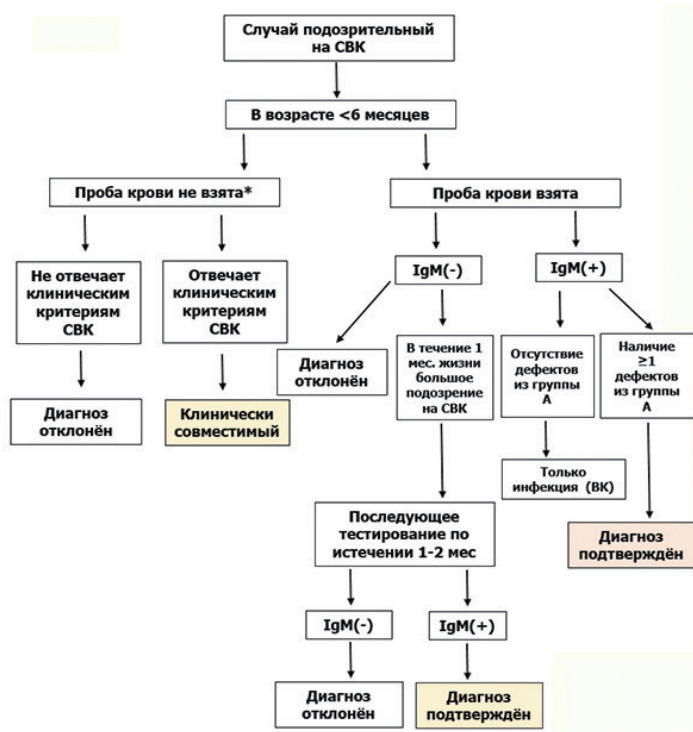


Рис. 26. Определение в рамках эпиднадзора случаев, подозрительных на СВК, в возрасте менее 6 месяцев.

*Следует предпринять все меры к тому, чтобы обеспечить взятие крови соответствующего объема (1 мл) и ее транспортировку в охлажденных условиях

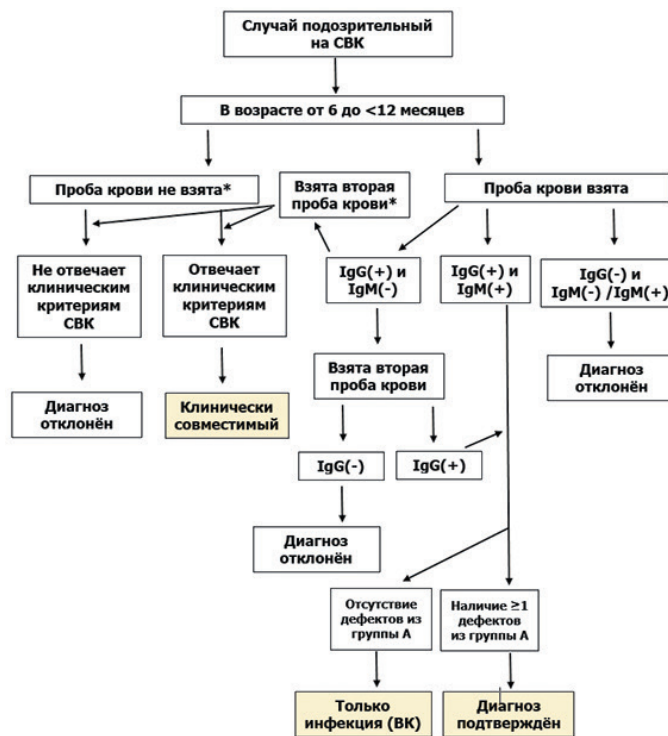


Рис. 27. Определение в рамках эпиднадзора случаев, подозрительных на СВК, в возрасте от 6 до 12 месяцев.

*Следует предпринять все меры к тому, чтобы обеспечить взятие крови соответствующего объема (1 мл) и ее транспортировку в охлажденных условиях.

При наличии IgG (+)-сыворотки следует подтвердить низкую вероятность вакцинации или заболевания краснухой в послеродовом периоде в отношении подозрительного случая

Клинические признаки СВК, относящихся к группе А: катаракта(ы), врожденная глаукома, пигментная ретинопатия, врожденный порок сердца (чаще всего периферический стеноз легочной артерии, незаращение ба-таллова протока или дефект межжелудочковой перегородки), нарушение слуха.

Клинические признаки СВК, относящихся к группе В: пурпура, спленомегалия, микроцефалия, отставание в развитии, менингоэнцефалит, несовершенный остеогенез, желтуха, проявляющаяся в пределах первых 24 часов после рождения.

Лечение. В остром периоде приобретенной краснухи рекомендуется постельный режим, прием дополнительного количества жидкости. Специфической противовирусной химиотерапии не существует. Возможно применение препаратов рекомбинантного ИФН (виферона, интрона А, роферона А), поливитаминов, симптоматических средств (туссуина, панадола), НПВС (бруфена, индометацина), антигистаминных препаратов (супрастина). Пациентам с краснушным артритом назначают нестероидные противовоспалительные лекарственные средства в течение 5–7 дней. При наличии кожного зуда могут быть использованы антигистаминные средства. В большинстве случаев пациентов с приобретенной краснухой можно лечить в амбулаторных условиях.

Лечение врожденной краснухи не разработано. Дети с осложнениями и/или тяжелыми клиническими проявлениями должны быть госпитализированы. Госпитализация также показана детям из учреждений закрытого типа, проживающим в общежитиях или неблагополучных семьях. Рекомендуют использование виферона 1, интрона, роферона.

Выписка пациентов с краснухой из стационара проводится после клинического выздоровления, но не ранее чем через 7 дней после появления сыпи.

Акушерская тактика

Согласно современным представлениям, должна проводиться оценка гуморального иммунного ответа к антигенам вируса краснухи. С этой целью используют реакции бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ), обнаружение в крови антител к вирусу краснухи, относящихся к классу IgM, что свидетельствует о краснушной инфекции. Появление клинических проявлений краснухи и IgM-антител (рис. 28) свидетельствует о свежей первичной краснухе и служит показанием к прерыванию беременности (I–II триместр).

За беременными женщинами, имевшими контакт с больным краснухой, но без клинических симптомов заболевания и отсутствием противокраснушных антител, рекомендуется вести диспансерное наблюдение. В программу обследования включается иммунологическое и ультразвуковое исследование. При отсутствии IgM-антител делается вывод о возможности сохранения беременности. Ультразвуковой контроль состояния плода проводится на 16–22-й неделях гестации, а повторно — на 25–28-й неделях. Серонегативные или беременные с неизвестным иммунологическим статусом после контакта с краснушным больным в первые 16 недель беременности тотчас должны получить краснушный иммуноглобулин (0,3 мл/кг, т.е. в среднем 15 мл). Если спустя 4–6 недель титр IgM повышается, рекомендуется прервать беременность из-за высокого риска краснушной эмбриопатии.

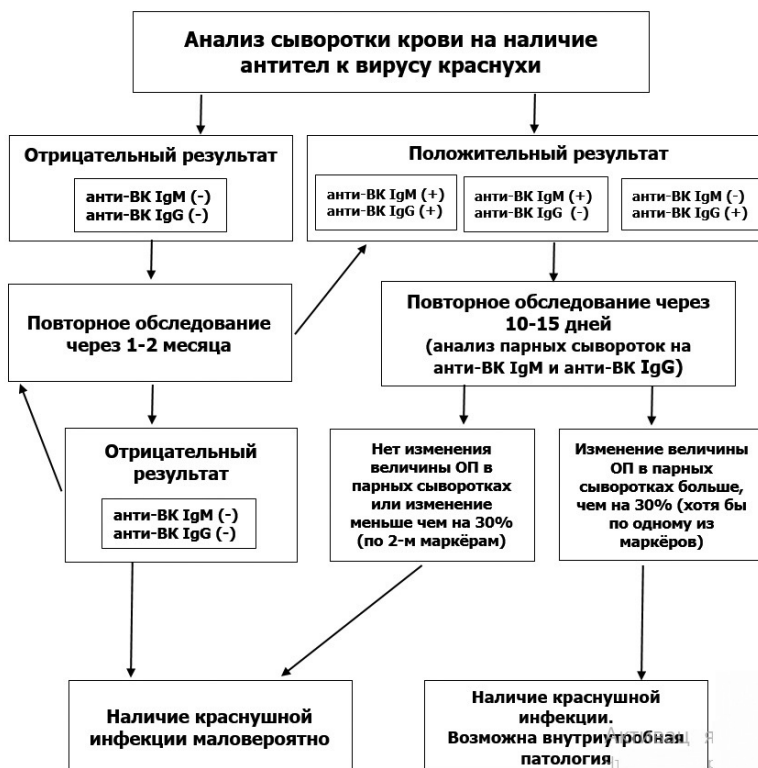


Рис. 28. Серологический контроль на наличие краснухи у беременных. ОП — оптическая плотность; ВК — вирус краснухи

Профилактика

Специфическая профилактика краснухи при беременности заключается в исследовании серологического статуса женщины и проведении вакцинации по индивидуальным показаниям за 2–3 месяца до запланированного зачатия, если количество противокраснушных антител (IgG) в крови отсутствует или при их низком уровне (ниже 15 МЕ/мл).

Чтобы снизить вероятность развития краснухи при беременности на сроке до 16 недель в случае попадания пациентки в очаг инфекции, осуществляется введение иммуноглобулина, содержащего антитела к возбудите-

лю. После зачатия вакцинация против краснухи противопоказана, хотя ее случайное проведение не является поводом для искусственного прерывания беременности.

В настоящее время вакцинация от краснухи внесена в национальный календарь профилактических прививок. В настоящее время вакцинация против краснухи в России входит в календарь обязательных прививок у детей. Первую прививку делают девочкам в возрасте от 12 до 18 месяцев однократно с обязательной ревакцинацией в возрасте от 6 до 14 лет и с возможной ревакцинацией перед планируемой беременностью. В связи с этим женщинам детородного возраста перед планируемой беременностью (лучше всего за 2–3 месяца до нее) необходимо обследоваться на антитела (IgG) к краснухе и в случае отсутствия иммунитета сделать прививку против краснухи.

Если прививка против краснухи не была сделана женщине до беременности, то ее рекомендуется сделать сразу после родов. Это, в частности, нужно для того, чтобы с грудным молоком передать антитела против краснухи новорожденному ребенку. Следует помнить о том, что даже живая вакцина не влияет на безопасность матери или ребенка при грудном вскармливании, а кормление грудью, в свою очередь, не оказывает влияния на иммунный ответ и не является противопоказанием к применению каких-либо вакцин против краснухи. При этом может использоваться:

- 1) моновалентная вакцина (направленная на один — краснушный патоген) и
- 2) комбинированная (чаще всего), соединяющая в себе иные вакцины помимо кори (например, против ветряной оспы и свинки).

При реализации программы вакцинации со 100% охватом женской части населения заболеваемость краснухой снижается до спорадической, а в случае врожденной краснухи практически исчезают.

Неспецифическая профилактика заключается:

1) в изоляции заболевших краснухой до 5-го дня с момента появления сыпи. Контактных лиц, не болевших и не привитых, наблюдают в течение 21 дня. В связи с этим при выявлении случая заболевания краснухой в организованном детском коллективе накладывается карантин на контактных лиц сроком на 21 день с момента выявления последнего заболевшего. По решению эпидемиолога проводится серологическое исследование;

2) в качестве экстренной профилактики детям и беременным вводят противокраснушный иммуноглобулин;

3) соблюдение общих правил защиты от респираторных инфекций: ношение и своевременная смена масок, мытье рук, избегание мест большого скопления людей;

4) исследование крови женщин, планирующих беременность, на наличие внутриутробных инфекций (куда входит краснуха), чаще всего вызывающих патологию плода;

5) с целью профилактики вторичных случаев заболевания в очаге в течение 72 ч с момента выявления первого больного подлежат вакцинации (ревакцинации) лица в возрасте от 12 мес до 35 лет из числа общавшихся с больным:

- а) не болевшие краснухой ранее и не привитые против нее;
- б) не болевшие краснухой ранее и однократно привитые против нее (если с момента прививки прошло не более 6 мес);
- в) лица с неизвестным инфекционным и прививочным анамнезом в отношении краснухи.

4.2. Цитомегаловирусная инфекция и беременность

ЦМВИ — хроническая антропонозная болезнь вирусной этиологии, характеризующаяся многообразием форм патологического процесса от латентной инфекции до клинически выраженного генерализованного заболевания.

Для беременных опасна первичная цитомегаловирусная инфекция, т.е. инфекция, развившаяся впервые во время данной беременности (при отсутствии специфических IgG). В нашей стране 96% женщин репродуктивного возраста до наступления беременности имеют IgG к вирусу цитомегалии, т.е. они защищены от развития первичной инфекции. Группу риска по развитию первичной инфекции составляют примерно 4% женщин, не имеющих специфических антител.

Этиология

Возбудитель — цитомегаловирус вида *Cytomegalovirus hominis* семейства *Herpesviridae* подсемейства *Betaherpesvirinae* рода *Cytomegalovirus*. ЦМВ — крупный ДНК-содержащий вирус с невысокой цитопатогенностью в культуре клеток, медленной репликацией, низкой вирулентностью. Инактивируется при температуре 56 °С, длительно сохраняется при комнатной температуре, быстро теряет инфекционность при замораживании до –20 °С. ЦМВ обладает относительной нечувствительностью к действию ИФН, менее чувствителен по сравнению с ВПГ и вирусом *Varicella-zoster* к противогерпетическим препаратам (ацикловиру и его аналогам). В международных каталогах зарегистрировано 3 штамма ЦМВ — AD169, Davis и Kerr. Этиологическое значение для человека имеют все 3 штамма ЦМВ. От одного человека может быть выделено несколько штаммов вируса.

Цитомегаловирус имеет внешнюю гликопротеиновую оболочку, в составе которой есть В и Н звенья — к ним формируются антитела. Представляет собой двухцепочечный ДНК-содержащий крупный вирус с диаметром нуклеокапсида до 180 нм (рис. 29). Вызывает цитомегалию (увеличение) клеток, не приводя к их гибели. Способен при активном течении значительно снижать иммунитет.

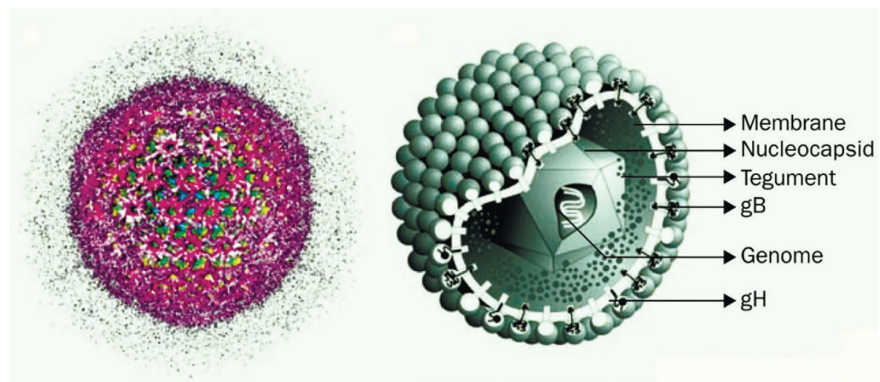


Рис. 29. Строение цитомегаловируса

Вирус способен поражать практически любую ткань человеческого организма, т.е. обладает политропностью. При развитии в ядрах инфицированных клеток образует включения (незрелые вирионы), описываемые как «глаз совы» (рис. 30). Культивируется на культуре фибробластов (клеток соединительной ткани) человека. Изменения хромосомного набора клеток не вызывает. Очень чувствительны к ЦМВ клетки плода и новорожденного.

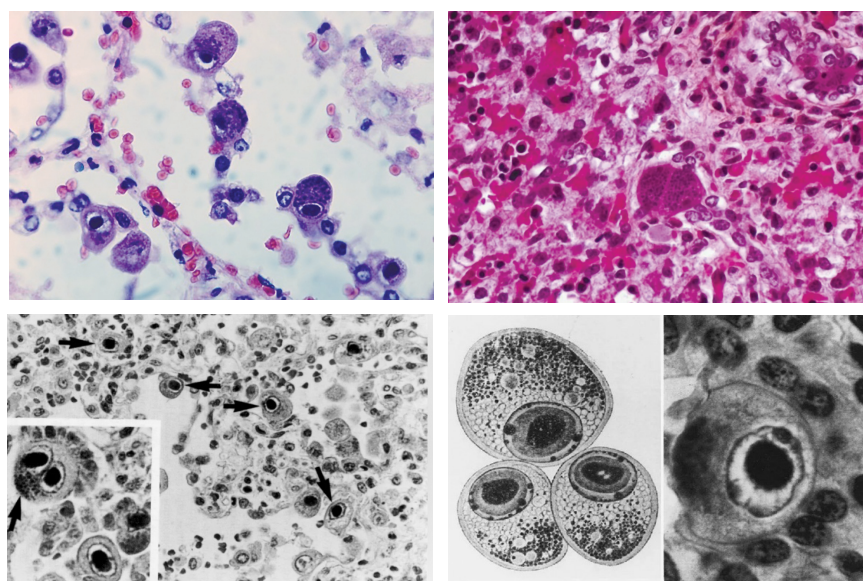


Рис. 30. Инфицирование клеток цитомегаловирусом. Незрелые вирионы в виде включений в ядрах («глаз совы»)

Эпидемиология

Цитомегалия — широко распространенная инфекция. Серопозитивные лица среди взрослого населения нашей страны составляют 73–98%. В Москве заболеваемость ЦМВИ в 2006 г. у детей в возрасте до 14 лет составляла 3,24 на 100 тысяч населения, а среди взрослого населения — 0,24 на 100 тысяч. По данным Роспотребнадзора (2011 г.), в РФ в 2010 г. по сравнению с 2009 г. заболеваемость ЦМВИ возросла на 30,5%. В документах 2014–2015 гг. сведения о заболеваемости не приведены.

Источником ЦМВИ является человек. ЦМВИ характеризуется состоянием длительного латентного носительства вируса с его периодическим выделением в окружающую среду. Возбудитель может находиться в любой биологической жидкости, а также в органах и тканях, используемых для трансплантации. Наличие в крови специфических антител в абсолютном большинстве случаев означает присутствие в организме самого вируса. У 20–30% здоровых беременных ЦМВ присутствует в слюне, 3–10% — в моче, 2–20% — в цервикальном канале

или вагинальном секрете. Вирус обнаруживают в грудном молоке 20–60% серопозитивных матерей. Установлена значительная частота выявления (до 35%) и длительность присутствия (в среднем до 22 месяцев) ЦМВ в сперме. Кровь около 1% доноров содержит ЦМВ. Заражение вирусом возможно половым, парентеральным, вертикальным путями, а также контактно-бытовым путем, через слюну при близких контактах.

ЦМВИ — классическая врожденная инфекция, частота ее составляет 0,2–2,5% среди новорожденных. В США с населением 315 млн человек ежегодно рождаются 20–40 тысяч ЦМВ-инфицированных детей. Источником внутриутробного инфицирования является мать, у которой развивается активная ЦМВИ вследствие первичного или повторного заражения вирусом, его реактивации на фоне иммунологической дисфункции, гормональных изменений. Характерен трансплацентарный гематогенный путь заражения плода.

Наибольший риск для плода представляет первичная инфекция на ранних сроках беременности. У 0,7–4% женщин во время беременности происходит первичное инфицирование, при этом в 24–75% случаев инфекция передается плоду. Риск передачи ЦМВ от матери к плоду составляет 17% в случае заражения ЦМВ от 1 до 10 недель до наступления беременности, 35% — в случае заражения от 1 до 5 недель беременности и 30%, 38% и 72% при развитии острой ЦМВИ в I, II и III триместрах беременности соответственно. При реинфекции (повторном заражении ЦМВ) или реактивации вируса частота его передачи плоду существенно меньше: от 0,2% до 20% случаев.

Наличие ЦМВ в генитальном тракте у беременных женщин — причина заражения ребенка во время родов. Частота обнаружения ЦМВ в цервикальном канале, вагинальном секрете здоровых беременных женщин составляет от 2–8% до 18–20%. С увеличением срока беременности вероятность обнаружения ЦМВ в вагинальном содержимом возрастает, у ВИЧ-инфицированных беременных ДНК ЦМВ в соскобах из цервикального канала была выявлена в 33,3% случаев. Риск интранатального инфицирования ребенка при наличии вируса в генитальном тракте матери составляет 50–57%.

Основной путь заражения в возрасте до года — передача вируса через грудное молоко. ДНК ЦМВ обнаруживают в молоке до 60% серопозитивных матерей. ЦМВ выделяется с грудным молоком в первые 2–12 нед лактации. Дети серопозитивных матерей, находящиеся на грудном вскармливании более 1 месяца, инфицируются в 40–76% случаях. Суммарно до 2–3% новорожденных заражаются ЦМВ в период внутриутробного развития, 4–5% — интранатально; к первому году жизни количество инфицированных детей составляет от 10 до 60%.

Контактно-бытовой путь передачи вируса у детей младшего возраста играет существенную роль. Инфицированность ЦМВ детей, посещающих детские дошкольные учреждения, выше (80%), чем «домашних» детей того же возраста (20%). Количество серопозитивных лиц увеличивается с возрастом. Около 40–80% подростков и 60–100% взрослого населения имеют антитела класса IgG к ЦМВ. Заражение взрослого человека наиболее вероятно половым путем в связи с присутствием вируса в сперме, реже — в вагинальном секрете. Гемотрансфузии и парентеральные манипуляции также могут приводить к заражению ЦМВ. Переливание цельной крови и ее компонентов, содержащих лейкоциты, ведет к передаче вируса с частотой 0,14–10 на 100 доз. Крайне опасно заражение новорожденного ЦМВ при переливании, не прошедшей соответствующую обработку крови серопозитивного донора.

Патогенез

В ответ на проникновение ЦМВ развивается защитная реакция в виде образования специфических антител различных классов, активации Т-киллеров и развития реакций гиперчувствительности замедленного типа, проявляющейся в пораженных органах образованием узелковых лимфомоноцитарных инфильтратов.

Однако инфицированные клетки не погибают, а продолжают функционировать и выделяют специальный слизисто-белковый секрет, который, обволакивая вирионы, обеспечивает маскировку вируса от иммунной системы человека. Это выражается в слабом иммунном ответе и переходе острого заболевания в длительную латенцию.

При слабой репликации и равновесных отношениях с иммунитетом вирус может длительно (пожизненно) сохраняться в организме в состоянии относительной стабильности, не вызывая никаких органных поражений и не причинять никаких неудобств человеку. Вирусную ДНК при таком состоянии в крови выявить не удастся, однако в эпителии слюнных желез и моче вирус можно обнаружить (обычно в незначительном количестве).

При значительном снижении иммунитета (ВИЧ, онкологические заболевания, пересадка органов, длительный прием цитостатиков) происходит активизация вирусной репликации, вирус попадает в кровь и вновь атакует различные органы.

Входные ворота инфекции — слизистая оболочка различных органов, преимущественно ротоглотки и верхних дыхательных путей (также желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы и других органов). В месте внедрения никаких структурных и воспалительных изменений не наблюдается. После проникновения вируса в организм он атакует свои главные мишени — лимфо- и моноциты, эпителиальные клетки слюнных желез, легких, почек и других органов.

Решающим условием для развития антенатальной ЦМВИ является вирусемия у матери вследствие инфицирования вирусом или его реактивации. Наличие вируса в крови ведет к инфицированию плаценты, ее поражению и заражению плода с возможными последствиями в виде пороков и задержки внутриутробного развития, патологического процесса с поражением внутренних органов, в первую очередь ЦНС. При наличии вируса в канале шейки матки беременной женщины возможен восходящий (трансервикальный) путь заражения плода без выхода возбудителя в кровь. Реактивация ЦМВ в эндометрии является одним из факторов ранних аборт.

При постнатальной ЦМВИ входными воротами возбудителя служат слизистые оболочки ротоглотки, дыхательной системы, пищеварительного и генитального трактов (рис. 31). После преодоления вирусом входных ворот и его локального размножения наступает кратковременная вирусемия, моноциты и лимфоциты переносят вирус в различные органы. При острой ЦМВИ вирус поражает преимущественно эпителиальные клетки легких, печени, кишечника, почек, мочевого пузыря, молочных и слюнных желез, генитального тракта. Поражение эпителиальных клеток облегчает вирусную трансмиссию подлежащим тканям и инфицирование фибробластов. ЦМВ может инфицировать нервные клетки, клетки гладкой мускулатуры, клетки стромы костного мозга. Несмотря на иммунный ответ, ЦМВ индуцирует хроническую латентную инфекцию. Резервуаром вирусных частиц служат моноциты, лимфоциты, эндотелиальные и эпителиальные клетки. Зараженные эндотелиальные клетки крупных сосудов являются резервуарами ЦМВ и способствуют развитию вирусемии, передавая вирус циркулирующим моноцитам. Вирусная инфекция в микрососудах приводит к разрушению зараженных эндотелиальных клеток, их слипчиванию, образованию микротромбов. ЦМВИ в микрососудах вызывает постепенное продуктивное поражение всех слоев сосудистой стенки, приводящее к склеротическим изменениям, стенозу и облитерации сосудов.

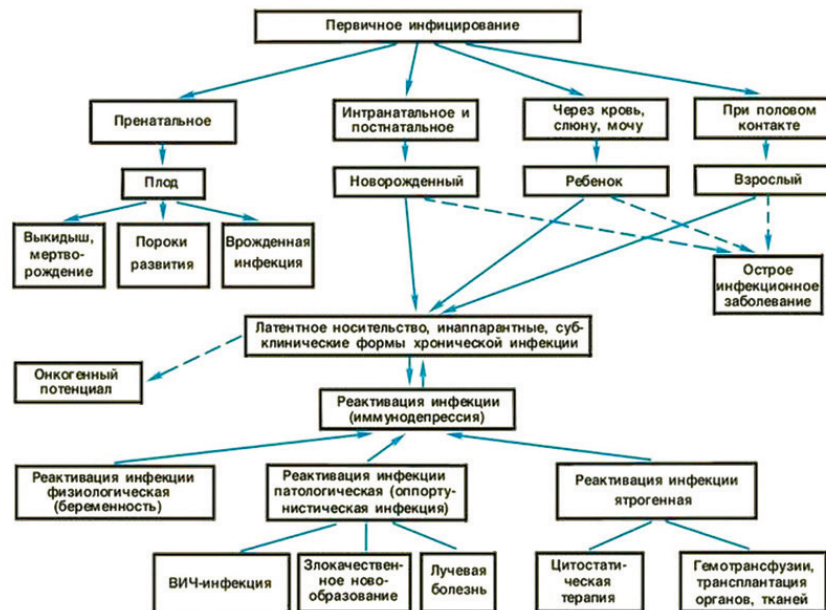


Рис. 31. Клинические исходы ЦМВИ в зависимости от ее хронизации

При незначительной иммуносупрессии возможны периоды локальной активизации ЦМВ с выделением вируса из носоглотки или урогенитального тракта (рис. 31). В случае выраженных иммунологических нарушений происходит возобновление репликации вируса, развивается вирусемия с клинически выраженной картиной заболевания. Активность вирусной репликации, риск манифестации ЦМВИ, тяжесть ее течения во многом определяются степенью снижения количества CD4-лимфоцитов.

С ЦМВИ связан широкий спектр органных поражений: легких, пищеварительного тракта, надпочечников, почек, головного и спинного мозга, сетчатки глаза. У умерших от ЦМВИ выявляют фиброателектаз легких, иногда с кистами и инкапсулированными абсцессами; эрозивно-язвенное с выраженным фиброзом подслизистого слоя поражение пищевода, толстой кишки, реже желудка и тонкой кишки; массивный, часто двусторонний некроз надпочечников; энцефаловентрикулит, некротическое поражение спинного мозга, сетчатки глаза. Специфичность поражений подтверждает наличие крупных цитомегалоклеток, лимфогистиоцитарных инфильтратов, а также продуктивно-инфильтративных панваскулитов с цитомегалическим превращением клеток всех оболочек мелких артерий и вен с исходом в склерозирование. Подобное поражение сосудов служит основой для тромбообразо-

вания, приводит к хронической ишемии, на фоне которой развиваются деструктивные изменения, сегментарные некрозы и язвы, выраженный фиброз. Распространенный фиброз — характерная особенность ЦМВ-поражения органа. У большинства больных патологический процесс, связанный с ЦМВ, носит генерализованный характер.

Клиническая картина

Продолжительность инкубационного периода составляет 2–12 недель. Клиническая картина ЦМВИ зависит от сроков и механизмов заражения (врожденная и приобретенная инфекция, антенатальная, интранатальная и постнатальная ЦМВИ), формы инфекции (первичное заражение, реинфекция, реактивация латентного вируса), путей и механизмов заражения (аспирация слюны, гемотрансфузия, половой путь, трансплантация органа), состояния иммунной системы.

Клиническая классификация цитомегаловирусной инфекции:

I. Врожденная ЦМВИ:

- а) бессимптомная форма;
- б) ЦМВ-болезнь (манифестная ЦМВИ).

II. Приобретенная ЦМВИ.

• Острая ЦМВИ:

- а) бессимптомная форма;
- б) мононуклеозоподобный синдром;
- в) ЦМВ-болезнь (манифестная ЦМВИ).

• Латентная ЦМВИ.

• Активная ЦМВИ (реинфекция или реактивация вируса):

- а) бессимптомная форма;
- б) ЦМВ-ассоциированный синдром.
- ЦМВ-болезнь (манифестная ЦМВИ).

Основные симптомы и динамика их развития

При врожденной ЦМВИ характер поражения плода зависит от срока заражения (табл. 11).

Таблица 11

Исходы беременности в зависимости от срока беременности, при котором произошло инфицирование ЦМВ

Срок беременности при инфицировании	Исходы беременности
До 3 недель от последней менструации	Плодное яйцо погибает и приходит обычная менструация
На 3–10-й неделе	Возможны гибель эмбриона или появление тяжелых пороков развития многих органов
На 11–28-й неделях	Возникает задержка внутриутробного развития, недоразвитие внутренних органов, поражение почек, гидроцефалия
После 28 недель	Сопровождается инфекционными процессами в органах плода при отсутствии пороков развития: гепатит, миокардит, внутриутробные пневмонии, менингоэнцефалит и др.

Особенно опасно инфицирование ЦМВ матери в первые 20 недель беременности, которое может привести к самопроизвольному выкидышу, внутриутробной гибели плода, мертворождению, грубым врожденным порокам развития (анэнцефалия, микроцефалия, гидроцефалия, порэнцефалия, микрофтальмия, дефект строения внутренней глазной камеры, гипопластическая дисплазия тимуса, гипоплазия легких, нарушение строения бронхиального дерева и легочных сосудов, гипоплазия внутривенных желчных протоков, атрезия пищевода, аномалии строения почек, рубцовые стенозы МВП, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, фиброэластоз миокарда, стеноз аорты). Врожденные пороки развития в большинстве случаев несовместимы с жизнью. При заражении ЦМВ в поздние сроки беременности прогноз для жизни и развития ребенка более благоприятен.

При антенатальном инфицировании возникает клинически выраженная патология в период от момента рождения до нескольких недель жизни ребенка. Манифестная форма болезни развивается у 5–30% инфицированных новорожденных. Новорожденные, инфицированные внутриутробно, часто рождаются недоношенными, с синдромом задержки роста плода (низкая и экстремально низкая масса тела), гестационным возрастом менее 32 недель, признаками внутриутробной гипоксии, низкой оценкой состояния по шкале Апгар. Характерна обильная петехиальная или более крупная геморрагическая сыпь, обусловленная выраженной тромбоцитопенией и повреждением сосудов кожи. ЦМВ — одна из причин конъюгированной гипербилирубинемии. При лабораторных исследованиях отмечают повышение активности АЛТ (>80 ед/л), выраженную тромбоцитопению (<100 кл/мкл) (15–20% случаев) или тромбоцитоз, повышение концентрации связанного билирубина в крови (>25,7–34,2 мкмоль/л), повышенный гемолиз эритроцитов, возможны лейкопения, нейтропения. В 70–80%

случаев врожденной ЦМВИ дети имеют более одного из трех симптомов: низкая масса тела при рождении, желтуха, тромбоцитопения.

Только для антенатального инфицирования ЦМВ характерно поражение ЦНС в виде микроцефалии, реже — гидроцефалии, сонливости или мышечной гипотонии, слабого сосательного рефлекса, судорожного синдрома. Патология ЦНС у новорожденного имеется в 30% случаев при первичном заражении матери в I триместре беременности. При микроцефалии частота инвалидности составляет более 50%. Исследование СМЖ выявляет повышение содержания белка. Неблагоприятными прогностическими факторами развития ребенка являются наличие патологии по данным МРТ головного мозга плода и микроцефалия. ЦМВИ — основная причина сенсоневральной потери слуха. Нарушения слуха наблюдают у 22–70% детей с врожденной манифестной ЦМВИ и 5–23% — при бессимптомном течении антенатальной инфекции. Нарушения зрения и страбизм являются частыми клиническими проявлениями ЦМВИ. Частые нарушения зрения возникают вследствие развития хориоретинита, пигментного ретинита, рубцов сетчатки глаза, атрофии зрительного нерва, потери центрального зрения, врожденной катаракты. Прогноз врожденной ЦМВИ с поражением ЦНС неблагоприятный.

Интерстициальную пневмонию относят к редким прогностически неблагоприятным проявлениям врожденной ЦМВИ. ЦМВ-поражение органов дыхания более вероятно у детей старше 1 месяца, инфицированных ЦМВ во время родов или в раннем постнатальном периоде. У ребенка с врожденной ЦМВИ возможен некротический энтероколит, фиброз и поликистоз поджелудочной железы, очаговый интерстициальный нефрит, хронический сиалоаденит. Возможно развитие сахарного диабета, диффузного тиреотоксического зоба. Инфицирование ЦМВ в период внутриутробного развития может быть причиной гепато- и спленомегалии, лимфопении, нейтропении, тромбоцитопении, повышения активности аминотрансфераз, генерализованного поражения органов с развитием шока, ДВС-синдрома и смерти ребенка. Летальность при клинически выраженной врожденной ЦМВИ — около 20–30%.

У 40–90% выживших новорожденных с манифестной ЦМВИ наблюдаются задержка психомоторного развития, сенсоневральная тугоухость, нарушения восприятия речи при сохранении слуха, один или более из следующих признаков (микроцефалия, судороги, парезы/параличи, хориоретинит). В части случаев в более старшем возрасте наблюдаются: когнитивные нарушения, низкая обучаемость в школе, неспособность к чтению, гиперактивность в сочетании с невозможностью сосредоточиться, поведенческие проблемы.

Инфицирование ЦМВ плода во второй половине беременности может не приводить к клинически выраженной патологии при рождении, но быть причиной развития заболевания в первые недели и месяцы жизни ребенка. Наличие вирусемии в период от момента рождения до 3 месяцев жизни является фактором риска развития неврологической патологии (прогрессирующей тугоухости, хориоретинита, очаговых двигательных нарушений, гипотонии, судорожного синдрома).

В 5–15% случаев бессимптомная антенатальная ЦМВИ также приводит к значительному ухудшению слуха, снижению зрения, судорожному синдрому, задержке физического и умственного развития, нейросенсорным нарушениям, сложностям при обучении.

При интранатальном или раннем постнатальном инфицировании клинические признаки болезни чаще возникают через 1–3 месяца после родов. Наиболее часто ЦМВИ проявляется поражением легких, протекающим благоприятно. У недоношенных ослабленных детей с низким весом при рождении, зараженных ЦМВ во время родов или в первые дни жизни путем гемотрансфузий, уже к 3–5-й неделе жизни может развиться тяжелое генерализованное заболевание, проявлениями которого служат пневмония, гепатит с затяжной желтухой и холестазом, гепато-спленомегалия, нефропатия, поражение пищеварительного тракта, анемия, тромбоцитопения. Заболевание может носить длительный рецидивирующий характер.

Максимальная летальность при ЦМВИ приходится на возраст 2–4 месяца. ЦМВИ диагностируют у 10% умерших детей в возрасте до года.

Острая цитомегаловирусная инфекция. Мононуклеозоподобный синдром

Первичное инфицирование ЦМВ иммунокомпетентных лиц обычно протекает бессимптомно или с не резко выраженным мононуклеозоподобным синдромом. Лишь у 5% взрослых острая ЦМВИ проявляется яркой клинической симптоматикой. Около 15% больных с диагнозом ИМ имеют лабораторные маркеры острой ЦМВИ.

Характерны высокая лихорадка неправильного типа длительностью более 2 нед, слабость, выраженная утомляемость, потеря аппетита, ЛАП. Возможны головная боль, миалгии, артралгии, гепатоспленомегалия, характерно повышение активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы. Ангину и увеличение заднешейных и затылочных ЛУ наблюдают редко. Описаны гепатит, холангит, эзофагит и пневмония как проявления первичного заражения вирусом. Ряд заболевших отмечают выраженную сухость во рту, нарушение выработки слюны. Выявляют лейкоцитоз, относительный лимфоцитоз, причем более 10% лимфоцитов — атипичные (с широкой базофильной цитоплазмой). Прогноз благоприятный.

Острая ЦМВИ у беременных протекает с умеренно выраженным фарингитом, субфебрилитетом, наличием слабости, артралгий или миалгий, повышением активности печеночных ферментов, лимфоцитозом. У трети пациенток инфекция протекает бессимптомно. В редких случаях острая ЦМВИ протекает с развитием интерстициальной пневмонии, неправильного типа лихорадкой, сильным сухим кашлем, астенией. Необходимо обращать внимание на любые признаки острой инфекционной патологии у беременных, при наличии которых следует провести внеплановые лабораторные исследования для исключения первичной ЦМВИ.

Заражение вирусом при гемотрансфузии или трансплантации органа серонегативному реципиенту может привести к развитию острого заболевания, возникающего через 2–8 недель после переливания инфицированной крови или через 8–12 недель после пересадки зараженного органа и характеризующегося высокой лихорадкой, выраженной астенией, болями в горле, ЛАП, миалгией и артралгией. В крови выявляют нейтропению и тромбоцитопению. Возможны пневмония, плеврит, гепатит, нефрит, миокардит, артрит. Заражение ЦМВ серонегативного реципиента органа в 70–80% случаев вызывает развитие манифестной ЦМВИ, которая при отсутствии лечения может закончиться летальным исходом.

Отсутствие иммунологических нарушений обуславливает переход острой ЦМВИ в латентную, при которой клинических проявлений инфекции не наблюдается.

Развитие иммуносупрессии ведет к возобновлению репликации ЦМВ, вирусемии и возможной манифестации заболевания. Повторное попадание вируса в организм человека на фоне иммунодефицитного состояния также может быть причиной клинически выраженной ЦМВИ. При реинфекции манифестация ЦМВИ происходит чаще и протекает более тяжело, чем при реактивации вируса.

Для ЦМВИ у иммуносупрессивных лиц характерно постепенное, в течение нескольких недель, развитие заболевания, появление симптомов-предвестников в виде быстрой утомляемости, слабости, потери аппетита, значительного снижения веса, длительной волнообразной лихорадки неправильного типа с подъемами температуры тела выше 38,5 °С, реже — потливости по ночам, артралгии, миалгии. Данный комплекс симптомов носит название «ЦМВ-ассоциированный синдром». Через 1–3 месяца при сохранении выраженной иммуносупрессии развивается тяжелая органная патология с тенденцией к генерализации процесса. С ЦМВИ связан широкий спектр органных поражений. Частота поражения легких у ВИЧ-инфицированных больных ЦМВИ составляет 70%, сетчатки — 45%, надпочечников — 60%, ЖКТ — 39%, пищевода — 13%, печени — 13%, головного мозга — 16%, спинного мозга — 8%, корешков спинных нервов — 20%. Летальность стационарных больных ВИЧ-инфекцией, страдающих ЦМВИ, составляет 25–27%.

Для поражения легких характерны: постепенно усиливающийся сухой или малопродуктивный кашель, умеренная одышка, нарастание симптомов интоксикации. Рентгенологические признаки могут отсутствовать или ограничиваться незначительным усилением легочного рисунка, снижением прозрачности легочных полей, характерны выраженная сетчатость, ячеистость легочного рисунка, наличие на фоне деформированного легочного рисунка двусторонних мелкоочаговых инфильтративных теней, преимущественно в средних и нижних отделах легких. КТ у больных ЦМВ-пневмонией выявляет изменения легочной ткани по типу «матового стекла», уплотнение легочной ткани, утолщение стенок бронхиол или бронхоэктазы, интерстициальную сетчатость без эмфиземы, наличие очаговых и мелкофокусных изменений. При несвоевременной диагностике возможно развитие ДН, РДС, наступление летального исхода. Степень поражения легких у больных ЦМВИ может варьировать от минимально выраженного интерстициального пневмонита до распространенного фиброзирующего бронхолита и альвеолита с формированием двустороннего полисегментарного фиброза легких.

ЦМВ — основной этиологический фактор язвенных дефектов пищеварительного тракта у больных ВИЧ-инфекцией. Патологический процесс локализуется в пищеводе, толстой кишке, реже — в терминальном отделе тонкой кишки и желудке, описаны случаи поражения глотки, слизистой ротовой полости, языка. Типичными признаками ЦМВ-эзофагита служат лихорадка, затруднение при глотании, загрудинная боль при прохождении пищевого комка, отсутствие эффекта противогрибковой терапии, наличие неглубоких округлых язв и/или эрозий в дистальном отделе пищевода. Поражение желудка ЦМВ-этиологии характеризуется сочетанием симптомов интоксикации и наличием острых или подострых язв в центре полиповидных образований в различных отделах желудка. Клиническая картина ЦМВ-колита или энтероколита характеризуется значительным снижением массы тела, лихорадкой, диареей, постоянными болями в животе, болезненностью толстой кишки при пальпации. Колоноскопия выявляет эрозии и изъязвления слизистой оболочки толстой кишки.

Гепатит — одно из основных клинических проявлений ЦМВИ при трансплацентарном заражении ребенка, у реципиентов после пересадки печени, инфицированных ЦМВ во время гемотрансфузий. Клинической особенностью ЦМВ-гепатита является частое сочетание с патологией желчевыводящих путей. Холангиопатии ЦМВ-этиологии включают в себя склерозирующий холангит, папиллярный стеноз, стриктуру общего желчного потока и некалькулезный холецистит. ЦМВ-гепатит характеризуется мягким клиническим течением, но при развитии

склерозирующего холангита наблюдаются боли в верхней части живота, тошнота, диарея, болезненность печени, повышение активности ЩФ и ГГТ. Может развиваться надпеченочная желтуха. Поражение печени носит характер гранулематозного гепатита, в редких случаях наблюдают выраженный фиброз и даже исход в цирроз печени.

Патология поджелудочной железы у больных генерализованной ЦМВИ обычно протекает бессимптомно или со стертой клинической картиной и проявляется повышением активности панкреатических ферментов в крови и в моче.

Высокой чувствительностью к ЦМВ обладают клетки эпителия мелких протоков слюнных желез, преимущественно околоушных. Специфические изменения в слюнных железах при ЦМВИ у детей встречаются в подавляющем большинстве случаев. У взрослых больных ЦМВИ сиалоаденит возможен при первичном заражении.

Цитомегаловирусный интерстициальный нефрит, как правило, протекает без клинических проявлений. Отмечают микропротеинурию, микрогематурию, лейкоцитурию, редко — нефротический синдром и почечную недостаточность.

ЦМВ — одна из причин патологии надпочечников (часто у больных ВИЧ-инфекцией) с развитием надпочечниковой недостаточности, проявляющейся стойкой артериальной гипотензией, слабостью, похуданием, анорексией, нарушением работы кишечника, рядом психических отклонений, реже — гиперпигментацией кожи и слизистых оболочек.

Манифестная ЦМВИ у новорожденных, детей первых месяцев и лет жизни, ВИЧ-инфицированных лиц нередко протекает с поражением нервной системы в виде энцефаловентрикулита, миелита, полирадикулопатии, полинейропатии нижних конечностей. Для ЦМВ-энцефалита у больных ВИЧ-инфекцией характерны повышение температуры тела, скудная неврологическая симптоматика (непостоянные головные боли, головокружение, горизонтальный нистагм, у части пациентов в поздние сроки болезни — парез глазодвигательного нерва и лицевого нерва), развитие в большинстве случаев выраженных изменений психического статуса в виде личностных изменений, грубых нарушений памяти, снижения интеллектуальной деятельности, резкого ослабления психической и двигательной активности, нарушения ориентировки в месте и времени, анозогнозии, снижения контроля за функцией тазовых органов. Цитомегаловирусное поражение головного мозга — основная причина выраженных нейрокогнитивных расстройств (синдрома «СПИД-деменции»). У детей, перенесших ЦМВ-энцефалит, также выявляется замедление психического и умственного развития. Исследования СМЖ выявляют повышенное содержание белка при отсутствии плеоцитоза или мононуклеарный плеоцитоз, нормальное содержание глюкозы. Клиническая картина полинейропатии и полирадикулопатии характеризуется болевым синдромом в дистальных отделах нижних конечностей, реже — в поясничной области в сочетании с чувством онемения, парестезией, гиперестезией, каузалгией, гиперпатией. При полирадикулопатии развивается вялый парез нижних конечностей, сопровождающийся снижением болевой и тактильной чувствительности в дистальных отделах ног, ослаблением тонуса мышц, мышечной гипотрофией, тазовыми расстройствами. В СМЖ больных полирадикулопатией выявляют повышение содержания белка, 2–3-значный лимфоцитарный плеоцитоз. В основе полинейропатии и полирадикулопатии лежит демиелинизация нервных стволов, что ведет к нарушению проведения нервного импульса. ЦМВ принадлежит ведущая роль в развитии миелита у больных ВИЧ-инфекцией. Поражение спинного мозга носит диффузный характер и является поздним проявлением ЦМВИ. В дебюте заболевание имеет клиническую картину полинейропатии или полирадикулопатии, в дальнейшем, в соответствии с уровнем поражения спинного мозга, развиваются тетрапарез или нижний парапарез, появляются пирамидные знаки, значительное снижение всех видов чувствительности. Все больные страдают грубыми расстройствами функции тазовых органов. В СМЖ умеренно повышается содержание белка, 2–3-значный лимфоцитарный плеоцитоз.

У больных ВИЧ-инфекцией самой частой причиной потери зрения является ЦМВ-ретинит, который описан также у реципиентов органов, детей с врожденной ЦМВИ, в единичных случаях — у беременных женщин. Больные предъявляют жалобы на плавающие точки, пятна, пелену перед глазами, снижение остроты зрения. При офтальмоскопии на сетчатке по периферии глазного дна выявляют очаги белого цвета с геморрагиями по ходу ретинальных сосудов. Прогрессирование процесса ведет к формированию диффузного обширного инфильтрата с зонами ретинальной атрофии и очагами кровоизлияний по поверхности поражения. Вначале процесс односторонний, через 2–4 месяца поражается второй глаз и без этиотропной терапии приводит в большинстве случаев к потере зрения. У больных ВИЧ-инфекцией, перенесших ЦМВ-ретинит, через 4–12 недель от начала АРВТ при повышении количества CD4-лимфоцитов в крови >100 – 150 кл/мкл может развиваться увеит, характерный для поражения ЦМВ органов зрения у иммунокомпетентных лиц, он является опасным проявлением воспалительного синдрома восстановления иммунной системы у больных ВИЧ-инфекцией на фоне АРВТ.

Сенсоневральная глухота отмечается у 60% детей с клинически выраженной врожденной ЦМВИ. Снижение слуха возможно и у взрослых ВИЧ-инфицированных больных с манифестной ЦМВИ. В основе связанных с ЦМВ дефектов слуха лежит воспалительное и ишемическое повреждение улитки и слухового нерва.

ЦМВ может быть причиной «идиопатических» миокардитов и миоперикардитов у пациентов без иммуносупрессии. При иммунодефицитных состояниях у больных манифестной ЦМВИ нередко наблюдают развитие дилатационной кардиопатии.

Возможно ЦМВ-поражение селезенки, ЛУ, костного мозга с развитием панцитопении. Частыми проявлениями ЦМВ-болезни являются тромбоцитопения со снижением способности клеток к агрегации и экзоцитозу, а также умеренные анемия, лейкопения, лимфопения и моноцитоз. Снижение концентрации гемоглобина, количества эритроцитов и тромбоцитов у больных ВИЧ-инфекцией коррелирует с увеличением концентрации ДНК ЦМВ в крови. В абсолютном большинстве случаев патологический процесс, связанный с ЦМВ, носит генерализованный характер. Выделение локализованной формы ЦМВИ неоправданно.

Диагностика

Клинический диагноз ЦМВ-заболевания требует обязательного лабораторного подтверждения. ЦМВ в организме человека может находиться в латентном состоянии, в стадии активной репликации без развития органических поражений и быть причиной тяжелой клинически выраженной патологии. Следовательно, цель лабораторного обследования больного при подозрении на манифестную ЦМВИ заключается не в установлении факта присутствия вируса в организме (за исключением новорожденных), а в доказательстве этиологической роли ЦМВ в имеющейся органической патологии. Используемые в настоящее время практическим здравоохранением серологические, вирусологические, молекулярные, гистологические методы выявления маркеров активной ЦМВИ имеют различную диагностическую ценность.

Определение серологических маркеров (антител класса IgM, IgA, IgG и их авидности). При первичном заражении на 5–7-й день вырабатываются анти-ЦМВ IgM, через 10–14 дней — низкоавидные анти-IgG, затем постепенно авидность антител увеличивается, они становятся высокоавидными (табл. 12). Анти-IgM в большинстве случаев исчезают через 1–2 мес, низкоавидные анти-IgG — через 1–3 мес, высокоавидные антитела класса IgG циркулируют в крови носителя пожизненно. При использовании различных тест-систем для выявления анти-ЦМВ IgM с целью диагностики острой ЦМВИ специфичность и чувствительность тестов методом ИФА составляют 56–75% и 30–88% соответственно, поэтому выявления в крови анти-ЦМВ IgM недостаточно для установления диагноза острой ЦМВИ, необходимо повторное исследование крови через 2 недели для установления факта появления IgG (сероконверсии) при их отсутствии ранее, а при наличии анти-ЦМВ IgG антител необходимо определение их авидности. Чувствительность и специфичность низкой авидности антител как фактора риска недавнего заражения ЦМВ высоки.

Таблица 12

Клинико-лабораторные критерии различных форм ЦМВИ

Формы	Лабораторные показатели						Клинические признаки	Риск передачи от матери плоду*
	ДНК в крови	ДНК в слюне, моче	IgM	IgG	IgG к предранным белкам	Авидность IgG		
Первичная	+	+	+	–	–	Низкая	+	5
Хроническая активная	+	+	±	+	+	Высокая	+	4
Хроническая неактивная	–	+(слюна)	–	+	–	Высокая	±	2-3
Латентная	–	±(слюна)	–	+	–	Высокая	–	1
Отсутствие инфекции	–	–	–	–	–	–	–	–

*По 5-балльной шкале (0 — отсутствие риска; 5 — максимальный риск).

При латентной инфекции в крови присутствуют только высокоавидные IgG-антитела, у части пациентов — ДНК ЦМВ в слюне. Количественное содержание IgG не отражает степени репликативной активности вируса и не может служить основанием для постановки диагноза активной ЦМВИ (табл. 12).

Твердофазный хемилюминесцентный иммуноферментный анализ обладает существенно более высокими чувствительностью и специфичностью, что делает его методом выбора для определения серологических маркеров. Метод иммуноблота, позволяющий детектировать анти-IgM и анти-IgG к отдельным структурным и неструктурным белкам ЦМВ, является золотым стандартом для выявления антител класса IgM (аналитические чувствительность и специфичность 100%), но данный метод высокочувствителен и редко используется в практическом здравоохранении. У взрослых больных с иммуносупрессией использование серологических методов (выявление специфических антител, их авидности) для диагностики активной или манифестной ЦМВИ неэффективно.

У новорожденного ребенка IgG-антитела в крови являются в большинстве случаев материнскими и не служат доказательством заражения ЦМВ. Выявление анти-ЦМВ IgM у детей первых недель жизни является важным критерием внутриутробного заражения вирусом, но недостатками этого метода является их отсутствие у 30% больных и нередкие ложноположительные результаты. Наличие специфических антител класса IgA также является критерием острой ЦМВИ. Серологические маркеры антенатального заражения ребенка должны подтверждаться выявлением ДНК вируса.

Решающее значение для установления наличия активного инфекционного процесса (активной репликации вируса) и подтверждения ЦМВ-природы поражения органов принадлежит прямым методам выявления вируса, его антигенам и ДНК (табл. 12). Вирусологический метод, основанный на выделении ЦМВ из биологических жидкостей на культуре клеток, является специфическим, но в практическом здравоохранении не используется.

Наиболее специфичным и чувствительным методом диагностики ЦМВИ является ПЦР, которая позволяет определить наличие ДНК ЦМВ в биологических жидкостях и тканях в кратчайшие сроки. ПЦР в режиме реального времени используют для выявления и определения концентрации ДНК (вирусной нагрузки) ЦМВ в различных биологических жидкостях (кровь, СМЖ, бронхоальвеолярная лаважная жидкость (БАЛЖ), моча, цервикальный секрет, амниотическая жидкость) и тканях (биоптаты, операционный материал, аутоптаты). Результаты количественной ПЦР предназначены для определения степени репликативной активности ЦМВ и обоснования наличия манифестной инфекции.

Клиническое и прогностическое значение определения ДНК ЦМВ в различных биологических жидкостях неоднозначно. Присутствие возбудителя в слюне и в моче является маркером инфицированности и не свидетельствует об активном инфекционном процессе. Так, прогностическая ценность обнаружения вируса в моче беременной для антенатальной ЦМВИ составляет не более 20–30%. Вероятность антенатального заражения плода возрастает при сочетании наличия ДНК ЦМВ в моче и анти-ЦМВ IgM в крови.

Наиболее важное диагностическое значение имеет обнаружение ДНК в крови, свидетельствующее о высокоактивной репликации вируса и его роли в имеющейся патологии. Наличие ДНК ЦМВ в лейкоцитах крови беременной женщины является достоверным признаком активной репликации ЦМВ и служит важным маркером высокого риска антенатального и интранатального заражения вирусом ребенка. Целесообразно плановое обследование беременных с высокоавидными анти-ЦМВ IgG на наличие ДНК ЦМВ в крови и моче при постановке на диспансерный учет и на сроке беременности 32–34 недели. Наличие ДНК ЦМВ в цервикальном канале у женщин при сроке беременности 32–34 недели имеет значение как фактор риска интранатального заражения ребенка и является показателем для его обследования на 4–6-й неделе жизни.

Прямым доказательством заражения плода является обнаружение ДНК ЦМВ в амниотической жидкости и пуповинной крови.

Доказательством наличия врожденной ЦМВИ является обнаружение ДНК ЦМВ в любой биологической жидкости (крови, моче, соскобе с ротовой полости) в первые 14 дней жизни ребенка. Обнаружение ДНК вируса через 4–6 недель жизни ребенка при отсутствии вируса в биологических материалах в первые 2 недели от момента родов свидетельствует об интранатальном или раннем постнатальном заражении ЦМВ. При выявлении у матери маркеров острой ЦМВИ обследование детей в первые дни и недели жизни обязательно.

У иммуносупрессивных лиц (больных ВИЧ-инфекцией, реципиентов органов) для подтверждения диагноза манифестной ЦМВИ необходимо устанавливать количество ДНК вируса в крови. Диагностическое значение имеет вирусная нагрузка 10^5 и выше в лейкоцитах и 10^4 в плазме крови. Высокая вирусная нагрузка является даже при отсутствии клинических проявлений поводом для превентивной антицитомегаловирусной терапии.

Важным подтверждением ЦМВ-природы имеющихся у больного клинических проявлений заболевания и патологических изменений в органах является обнаружение при гистологических исследованиях биопсийных материалов цитомегалоклеток.

Стандарт лабораторного обследования при цитомегаловирусной инфекции

Обследование беременных женщин для установления наличия активной ЦМВИ и степени риска вертикальной передачи вируса плоду:

- исследование крови на наличие антител классов IgM и IgG к ЦМВ;
- повторный анализ крови на анти-ЦМВ IgG через 14 дней при их отсутствии в первом исследовании, но наличии анти-ЦМВ IgM;
- определение авидности антител класса IgG к ЦМВ при их одновременном обнаружении с анти-ЦМВ IgM в первом исследовании крови или при наличии признаков острой инфекционной патологии;
- повторное исследование крови на антитела классов IgM и IgG к ЦМВ при их первоначальном отсутствии в каждом триместре беременности или по клиническим показаниям;
- исследование крови на наличие ДНК ЦМВ в клетках крови;
- исследование мочи на наличие ДНК ЦМВ;
- исследование амниотической жидкости или пуповинной крови на наличие ДНК ЦМВ (по показаниям).

Исследования крови и мочи на ДНК ЦМВ проводят планово не менее двух раз за время беременности или по клиническим показаниям.

Обследование новорожденных для подтверждения антенатального заражения ЦМВ (врожденной ЦМВИ):

- исследование мочи на наличие ДНК ЦМВ;
- исследование соскоба со слизистой ротовой полости на наличие ДНК ЦМВ;
- исследование крови на количественное определение ДНК ЦМВ в клетках крови;
- исследование крови на количественное определение ДНК ЦМВ в плазме;
- исследование крови на наличие антител классов IgM и IgG к ЦМВ;
- определение авидности анти-ЦМВ IgG.

Исследования проводят в первые 14 дней жизни ребенка.

Для подтверждения интранатального заражения ЦМВ ребенка (при отсутствии вируса в крови, моче или слюне, анти-ЦМВ IgM в течение первых 14 дней жизни) перечисленные выше исследования повторяют через 4 недели его жизни.

Обследование больных при подозрении на активную ЦМВИ и манифестную форму заболевания (ЦМВ-болезнь):

- исследование крови на количественное определение ДНК ЦМВ в клетках крови;
- исследование крови на количественное определение ДНК ЦМВ в плазме (для новорожденных);
- анализ ликвора, БАЛЖ, плевральной жидкости, биоптатов бронхов, биоптатов органов на ДНК ЦМВ с определением количества при наличии соответствующей органной патологии;
- гистологическое исследование биопсийных и аутопсийных материалов на присутствие цитомегалоклеток (окраска гематоксилином и эозином).

Дифференциальная диагностика

Врожденную ЦМВИ следует дифференцировать с краснухой, токсоплазмозом, неонатальным герпесом, сифилисом, бактериальными инфекциями, гемолитической болезнью новорожденных, родовой травмой, наследственными синдромами. Решающее значение имеет специфическая лабораторная диагностика заболевания в первые недели жизни ребенка, гистологическое исследование плаценты с привлечением молекулярных методов диагностики. При мононуклеозоподобном заболевании исключают инфекции, вызываемые ЭБВ, герпесвирусами 6-го и 7-го типов, острую ВИЧ-инфекцию, а также стрептококковый тонзиллит и дебют острого лейкоза. В случае развития ЦМВ-заболевания органов дыхания у детей раннего возраста дифференциальную диагностику следует проводить с коклюшем, бактериальным трахеитом или трахеобронхитом, РС-вирусной инфекцией, герпетическим трахеобронхитом. У больных с иммунодефицитом ЦМВ-пневмонию следует дифференцировать с пневмоцистной пневмонией, туберкулезом, микоплазменной пневмонией, грибковым поражением легких, бактериальным сепсисом; ЦМВ-энцефаловентрикулит — с ВИЧ-энцефалитом, прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатией, нейросифилисом. Полинейропатия и полирадикулопатия ЦМВ-этиологии требуют дифференцировки с полирадикулопатией, вызванной герпесвирусами 2-го и 6-го типов, синдромом Гийена—Барре, токсической полинейропатией, связанной с приемом ЛС, алкоголя, психотропных препаратов.

Показания к консультации других специалистов

Показаниями к консультации специалистов служат тяжелое поражение легких (пульмонолог, фтизиатр), ЦНС (невролог, психиатр), зрения (офтальмолог), органов слуха (оториноларинголог), костного мозга (онкогематолог).

Консультирование женщин во время беременности

Осуществить пренатальное консультирование женщин с первичной ЦМВИ очень трудно. Отсутствие вируса цитомегалии в околоплодных водах при исследовании методом ПЦР свидетельствует о том, что на данный момент плод не инфицирован. Однако трансплацентарное заражение возможно при дальнейшем течении беременности. УЗИ — недостаточно чувствительный метод, так как не позволяет сразу распознать серьезные нару-

шения: гидро- и микроцефалию, множественные поражения плода. Ожидать первичное инфицирование плода можно только у женщин, не имеющих специфических антител класса G в сыворотке крови.

Лечение

Особого режима и диеты не требуется. Они устанавливаются, исходя из состояния больного и локализации поражения.

Грудное вскармливание при наличии ЦМВИ у матери не противопоказано. Если ребенок недоношенный, с низкой массой тела при рождении имеет врожденную ЦМВИ, и концентрация ДНК ЦМВ в грудном молоке высокая, рекомендована пастеризация или замораживание молока на 24 ч.

В связи с персистенцией вируса цитомегалии в организме в течение всей жизни проведение терапевтических мероприятий, направленных на элиминацию вируса, нецелесообразно. При доказанной первичной цитомегаловирусной инфекции в I триместре беременности рекомендуется ее прерывание. В других случаях возможно применение иммуномодуляторов, интерферонов, иммуноглобулинов. При появлении клинических симптомов заболевания проводят симптоматическую терапию.

Цели лечения:

- 1) предупреждение внутриутробного инфицирования плода;
- 2) профилактика цитомегалии у новорожденных.

Медикаментозная терапия.

Лекарственные средства, эффективность которых для лечения и профилактики ЦМВ-заболевания доказана контролируемыми исследованиями, — противовирусные препараты ганцикловир (Цимевен), валганцикловир (Вальцит), фоскарнет натрия (Фоскавир) и Цидофовир. Препараты интерферонов и иммуномодуляторы неэффективны у больных ЦМВИ. При острой ЦМВИ или активной ЦМВИ (наличие ДНК ЦМВ в крови или наличие ДНК ЦМВ в моче в сочетании с анти-ЦМВ IgM) вследствие реинфекции или реактивации вируса у беременных препаратом выбора является Неоцитотект — иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный для внутривенного введения. Препарат назначают с целью профилактики антенатального и интранатального заражения ребенка, а также новорожденным и детям первых месяцев с антенатальной (врожденной) ЦМВИ с целью предупреждения манифестации заболевания или развития отдаленных последствий.

Ганцикловир и валганцикловир — препараты выбора для лечения, вторичной профилактики и предупреждения ЦМВ-болезни. Лечение манифестной ЦМВИ ганцикловиром (Цимевен) проводится в течение 2–6 недель в зависимости от клинической формы заболевания. Валганцикловир (Вальцит) применяется перорально (одна таблетка Вальцита содержит 450 мг валганцикловира) для лечения ЦМВ-ретинита. Критериями эффективности терапии служат нормализация состояния пациента, отчетливая положительная динамика по результатам инструментальных исследований, исчезновение ДНК ЦМВ из крови. Положительные результаты лечения ганцикловиром наблюдают у 70–95% больных.

При сохранении иммунодефицита рецидивы ЦМВ-болезни неизбежны. Больным ВИЧ-инфекцией, прошедшим курс лечения манифестной ЦМВИ, для профилактики рецидива назначается поддерживающая терапия валганцикловиром (Вальцит) или ганцикловиром (Цимевен). Поддерживающее лечение у больных ВИЧ-инфекцией, перенесших ЦМВ-ретинит, проводится на фоне АРВТ до момента повышения количества CD4-лимфоцитов более 100 кл/мкл, сохраняющегося не менее 3 месяцев. Длительность поддерживающего курса при других клинических формах ЦМВИ — не менее одного месяца. Главным фактором, способствующим снижению риска рецидива ЦМВИ у больных ВИЧ-инфекцией, является уменьшение иммуносупрессии вследствие АРВТ. При рецидиве заболевания назначается повторный терапевтический курс.

Нежелательные явления, связанные с терапией ганцикловиром или валганцикловиром, включают нейтропению, тромбоцитопению, анемию, повышение уровня креатинина в крови, кожную сыпь, зуд, диспепсические явления, реактивный панкреатит. Резистентность к ганцикловиру через 3 мес от начала приема препарата возникает менее чем у 10% пациентов, но через 9 мес терапии — в 25–30% случаев.

Стандарт лечения.

Лечебный курс: ганцикловир 5 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки с 12-часовым интервалом или валганцикловир 900 мг 2 раза в сутки (ретинит). Длительность терапии: 21 день у больных ретинитом, 4 нед — при поражении легких или пищеварительного тракта, 6 недель и более — при патологии ЦНС. Лечение проводят до исчезновения симптомов заболевания и ДНК ЦМВ из крови.

Поддерживающая терапия: валганцикловир 900 мг в сутки. Длительность терапии: не менее одного месяца.

При рецидиве заболевания — повторный лечебный курс.

Превентивная терапия активной ЦМВИ у иммуносупрессивных больных: валганцикловир 900 мг в сутки в течение не менее 1 месяца. Критерии прекращения терапии: отсутствие ДНК ЦМВ в крови.

Превентивная терапия при острой или активной ЦМВИ во время беременности: иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный (НеоЦитотект) мл/кг в сутки внутривенно 3 введения с интервалом в 2 недели.

Превентивная терапия активной ЦМВИ у новорожденных, детей младшего возраста: иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный (НеоЦитотект) мл/кг в сутки внутривенно 6 введений с интервалом 48 ч.

Лечебный курс при манифестной врожденной ЦМВИ: ганцикловир 6 мг/кг каждые 12 ч не менее 42 дней в дальнейшем с переходом на пероральную форму валганцикловира в форме суспензии в дозе 16–20 мг/кг каждые 12 ч в течение 6 месяцев.

Прогноз

При ранней постановке диагноза ЦМВ-пневмонии, эзофагита, колита, ретинита, полинейропатии и своевременном начале этиотропной терапии прогноз для жизни и сохранения трудоспособности благоприятный. Поздняя диагностика поражения сетчатки ведет к стойкому снижению зрения или к его полной потере. ЦМВ-поражение легких, кишечника, надпочечников, головного и спинного мозга могут стать причиной инвалидности или привести к летальному исходу.

4.3. Инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита человека (гемоконтактная инфекция), и беременность

ВИЧ-инфекция — инфекционное антропонозное хроническое заболевание с контактным путем передачи, вызываемое вирусом иммунодефицита человека, медленно прогрессирующее и характеризующееся поражением иммунной системы с развитием СПИДа. Клиническими проявлениями несостоятельности иммунной защиты являются оппортунистические инфекции, злокачественные новообразования, дистрофические и аутоиммунные процессы, что при отсутствии специфического лечения ведет к гибели инфицированного человека.

Этиология и патогенез

Вирус иммунодефицита человека, впервые выделенный в 1983 году, относится к семейству ретровирусов, особенностью которых является наличие фермента обратной транскриптазы, которая обеспечивает обратное направление потока генетической информации: от РНК к ДНК. Вирус содержит две нити РНК; ферменты, необходимые для его репликации (обратная транскриптаза, интеграза, протеаза); белки и гликопротеиды (gp41 и gp 120), образующие оболочки вируса (рис. 32). Характеризуется высокой изменчивостью. В настоящее время известны два типа вируса иммунодефицита человека, имеющие некоторые антигенные различия — ВИЧ-1 и ВИЧ-2; последний встречается в основном в Западной Африке.

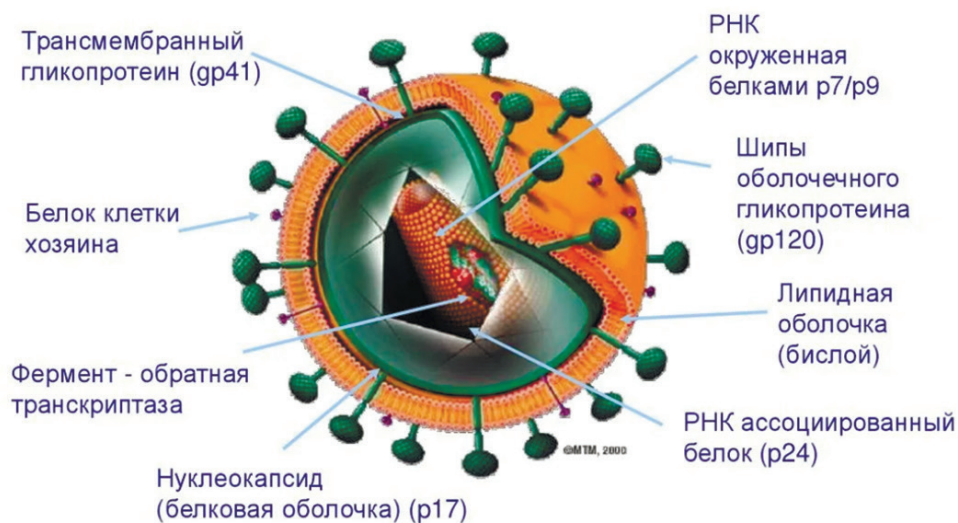


Рис. 32. Строение вириона ВИЧ

Вирус проникает в клетки, имеющие на поверхности рецептор CD4 (Т-хелперы, моноциты, макрофаги, клетки Лангерганса, фолликулярные клетки лимфатических узлов, микроглия), путем связывания его гликопротеидов с молекулой CD4 и хемокиновыми рецепторами (рис. 33). В клетке происходит преобразование РНК ВИЧ в ДНК (обратная транскрипция), которая в ядре клетки-хозяина встраивается в ДНК при помощи вирусного фермента интегразы. Образующиеся в клетке белки ВИЧ подвергаются воздействию фермента протеазы, который делает их функционально способными. После сборки вирионы покидают клетку. Таким образом, клетка-хозяин превращается в «машину» для производства новых вирионов (ВИЧ обладает очень высокой репликативной активностью).

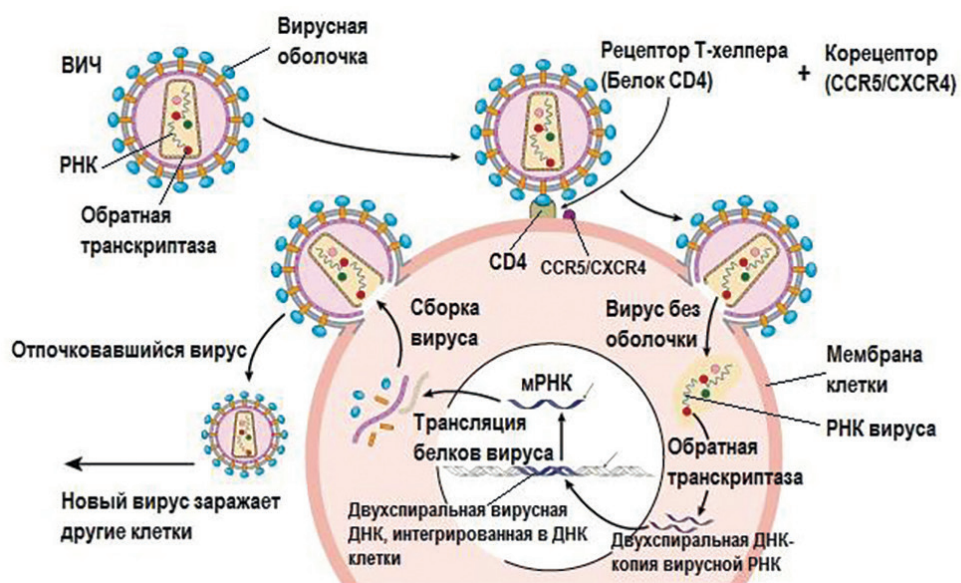


Рис. 33. Патогенез ВИЧ-инфекции

Поражение Т-лимфоцитов хелперов (CD4⁺-лимфоциты) приводит к нарушению межклеточных взаимодействий внутри иммунной системы, ее функциональной несостоятельности, постепенному истощению и как результат — прогрессирующему иммунодефициту. Большое количество циркулирующих в крови вирусных частиц («вирусная нагрузка») определяет вероятность быстрого снижения количества иммунных клеток. Имеется четкая связь между темпом снижения количества CD4⁺-лимфоцитов и скоростью прогрессирования ВИЧ-инфекции у пациента.

В результате нарушения функции Т-лимфоцитов хелперов происходит спонтанная активация В-лимфоцитов, что приводит к повышенной продукции неспецифических иммуноглобулинов и нарастанию концентрации циркулирующих иммунных комплексов.

Результатом нарушений в иммунной системе является снижение сопротивляемости организма, развивается широкий спектр вторичных заболеваний: вторичные (оппортунистические) инфекции, онкологические, гематологические, аутоиммунные и лимфопролиферативные заболевания.

Характерным для ВИЧ-инфекции является хроническое воспаление с поражением всех органов и систем: аутоиммунные реакции, болезни иммунных комплексов и метаболические нарушения приводят к поражению эндотелия сосудов и соединительной ткани с развитием кардиоваскулярной, неврологической, эндокринной и костно-суставной патологии.

Все это обуславливает полиорганность поражений и разнообразие клинической симптоматики.

Эпидемиология

Источником инфекции является человек, инфицированный ВИЧ, в любых стадиях заболевания. Роль инфицированного человека, как источника инфекции, возрастает в раннюю и позднюю стадии болезни (стадия первичных проявлений и стадия вторичных заболеваний с выраженным нарушением иммунореактивности).

Пути передачи вируса: естественный (половой, от матери ребенку) и искусственный (парентеральный — инъекционный, трансфузионный, трансплантационный, в том числе при попадании зараженного материала на поврежденную кожу и слизистые оболочки глаз, носа и ротовой полости). Вирус передается через кровь, сперму, секрет влагалища, грудное молоко.

Половой путь — в последние годы является доминирующим в распространении ВИЧ-инфекции. Вероятность заражения коррелирует с количеством половых партнеров человека и повышается при воспалительных и диспластических заболеваниях половых органов и прямой кишки.

Передача ВИЧ от матери ребенку — может произойти при любом сроке беременности, во время родов и при грудном вскармливании. В основном передача инфекции происходит в последние недели беременности и во время родов. Без профилактики частота передачи ВИЧ от матери ребенку составляет около 40%.

Парентеральный путь реализуется попаданием ВИЧ-инфицированного материала во внутренние среды организма при медицинских, парамедицинских и ритуальных вмешательствах. Среди парентеральных вмешательств наибольшую степень риска заражения имеет внутривенное введение крови. Высокий риск инфицирования существует при: внутривенном введении ПАВ нестерильными шприцами и иглами; переливании

ВИЧ-инфицированной крови и ее препаратов; использовании медицинского и немедицинского инструментария, загрязненного биологическими жидкостями человека, инфицированного ВИЧ. Кроме того, факторами заражения могут быть органы и ткани доноров, используемые для трансплантации.

По данным ВОЗ, в 2019 г. в мире зарегистрированы 38,0 млн человек с ВИЧ-инфекцией, в 2018 г. — 37,8 млн человек. Наиболее пораженным регионом является Африканский регион — здесь в 2019 г. проживает более двух третей (25,7 млн человек) от общего числа больных ВИЧ-инфекцией. К ключевым группам населения подвергающихся повышенному риску инфицирования ВИЧ, независимо от типа эпидемии или местных условий относятся: МСМ; лица, употребляющие инъекционные ПАВ; находящиеся в местах лишения свободы и других условиях изолированного пребывания; работники коммерческого секса.

Согласно данным Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2020 г. охват тестированием на ВИЧ-инфекцию населения России составил 24,7%, в 2019 г. — 28,5%, в 2018 г. — 26,8%. В 2020 г. заболеваемость ВИЧ составляла 41,1 на 100 тыс. населения страны, в 2019 г. — 54,6 на 100 тыс., в 2018 г. — 58,6 на 100 тыс. В 2019 г. наивысшие уровни распространенности заболевания отмечены в Кемеровской, Свердловской, Иркутской, Оренбургской, Самарской, Тюменской, Томской областях, Пермском, Красноярском, Алтайском крае. За последние годы наметилась тенденция активного вовлечения женщин в эпидемию ВИЧ-инфекции, и возросла роль полового пути передачи у женщин детородного возраста, что усугубляет проблему передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку во время беременности и родов. В 2019 г. отмечается положительная динамика в охвате трехэтапной профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку с 88,7% в 2017 г., 90,8% в 2018 г. до 92,4%.

В 2020 г. зарегистрировано 681 новых случаев ВИЧ-инфекции среди детского населения, в 2019 г. — 852, в 2018 г. — 977 новых случаев (в возрасте от 0 до 17 лет). Заражение детей ВИЧ-инфекцией более, чем в 90% случаев происходит при перинатальном контакте с ВИЧ-инфицированной матерью и при сохранении грудного вскармливания.

Вероятность передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку без проведения профилактических мероприятий составляет до 40%. Риск заражения детей внутриутробно и во время родов оценивается в 15–30%, при грудном вскармливании — 5–15%, повышается при инфицировании женщины в период беременности и на поздних стадиях заболевания. Перинатальная передача ВИЧ от матери ребенку у женщин с уровнем CD4+ -лимфоцитов ниже 350 клл⁻¹ осуществляется в 80% случаев.

Своевременное начало и эффективность профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку при благоприятно протекающей беременности снижают риск инфицирования ребенка до 1–2%.

Частота преждевременных родов в группе ВИЧ-инфицированных беременных женщин составляет 17,1%, а в группе, где произошло перинатальное инфицирование — 43,9%. Патологическое течение беременности, особенно угроза ее прерывания, повышают вероятность инфицирования ребенка до 2–3%, что существенно увеличивает значимость качественной и эффективной акушерско-гинекологической помощи ВИЧ-инфицированным беременным. Современные подходы определяют срок начала АРТ — или до беременности, или на 13-й неделе беременности. При этом риск перинатальной передачи ВИЧ-инфекции снижается до минимальных значений. Начало АРТ на 14–27-й неделе увеличивает риск передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку в 2,3 раза, с 28-й недели и позднее — в 4,5 раза.

На эффективность профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку оказывает существенное влияние преимущество в работе территориальных центров профилактики и борьбы со СПИДом и МО по своевременному выявлению ВИЧ-инфекции у женщин репродуктивного возраста, раннему началу АРТ у ВИЧ-инфицированных женщин во время беременности, проведению ППМР у ВИЧ-инфицированных женщин во время родов и новорожденному, выбору способа родоразрешения.

Мероприятия по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку осуществляются при добровольном информированном согласии женщины. Индивидуальный подбор схемы АРТ, медицинское наблюдение, профессиональная психологическая поддержка во время беременности и родов определяют состояние здоровья и качество жизни будущего ребенка.

Клиническая картина

Продолжительность инкубационного периода — от 2 недель до 6 месяцев. Приблизительно у 80–90% людей с первичным заражением ВИЧ-инфекцией развивается острый синдром, который характеризуется лихорадкой, лимфаденопатией, головной болью, миалгией, артралгией и иногда сыпью. Во время периода первичного заражения в плазме ВИЧ-инфицированного человека отмечают высокий уровень вирусной нагрузки. Обычно по прошествии 3 нед после первичного заражения ВИЧ-инфекцией возникают сероконверсия и специфическая иммунная реакция, бессимптомная стадия болезни, которая может продолжаться несколько лет. О прогрессировании ВИЧ-инфекции свидетельствуют следующие симптомы:

- лихорадка неясной этиологии (>2 нед);
- генерализованная лимфаденопатия;

- повышенная утомляемость;
- необъяснимая потеря массы тела (>10% массы тела);
- хроническая диарея (>3 нед);
- одышка и сухой кашель;
- дерматиты.

Заболевания, связанные с прогрессированием ВИЧ-инфекции:

- бактериальная пневмония;
- кандидоз (пищевода, бронхов, трахеи или легких);
- рак шейки матки, инвазивный;
- кокцидиоидомикоз (распространенный/внелегочный);
- криптококкоз (внелегочный);
- криптоспоридиоз (хронический кишечный);
- цитомегаловирусная инфекция;
- энцефалопатия, связанная с ВИЧ (слабоумие);
- герпетическая вирусная инфекция (хронические язвы или бронхит, пневмонит или эзофагит);
- хронический кишечный изоспориаз;
- саркома Капоши;
- лимфома (Беркитта, иммунобластная, преимущественно с локализацией в мозге);
- заболевание, вызванное *Mycobacterium avium* или *kansasii* (распространенное/внелегочное);
- туберкулез (легочный, генерализованный или внелегочный);
- пневмоцистная пневмония;
- прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия;
- рецидивная сальмонеллезная септицемия;
- токсоплазмоз головного мозга.

Диагностика

Рекомендуется количественное определение РНК вируса иммунодефицита человека ВИЧ-1 (*Human immunodeficiency virus HIV-1*) в плазме крови методом ПЦР у беременных: 1) при сомнительных результатах тестирования на антитела к ВИЧ, полученных стандартными методами (ИФА, ИБ);

2) при получении отрицательных результатов исследования уровня антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1/2 и антигена р24 (*Human immunodeficiency virus HIV 1/2 + Agp24*) в крови в случае, если беременная женщина относится к группе высокого риска по ВИЧ-инфекции (употребление ПАВ внутривенно, незащищенные половые контакты с ВИЧ-инфицированным партнером в течение последних 6 месяцев).

Рекомендуется проведение до- и послетестового консультирования с обязательным разъяснением следующих вопросов:

- 1) пути передачи и способы защиты от заражения ВИЧ-инфекцией;
- 2) методы профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку;
- 3) интерпретация результатов обследования на ВИЧ-инфекцию;
- 4) риск передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку во время беременности, родов, при грудном вскармливании, при пережевывании пищи для ребенка, при облизывании ниблера.

При выявлении ВИЧ-инфекции:

- 1) необходимость проведения химиопрофилактики передачи ВИЧ-инфекции ребенку;
- 2) возможные исходы беременности у ВИЧ-инфицированных женщин при отсутствии ППМР;
- 3) необходимость последующего диспансерного наблюдения за матерью и ребенком в территориальном Центре СПИД;
- 4) необходимость информирования полового партнера о результатах обследования на ВИЧ-инфекцию;
- 5) уголовная ответственность за заражение другого лица ВИЧ-инфекцией (полового партнера, ребенка).

При выявлении положительного результата лабораторного обследования на антитела к ВИЧ, врач акушер-гинеколог женской консультации или уполномоченный сотрудник МО:

1) не позднее 12 часов с момента получения положительного результата анализа на антитела к ВИЧ подает в установленном порядке в территориальный Центр СПИД форму 058/у «Экстренное извещение об инфекционном заболевании, пищевом, остром профессиональном отравлении, необычной реакции на прививку»;

2) осуществляет активный вызов беременной для консультирования (результаты обследования по телефону не сообщаются). В индивидуальной карте беременной и родильницы (форма 111/у) делается соответствующая запись.

Анамнез. Анамнестические данные (эпидемиологические и заболевания) имеют очень большое значение, особенно в ранние сроки болезни. В первую очередь речь идет о принадлежности больного к группе высокого риска заражения ВИЧ и/или указании на половой контакт с партнером из этих групп, продолжительные, рецидивирующие ИППП, пребывание в эндемичных по СПИДу регионах.

При клиническом наблюдении обнаружение ряда признаков обязывает врача обследовать больного на ВИЧ/СПИД: длительно протекающие и плохо поддающиеся лечению инфекционные и неинфекционные поражения кожного покрова и слизистых оболочек (простой герпес, лейкоплакия, микозы, папилломы и др.); другие рецидивирующие вирусные, бактериальные, протозойные, грибковые болезни; сепсис; увеличение лимфатических узлов в течение 1 месяца и более в двух группах и более; симптомы лимфомы, а также саркомы Капоши; туберкулез легких, повторные пневмонии, резистентные к лечению.

Обследование на ВИЧ должно быть предложено любому человеку с фактором риска и всем, кто сам желает его пройти. Обследование проводят на основе письменного информированного согласия пациента или его законного представителя.

Лабораторные исследования

В настоящее время стандартным лабораторным исследованием на ВИЧ-инфекцию считают обнаружение антител в ИФА. Современные наборы для ИФА позволяют в подавляющем большинстве случаев определить антитела к ВИЧ в течение первых 3 месяцев после инфицирования, в редких случаях — через 4–9 месяцев. При получении положительного результата теста проводят повторную постановку ИФА на ВИЧ-инфекцию. Если подтверждают положительный результат, то проводят реакцию иммунного блоттинга (определение антител к определенным антигенам ВИЧ).

Специфичность реакции иммунного блоттинга выше. Положительный результат этого исследования окончательно подтверждает ВИЧ-инфицирование. Сомнительные (неопределенные) результаты иммунного блоттинга требуют проведения повторных исследований через 2 недели, 3 и 6 месяцев. Если через полгода после первого обследования сохраняются неопределенные результаты реакции иммунного блоттинга, отсутствуют клинические симптомы ВИЧ-инфекции и факторы риска инфицирования, результат расценивают как ложноположительный.

Быстрые (экспресс) тесты на ВИЧ представляют собой карты с иммобилизованными рекомбинантными антигенами и синтетическими пептидами. Быстрые тесты позволяют определить антитела к ВИЧ через 15 минут после проведения обследования. Чувствительность качественных быстрых тестов на ВИЧ достигает 100%, специфичность — 99%. Впоследствии результаты экспресс-обследования должны быть подтверждены стандартным ИФА. Быстрые тесты на ВИЧ используют:

- 1) для обследования женщин с неизвестным ВИЧ-статусом, поступивших в родильный дом в родах;
- 2) профилактики передачи от матери ребенку;
- 3) обследования групп риска.

Согласно Приказу Минздрава № 606 и приказу Минздравсоцразвития № 375, тест на ВИЧ включен в перечень рутинных тестов, предлагаемых во время беременности всем женщинам, планиующим сохранение беременности. Российское законодательство определяет, что тестирование беременной на ВИЧ — добровольное, его должно сопровождать дотестовое и послетестовое консультирование. Во время наблюдения беременной в женской консультации проводят двукратное тестирование: при первичном обращении по поводу беременности и, если инфицирования не было обнаружено, в III триместре (34–36 недели).

Уровень РНК ВИЧ (вирусная нагрузка) в плазме крови позволяет судить об активности инфекции, риске передачи вируса половому партнеру и от матери ребенку. У пациенток, имеющих неопределяемую вирусную нагрузку, риск передачи ВИЧ во время беременности и родов — менее 2%. Вирусную нагрузку определяют:

- перед началом антиретровирусной (АРВ) профилактики — для выбора препаратов и схемы химиопрофилактики во время беременности;
- через 4 и 12 недель после начала приема АРВ-препаратов для контроля эффективности АРВ-профилактики;
- за 2 недели до предполагаемой даты родов (36–38 недель) — для выбора метода ведения родов и схемы АРВ-препаратов в родах.

Количество лимфоцитов CD4 в сыворотке крови определяют для:

- 1) уточнения состояния иммунной системы;
- 2) выбора схемы АРВ-профилактики во время беременности и родов;
- 3) оценки риска нежелательных симптомов;
- 4) оценки целесообразности в АРВ-лечении.

Исследование уровня лимфоцитов CD4 проводят по завершении 4-й, 8-й, 12-й недели от начала приема АРВ-препаратов, за 4 недели до предполагаемого срока родов. Низкое число лимфоцитов CD4 (менее 0,2 млрд/л) определяет необходимость профилактики пневмонии (против *Pneumocystis carinii*).

Исследование гемограммы и некоторых биохимических параметров (билирубина и трансаминаз) проводят для контроля нежелательных признаков, возникающих при приеме АРВ-препаратов.

Показания к консультации других специалистов

Носителей ВИЧ наблюдают специально подготовленные инфекционисты. В стадии СПИДа при необходимости для консультации приглашают гастроэнтеролога, невролога, пульмонолога, дерматолога, психолога, психиатра и врачей других специальностей с учетом особенностей клинического течения заболевания. Схема сопровождения ВИЧ-инфицированной беременной (согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ «ВИЧ-инфекция у беременных» (2021) представлена на рис. 34.

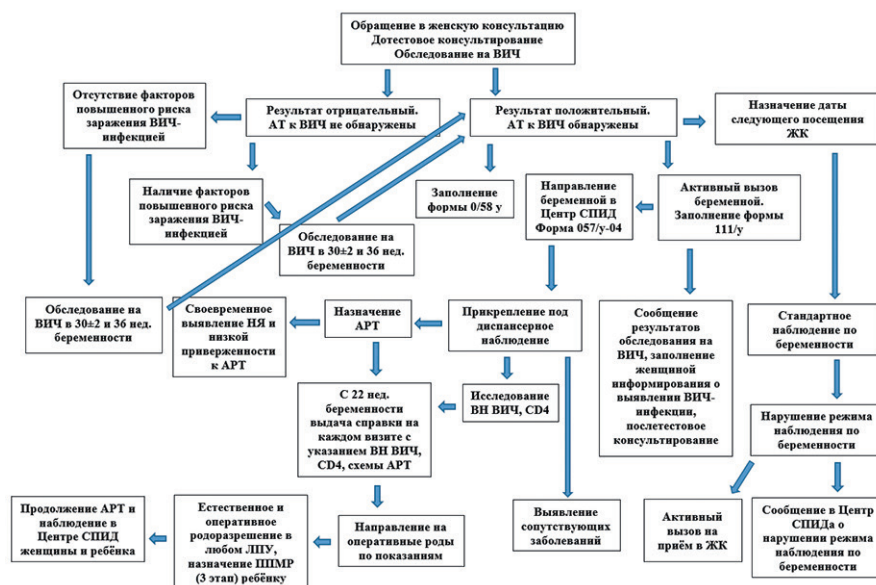


Рис. 34. Медицинское сопровождение ВИЧ-инфицированной беременной.

Примечания: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека;
АРТ — антиретровирусная терапия; ЖК — женская консультация;
ВН — вирусная нагрузка — количество копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы;
АТ — антитела; ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение;
ППМР — профилактика передачи от матери ребенку

Лечение

Цели лечения. Супрессия ВИЧ, коррекция иммунных нарушений, лечение оппортунистических инфекций, опухолевых, аутоиммунных болезней.

Лечение СПИД-ассоциированных болезней проводят с учетом их этиологии и степени тяжести. В большинстве случаев проводят массивную политропную терапию.

Основа современного лечения больных с ВИЧ/СПИД — высокоактивная АРВ-терапия, предполагающая одновременно назначение трех АРВ-препаратов. В настоящее время созданы и применяют несколько десятков препаратов из трех групп: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы протеазы. В 2002 г. создан первый препарат группы ингибиторов фузии, который препятствует слиянию вируса и клетки-мишени и тем самым не допускает проникновения ВИЧ в клетки человека.

Возможно монолечение (одним препаратом), но обычно назначают комбинированную терапию из нескольких средств различных групп. Наибольшее распространение в мире получило лечение тремя препаратами. Созданы готовые комбинированные средства, исходно содержащие 2–3 препарата в одной таблетке. Продолжительность лечения зависит от его эффективности и переносимости пациентом.

Выбор препаратов и их комбинирование — сложнейшая и ответственная процедура. Ее проводят специалисты по СПИДу под постоянным клиническим и лабораторным контролем.

Порядок проведения мероприятий, направленных на профилактику передачи ВИЧ ребенку, во время антенатального наблюдения, следующий.

- АРВ-препараты беременной назначает специалист Центра СПИД, врач-инфекционист или врач акушер-гинеколог лечебно-профилактического учреждения (в зависимости от условий территорий). Врач дает рекомендации по ведению родов и химиопрофилактике во время родоразрешения и у ребенка.

- Акушер-гинеколог лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ) осуществляет диспансерное наблюдение за беременной с учетом мероприятий, направленных на профилактику передачи ВИЧ от матери ребенку.
- Контроль течения ВИЧ-инфекции, эффективности и безопасности АРВ-препаратов осуществляет специалист Центра СПИД или врач-инфекционист ЛПУ (в зависимости от условий территорий).

Всем ВИЧ-инфицированным беременным, обратившимся за медицинской помощью, должна быть своевременно предложена профилактика передачи инфекции от матери ребенку с использованием АРВ-препаратов.

Назначение одного АРВ-препарата с целью профилактики вертикальной передачи ВИЧ обосновано при наличии следующих критериев:

- вирусная нагрузка равна 1000 копий/мл или ниже;
- беременная не нуждается в лечении ВИЧ-инфекции;
- женщина не принимала зидовудин или фосфазид во время предыдущих беременностей.

При наличии всех этих критериев с 28-й недели беременности назначают один из препаратов:

- **зидовудин** внутрь по 300 мг каждые 12 ч (2 раза в сутки) или по 200 мг каждые 8 ч (3 раза в сутки) ежедневно;
- **фосфазид (никавир)** внутрь по 200 мг каждые 8 ч (3 раза в сутки) весь период беременности до родов ежедневно.

Зидовудин должен входить в любые схемы химиопрофилактики, так как в крови женщины и ребенка быстро достигает высокой концентрации, необходимой для снижения уровня вирусной нагрузки, обладает высоким проникновением через плаценту и хорошей переносимостью.

При наличии любого из нижеследующих показаний проводят комбинированное назначение АРВ-препаратов с 28-й недели беременности (при необходимости начинают лечение с 22-й недели; (табл. 13)):

- нет возможности определить вирусную нагрузку;
- вирусная нагрузка более 1000, но менее 100 000 копий/мл, уровень CD4-лимфоцитов более 350 клеток/мкл;
- вирусная нагрузка более 100 000 копий/мл, CD4-лимфоцитов более 500 клеток/мкл (начало не зависит от срока гестации);
- стадия ВИЧ-инфекции — 3,4 А и 4 Б в фазе ремиссии.

Таблица 13

Схема комбинированной антиретровирусной профилактики во время беременности

Схема	Коррекция схемы
Начало с 28-й недели беременности	
Внутрь 2 раза в сутки зидовудин по 300 мг + ламивудин по 150 мг + лопинавир + ритонавир 400/100 мг (2 таблетки) (или лопинавир + ритонавир в капсулах по 400/100 мг — 3 капсулы)	В III триместре беременности дозу лопинавира + ритонавира повышают до 600/150 мг (3 таблетки) или 533/133 (4 капсулы) 2 раза в сутки. Показания к замене зидовудина: при уровне гемоглобина 110 — 95 г/л или непереносимости — на фосфазид по 400 мг внутрь 2 раза в сутки; при уровне гемоглобина ниже 95 г/л или непереносимости фосфазид — на ставудин по 30 мг 2 раза в сутки (если масса тела менее 60 кг) или по 40 мг 2 раза в сутки (если масса тела более 60 кг)
Начало с 34-й недели беременности	
Внутрь 2 раза в сутки зидовудин по 300 мг + ламивудин по 150 мг + лопинавир + ритонавир по 600/150 мг (3 таблетки или лопинавир + ритонавир в капсулах по 533/133 мг — 4 капсулы)	

При обнаружении у беременной одного и более из нижеследующих показаний АРВ-профилактику заменяют АРВ-лечением ВИЧ-инфекции независимо от срока гестации по жизненным показаниям для здоровья женщины и ребенка (табл. 14).

Таблица 14

Показания к назначению комбинированного антиретровирусного лечения у беременных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека

Клинические проявления	CD4, клеток/мкл	Вирусная нагрузка, копий/мл плазмы
Стадии 2 В и 4 Б — в фазе прогрессирования, 4 В — любая фаза	Независимо	Независимо
Независимо	<350	Независимо
Независимо	350–500	>100 000

Контроль эффективности АРВ-препаратов проводят по показателям CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ. Исследование уровня CD4-лимфоцитов проводят через 4, 8, 12 недель (при длительном приеме препаратов) от начала

лечения, а также за 4 недели до предполагаемого срока родов. Определение уровня РНК ВИЧ («вирусной нагрузки») в крови проводят через 4 и 12 недель (при длительном приеме препаратов) от начала лечения и за 4 нед до предполагаемого срока родов (табл. 15).

Порядок проведения мероприятий, направленных на профилактику передачи ВИЧ интранатально ребенку:

- назначение химиопрофилактики роженице осуществляет врач акушер-гинеколог, ведущий роды, если ВИЧ-инфекция обнаружена в этот период;
- проведение химиопрофилактики в родах осуществляет врач акушер-гинеколог, ведущий роды, он же определяет тактику родоразрешения с учетом рекомендаций специалиста Центра СПИД и конкретной ситуации.

Выбор АРВ-препаратов в родах определяют:

- вирусной нагрузкой на 36–38-й неделе беременности и позднее;
- схемой химиопрофилактики, которую женщина получала во время беременности.

Использование одного АРВ-препарата с целью профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку в родах допускают:

- при вирусной нагрузке перед родами менее 1000 копий/мл;
- при вирусной нагрузке перед родами более 1000 копий/мл или если она неизвестна, только в случае невозможности применения комбинированных схем.

Таблица 15

Схема химиопрофилактики в родах и метод родоразрешения в зависимости от вирусной нагрузки и мероприятий во время беременности

Ситуация	Рекомендации
Вирусная нагрузка перед родами <1000 копий/мл. Проводили химиопрофилактику с 28-й недели беременности	Родоразрешение через естественные родовые пути. Раствор зидовудина внутривенно по 2 мг/кг в течение первого часа, затем по 1 мг/кг в час до перерезания пуповины. Если во время беременности использовали другие АРВ-препараты — продолжить их прием одновременно с зидовудином (кроме ставудина)
Вирусная нагрузка перед родами >1000 копий/мл или неизвестна. Проводили химиопрофилактику с 28-й недели беременности	Родоразрешение путем операции планового КС. Раствор зидовудина внутривенно по 2 мг/кг в течение 1-го часа, затем по 1 мг/кг в час до перерезания пуповины (начало инфузии за 3 ч до операции). Если во время беременности использовали другие АРВ-препараты — продолжить их прием одновременно с зидовудином (кроме ставудина) Если родоразрешение путем операции планового КС невозможно — раствор зидовудина внутривенно из расчета по 2 мг/кг в течение 1-го часа родовой деятельности, затем по 1 мг/кг в час до перерезания пуповины + невирапин по 200 мг однократно при начале родовой деятельности. Если во время беременности использовали другие АРВ-препараты — продолжить их прием одновременно с зидовудином (кроме ставудина)
Химиопрофилактика с 34-й недели беременности и позднее	Родоразрешение путем операции планового КС. Раствор зидовудина внутривенно по 2 мг/кг в течение 1-го часа, затем по 1 мг/кг в час до перерезания пуповины (начало инфузии за 3 ч до операции). Продолжить прием комбинированной схемы АРВ-профилактики, использованной во время беременности Если родоразрешение путем операции планового КС невозможно — раствор зидовудина внутривенно по 2 мг/кг в течение 1-го часа, затем по 1 мг/кг в час до перерезания пуповины + невирапин по 200 мг однократно в начале родовой деятельности + ламивудин по 150 мг каждые 12 ч + лопинавир + ритонавир по 600/150 мг (3 таблетки) каждые 12 ч или по 533/133 мг (4 капсулы) каждые 12 часов
Химиопрофилактику во время беременности не проводили. Поступление женщины в роддом непосредственно перед родами или в начале родовой деятельности	Родоразрешение путем операции планового КС. Независимо от способа родоразрешения — раствор зидовудина внутривенно по 2 мг/кг в течение 1-го часа, затем по 1 мг/кг в час до перерезания пуповины + невирапин по 200 мг в начале родовой деятельности однократно

Плановое КС, проведенное до начала родовой деятельности и разрыва плодных оболочек, до 50–70% снижает риск передачи ВИЧ от матери ребенку при вирусной нагрузке незадолго до родов более 1000 копий/мл, предотвращая длительный контакт плода с инфицированными секретами родовых путей матери.

Плановое КС для профилактики интранатального заражения ребенка ВИЧ рекомендовано, если:

- количество вируса в крови матери («вирусная нагрузка») при последнем исследовании перед родами более 1000 копий/мл;
- нет данных о величине вирусной нагрузки перед родами;
- химиопрофилактика была начата на сроке беременности 34 недели и более;

- химиопрофилактику в период беременности не проводили;
- невозможно провести химиопрофилактику в родах.

В активной фазе родов, через 4 ч после излития околоплодных вод, проводить КС с целью профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку нецелесообразно.

Окончательное решение о проведении планового КС с целью профилактики вертикальной передачи ВИЧ принимает женщина, дав письменное информированное согласие на операцию.

Порядок проведения химиопрофилактики у ребенка (табл. 16):

- Назначение и проведение химиопрофилактики новорожденному осуществляет врач-неонатолог или педиатр учреждения родовспоможения.
- Контроль проведения химиопрофилактики после выписки из родильного дома осуществляет врач-педиатр ЛПУ по месту жительства, а при его отсутствии — врач ЛПУ, осуществляющий наблюдение за этим ребенком.
- Химиопрофилактика должна быть начата в возрасте не более 72 ч (3 суток) жизни при отсутствии вскармливания материнским молоком (более позднее начало неэффективно).
- При вскармливании материнским молоком (вне зависимости от его продолжительности) химиопрофилактика должна быть начата не позднее чем через 72 ч (3 суток) с момента последнего вскармливания (при условии его последующей отмены).

Таблица 16

Схемы антиретровирусной профилактики у новорожденного в зависимости от проведения химиопрофилактики в родах и во время беременности

Ситуация	Схема
Проводили химиопрофилактику во время беременности. Вирусная нагрузка перед родами <1000 копий/мл. Вирусная нагрузка перед родами >1000 копий/мл или неизвестна, но проведено КС, и в родах — комбинированная АРВ-профилактика	С 8–12 ч жизни новорожденному — зидовудин в разовой дозе 2 мг/кг в сиропе внутрь 4 раза в сутки в течение 4 недель. Коррекция схемы у недоношенных со сроком гестации 35 недель и менее: при сроке гестации менее 30 недель — зидовудин по 2 мг/кг 2 раза в сутки; при сроке гестации 30–35 недель — зидовудин по 2 мг/кг 2 раза в сутки, с 2-недельного возраста ребенка — 3 раза в сутки
Начало химиопрофилактики при сроке беременности 34 недели и позднее (продолжительность приема АРВ-препаратов менее 4 недель). Отсутствие уверенности в приверженности матери к приему АРВ-препаратов	Внутрь с первых 8–12 ч жизни новорожденному — неврирапин в сиропе из расчета по 2 мг/кг однократно + зидовудин в сиропе в разовой дозе 2 мг/кг 4 раза в сутки или по 4 мг/кг 2 раза в сутки в течение 4 недель + ламивудин в разовой дозе 2 мг/кг 2 раза в сутки в течение 1 недели
Отсутствие химиопрофилактики во время беременности, назначение АРВ-препаратов женщине непосредственно перед родами или в начале родовой деятельности	С первых 6 ч жизни новорожденному — зидовудин в сиропе в разовой дозе 2 мг/кг 4 раза в сутки или по 4 мг/кг 2 раза в сутки в течение 4 недель + ламивудин в разовой дозе 2 мг/кг 2 раза в сутки в течение 1 недели + однократно через 48 ч после рождения — неврирапин в сиропе по 2 мг/кг
Обнаружение ВИЧ-инфекции у женщины в позднем периоде родов или после родов. Отсутствие химиопрофилактики у ВИЧ-инфицированной женщины во время беременности и в родах (поступление в родильный дом в позднем периоде родов или после них)	Сразу после рождения внутрь новорожденному — неврирапин в сиропе по 2 мг/кг однократно + зидовудин в сиропе в разовой дозе 2 мг/кг 4 раза в сутки или по 4 мг/кг 2 раза в сутки в течение 4 недель + ламивудин в разовой дозе 2 мг/кг 2 раза в сутки в течение 1 недели

Показания к консультации других специалистов.

В абсолютном большинстве случаев ВИЧ-инфицированную беременную наблюдают акушер-гинеколог и специалист по СПИДу. При возникновении СПИД-ассоциированных инфекций и других болезней показана консультация соответствующих специалистов.

Рекомендации Британского Королевского общества акушеров-гинекологов и Американского общества акушеров-гинекологов

- Всем беременным должны предлагать скрининг на ВИЧ при каждой беременности. Диагностика ВИЧ позволяет провести вмешательства для профилактики передачи инфекции от матери ребенку и значительно улучшить их здоровье.
- В III триместре повторное тестирование на ВИЧ рекомендовано в регионах с его высокой распространенностью, женщинам группы риска и беременным, отказавшимся от тестирования в ранние сроки беременности. В родах должны быстро проводить тестирование женщинам с неустановленным ВИЧ-статусом, и при обнаружении положительного результата сразу необходимо начать профилактическое противовирусное лечение.
- Антенатальный уход за беременными с ВИЧ должна осуществлять мультидисциплинарная команда — специалист по ВИЧ, акушер, медицинская сестра, педиатр.

- Беременные должны быть спокойны в отношении поддержания конфиденциальности.
- Женщины с ВИЧ должны быть информированы о необходимости безопасного секса с применением презерватива для предупреждения передачи ВИЧ неинфицированному партнеру.
- Женщинам, которым необходимо лечение ВИЧ, назначают его в режиме HAART (высокоактивном режиме) с последующим продолжением терапии во время родоразрешения. При этом подходе частота передачи инфекции менее 1%. Всем ВИЧ-позитивным женщинам рекомендуют воздержаться от кормления грудью.
- Женщинам, которым требуется лечение ВИЧ по состоянию их здоровья, режим HAART должны продолжать на протяжении беременности и послеродового периода.
- Женщинам, которым не требуется лечение ВИЧ по состоянию их здоровья, режим HAART должны проводить с 20–28-й недели беременности и прервать его к родоразрешению.
- Для женщин, которым не требуется лечения ВИЧ по состоянию здоровья, имеющих вирусную нагрузку менее 10 000 копий/мл и подготовленных к родоразрешению операцией КС, приемлемой альтернативой считают монотерапию зидовудином. Ее начинают с 20-й и 28-й недели внутрь 2 раза в сутки, внутривенно в родах, и продолжают после родоразрешения.
- Плановые роды через естественные родовые пути могут быть предложены только женщинам, получающим HAART с вирусной нагрузкой менее 50 копий/мл. Инвазивные процедуры противопоказаны. Амниотомия и возможность стимуляции окситоцином могут рассматривать в родах по строгим показаниям.
- Родоразрешение электрокесаревым путем к 38-й неделе для предотвращения начала родовой деятельности и излития околоплодных вод рекомендовано женщинам:
 - получающим HAART и имеющим вирусную нагрузку более 50 копий/мл;
 - получающим монотерапию зидовудином;
 - с ВИЧ и коинфекцией гепатита С.
- Родоразрешение путем электрокесарева сечения по акушерским показаниям или желанию женщины должно быть отсрочено до полных 39 недель гестации у женщин с вирусной нагрузкой менее 50 копий/мл для снижения риска тахипноэ у новорожденного.

4.4. Вирусные гепатиты и беременность

Вирусные гепатиты — группа острых и хронических вирусных заболеваний печени, которые вызываются вирусами гепатитов. Эти вирусы становятся причиной воспаления печени, исходом которого может быть как полное выздоровление, так и развитие фиброза (цирроза), гепатоцеллюлярной карциномы (рака печени) и смерть.

Стоит разграничивать истинно вирусные гепатиты (т.е. вызываемые вирусами, которые в основном поражают печень) и вирусные инфекции, при которых повреждение печени (как правило, умеренное) является одним из проявлений, но не основным. Это возможно, например, при аденовирусной или герпетической инфекции, геморрагических лихорадках, краснухе и др.

Классификация этиологических агентов вирусных гепатитов:

- Генетический материал представлен рибонуклеиновой кислотой (РНК): вирусы гепатита А, С, Е, F, G.
- Генетический материал представлен дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК): вирусы гепатита В, D, TTV, SEN.

На сегодняшний день не вызывает сомнения роль вирусов гепатитов А, В, С, D, Е в повреждении печени человека. Остальная группа вирусов с той или иной частотой выявляется в разных популяциях, однако связать их с какой-либо явной значимой патологией печени пока не представляется возможным.

Вирус гепатита А вызывает только острый гепатит, вирус гепатита Е — в основном острый гепатит (редко хронические формы). Вирусы гепатитов В, С и D вызывают как острые формы, так и плавный их переход в хроническое течение различной степени активности. Острый гепатит В становится хроническим у 90% новорожденных и только у 5–8% взрослых пациентов. Острый гепатит С переходит в хроническую форму примерно у 75% пациентов. Стоит отметить, что свыше 50% людей не знают о своей болезни из-за длительного бессимптомного течения.

Вирусы гепатитов достаточно разнородны по строению и устойчивости в окружающей среде. Например, вирус гепатита А обладает хорошей живучестью вне организма человека, вирус гепатита Е менее приспособлен к жизни, гепатит С наиболее слабый в этом отношении, а вот вирус гепатита В чрезвычайно устойчив.

Эпидемиология

Вирусные гепатиты представлены на всех континентах. Ими могут заразиться люди любого возраста. Заболеваемость в мировых масштабах огромна и охватывает не менее 500 млн человек.

Механизмы передачи:

Вирусные гепатиты А и Е:

- фекально-оральный (99% случаев заражения): водный, пищевой, контактно-бытовой пути;

- парентеральный (кровоконтактный) — редко при переливании крови;
- половой (орально-анальный контакт).

Вирусные гепатиты В, С, D:

- парентеральный — не менее 60% случаев;
- вертикальный (от матери — плоду);
- половой (не менее 30% случаев).

Клинические проявления вирусного гепатита

Подавляющее большинство случаев вирусных гепатитов протекает бессимптомно или малосимптомно (незначительная и непродолжительная вялость, слабость, снижение аппетита, тяжесть в животе). Как правило, они не выявляются на ранних этапах, не регистрируются и часто диагностируются случайно, например, при обследовании перед плановой госпитализацией, постановке на учет по беременности, обследовании у гастроэнтеролога по поводу патологии кишечника и др.

В тех случаях, когда заболевание протекает в манифестной форме (как в острый период, так и при обострении/декомпенсации хронического процесса) симптомы, как правило, достаточно скудные. В первую очередь обращают на себя внимание пожелтение склер (рис. 35) и кожных покровов, потемнение мочи и осветление кала.



Рис. 35. Пожелтение склер при вирусных гепатитах

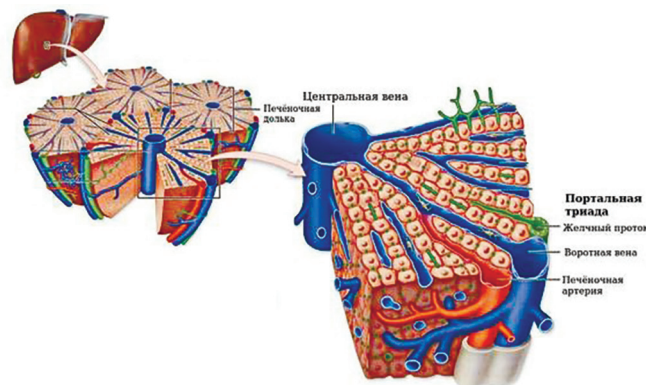


Рис. 36. Портальная триада

Больные ощущают слабость, снижение работоспособности, умеренный дискомфорт и тяжесть в правом подреберье, тошноту, отсутствие аппетита, послабление стула, иногда возможны уртикарные высыпания на теле (красная зудящая сыпь в виде мелких волдырей — крапивница). Возможно увеличение размеров печени, реже — селезенки, увеличение лимфоузлов, окружающих портальную триаду (рис. 36).

В более тяжелых случаях (тяжелое острое течение и декомпенсация цирротической стадии гепатита) наблюдаются повышенная кровоточивость, зуд кожи, похудание, печеночный запах изо рта. Развивается печеночная энцефалопатия, которая характеризуется дезорганизацией высшей нервной деятельности (тремор конечностей, заторможенность, отсутствие концентрации внимания, сонор и кома в тяжелых случаях). Возникает накопление жидкости в брюшной полости (асцит). Клинические проявления различных степеней тяжести вирусных гепатитов представлены в табл. 17.

Таблица 17

Степени тяжести при вирусных гепатитах

Крайне тяжелая	Нарушение сознания, геморрагический синдром, температура 38 °С и выше, асцит, уменьшение размеров печени, печеночная тупость перкуторно (при постукивании) не определяется
Тяжелая	Резко выражена желтушность кожи и склер, мышечная слабость, сонливость, отвращения к пище, тошнота, повторная рвота, уменьшение размеров печени
Средней тяжести	Выраженная желтушность кожи и склер, слабость, вялость, отсутствие аппетита, тошнота, рвота, увеличение размеров печени
Легкая	Небольшая желтушность кожи и склер, незначительная слабость и снижение аппетита, увеличение печени

Патогенез вирусных гепатитов

Для понимания патогенеза целесообразно рассмотреть образования и обмена билирубина, которые происходят в норме.

Билирубин — продукт превращения гемоглобина (Hb), своеобразный «отход», который должен быть удален из организма. Он образуется в основном из Hb, который освобождается из эритроцитов (срок жизни 120

дней). Разрушение гемоглобина и образование билирубина происходит в клетках системы фагоцитирующих мононуклеаров:

- клетках Высоковича–Купфера, которые осуществляют захват и переработку старых нефункциональных клеток крови печени;
- селезеночных фагоцитах — клетках иммунной системы, которые защищают организм путем поглощения вредных чужеродных частиц или погибающих клеток.

Краткая схема образования билирубина выглядит так:

Эритроциты (в селезенке) → гемоглобин (в селезенке) → вердоглобин (продукт ферментативного окисления небелковой части гемоглобина, образующийся в клетках системы макрофагов) → биливердин (промежуточный продукт распада гемоглобина).

Этапы образования и выведения билирубина (рис. 37):

- Первая фаза: образование свободного (непрямого) билирубина в селезенке и гепатоцитах (клетках ткани печени).
- Вторая фаза: его поступление в кровь и перенос альбуминами (простыми растворимыми в воде белками) в гепатоциты.
- Третья фаза: связывание свободного билирубина с глюкуроновой кислотой в гепатоцитах (образование связанного, или прямого, билирубина).
- Четвертая фаза: выделение прямого билирубина гепатоцитами в составе желчи в желчный капилляр.
- Пятая фаза: попадание билирубина-диглюкоронида (прямого билирубина) в двенадцатиперстную кишку в виде желчи.

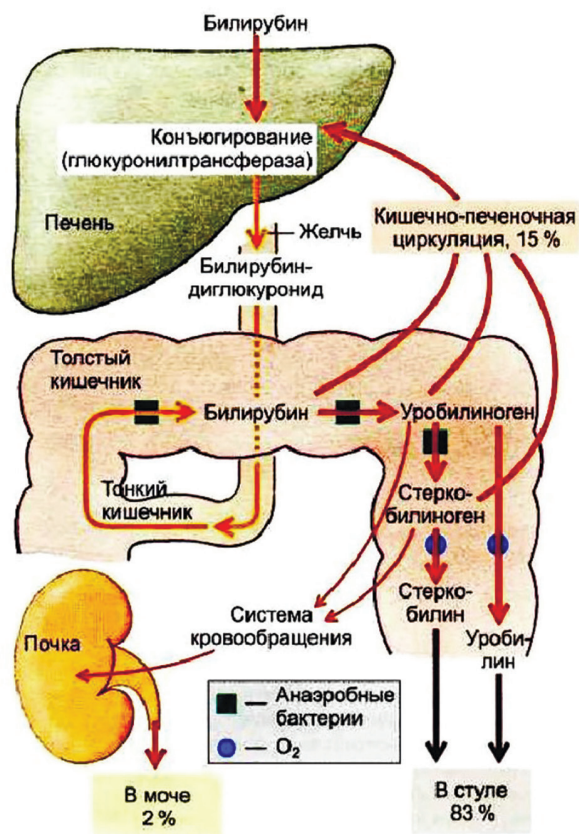


Рис. 37. Образование и вывод билирубина из организма

Билирубин-диглюкоронид может проходить двоякую трансформацию:

- В толстом кишечнике он преобразуется в стеркобилиноген — вещество, создаваемое с помощью толстокишечных бактерий. Стеркобилиноген имеет желтый цвет и далее выделяется с калом в виде стеркобилина (обеспечивает нормальный коричневый цвет кала).
- В тонком кишечнике превращается в уробилиноген — бесцветный продукт восстановления билирубина, формирующийся под действием тонкокишечных бактерий. Он выводится через почки с мочой в виде уробилина, а также поступает по системе воротной вены в печень с последующим разрушением.

Патология обмена билирубина при вирусных гепатитах

Поражение гепатоцитов приводит к ослаблению захвата свободного билирубина и нарушению процесса присоединения к нему глюкуроновой кислоты (3-я фаза). Как следствие, в крови повышается содержание свободного билирубина. Нарушение транспортировки связанного билирубина в желчный капилляр (4-я фаза) приводит к повышению связанного билирубина в крови. В то же время наблюдается внутрипеченочный холестаз, т.е. в крови повышается уровень как свободного билирубина, так и связанного, причем последнего больше (кожа желтеет).

Из крови в мочу проникает связанный билирубин (моча приобретает темный цвет) и желчные кислоты, которые понижают поверхностное натяжение мочи и заставляют ее легко вспениваться. В кишечник связанного билирубина поступает мало — кал обесцвечивается. Из-за внутрипеченочного холестаза и нарушения секреции желчи в кишечник попадает мало желчи. Так как желчь необходима для переваривания жирной пищи и усвоения жирорастворимых витаминов, из-за ее недостатка в кале остается много жира (стеаторея), нарушается всасывание витамина К. Из-за низкого уровня витамина К снижается синтез протромбина в печени, в результате ухудшается свертываемость крови.

Общие патогенетические механизмы в печени при гепатитах

Синдром цитолиза (цитолитический синдром) — совокупность признаков, свидетельствующих о нарушении работы печени вследствие нарушения целостности клеток печени и выхода печеночных ферментов в кровь. Степень подъема активности аминотрансфераз (ферментов, которые отражают функциональность печени человека) говорит о выраженности цитолитического синдрома, но не указывает прямо на глубину нарушения функции органа.

Существует эмпирический коэффициент де Ритиса — АСТ/АЛТ. Он отражает соотношение активности сывороточных аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ). Коэффициент де Ритиса ориентировочно указывает на преимущественное поражение того или иного паренхиматозного органа. При гепатитах его значение менее 1,33. У здорового человека он в пределах 0,91–1,75.

Синдром холестаза характеризуется нарушением оттока желчи. Она задерживается во внутрипеченочных желчных ходах, в результате чего ткани печени отекают и набухают. Происходит накопление в крови билирубина, холестерина, β -липопротеидов и щелочной фосфатазы. Также характерно появление холемии — патологического синдрома, характеризующегося накоплением в крови желчных кислот. В норме содержание кислот в крови составляет 5–25 мМ/л. Если их количество увеличивается, развивается холемия, которая сопровождается зудом, расчесами, поражением центральной нервной системы (ЦНС) и окрашиванием кожи посредством желчи (80% желчные кислоты + билирубин).

Мезенхимально-воспалительный синдром — поражение паренхимы печени, соединительнотканной стромы, ретикулоэндотелия (рис. 38). Клинически выражается увеличением печени и селезенки, повышением температуры тела, острофазовых показателей, а также уровня аутоантител, тимоловой пробы, β - и γ -протеинов.

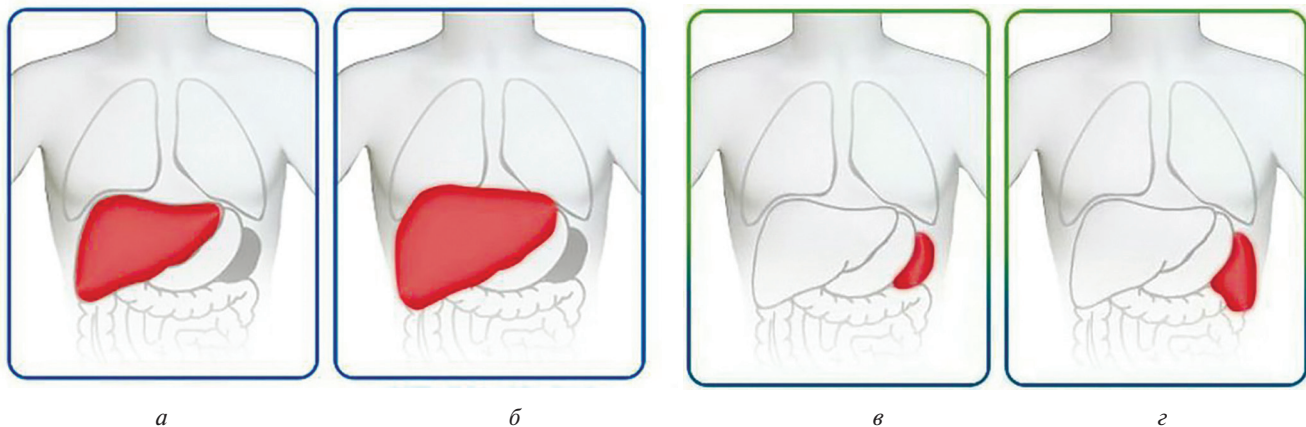


Рис. 38. Увеличение печени (б) и селезенки (г) при вирусных гепатитах.
Примечания: а — нормальная печень; б — увеличенная печень;
в — нормальная селезенка; г — увеличенная селезенка

Синдром иммунодепрессивного воздействия (вторичный иммунодефицит) — временное или постоянное угнетение иммунной системы, развивающееся под влиянием определенных химических и физических воздействий на организм, а также вследствие некоторых инфекционных процессов.

Синдром дискинезии желчевыводящих путей — нарушение их моторики. Может возникнуть из-за изменения иннервации желчевыводящих путей за счет относительного преобладания тонуса блуждающего или симпатического нерва.

Печеночно-клеточная недостаточность — патологический процесс, при котором происходит массовая гибель клеток печени. Для данного состояния характерно снижение альбуминов (проявляется отечным синдромом) и снижение протромбина (проявляется вялостью, утомляемостью, тошнотой, рвотой, геморрагической сыпью).

Классификация и стадии развития вирусного гепатита

По клиническим проявлениям:

1. Манифестные:
2. Желтушные:
 - 1) типичная форма гепатита (билирубин больше 40 мкмоль/л);
 - 2) гепатит с холестатическим синдромом (уменьшением поступления желчи в двенадцатиперстную кишку).
3. Безжелтушные — нет клинических проявлений желтухи, но есть синдром общей инфекционной интоксикации.
4. Бессимптомные (субклиническая форма) — нет клинических проявлений, только специфические маркеры и изменение биохимии крови.
5. Инаппарантные — непроявленная инфекция без клинических признаков, без изменения биохимических показателей. Присутствуют только специфические маркеры.

По степени тяжести:

- легкая;
- среднетяжелая;
- тяжелая;
- крайне тяжелая (фульминантная) — с явлениями острой печеночной недостаточности, которая отражает острый некроз гепатоцитов и сопровождается клиническими признаками печеночной энцефалопатии, не связанной с предшествующими хроническими заболеваниями печени.

По характеру течения:

- острое циклическое (до трех месяцев);
- острое затяжное (до шести месяцев);
- хроническое (больше шести месяцев).

По степени активности:

- минимальной активности;
- незначительной активности (низкой);
- умеренной активности;
- высокой активности.

Осложнения вирусного гепатита

Острая печеночная недостаточность (синдром острой печеночной энцефалопатии) при остром гепатите:

- Первая стадия (ОПЭ-1). Появляется слабость, неустойчивое настроение, пациенту не хочется двигаться, может быть протрация, плохой сон, тремор, печеночный запах изо рта, иногда тошнота, рвота, усиление желтушности кожи, уменьшение размеров печени, возможно появление возбуждения, агрессии.
- Вторая стадия (ОПЭ-2, прекома). Нарастает сопор (сильная заторможенность), появляются судороги, дезориентация во времени и пространстве, выраженный тремор кистей, тахикардия, кровотечения и кровоизлияния, рвота «кофейной гущей», дегтеобразный стул, уменьшение диуреза (объема мочи).
- Третья стадия (ОПЭ-3, кома I). Утрата словесной адекватной реакции и реакции на стандартные раздражители, появление патологических рефлексов. Непроизвольные мочеиспускание и дефекация. Глотание сохранено, реакция на яркий свет слабая, повышение уровня билирубина в крови, геморрагии (кровоизлияния), кисло-сладкий печеночный запах изо рта, минимальное количество или отсутствие мочи.
- Четвертая стадия (ОПЭ-4, кома II). Полная утрата реакции на раздражители, отсутствие рефлексов, симптом плавающих глазных яблок, зрачки расширены, на свет не реагируют, тремор заканчивается, глотание затруднено, наблюдается патологическое дыхание, пульс нитевидный, резкое увеличение уровня билирубина в крови.

Холецистохолангит — воспаление желчевыделительной системы (рис. 39). Появляются выраженные боли в правом подреберье, нарастают симптомы желтухи и зуд кожи.

Аутоиммунный гепатит (при гепатите А и С) — различные формы повреждения печени, возникающие в результате агрессии собственных иммунных клеток к гепатоцитам на фоне течения вирусного гепатита.

Гемолитико-уремический синдром у детей при гепатите А — гемолитическая анемия, тромбоцитопения (падение уровня тромбоцитов), острая почечная недостаточность (уменьшение диуреза, слабость, боли в животе, интоксикация, повышение креатинина крови).

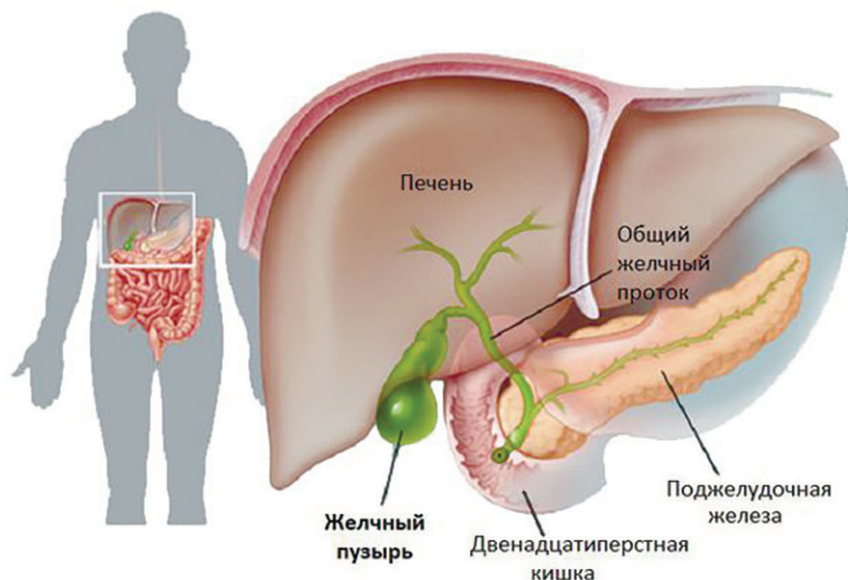


Рис. 39. Холецистохолангит

Цирроз печени — гибель клеток печени и их замещение соединительной тканью (рис. 40). Возникает в основном при хронических гепатитах В, С и D. В результате цирроза нарушается функционирование печени:

- повышается давление в портальной системе;
- расширяются вены пищевода, желудка и селезенки;
- снижается количество белков, факторов свертывания крови;
- ухудшается дезинтоксикационная функция;
- появляются отеки, асцит, кровотечения, похудание;
- ухудшается общее состояние, деятельность ЦНС.

Различные варианты поражения печени при гепатитах:

1. Гепатоцеллюлярная карцинома — опухоль печеночной ткани (может возникнуть в основном при хроническом гепатите В).

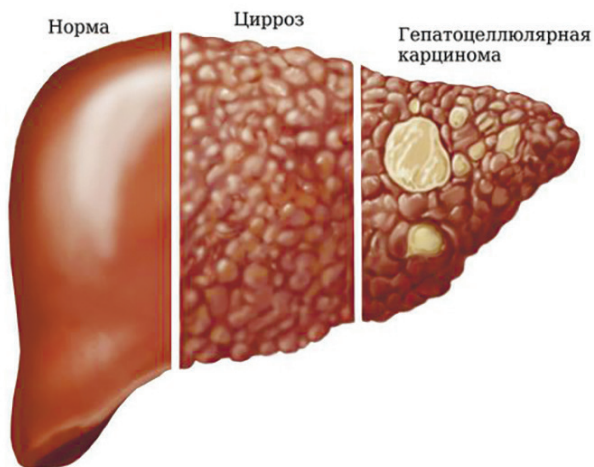


Рис. 40. Различные варианты поражения печени при гепатитах

2. Криоглобулинемия — аутоиммунное поражение стенок сосудов, обусловленное накоплением в стенках мелкого и среднего калибров патологических белков. Это может привести к изъязвлению, некрозу и потере конечностей, фиброзу почек и легких.

3. Преждевременные роды и гибель плода (характерно для гепатита E).

4. Нейропатии — аутоиммунные поражения нервов, сопровождающиеся болями, нарушениями чувствительности, слабостью мышц (чаще появляется при гепатите E).

5. Реактивные поражения внутренних органов (панкреатит, гломерулонефрит). Характерно появление боли в проекции пораженного органа, нарушение его функциональной активности, изменение специфических лабораторных показателей.

6. Резидуальные явления (постгепатитный синдром) — дискомфорт в правом подреберье, астения, увеличение размеров печени, горечь во рту.

Диагностика вирусного гепатита

Лабораторная диагностика

1. Клинический анализ крови: количество лейкоцитов в норме или умеренно снижено, повышение уровня лимфоцитов, моноцитов и снижение нейтрофилов в периферической крови, снижение уровня тромбоцитов, сниженная или нормальная скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

2. Биохимический анализ крови (табл. 18): повышение уровня общего билирубина за счет прямой и непрямой фракции, увеличение АЛТ (в первую очередь) и АСТ, снижение индекса протромбина (ПТИ), повышение тимоловой пробы (уменьшение альбуминов и увеличение гамма-глобулинов), повышение гамма-глутамин-транспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы, альфафетопротеина.

3. Общий анализ мочи: появление гематурии (крови в моче), протеинурии (белка) и цилиндрурии (цилиндров).

4. Биохимический анализ мочи: появление уробилина и желчных пигментов за счет прямого билирубина.

Таблица 18

Основные клинико-лабораторные показатели при вирусных гепатитах (определяющие степень тяжести)

Критерии	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень
Билирубин крови, мкмоль/л	До 100	100–200	Больше 200
Протромбиновый индекс, %	60	50–60	Меньше 50
Длительность желтухи, нед	До 3	3–4	Больше 4
Средняя продолжительность болезни, мес	До 1	До 1,5	Больше 1,5

5. Протромбиновый индекс — это показатель, используемый при диагностике нарушений свертывания крови на стадии превращения протромбина в тромбин. Отношение стандартного протромбинового времени к протромбиновому времени пациента выражается в процентах (%).

6. Серологические тесты — обнаружение в сыворотке крови (при необходимости в лейкоцитарной взвеси) маркеров вирусных гепатитов:

- ✓ специфических антител с помощью иммуноферментного анализа (ИФА);
- ✓ ДНК/РНК вирусов с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР):

Маркеры гепатита А:

- антитела — Anti-HAV IgM, IgG;
- РНК вируса гепатита А — HAV RNA.

Маркеры гепатита В:

- антигены — HbsAg, HbeAg;
- антитела — Anti-Hbs, Anti-Hbe, Anti-Hbcor-total, Anti-Hbcor IgM, Anti-Hbcor IgG;
- ДНК вируса гепатита В — HBV DNA.

Маркеры гепатита С:

- антитела — Anti-HCV-total, Anti-HCV IgM, Anti-HCV (cor-1, cor-2, NS3, NS4, NS5);
- РНК вируса гепатита С — HCV RNA, генотипирование.

Маркеры гепатита D:

- антитела — Anti-HDV-total, Anti-HDV IgM;
- РНК вируса гепатита D — HDV RNA.

Маркеры гепатита E:

- антитела — Anti-HEV-total, Anti-HEV IgM, Anti-HEV IgG;
- РНК вируса гепатита E — HEV RNA.

7. УЗИ органов брюшной полости: увеличение (или уменьшение) размеров печени с изменением структуры ее ткани, увеличение лимфоузлов в воротах печени, увеличение селезенки.

8. Фиброскан — измерение плотности ткани печени, уточнение степени фиброза по шкале Metavir.

9. Фиброгастроуденоскопия — уточнение характера патологии пищевода, желудка и начального отдела двенадцатиперстной кишки.

Дифференциальная диагностика

- Грипп: острое начало, выраженный синдром острой инфекционной интоксикации, трахеит, возникает в эпидемический сезон, определяется по результатам специфической серологической диагностики.
- Инфекционный мононуклеоз: более выраженный синдром общей инфекционной интоксикации, увеличение периферических лимфоузлов, тонзиллит (боли в горле). Необходимо оценить специфические изменения общей крови и провести серологические тесты.
- Желтая лихорадка: острое начало, высокая температура и лихорадка, гиперемия и отечность лица, возможно временное улучшение, а затем ухудшение состояния.
- Лептоспироз: острое начало, высокая температура, частое поражение почек, выраженные боли в икроножных мышцах, изменения общей крови бактериального характера, результаты посевов.
- Псевдотуберкулез: мезаденит (воспаление лимфоузлов брыжейки кишечника), терминальный илеит (воспаление подвздошной кишки), симптомы «носков» и «капюшона» (мелкоточечные высыпания на конечностях и верхней половине туловища), скарлатиноподобная сыпь, бактериальные изменения крови, наличие специфических серологических маркеров, результаты бактериальных посевов.
- Острые кишечные инфекции (ОКИ): острое начало, выраженный синдром поражения ЖКТ (энтерит, колит, высокая температура), положительные результаты ПЦР кала на возбудителей ОКИ.
- Листериоз: острое начало, высокая температура, увеличение периферических лимфоузлов, поражения железистой ткани ротоглотки, клиническая кровь бактериального характера, результаты ПЦР и посевов.
- Сепсис: гектическая (изнуряющая) лихорадка с высокими колебаниями, выраженные полиорганные поражения, результаты посевов крови.
- Амебиаз: характерные симптомы поражения кишечника (стул с кровью типа «малинового желе»), эозинофилия крови (повышение числа эозинофилов), необходимо выявление возбудителя.
- Токсические поражения печени: связь с употреблением токсинов, отсутствие синдрома общей инфекционной интоксикации.
- Опухоли гепатобилиарной области: резкое повышение СОЭ, характерные изменения на УЗИ, КТ или МРТ, положительные онко-тесты.
- Желчнокаменная болезнь: типичные болевые приступы, умеренное повышение АЛТ или АСТ, данные инструментальных исследований — УЗИ/КТ/МРТ (рис. 41).

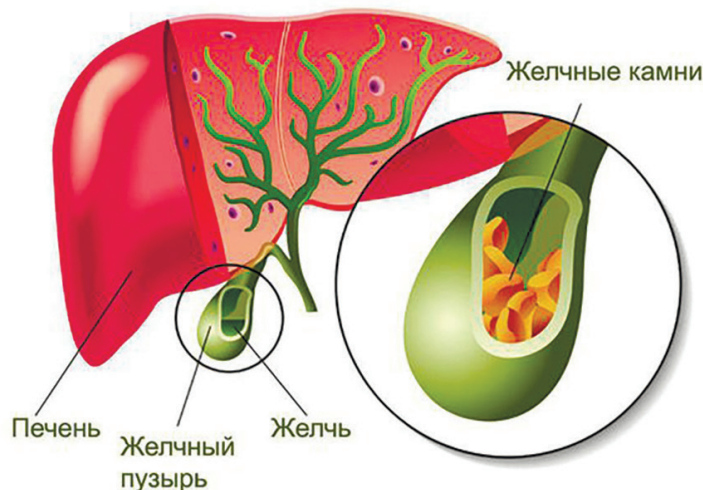


Рис. 41. Желчнокаменная болезнь

На следующем этапе рассмотрим особенности каждого из разновидностей гепатитов с учетом формирования акушерских проблем и лечебных подходов.

Гепатит А

Гепатит А — острая циклическая вирусная инфекция с контактно-бытовым механизмом передачи возбудителя, характеризуется нарушением функций печени.

Клиническая картина

Гепатит А отличается полиморфизмом клинических проявлений и самолимитирующим характером с обратимыми структурно-функциональными изменениями печени. По частоте преобладает инapparантная форма,

диагностика ее возможна только с помощью серологического исследования, в частности ИФА, при обследовании контактных людей и больных (в эпидемических очагах).

Манифестные формы протекают с последовательной сменой периодов: инкубационного, продромального (преджелтушного при желтушной форме заболевания), разгара (желтушного при наличии желтухи), реконвалесценции. Нечасто, но возможны рецидивы и осложнения инфекции.

Продолжительность инкубационного периода в среднем составляет 15–45 суток. Продромальный период продолжается 5–7 суток, протекает с разнообразной клинической симптоматикой. По ведущему синдрому принято выделять гриппоподобный (лихорадочный), диспептический, астеновегетативный и наиболее часто наблюдаемый — смешанный вариант продрома с соответствующими клиническими проявлениями.

Через 1–4 суток после первых признаков заболевания изменяется окраска мочи (до коричневого цвета разной интенсивности), обесцвечивается кал (ахолия), приобретает консистенцию и цвет белой (серой) глины. Уже в продромальный период возможна гепатомегалия с болезненностью печени при пальпации. Иногда незначительно увеличивается и селезенка.

Период разгара продолжается в среднем 2–3 недели (с колебаниями от 1 недели до 1,5–2 месяцев, при развитии рецидива — до 6 месяцев и более). Начало этого периода при желтушной форме знаменуется желтушным окрашиванием видимых слизистых оболочек и кожи. При этом самочувствие больных заметно улучшается, признаки продромального периода смягчаются или исчезают совсем. Вместе с тем увеличение печени может продолжаться — больных беспокоят тяжесть и распирающие в эпигастриальной области, умеренные боли в правом подреберье. В 1/3 случаев в этот период отмечают спленомегалию.

С исчезновением желтухи, восстановлением нормального цвета мочи и кала наступает период реконвалесценции. Его длительность колеблется от 1–2 до 8–12 месяцев (в зависимости от наличия или отсутствия рецидивов, обострений и особенностей течения заболевания).

Стертые и безжелтушные формы гепатита А протекают обычно легко, малосимптомно, с быстрым выздоровлением. Частота затяжных манифестных форм не превышает 5–10%.

Гепатит А у беременных протекает так же, как у небеременных. Риску антенатальной передачи возбудителя нет.

Диагностика

Физикальное исследование

При объективном обследовании основными симптомами выступают желтушность видимых слизистых оболочек (уздечка языка, склеры), кожного покрова, незначительное или умеренное увеличение и чувствительность / болезненность печени при пальпации, значительно реже — небольшая спленомегалия.

Лабораторные исследования

Наиболее постоянным и диагностически значимым биохимическим признаком гепатита считают повышение активности печеночно-клеточного фермента АЛТ в 10 раз и более по сравнению с нормой. Гипертрансфераземия — главный маркер синдрома цитолиза. Нарастание активности АЛТ начинается уже в конце продромального периода, достигает максимума во время разгара гепатита, постепенно снижается и нормализуется в период реконвалесценции, свидетельствуя о выздоровлении. Гиперферментемия свойственна не только желтушным, но и безжелтушным формам гепатита. Нарушение пигментного обмена знаменуется возникновением уробилиногена и желчных пигментов в моче, увеличением содержания билирубина в крови, главным образом конъюгированного (связанный, прямой билирубин). Мезенхимально-воспалительный синдром определяют с помощью белково-осадочных проб. При гепатитах тимоловая проба повышается, а сулемовый титр снижается. Степень их отклонения от нормы пропорциональна тяжести течения инфекции. Во многих случаях отмечают гипохолестеринемию из-за снижения его синтеза поврежденными гепатоцитами. Для гепатитов, протекающих без бактериальных наслоев, характерны лейко- и нейтропения, относительный и абсолютный лимфо- и моноцитоз, нормальная СОЭ (нередко 2–3 мм/ч).

Верификацию гепатита А достигают использованием ИФА. Диагноз гепатита А считают подтвержденным при определении в сыворотке крови анти-HAV IgM в продромальный период и период разгара. Анти-HAV IgG обнаруживают обычно уже в период реконвалесценции.

Инструментальные исследования

При проведении ультразвукового сканирования иногда определяют диффузные изменения печени и повышение ее эхогенности. Характерных признаков гепатитов при УЗИ нет.

Показания к консультации других специалистов

При возникновении синдрома желтухи показаны консультация инфекциониста и его совместное с акушером наблюдение за беременной.

Лечение

Медикаментозное лечение

При выраженной интоксикации проводят дезинтоксикацию внутривенно (солевые растворы, 5% раствор глюкозы, декстраны, альбумин человека). Хороший эффект дают дезинтоксиканты для приема внутрь: полифепан, повидон-йод, регидрон и др.

В период реконвалесценции для восстановления нарушенного метаболизма назначают поливитамины, гепатопротекторы (силибинин, эссенциале форте Н и др.). При постгепатитных дискинезиях желчевыводящих путей назначают спазмолитики [лучше атропинового ряда, в том числе белладонну (красавку)] и желчегонные средства.

Оценка эффективности лечения

Лечение гепатита А разработано достаточно хорошо, большинство больных полностью выздоравливают. Летальность не превышает 0,2–0,4% и связана с тяжелой сопутствующей патологией.

При адекватной тактике ведения беременной и должном совместном наблюдении акушера и инфекциониста исходы беременности у женщин при гепатите А также благоприятны (для матери, плода и новорожденного).

Выбор срока и метода родоразрешения

Наилучшей тактикой в отношении родоразрешения больной с гепатитом А считают срочные роды через естественные родовые пути.

Гепатит Е

Гепатит Е — острая вирусная кишечная инфекция с поражением печени, протекает циклически, склонна к эпидемическому распространению, главным образом в регионах с тропическим и субтропическим климатом. Характеризуется особой тяжестью и высокой частотой неблагоприятных исходов у беременных.

Клиническая картина

Инкубационный период колеблется от 20 до 80 суток. Продолжительность продромального периода составляет обычно 3–7 суток, и клинически он протекает так же, как при гепатите А. Некоторые больные жалуются на артралгии и диарею.

При возникновении желтухи у больных с гепатитом Е самочувствие, в отличие от гепатита А, обычно не улучшается. У мужчин и небеременных гепатит Е протекает с тем же симптомокомплексом, что и гепатит А. Как правило, отмечают гепатомегалию. Спленомегалию встречают очень редко.

Манифестация заболевания длится 3–4 нед и заканчивается выздоровлением (в абсолютном большинстве случаев). Период реконвалесценции более длителен, чем при гепатите А.

Осложнения гестации

Высокий риск осложнений беременности для матери и плода, часто с фатальным исходом, отмечают при тяжелых и особенно молниеносных формах гепатита Е. Наиболее опасны случаи, когда беременная заражается HEV во второй половине гестации (позже 24 нед). При этих формах гепатита Е клиническая картина больше напоминает самые тяжелые формы гепатита В (см. ниже). Желтуха неуклонно нарастает, усиливается лихорадка, стремительно развивается печеночная и почечная недостаточность, усиливаются признаки ДВС-синдрома. При гепатите Е у беременных нередко возникает усиленный гемолиз эритроцитов с гемоглобинурией, что усугубляет почечную недостаточность. Гемоглобинурия — ранний признак начала ухудшения состояния беременной и тяжелого прогноза для ее жизни и здоровья.

При самопроизвольном прерывании беременности состояние женщины резко ухудшается, возможен летальный исход. В родах крайне велика вероятность массивного кровотечения, равно как и в послеродовой период. Некоторые авторы не исключают возможности вертикальной передачи возбудителя.

Тяжелейшим осложнением гестации является также ante-, intra- и постнатальная гибель плода. Вероятность рождения здорового ребенка практически отсутствует, возможность выживания новорожденного очень невелика.

Диагностика

Анамнез

Распознавание гепатита Е возможно с учетом эпидемиологического анамнеза (пребывание в эндемичных по гепатиту Е районах) и анамнеза заболевания.

Лабораторные исследования

Верификацию гепатита Е проводят путем обнаружения в крови анти-HEV IgM при ИФА. Эти антитела возникают в крови на 10–12-е сутки заболевания и циркулируют в течение 1–2 мес. В ранние сроки инфекции возможна детекция РНК HEV в крови и фекалиях с помощью ПЦР. Иногда выделение HEV проводят из фекалий и определяют его в биоптатах печени методом иммунофлуоресценции.

Показания к консультации других специалистов

Показания к консультации других специалистов такие же, как при гепатите А.

Лечение

Медикаментозное лечение

Этиотропные (противовирусные) препараты отсутствуют. Лечение, как правило, патогенетическое, направлено на купирование интоксикации и (при фульминантных формах) борьбу в режиме реанимации с острой печеночной и почечной недостаточностью, кровотечением, угрозой прерывания беременности.

Хирургическое лечение

Прерывание беременности любым способом при гепатите E категорически противопоказано. Лишь в ранние сроки гестации возможно искусственное прерывание беременности, но только в период реконвалесценции.

Выбор срока и метода родоразрешения

Необходимо обеспечить пребывание беременной, переносящей гепатит E, в акушерском отделении (палате) инфекционного стационара с проведением всех мероприятий для пролонгирования беременности до срочных родов.

Гепатит В

Гепатит В вызывают вирусы семейства гепаднавирусов. В состав нуклеокапсидного белка — HBsAg входит HBeAg. Внешняя оболочка образована поверхностным антигеном вируса — HBsAg, это так называемый австралийский антиген. Вирус гепатита В передается половым, парентеральным и перинатальным путем (во время беременности и родов). У 90% взрослых в течение 6 мес после инфицирования в результате иммунного ответа вирус гепатита В элиминируется из организма, при этом формируется пожизненный иммунитет. У остальных 10% иммунный ответ не приводит к исчезновению вируса гепатита В, вирус персистирует в организме более 6 мес, обычно приводя к хроническому течению заболевания.

Клиническая картина

Самым частым среди многообразных манифестных форм бывает острый циклический желтушный гепатит с циклическим синдромом. Инкубационный период при этой форме гепатита В колеблется от 50 до 180 суток и никаких клинических признаков не имеет. Продромальный период (преджелтушный) продолжается в среднем 4–10 суток, очень редко увеличивается до 3–4 нед. Симптоматика этого периода в основном такая же, как при гепатите А. Особенности при гепатите В — менее частая лихорадочная реакция, нередкое развитие артралгий (артралгический вариант продрома). Встречают (5–7%) и латентный вариант этого периода, когда первым клиническим проявлением заболевания становится желтуха.

В конце продрома увеличивается печень, реже — селезенка; темнеет моча, обесцвечивается кал, в моче возникают уробилирубин, иногда желчные пигменты, в крови определяют повышения HBsAg и активности АЛТ.

Желтушный период (период разгара) длится, как правило, 2–6 недель с возможными колебаниями. Протекает как при гепатите А, но интоксикация в большинстве случаев не только не исчезает или смягчается, но может и нарастать. Печень продолжает увеличиваться, поэтому сохраняются тяжесть и боли в правом подреберье. При наличии холестатического компонента может возникнуть зуд.

Опасный симптом — сокращение размеров печени (до степени «пустого подреберья»), что при сохранении желтухи и интоксикации свидетельствует о начале острой печеночной недостаточности.

Постепенное уплотнение печени, заострение ее края при продолжающейся желтухе могут быть указаниями на хронизацию гепатита В.

Период реконвалесценции протекает по-разному: от 2 месяцев при гладком течении инфекции до 12 месяцев при развитии клинкобиохимических или биохимических рецидивов.

У беременных гепатит В протекает так же, как у небеременных, но у них тяжелую форму заболевания (10–11%) отмечают чаще.

Самым опасным осложнением тяжелых форм гепатита В как во время беременности, так и вне ее выступает острая печеночная недостаточность, или печеночная энцефалопатия. Выделяют четыре стадии острой печеночной недостаточности: прекома I, прекома II, кома, глубокая кома с арефлексией. Их общая продолжительность колеблется от нескольких часов до нескольких суток.

Первыми угрожающими в отношении развития острой печеночной недостаточности симптомами бывают прогрессирующая гипербилирубинемия (за счет конъюгированной фракции и нарастания фрагмента непрямого, свободного билирубина) при одновременном уменьшении активности АЛТ, резкое (до уровня менее 45–50%) снижение протромбина и других факторов свертывания крови, нарастающий лейкоцитоз и тромбоцитопения.

Острая печеночная недостаточность полностью доминирует в клинической картине молниеносной формы гепатита В, которая начинается и развивается бурно и в течение 2–3 недель завершается смертью больных.

У 10–15% больных острый гепатит В переходит в хронический, который диагностируют обычно после 6 месяцев проявления клинико-биохимических признаков заболевания. В ряде случаев (при нераспознанном остром периоде заболевания, инаппарантных, безжелтушных формах) диагноз хронического гепатита устанавливают уже при первом обследовании больного.

Хронический гепатит у многих больных протекает малосимптомно. Его нередко диагностируют при обследовании по случаю «неясного диагноза» по результатам биохимического анализа (повышение активности АЛТ, протеинемия, маркеры HBV и др.). При адекватном клиническом обследовании у таких больных можно определить гепатомегалию, плотную консистенцию печени, ее заостренный край. Иногда отмечают спленомегалию. При прогрессировании заболевания возникают внепеченочные знаки — телеангиоэктазии, пальмарная эритема. Постепенно развивается геморрагический синдром (кровоизлияния в кожу, сначала в местах инъекций; кровоточивость десен, носовые и другие кровотечения). При включении аутоиммунных механизмов развиваются васкулиты, гломерулонефрит, полиартрит, анемия, эндокринные расстройства и др. По мере развития хронического гепатита В возникают признаки формирования цирроза печени — портальная гипертензия, отечно-асцитический синдром, гиперспленизм и др.

Так называемое носительство HBsAg считают вариантом хронического гепатита В с минимальной активностью патологического процесса, субклиническим течением в интегративной фазе инфекции.

Обострение хронического гепатита В манифестирует интоксикацией, обычно с повышением температуры тела до субфебрильных значений, астеновегетативными симптомами, желтухой (умеренной в большинстве случаев), геморрагическим синдромом, усилением внепеченочных знаков.

Репликативная фаза гепатита В в 30–40% случаев заканчивается циррозом и первичным раком печени, при этом в крови и тканях печени можно обнаружить маркеры HBV.

На любой стадии хронического гепатита В возможно развитие острой печеночной недостаточности, портальной гипертензии, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, нередко присоединение бактериальной флоры с развитием, в частности, флегмоны кишки.

У беременных хронический гепатит В протекает так же, как и у небеременных, с теми же осложнениями и исходами. Главной причиной смерти беременных с гепатитом В служит острая печеночная недостаточность, точнее, ее терминальная стадия — печеночная кома. Летальность беременных при остром гепатите В в 3 раза выше, чем небеременных, и чаще происходит в III триместре гестации, особенно на фоне уже имеющихся акушерских осложнений беременности.

Осложнения гестации

Характер и спектр осложнений гестации при гепатите В такие же, как при других гепатитах. Наиболее опасны внутриутробная гибель плода (на высоте интоксикации и желтухи у матери), мертворождение, выкидыши и преждевременные роды, которые могут приводить к критическому ухудшению состояния больной, переносящей тяжелую форму гепатита В. При хроническом гепатите В невынашивание беременности наблюдают редко. В родах в разгар заболевания велика вероятность массивного кровотечения, как и в послеродовой период. В случае состоявшейся вертикальной передачи HBV от матери к плоду у 80% новорожденных развивается хронический гепатит В.

Диагностика

Анамнез

Распознаванию гепатита В способствует правильно и тщательно собранный эпидемиологический анамнез, позволяющий отнести больного, в том числе беременную, к группе высокого риска заражения гепатитом В. Большое значение имеет анамнестический метод, позволяющий определить периодичность развития заболевания и жалобы, характерные для каждого периода заболевания.

Физикальное исследование

Подтверждают существование у больной гепатита: возникновение желтухи, гепатомегалии, болезненность печени при пальпации, спленомегалия. При диагностике хронического гепатита В опираются на определение гепатоспленомегалии, особенностей консистенции печени, состояния ее края, астеновегетативного синдрома, желтухи, телеангиоэктазий, пальмарной эритемы, а в далеко зашедших стадиях — портальной гипертензии, отечно-асцитического синдрома, геморрагических симптомов.

Лабораторные исследования

Нарушение функций печени определяют биохимическими методами (характерны повышенная активность АЛТ, повышение концентрации конъюгированного билирубина, снижение содержания общего белка и альбумина, диспротеинемия, гипохолестеринемия, нарушения свертывающей системы крови). Верификацию гепатита В проводят с помощью реакции повреждения гранулоцитов, непрямой гемагглютинации, встречного иммуноэлектрофореза, а в настоящее время — чаще всего ИФА (табл. 19).

Диагностическое значение маркеров HBV

Маркеры	Периоды и фазы инфекционного процесса
HBsAg	Острый гепатит — преджелтушный и желтушный период (при затяжном течении — период ранней реконвалесценции). Хронический гепатит — интегративная и репликативная форма
HBeAg	Острый гепатит — ранняя острая стадия
Анти-НВС IgG	При острой и хронической инфекции, HBsAg (+) — хронический гепатит
HBeAg	При HBsAg (–) — перенесенный ранее гепатит В
Анти-НВе	Реконвалесценция острого гепатита. Хронический гепатит — интегративная фаза
Анти-НВс	Поздняя реконвалесценция острого гепатита, протективный иммунитет. Поствакцинальный иммунитет
ДНК-HBV	Острый и хронический гепатит — маркер репликации

Показания к консультации других специалистов

Показания к консультации других специалистов такие же, как при других вирусных гепатитах.

Пример формулировки диагноза

Беременность 30–32 недель. Угроза прерывания беременности. Острый гепатит В, желтушная форма, тяжелое течение, репликативная фаза инфекции.

Лечение

Цели лечения

Лечение гепатита В зависит от формы, степени тяжести инфекции, ее фазы, наличия или отсутствия продвинутых стадий хронического гепатита В. Цели лечения такие же, как при других гепатитах.

Медикаментозное лечение

В последние годы для лечения больных с гепатитом В широко применяют этиотропные противовирусные химиопрепараты и интерферон альфа, однако во время беременности они противопоказаны. В этих случаях доминирует патогенетическое лечение, направленное на снижение интоксикации, борьбу с геморрагическим и отечно-асцитическим синдромом.

Особенности лечения осложнений гестации

Лечение осложнений гестации у беременных с гепатитом В особенностей не имеет. Наибольшее внимания требуют беременные в III триместре. В родах и послеродовой период необходима особая настороженность в отношении возможной массивной кровопотери в случаях тяжелого течения заболевания.

Методы профилактики острого гепатита В

Основной метод профилактики гепатита В — вакцинация. В настоящее время в большинстве стран используют рекомбинантные вакцины против вируса гепатита В. Схема иммунизации взрослых состоит из 3 внутрикожных введений вакцины: два первых с интервалом 1 месяц, третье — через 6 месяцев. При половом контакте с носителем вирусного гепатита В или контакте с кровью такого человека вакцинацию должны проводить как можно быстрее, предпочтительно в течение первых 24 часа. Ее можно выполнять одновременно с введением иммуноглобулина против гепатита В.

Беременных при первичном дородовом посещении должны обследовать на HBsAg. Беременной, имеющей высокий риск инфицирования гепатитом В, должна быть предложена вакцинация. Если обследование на гепатит не было сделано в течение беременности, оно должно быть проведено в родах. Новорожденным от женщин с HBsAg следует проводить постконтактную профилактику. Введение иммуноглобулина против гепатита В новорожденным немедленно после рождения и проведение вакцинации предупреждают инфицирование в 85–95% случаев. Эффективность препарата резко снижается при его введении после 48 ч.

Гепатит D

Гепатит D самостоятельного значения не имеет: его возбудитель HDV не способен к репликации в отсутствие HBV, поскольку формирует свою оболочку из HBsAg. Существует исключительно как коинфекция или суперинфекция при гепатите В. Такого рода микст-инфекция (гепатит В + гепатит D) имеет склонность к тяжелому и хроническому течению.

Гепатит С

Гепатит С — вирусная антропонозная инфекция с преимущественным поражением печени, склонная к длительному хроническому малосимптомному течению и исходу в цирроз печени и первичную гепатоцеллюлярную карциному.

Вирусный гепатит С вызывается РНК-содержащим вирусом, который относят к семейству флавивирусов. Он имеет сходство с гепадна- и ретровирусами. Вирус в основном передается парентеральным путем. Существует определенный риск инфицирования половым путем и перинатально. Риск перинатальной передачи увеличивается при высокой концентрации вируса гепатита С, а также при наличии у матери ВИЧ-инфекции.

После инфицирования вирусом гепатита С элиминацию его отмечают в среднем у 26% взрослых. У женщин он исчезает чаще, чем у мужчин (40 и 22% соответственно). Было также отмечено, что у пациентов с клиническими симптомами острого гепатита С вирус исчезал чаще, чем у людей, у которых эту инфекцию обнаружили случайно. Хронизация гепатита С происходит значительно чаще, чем гепатита В. ВИЧ и алкогольная зависимость ускоряют прогрессирование гепатита и цирроза.

Клиническая картина

У большинства больных острый гепатит С протекает субклинически, и, как правило, его не распознают. При исследовании очага инфекции у больных без клинических проявлений определяют умеренное повышение активности АЛТ, антитела к возбудителю гепатита С (анти-НСV) и/или РНК вируса в ПЦР. Манифестные формы протекают обычно легко, без желтухи. Продолжительность инкубационного периода, в связи с этим определить очень трудно. Продромальный период сходен с аналогичным периодом гепатита А и В, его длительность оценить затруднительно. В период разгара у некоторых больных возникает невыраженная быстро проходящая желтуха, возможна тяжесть в эпигастральной области, правом подреберье. Печень увеличена мало или умеренно. Сероконверсия (возникновение анти-НСV) происходит через 6–8 нед после заражения. РНК НCV можно выделить из крови инфицированного человека через 1–2 нед.

Хронический гепатит С протекает почти всегда субклинически или малосимптомно, однако вирусемия при этом сохраняется, чаще с небольшой вирусной нагрузкой, но возможна и высокая репликативная активность возбудителя. В этих случаях вирусная нагрузка может быть большой. С течением заболевания отмечают периодическое волнообразное повышение активности АЛТ (в 3–5 раз превышающее норму) при хорошем самочувствии больных. При этом в крови определяют анти-НСV. Возможно и выделение РНК НCV, но непостоянно и в малых концентрациях. Продолжительность хронического гепатита С может быть различной, чаще это 15–20 лет, но нередко и больше. В некоторых случаях сроки заболевания заметно уменьшаются при суперинфекции, а более всего при микст-инфекции НCV+HIV.

Фаза реактивации гепатита С манифестирует симптоматикой хронического заболевания с последующим исходом в цирроз печени и первичный гепатоцеллюлярный рак на фоне прогрессирующей печеночной недостаточности, гепатомегалии, часто со спленомегалией. Одновременно ухудшаются биохимические признаки поражения печени [повышение АЛТ, гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), диспротеинемия и пр.].

Для хронического гепатита С характерны внепеченочные признаки (васкулиты, гломерулонефриты, криоглобулинемия, тиреоидит, нейромышечные нарушения, суставной синдром, апластическая анемия и другие аутоиммунные расстройства). Иногда именно эта симптоматика становится первым признаком хронического гепатита С, и больным впервые устанавливают правильный диагноз. Таким образом, при аутоиммунных симптомах необходимо обязательное обследование больных на гепатит С молекулярно-биологическими и иммуносерологическими методами.

Исходами хронического гепатита С бывают цирроз и рак печени с соответствующей симптоматикой. Важно, что риск рака печени при гепатите С в 3 раза выше, чем при гепатите В. Он развивается у 30–40% больных с циррозом печени. Первичная гепатома при гепатите С прогрессирует быстро (отмечают кахексию, печеночную недостаточность, желудочно-кишечные симптомы).

Осложнения гестации

В большинстве случаев гепатит С протекает, как у небеременных. Осложнения очень редки. Ведение беременной с гепатитом С включает тщательное наблюдение для своевременного определения возможной угрозы прерывания беременности и гипоксии плода. У некоторых беременных изредка отмечают клинико-биохимические признаки холестаза (кожный зуд, повышение активности щелочной фосфатазы, ГГТ и др.), возможно развитие гестоза, частота которого обычно повышается при экстрагенитальных заболеваниях.

Диагностика

Распознавание гепатита С — клинически нелегкая задача из-за особенностей течения и слабовыраженной или отсутствующей долгое время симптоматики.

Анамнез

Важно грамотно проведенный эпидемиологический анамнез, в ходе которого можно определить принадлежность пациентки к группе высокого риска заражения гепатитом С (как при гепатите В). Собирая анамнез, следует обращать особое внимание на эпизоды неясных недомоганий в прошлом и признаков, свойственных

продромальному периоду вирусных гепатитов. Указание в анамнезе на желтуху, даже едва выраженную, обязывает обследовать больную, в том числе беременную, на гепатиты включая гепатит С.

Лабораторные исследования

Основное значение имеет диагностика гепатита биохимическими методами, как при других этиологических формах вирусных гепатитов. Решающее, верифицирующее значение имеют результаты обнаружения маркеров гепатита С. В крови определяют анти-НСV методом ИФА, проводят референс-тест. Наибольшую диагностическую ценность имеет обнаружение РНК НСV в крови или ткани печени методом ПЦР, поскольку это свидетельствует не только об этиологическом диагнозе, но и о продолжающейся репликации вируса. Наличие анти-НСV имеет значение для верификации гепатита С, одновременное определение антител к неструктурным белкам (особенно анти-НСV NS 4) указывает на хронический гепатит С. Значительная вирусная нагрузка при количественном определении РНК НСV может коррелировать с высокой активностью патологического процесса и ускоренными темпами формирования цирроза печени. Кроме того, по данному показателю судят об эффективности противовирусного лечения.

При хроническом гепатите С важное место в диагностике и определении прогноза занимает прижизненная биопсия печени с оценкой активности патологического процесса (минимальная, низкая, умеренная, выраженная) и степени развития фиброза.

Беременных в обязательном порядке (как и при гепатите В) обследуют на гепатит С.

Лечение

При манифестных формах гепатита С (острого и хронического) лечение проводят, как при гепатите В, используя медикаментозные патогенетические и симптоматические методы.

Медикаментозное лечение

Вне беременности основа лечения — противовирусные препараты интерферона альфа (при остром гепатите курс 6 мес, при хроническом — 6–12 мес). Если через 3 мес от начала лечения сохраняется циркуляция РНК НСV (или при рецидиве гепатита С после завершения курса), лечение больных дополняют рибавирином.

Во время беременности этиотропная противовирусная терапия противопоказана. При необходимости проводят патогенетическое и симптоматическое лечение больных.

Методы профилактики острого гепатита С

Стандартное обследование на вирус гепатита С рекомендуют беременным, особенно с наличием риска инфицирования. В настоящее время не существует доказанной эффективной профилактики перинатальной передачи этого вируса. Однако доказана положительная роль комбинированной антиретровирусной профилактики и КС у женщин, имеющих коинфекцию вируса гепатита С и ВИЧ. Достоверных данных о передаче вируса гепатита С при кормлении грудью нет, но инфицированные женщины должны воздержаться от этого, если на сосках есть трещины или кровоточащие ранки. Новорожденные инфицированных матерей должны быть обследованы на вирус гепатита С.

Показания к консультации других специалистов

При развитии аутоиммунных признаков гепатита С показаны консультации специалистов необходимого профиля для согласования с ними методов лечения. В случае ухудшения течения заболевания обеспечивают наблюдение инфекциониста.

4.5. Парвовирусная инфекция В19V и беременность

Парвовирусная инфекция (ПВИ) В19V (инфекционная эритема, «пятая болезнь», «синдром пощечины») — широко распространенное заболевание в популяции, ассоциируется с рядом клинических проявлений, представляет собой серьезную проблему для иммунокомпрометированных лиц, пациентов с нарушениями кроветворения. У беременных эта патология ассоциируется с развитием спонтанных аборт, неиммунной водянки плода, внутриутробной гибели плода, в связи с чем ПВИ рассматривается как составная часть TORCH-комплекса.

Этиология. Парвовирус В19 (PVB19) содержит одноцепочечную ДНК, имеет форму двадцатигранника, диаметр 20–25 нм, безоболочечный, термостабильный, принадлежит к роду *Erythrovirus*, семейству *Parvoviridae*. Впервые был выделен в 1975 году Y. Cossart и соавт. из образца крови № 19 при скрининговом обследовании пациента на вирусный гепатит В. Геном парвовируса В19 кодирует: два капсидных протеина VP1 и VP2, неструктурный протеин NS-1, малые неструктурные протеины 11-Da, 9-Da и 7,5-kDa. Белок VP1 способствует инвазии вируса в ядро инфицированной клетки. Протеин VP2 обеспечивает сборку вириона. Белок NS1 обеспечивает репликацию вируса, обладает цитотоксическим действием, опосредуя апоптоз эритроидных и неэритроидных клеток. 11-Da-протеин также принимает участие в репликации вирусной ДНК и апоптозе инфицированных клеток. PVB19 тропен к активно делящимся клеткам, которые содержат Р-антиген (глобозид, нейтральный сфинголипид). Лица, у которых генетически отсутствует Р-антиген (1 из 200 тыс. человек), устойчивы к заражению PVB19.

В настоящее время выделяют 3 генотипа PVB19. Самый известный из них — парвовирус В19, относится к 1-у генотипу, распространен на всех континентах и доминирует на территориях большинства стран. Другие эритро-вирусы, заражающие человека, в частности генотипы 2 и 3, описаны сравнительно недавно, и сведения о них скудны. Известно, что генотипы 1 и 2 чаще встречаются в США и Европе, генотип 3 — в основном в странах Африки и Южной Америки.

Эпидемиология

Парвовирус В19 широко распространен в популяции, выявление антител с возрастом увеличивается: среди детей до 5 лет — от 2 до 20%, от 5 до 18 лет — 15–40%, после 40 лет — до 80%, среди женщин репродуктивно-го возраста — от 45 до 65%. Характерна зимне-весенняя сезонность. Эпидемические подъемы заболеваемости ПВИ наблюдаются каждые 3–6 лет. После перенесенного заболевания сохраняется длительный иммунитет, описаны случаи персистенции инфекции у лиц с ослабленным иммунитетом.

Источник инфекции — человек (заразен в течение 24–48 часов до развития симптомов заболевания и до тех пор, пока не появится сыпь). Основным источником являются дети дошкольного и младшего школьного возраста, также особенно опасны больные с клиникой транзиторного апластического криза.

Среди путей передачи инфекции выделяют:

- 1) воздушно-капельный — считается наиболее вероятным;
- 2) вертикальный — от матери к плоду;
- 3) трансфузионный — реализуется при переливании компонентов и/или препаратов крови.

Доноры крови, инфицированные PVB19, даже без каких-либо клинических проявлений болезни, могут иметь очень высокий уровень вирусемии — до 10^{12} вирусных частиц/мл крови. Острая ПВИ развивается при введении компонентов крови, содержащих более 10^7 вирусных частиц/мл. Частота выявления ДНК В19 в продуктах донорской крови: 1 в 3000 образцов — без эпидемии, 1 в 167 образцах — в период эпидемии.

В группе риска с вероятностью инфицирования и неблагоприятных исходов заболевания находятся беременные, люди с иммунодефицитными состояниями различной природы, лица, нуждающиеся в гемотрансфузиях или пересадке органов.

Парвовирус представляет потенциальную опасность для беременных. Риск инфицирования данным патогеном во время гестации составляет от 1 до 5%, а в период эпидемических вспышек беременные из группы риска могут заразиться в 30–50% случаев, при этом риск трансплацентарной передачи составляет 33–51% случаев, с возможностью развития тяжелого врожденного заболевания. Крайне редкое обследование беременных на ПВИ позволяет предполагать, что часть случаев врожденных инфекций неустановленной этиологии связана именно с трансплацентарной передачей парвовируса. Иммунологическое обследование беременных из группы риска позволит не только своевременно выявить парвовирусную инфекцию, но и будет способствовать снижению развития патологии беременности и гибели плода.

Наиболее частому инфицированию подвергаются многодетные матери, а также работники детских садов и школ. Учителя детских садов при беременности имеют риск развития острой парвовирусной инфекции (ПВИ) в 3 раза выше по сравнению с другими беременными женщинами, а школьные учителя — в 1,6 раза.

Патогенез парвовирусной инфекции

Парвовирус чаще всего попадает в организм человека воздушно-капельным путем через слизистые оболочки дыхательных путей, проникает в кровь, затем в костный мозг. Поражает преимущественно клетки-предшественники эритроцитов. Сродство вируса обусловлено наличием на поверхности эритроцитов Р-антигена, который возбудитель использует в качестве клеточного рецептора. Данный антиген также находится на поверхности мегакариоцитов, клеток эндотелия, эмбриональных клеток миокарда, гепатоцитов, плацентарных трофобластов и других клеток. Р-антиген (глобозид, нейтральный сфинголипид) необходим для связывания вируса с поверхностью клетки, но недостаточен для его проникновения в клетку.

Для внедрения вируса в клетки-мишени необходим корецептор. К таким корецепторам относятся $\alpha\beta 1$ -интегрин и Ku80-аутоантиген, которые экспрессируются на клетках-предшественниках эритроцитов, что объясняет тропность PVB19 к ним и репликацию вируса именно в них. Виреоны высвобождаются из клетки путем ее лизиса. В других клетках-мишенях репликация PVB19 не происходит, тем не менее в результате иммуноопосредованного воздействия неструктурных белков вируса (преимущественно NS1) происходит их гибель.

Лизис предшественников эритроцитов приводит к угнетению эритропоэза, уменьшению числа эритроцитов периферической крови, снижению концентрации гемоглобина и развитию анемии. У иммунокомпетентных лиц, как правило, развивается легкая анемия, клинически малозаметная, так как снижение уровня гемоглобина обычно минимально за счет длительного периода полураспада эритроцитов (2–3 месяца). А у пациентов с усиленным гемопоэзом (врожденные гемолитические анемии, аутоиммунные анемии, массивное кровотечение, состояние

после трансплантации почки или костного мозга) возникает апластический криз, который является результатом внезапного нарушения эритропоэза, развития тяжелой анемии.

Помимо анемии, заболевание может сопровождаться и другими видами цитопений. Выделяют тромбоцитопению центрального и периферического генеза. Первая происходит за счет подавления мегакариопоэза в костном мозге, при этом обнаруживается белок NS1, ингибирующий образование колоний мегакариоцитов. Это указывает на тканевую тропность РVВ19, выходящую за рамки эритроидных клеток-предшественников, и показывает, что для популяций клеток, которые непригодны для репликации вирусной ДНК, токсичными могут быть сами белки вируса. Тромбоцитопения периферического генеза развивается за счет образования антител к тромбоцитам с последующей чрезмерной гибелью тромбоцитов в ретикулоэндотелиальной системе.

Механизм поражения клеток печени парвовирусом при остром гепатите изучен недостаточно. Согласно одной из гипотез, вирус оказывает прямое повреждающее действие на гепатоциты, по другой — иммуноопосредованное.

Для больных с врожденным или приобретенным иммунодефицитом характерно развитие хронической инфекции из-за неспособности иммунной системы к выработке достаточного количества нейтрализующих антител. Для этой группы больных характерны постоянная вирусемия и обнаружение вирусной ДНК в костномозговых клетках.

Вирусемия возникает через 7–10 дней после инфицирования, и обычно ДНК РVВ19 в плазме крови определяется в высоких концентрациях на первой неделе заболевания и быстро исчезает с появлением специфических IgM.

Антитела IgM к парвовирусу В19 обычно появляются на 2–3-й день после начала клинических проявлений острой инфекции (на 12–14-й день после заражения), достигая максимального уровня к 21–24-му дню, после чего концентрация их в плазме снижается. Персистенция IgM продолжается в течение 3–4 месяцев (иногда до 6 мес) (рис. 42). Важно помнить, что в первые 7–10 дней после инфицирования антитела IgM не определяются (серологическое окно), в этот период можно выявить лишь только ДНК В19.

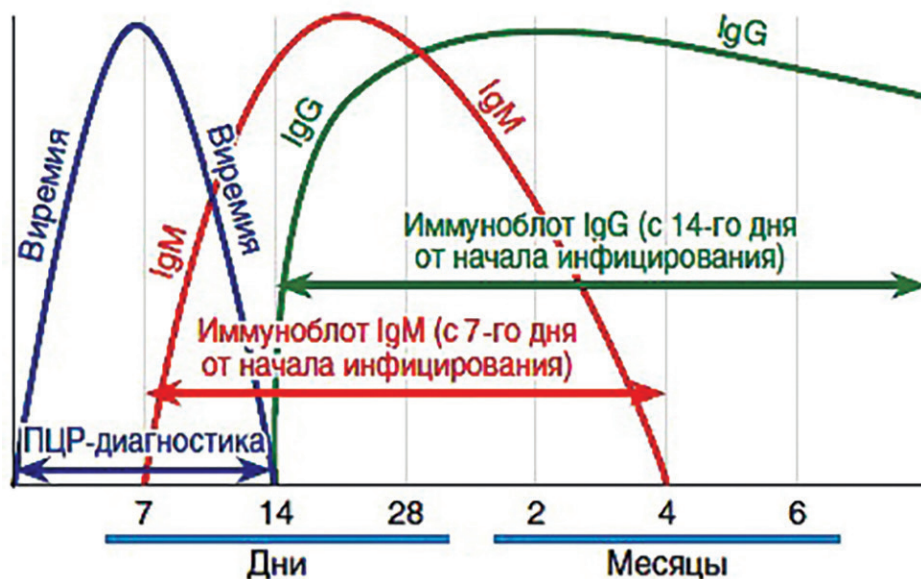


Рис. 42. Иммунный ответ на парвовирус В19

Антитела IgG появляются через 5–7 дней с момента клинических проявлений ПВИ, после чего наблюдается нарастание их титра до максимальных значений (к 28–30-му дню с момента инфицирования). В течение последующих нескольких месяцев определяется высокий уровень АТ IgG, затем их титр снижается. Персистируют специфические IgG в сыворотке крови пожизненно, реагируя повышением титра на повторное заражение тем же возбудителем.

Влияние парвовируса на плод

Особенность патогенеза фетальной парвовирусной инфекции заключается в тропности возбудителя к быстро делящимся клеткам (клеткам-предшественникам эритроцитов, эмбриональным клеткам, плацентарным трофобластам), на поверхности которых присутствует Р-антиген. Максимальный уровень Р-антигена на ворсинах трофобласта регистрируется в I и особенно во II триместре беременности, что и определяет трансплацентарную передачу вируса преимущественно в этот период. В III триместре Р-антиген на поверхности клеток трофобласта практически отсутствует.

Поражение плода развивается через 3–6 недель после заражения матери. Существенную роль в патологическом процессе играют особенности кроветворения у плода. Особенность заключается в том, что парвовирус поражает большое количество клеток-предшественников эритроцитов, которые у плода имеют короткий клеточный цикл деления из-за недостаточно развитой иммунной системы. Обусловлено это тем, что во 2-м триместре процесс кроветворения у плода переходит от желточного мешка к печеночному гемопоэзу.

Вследствие повышения потребностей растущего плода происходит резкое увеличение количества эритроцитов, сопровождающееся одновременным сокращением продолжительности жизни красных кровяных клеток до 45–70 дней. Эти обстоятельства и делают плод особенно уязвимым для факторов, влияющих на эритропоэз. Вследствие угнетения эритропоэза развивается тяжелая анемия, вплоть до апластического криза. Анемия является причиной развития сердечной недостаточности, неиммунной водянки плода, которые приводят к его гибели в 10–15% случаев. Относительно низкий уровень осложнений у плода при внутриутробном инфицировании в третьем триместре, возможно, связан со снижением в этот период потребности плода в эритроцитах и увеличением продолжительности жизни этих клеток.

В основном тяжелые проявления ПВИ у плода являются результатом анемии, вызванной поражением эритроидного ростка кроветворения, но также могут быть обусловлены поражением эмбриональных клеток, на поверхности которых экспрессируется Р-антиген, что делает их уязвимыми. Развивается миокардит, плацентит, печеночная недостаточность, сопровождающаяся гипоальбуминемией. Функция печени у плода нарушается вследствие прямого повреждающего действия РVВ19 на гепатоциты или косвенного (из-за отложений гемосидерина). Развитие сердечной недостаточности может быть как результатом тяжелой анемии, так и непосредственного воздействия РVВ19 на миокардиоциты с последующим развитием миокардита у плода, который приводит к нарушению сердечного ритма, вплоть до остановки сердца. Плацентит, закономерно возникающий в ответ на внедрение РVВ19, может привести к дисфункции плаценты и неблагоприятному исходу беременности даже в отсутствие заражения плода. Причиной смерти плода в этом случае становится плацентарная недостаточность, сопровождающаяся развитием у него анемии.

Клинические проявления

По современным представлениям, клинические проявления ПВИ варьируют от бессимптомных форм до угрожающих жизни состояний. Выраженность их зависит от возраста, гематологического и иммунного статуса пациентов. У иммунокомпетентных лиц ПВИ от 27 до 68% протекает бессимптомно и представляет эпидемиологическую опасность, особенно для лиц из групп риска, так как сопровождается вирусовыделением и виремией при отсутствии клинических проявлений болезни, что способствует ее распространению. Традиционно выделяют 5 основных форм заболевания, связанных с РVВ19:

- инфекционная эритема («пятая болезнь»);
- артропатия (артралгия или артрит);
- транзиторный апластический криз у пациентов с хроническими гемолитическими заболеваниями;
- апластическая анемия у лиц с ослабленным иммунитетом;
- врожденная инфекция, приводящая к неиммунной водянке плода, внутриутробной гибели плода или выкидышу.

В литературе также описан ряд других клинических проявлений, которые ассоциируются с ПВИ (гепатит, миокардит, васкулит, хронический артрит, нефрит, менингит и энцефалит, иммунная тромбоцитопения, гемофагоцитарный синдром, атипичная сыпь и др.). Однако причинно-следственная связь этих явлений с парвовирусами не всеми подтверждается окончательно. Мы приводим чаще встречающиеся формы ПВИ.

Инфекционная эритема — наиболее частое клиническое проявление ПВИ у детей 4–10-летнего возраста. Инкубационный период составляет от 4 до 20 дней (в среднем 7–14 дней). Продромальный период в большинстве случаев отсутствует или характеризуется: лихорадкой, недомоганием, головной болью, миалгией, умеренно выраженными катаральными явлениями верхних дыхательных путей, иногда диареей. Затем на лице появляются высыпания — мелкие красные пятна, которые быстро сливаются, образуя яркую эритему на щеках, что придает больному вид человека, получившего пощечину. Спустя несколько дней появляется пятнисто-папулезная сыпь, которая распространяется по всему телу с преимущественной локализацией на разгибательных поверхностях конечностей (рис. 43). Элементы сыпи сливаются и образуют эритематозные участки неправильной формы. Когда сыпь начинает в центре пятна бледнеть, она приобретает своеобразный сетчатый, похожий на кружево вид. В 70% случаев высыпания сопровождаются зудом кожи. В течение 1–2 недель постепенно исчезают, не оставляя шелушения. Иногда сыпь имеет геморрагический характер. У части больных (около 20%) возможно появление второй волны высыпаний после воздействия различных физических факторов внешней среды (солнечное облучение, горячая ванна, холод и т.д.). Транзиторная рецидивирующая сыпь может сохраняться неделями, однако это явление не означает обострения заболевания. Инфекционная эритема у детей обычно протекает нетяжело, самопроизвольно разрешаясь в течение 1–6 недель.



Рис. 43. Инфекционная эритема на щеках — синдром «отшлепанных щек» и эритематозная пятнисто-папулезная сыпь на конечностях

У взрослых патогномичный «синдром пощечины» часто отсутствует. К другим дерматологическим синдромам, связанным с парвовирусной инфекцией, относят синдром пятнисто-папулезной сыпи в виде «перчаток и носков», который встречается чаще всего у подростков и взрослых. Обычно при данной форме заболевания за несколько дней до высыпаний могут возникнуть умеренно выраженные симптомы интоксикации. У некоторых больных температура достигает 39–40 °С, однако, несмотря на высоту лихорадки, общее состояние страдает мало. Клинически синдром «перчаток и носков» проявляется симметричной эритемой с четко выраженной локализацией в области запястных суставов и лодыжек, внешним видом напоминающей перчатки и носки (рис. 44). Быстро распространяющиеся пятнисто-папулезные высыпания, в ряде случаев с геморрагическим компонентом, сопровождаются артралгией, отеком кистей и стоп, иногда лимфаденопатией, зудом кожи. Лимфаденопатия встречается в 15–25% случаев (обычно с вовлечением шейных лимфатических узлов). В большинстве случаев характерна для детей. У части пациентов наблюдаются изменения в ротовой полости, при осмотре зева на слизистой твердого и мягкого нёба, щек, языке, губах можно выявить петехии, везикулы, эрозии, афты.



Рис. 44. Пятнисто-папулезная эритема с геморрагическим компонентом в виде синдрома «перчаток и носков» при парвовирусной инфекции В19V

ПВИ довольно часто сопровождается поражением суставов по типу артралгии и реже — полиартрита. **Артропатия** у взрослых встречается в 75% случаев, чаще у женщин, чем у мужчин. У 10% лиц боль в суставах появляется на фоне сыпи или после ее разрешения, однако в большинстве случаев является единственным проявлением заболевания. Непосредственно артропатией страдают до 50% беременных, инфицированных парвовирусом. Чаще всего воспаляются мелкие суставы кисти, могут поражаться коленные, голеностопные, локтевые. Болевой синдром зависит от тяжести заболевания и может быть слабым и сильным, иногда затрудняющим самостоятельное передвижение. Суставы отечные, болезненные, горячие на ощупь. Доминирует боль (77% в возрасте >20 лет), реже припухлость (57% в возрасте >20 лет). Воспаление суставов возникает симметрично, проходит самостоятельно, обычно в течение 2–3 недель, иногда нескольких месяцев. У 20% женщин синдром артралгии может сохраняться в течение нескольких лет, однако не приводит к повреждению суставов, течение благоприятное. У детей артриты возникают редко, приблизительно в 8% случаев, могут быть несимметричными, более чем в 80% случаев поражаются коленные суставы и голеностопные. По мнению ряда авторов, парвовирус В19V участвует в инициации и дальнейшем развитии ревматоидного артрита, синовита, приводящих к повреждению суставов.

Анемия и транзиторный апластический криз. У иммунокомпетентных лиц ПВИ обычно сопровождается развитием легкой анемии, с клинически малозаметными проявлениями. У пациентов с усиленным гемопоэзом (врожденные гемолитические анемии, аутоиммунные анемии, массивное кровотечение, состояние после

трансплантации почки или костного мозга) парвовирус является основной причиной большинства внезапных апластических кризов, протекающих с симптомами тяжелой анемии. Уровень гемоглобина может упасть до угрожающего жизни предела, требующего неотложного переливания крови. Апластический криз также может сопровождаться развитием тромбоцитопении, нейтропении и даже панцитопении.

Поражение печени. Парвовирус В19 может вызывать острый гепатит, молниеносную печеночную недостаточность, хронический гепатит, гепатит-ассоциированную апластическую анемию, гепатит с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом. Острый гепатит встречается примерно у 4% больных, чаще у детей, проявляется у иммунокомпетентных или людей с иммунодефицитом, с гемолитическими нарушениями или без них. У взрослых заболевание протекает менее тяжело. Молниеносная печеночная недостаточность — довольно редкое клиническое проявление острой ПВИ, однако ее частота может быть занижена в связи с нечастым тестированием на ПВИ из-за недостаточной осведомленности врачей. При биопсии печени выявляют гепатоцеллюлярный и каналикулярный холестаз, апоптоз и некроз гепатоцитов. Роль РVВ19 при хроническом гепатите остается спорной.

Миокардит. В редких случаях РVВ19 является причиной развития острого миокардита, приводящего к сердечной недостаточности. Тем не менее данный возбудитель может оказывать прямое цитопатическое действие на кардиомиоциты, что не исключает развития дилатационной кардиомиопатии. С внедрением в практику метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридационно-флюоресцентной детекцией РVВ19 все чаще выделяли из материала, полученного при эндомикардиальной биопсии от пациентов с миокардитом, однако данный патоген также обнаружен в сердцах пациентов без признаков миокардита или дилатационной кардиомиопатии, в связи с чем роль РVВ19 как причинного фактора данной патологии все еще является предметом обсуждения.

Поражение центральной нервной системы. РVВ19-ассоциированные неврологические проявления включают энцефалит, энцефалопатию, менингит, мозжечковую атаксию, поперечный миелит, инсульт, периферическую невропатию и др.

Хроническая парвовирусная инфекция развивается у лиц с иммунодефицитом, сопровождается тяжелой анемией, требующей регулярных гемотрансфузий. Такая анемия описана при ВИЧ-инфекции, у больных лейкозами, у лиц, получающих химиотерапию, у пациентов после трансплантации органов или костного мозга, которые получают иммуносупрессивную терапию.

ПВИ и осложнения гестации

У беременных данный патоген ассоциируется с развитием спонтанных аборт, неиммунной водянки плода, внутриутробной гибелью плода. Особую опасность представляет первичное инфицирование беременной женщины. При этом риск трансплацентарного заражения плода составляет 35–51%, частота неблагоприятных исходов беременности составляет 20–30% и гибель плода — 10–15% случаев, в связи с чем ПВИ рассматривается как составная часть TORCH-комплекса.

У большей части инфицированных беременных (50–70%) заболевание протекает атипично или бессимптомно (рис. 45). Сравнительно редко можно наблюдать сыпь, характерную для ПВИ, в то же время артропатия встречается приблизительно в 50% случаев и чаще всего является единственным проявлением заболевания. В связи с этим точный диагноз можно установить только с помощью серологического тестирования.



Рис. 45. Проявления ПВИ при первичном инфицировании беременной

Особенности иммунного ответа на парвовирус В19 у беременных

У крови беременной титр специфических АТlgM может опускаться до недектируемых значений к моменту появления симптомов у плода, а образование АТlgG может при этом запаздывать. Быстрый клиренс материнских IgM может привести к ложноотрицательным результатам, поскольку существует вероятность снижения АТlgM приблизительно к 28-му дню после инфицирования, соответственно отсутствие АТlgM в период 8–12 недель от начала острой инфекции у беременной следует интерпретировать с осторожностью.

У беременной при первичном инфицировании вирусная ДНК может определяться от нескольких недель до 4 месяцев, иногда на низком уровне вплоть до родоразрешения. При наличии иммунодефицита АТlgM и вирусная ДНК могут быть ниже порога обнаружения. Выявленные в иммуноблоте АТlgG к белку NS-1 парвовируса В19 указывают на репликацию патогена.

При развитии парвовирусной инфекции у плода отмечается чрезвычайно активная вирусемия, определяющая высокую концентрацию ДНК вируса в пуповинной крови и окружающей амниотической жидкости. Обнаружение ДНК в биологическом материале (в крови и тканях плода, амниотической жидкости и тканях плаценты) указывает на инфицирование плода РVВ19.

По мнению большинства исследователей, данные серологической диагностики крови плода считаются малоинформативными. Обусловлено это тем, что у плода, зараженного в I и II триместр гестации, АТlgM в пуповинной крови обнаруживаются редко (в первые 14 недель ~ 22% случаев). Минимальная выработка АТlgM у плода в этот период объясняется несостоятельностью иммунной системы плода, а также подавлением выработки вирусспецифических IgM-антител в связи с циркулирующей пассивно полученных материнских антител.

В основном специфические АТlgM у плода появляются после 22-й недели гестации, соответственно, вероятность их выявления становится большей.

При инфицировании плода в III триместре АТlgM детектируются в 100% случаев. Одним из признаков внутриутробной инфекции считается циркуляция IgG у младенца дольше года.

Исходы заражения плода парвовирусом В19

Доказанными клиническими проявлениями врожденной ПВИ являются: самопроизвольный аборт, внутриутробная гибель плода, анемия, неиммунная водянка плода, миокардит, застойная сердечная недостаточность, гепатит, печеночная недостаточность, сопровождающиеся нейтропенией, тромбоцитопенией или панцитопенией. Исходы заражения плода ПВ зависят от срока гестации, на котором произошло его инфицирование. Большинство плодов имеют спонтанное разрешение без каких-либо последствий.

В среднем риск внутриутробной гибели плода в случае развития острой ПВИ у беременной оценивается в 10–15%. При выявлении материнских антител, подтверждающих первичное заражение в первые 20 недель гестации, риск развития врожденной ПВИ составляет 12,4–25%. Непосредственно частота внутриутробной гибели плода, пораженного парвовирусом В19, в период до 20 недель беременности составляет 14,8%, а после 20 недель — 2,3%. Другими авторами установлено, что риск самопроизвольной гибели плодов, пораженных данным патогеном, в период до 20 недель составляет 13 %, а после 20 недель гестации — 0,5%. Также есть сообщения, что около 3% спонтанных абортов в I триместр обусловлены ПВИ.

Данные литературы могут несколько различаться, однако большинством экспертов установлено, что наиболее тяжелые последствия внутриутробного заражения наблюдаются при инфицировании между 17-й и 24-й неделями гестации. Поражение плода в этот период часто завершается развитием тяжелой анемии и неиммунной водянки плода, развитием миокардита и застойной сердечной недостаточности, в результате чего гибель плода может достигать 50%. Есть работы, в которых показано, что при наличии клинических симптомов парвовирусной инфекции у беременной в I и II триместрах гестации возбудитель вызывает негативные последствия у плода в 100% случаев. Заражение с развитием внутриутробной инфекции в третьем триместре заканчивается гибелью плода в 6% случаев, чаще наблюдаются преждевременные роды клинически здорового ребенка с серологическими маркерами, подтверждающими инфицирование.

Неиммунная водянка плода является основным клиническим проявлением врожденной ПВИ, в 80% случаев развивается во втором триместре беременности. По данным Эндерс и соавт., частота неиммунной водянки плода составляла 4,7% при развитии ПВИ у матери до 25 недель гестации по сравнению с 2,3% в более поздние сроки. Авторами других исследований отмечено, что на ПВИ В19 приходится от 8 до 10% неиммунной водянки плода, а по данным последних наблюдений было установлено молекулярное доказательство наличия парвовируса В19 в 18–27% случаев среди неиммунной водянки плода.

В случае развития неиммунной водянки выявляются следующие УЗИ-признаки у плода: асцит, отек подкожной клетчатки, плевральный и перикардальный выпот, отек плаценты, многоводие и кардиомегалия как результат развившейся сердечной недостаточности. При своевременной диагностике и проведении гемотрансфузии плоду внутриутробно благоприятный исход возможен в 83% случаев.

В результате внутриматочной гемотрансфузии в 97% случаев развивается посттрансфузионная тромбоцитопения, причем до 46% — тяжелая тромбоцитопения ($<50 \times 10^9$ тромбоцитов/л).

Это необходимо учитывать при принятии решения о проведении кордоцентеза или необходимости внутриутробного внутрисосудистого переливания крови плоду.

Неонатальные последствия внутриутробного инфицирования В19V

К доказанным неонатальным последствиям внутриутробного инфицирования В19V относят: печеночную недостаточность, миокардит, посттрансфузионную анемию (если применялась внутриутробная гемотрансфузия), отставание в психомоторном развитии и патологию ЦНС среди новорожденных. Предполагают, что сам парвовирус в отсутствие водянки плода или тяжелой анемии плода, по-видимому, не вызывает длительных неврологических нарушений, однако тяжелая В19V-ассоциированная анемия и неиммунная водянка плода (рис. 46) могут быть независимыми факторами риска долгосрочных неврологических осложнений.



Рис. 46. Неиммунная водянка плода, обусловленная парвовирусной инфекцией В19

Миокардит парвовирусной этиологии может привести к тяжелой дилатационной кардиомиопатии и даже потребовать пересадки сердца. Субклиническая форма врожденной ПВИ характеризуется отсутствием значимых клинико-лабораторных проявлений и диагностируется по результатам лабораторных исследований. У большинства младенцев нет долгосрочных осложнений, однако необходимы дальнейшие исследования.

Данные о повышении риска развития врожденных аномалий у плода на фоне внутриутробного инфицирования РVВ19 противоречивы. Отдельные исследователи сообщают о врожденных черепно-лицевых, скелетно-мышечных, глазных аномалиях, о врожденной патологии центральной нервной системы у детей, рожденных от матерей с острой ПВИ. Тем не менее большинство зарубежных источников отрицают связь между инфицированием В19 и развитием «истинных», связанных с повреждением генома врожденных фетопатий.

Диагностика парвовирусной инфекции В19

Современная диагностика ПВИ включает определение специфических IgM, IgG в сыворотке крови методом (ИФА), определение ДНК вируса в крови/костном мозге методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и морфологическое исследование аспирата костного мозга.

Дополнительным методом лабораторной диагностики является иммуноблот, позволяющий определять АТ к отдельным белкам-антигенам РVВ19.

Результаты применения иммуноблота дают возможность уточнить стадию заболевания, выявить персистирующую форму инфекции.

Гистологические и иммуногистохимические методы исследований чаще применяются в диагностике ПВИ у плода и ребенка первого года жизни. Достаточно информативен клинический анализ крови с определением ретикулоцитов, тромбоцитов, эритроцитарного индекса. По показаниям необходимо определение печеночных ферментов, ЭКГ, ЭхоКГ. Гематологические изменения чаще носят преходящий характер в виде анемии, ретикулоцитопении или полного отсутствия ретикулоцитов, нейтропении, эозинофилии, моноцитоза, тромбоцитопении. Возможно повышение печеночных трансаминаз (аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы), С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов.

Лабораторный скрининг беременных или планирующих беременность женщин на наличие или отсутствие антител к парвовирусу не предусмотрен!

Согласно зарубежным стандартам диагностики, серологическому тестированию на ПВИ подлежат беременные с симптомами заболевания или из группы риска с вероятной возможностью инфицирования.

Диагностика врожденной ПВИ в антенатальном периоде

Необходимо определять специфические иммуноглобулины в сыворотке крови (IgM и IgG одновременно) и количественную ПЦР для определения уровня вирусемии.

Для доказательства поражения плода необходимо исследовать амниотическую жидкость, образцы тканей плаценты и умерших плодов методом ПЦР для обнаружения вирусного материала.

Основная группа риска развития врожденной ПВИ — серонегативные беременные. Задача врача — определить серологический статус: беременная неиммунная, первичная инфекция/перенесенная ранее — и определить тактику ведения пациентки (рис. 47).

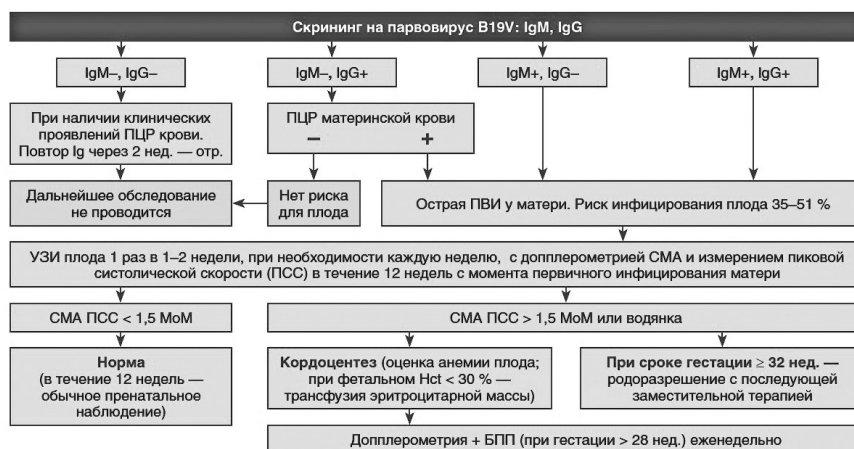


Рис. 47. Тактика ведения беременной при первичном инфицировании РVВ19.

Примечания: СМА — средняя мозговая артерия; МоМ — коэффициент, показывающий степень отклонения значения того или иного показателя УЗИ от среднего значения (медианы); Hct — показатель гематокрита; БПП — биофизический профиль плода

Рекомендуемая интерпретация результатов серологического обследования.

1. (IgM-, IgG+). Выявление специфических IgG при отсутствии IgM может свидетельствовать о наличии иммунитета у женщины и отсутствии риска врожденной инфекции. Однако у беременных может быть быстрый клиренс IgM, также IgM могут быть ниже порога определения до появления симптомов у плода. Рекомендуется исследование плазмы крови на ДНК В19V. Вирусная ДНК в крови беременной может определяться от нескольких недель до 4 месяцев, иногда на низком уровне до родоразрешения.

Однократно отрицательная ДНК РVВ19 не исключает диагноз, так как может быть ниже порога определения. Нарастание количества АТIgG в 2–4 раза в парных сыворотках (через 2 недели) расценивается как острая ПВИ. При ДНК В19V-, IgM-, IgG+ уровень IgG в динамике без изменений, женщина иммунная и риска для плода нет.

2. (IgM+, IgG+). Одновременное присутствие IgM и IgG подтверждает острую инфекцию парвовирусом В19 или недавнее инфицирование (до 6 мес). Рекомендуется исследование плазмы крови на ДНК В19V. Нарастание количества IgG в динамике расценивается как сравнительно недавнее инфицирование, а снижение титра считается признаком заражения до 6 месяцев тому назад.

3. (IgM+, IgG-). В случае обнаружения IgM, при отсутствии IgG речь идет о совсем недавнем инфицировании или возможен ложноположительный результат. Рекомендуется исследование плазмы крови на ДНК В19V, через 2 недели повторить серологическое исследование на IgM и IgG. При острой ПВИ должна произойти сероконверсия IgG. При отсутствии IgG и повторном выявлении IgM — ложноположительный результат. Необходимо рекомендовать иммуноблот на IgM.

4. (IgM-, IgG-). При отсутствии иммуноглобулинов IgM и IgG беременная считается неиммунной и относится к группе риска возможного заражения парвовирусом. Может быть в инкубационном периоде, не исключается наличие серологического окна или у беременной IgM могут быть ниже порога обнаружения. Рекомендуется исследование плазмы крови на ДНК В19V, повторить исследование на IgM и IgG через 2–4 недели, при необходимости иммуноблот IgM и IgG. Если повторные серологические тесты отрицательные, ПЦР-, то беременную следует проинформировать о профилактических мерах, чтобы избежать инфекции.

5. Иммунодефицит (IgM-, IgG-/+, ДНК РVВ19-/+). При отсутствии иммуноглобулинов IgM, IgG и ДНК РVВ19 беременная считается неиммунной и относится к группе риска возможного заражения парвовирусом. При отсутствии иммуноглобулинов IgM, IgG и наличии ДНК РVВ19 — у беременной острая ПВИ. Рекомендуется повторить исследование на IgM и IgG через 2–4 недели, при необходимости иммуноблот IgM и IgG. При острой ПВИ должна произойти сероконверсия IgM и IgG, через 2 недели титр АТIgG нарастет в 2–4 раза. Если

ДНК РVВ19+, IgM—, IgG +, при этом титр АТlgG в динамике не нарастает или незначительно повышается, необходимо рассмотреть хроническое течение ПВИ у лиц с иммунодефицитом.

Инструментальная диагностика врожденной ПВИ в антенатальный период.

Согласно зарубежным стандартам, после подтверждения острой ПВИ у беременной рекомендуется УЗИ-мониторинг состояния плода с целью своевременной диагностики развития неиммунной водянки плода. Рандомизированных исследований для определения необходимой частоты УЗИ плода не проводилось, большинство экспертов рекомендуют выполнять УЗИ плода каждые 1–2 недели, при необходимости каждую неделю в течение 12 недель после диагностирования острой ПВИ у матери, поскольку развитие неиммунной водянки плода может быть отсроченным. Некоторые авторы рекомендуют продолжить серийные УЗИ плода каждые 1–2 недели, при необходимости каждую неделю до 32 недель гестации. Развитие неиммунной водянки плода является подтверждением диагноза врожденной ПВИ. Среди других УЗИ-признаков, указывающих на ПВИ у плода, можно выявить: увеличенную толщину плаценты, ультразвуковые признаки мекониевого перитонита, нарушения объема околоплодных вод. Последующие УЗИ ограничиваются оценкой объема околоплодных вод и выявлением неиммунной водянки плода. Плоды с водянкой, как правило, двигаются меньше, поэтому беременной следует предложить ежедневно фиксировать частоту движений плода.

Если нет информации об иммунном статусе беременной к РVВ19 и нет возможности ее обследовать с помощью серологических методов, при этом нельзя исключить ПВИ, рекомендовано выполнять серийные УЗИ для выявления неиммунной водянки плода.

Для оценки анемии у плода необходимо проводить доплерометрию с измерением пиковой систолической скорости кровотока в СМА.

Чувствительность указанного метода — 83–100%, а специфичность — 93–100%. Уровень гемоглобина плода определяют при проведении кордоцентеза. Следует учитывать, что амниоцентез/кордоцентез выполняют только при наличии показаний, а подозрение на врожденную ПВИ не является основанием для их проведения.

Для доказательства внутриутробного инфицирования В19V наиболее информативным считается обнаружение вирусного материала методами ПЦР и лигазной цепной реакции (ЛЦР) в амниотической жидкости, крови плода (при кордоцентезе), крови, моче и слюне новорожденного, в образцах тканей плаценты и умерших плодов. Гистологическое выявление специфических ядерных включений в клетках эритроидного ростка на фиксированных препаратах плаценты или тканей плода также подтверждает инфицирование.

Терапевтические подходы к лечению парвовирусной инфекции В19

Этиотропная терапия не разработана. Не рекомендуется введение высокотитражных IgG (иммуноглобулины показали ограниченную эффективность).

Патогенетическая терапия. При апластических кризах необходимо переливать эритроцитную массу. Введение эритроцитной массы в начале криза обычно позволяет добиться полного купирования анемии у большинства больных. При тяжелом и затяжном артрите используют нестероидные противовоспалительные препараты.

Антенатальная терапия и лечение врожденной ПВИ. Основой терапии врожденной ПВИ является заместительная патогенетическая терапия путем внутривенных трансфузий компонентов крови. Состав вводимых компонентов крови, объем, кратность введения определяются динамикой клинико-лабораторных показателей.

Рекомендуется внутриутробная гемотрансфузия (эритромаасса) при тяжелой анемии плода — гемоглобин ниже 80 г/л. При необходимости — трансфузии тромбоцитарной массы, лейкоконцентрата.

Неиммунная водянка плода может разрешиться самопроизвольно после внутриутробного переливания компонентов крови, до 80% плодов с водянкой выживают после внутриутробного переливания.

При подтверждении врожденной ПВИ после 32-й недели гестации рекомендуются досрочные роды (цель — ускорить созревание легочной ткани и увеличить насыщаемость гемоглобина кислородом).

Профилактика парвовирусной инфекции В19

Эффективной профилактики парвовирусной инфекции в настоящее время не существует. Ведется разработка безопасной и иммуногенной вакцины против ПВИ.

Согласно зарубежным рекомендациям, обследованию на ПВИ подлежат беременные с клиническими симптомами заболевания, из групп риска с вероятностью инфицирования. Каждую женщину из группы риска следует проконсультировать о ее индивидуальном риске, исходя из ее риска инфицирования, гестационного возраста и других акушерских соображений. Серонегативным беременным, которые имеют профессиональный контакт с детьми, можно рекомендовать повторять серологические тесты на специфические АТ каждые 4 недели.

Частое мытье рук может быть рекомендовано в качестве меры профилактики для уменьшения риска заражения парвовирусом.

Количественное тестирование на РV В19 донорской крови, переливаемой больным, находящимся в состоянии иммуносупрессии.

4.6. Туберкулез и беременность

Туберкулез — специфическое инфекционно-воспалительное заболевание с преимущественным деструктивным поражением легочной ткани, вызываемое микобактериями туберкулеза.

Туберкулез женских половых органов развивается вторично путем распространения инфекции из легких (чаще) или кишечника (реже). Точные значения частоты туберкулезного поражения женских половых органов назвать трудно, однако известно, что среди внелегочных форм туберкулеза он занимает 1-е место. Туберкулез женских половых органов классифицируется по локализации, клиническому течению, активности процесса и выделению бактерий.

В зависимости от локализации различают:

- 1) туберкулезный сальпингит;
- 2) туберкулезный сальпингоофорит;
- 3) туберкулезное поражение матки.

По клинико-морфологическим признакам выделяют:

- 1) клинические формы с продуктивными изменениями и нерезко выраженными клиническими симптомами;
- 2) подострую форму с экссудативно-пролиферативными изменениями и значительным поражением тканей;
- 3) казеозную форму, связанную с тяжелыми остро протекающими процессами;
- 4) законченный туберкулезный процесс с инкапсулированными обострениями.

По активности процесса выделяют:

- 1) активный процесс (впервые выявленный в течение 2 лет);
- 2) затихающий процесс (отсутствие ухудшения клинического течения в последующие 2 года);
- 3) реактивный процесс;
- 4) последствия перенесенного туберкулеза.

По выделению бактерий различают: МБТ+ и МБТ—.

В 80—100% случаев в туберкулезный процесс вовлекаются маточные трубы, в 30—35% поражается матка, изредка — яичники, в единичных случаях — шейка матки и влагалище.

Этиология и патогенез. МБТ, вызывающие заболевание, являются облигатными анаэробами. Перенос инфекции из первичного очага на половые органы происходит гематогенным, реже контактным (с соседних органов) и лимфогенным путем.

Туберкулезные сальпингиты обычно двусторонние. В типичных случаях воспалительный процесс начинается со стороны слизистой оболочки. Морфологический субстрат туберкулезного поражения представляет собой пролиферативные гранулемы и/или казеозный распад. Очаги казеозного некроза являются резервуаром микобактерий. При прогрессировании процесса поражение захватывает мышечный слой и серозный покров маточной трубы. Дальнейшее развитие процесса может привести к его ограничению и рубцеванию. В ампулярных отделах часто формируется облитерация, приводящая к непроходимости маточных труб. При открытых концах труб инфекция может распространяться на брюшину малого таза и яичники. Туберкулезный оофорит обычно протекает в форме периоофорита. Туберкулезное поражение придатков матки — процесс длительный, может протекать месяцы и даже годы. Туберкулезное поражение матки чаще протекает в виде эндометрита с образованием туберкулом, иногда с участками казеозного распада. При вовлечении в воспалительный процесс базального слоя слизистой оболочки и миометрия развиваются рубцово-спаечные изменения, деформирующие и даже облитерирующие полость матки (синдром Ашермана). Редко встречающийся туберкулез шейки матки и влагалища проявляется мелкими высыпаниями и изъязвлениями слизистой оболочки.

Клиническая картина

Клиническое значение у беременных имеет массивное поражение легочной ткани, когда возникают признаки дыхательной недостаточности, а в отдельных случаях развивается РДС.

Диагностика

К основным методам диагностики туберкулеза относят микроскопическое, бактериологическое, молекулярно-биологическое и рентгенологические исследования, а также туберкулиновые пробы. При подозрении на внелегочный туберкулез также показаны инвазивные диагностические процедуры.

У пациенток с туберкулезом перед родами изменения в общем анализе крови не носят специфического характера, а количество лейкоцитов, нейтрофилов и лейкоцитарная формула практически не отличаются от нормативных показателей.

Физикальное исследование

Данные физикального исследования при туберкулезе легких скудны. У большинства при аускультации изменений не обнаруживают, в остальных случаях над пораженными участками выслушивают влажные хрипы.

Лабораторные исследования

При лабораторных исследованиях чаще всего находят легкую анемию и лейкоцитоз, иногда — гипонатриемию. Диагноз устанавливают на основании обнаружения микобактерий в мазках мокроты или биоптатах. В настоящее время применяют методы амплификации нуклеиновых кислот, в частности ПЦР, для выявления и идентификации микобактерий.

Инструментальные исследования

Подозрение на туберкулез легких возникает при обнаружении изменений на обзорной рентгенограмме грудной клетки. Для улучшения визуализации показано проведение спиральной КТ. Однако ни один рентгенологический признак не считают патогномоничным.

При подозрении на активный туберкулез легких необходимо проведение рентгенологического исследования независимо от срока беременности. При рентгенографии у беременных используют средства, которые сводят к минимуму возможность лучевого повреждения плода.

Показания к госпитализации.

Плановую госпитализацию при туберкулезе проводят 3 раза: в первые 12 недель беременности, на 30–36-й и 36–40-й неделе. В остальные месяцы беременности лечение проводят в туберкулезном диспансере.

Лечение

Цели лечения

Цель — лечение активного туберкулезного процесса и связанных с ним осложнений, таких как кровотечение и дыхательная недостаточность.

Немедикаментозное лечение

Показаны санаторно-курортное лечение и фитотерапия, а также богатая белками диета.

Медикаментозное лечение

Противотуберкулезные средства подразделяют на препараты 1-го и 2-го ряда. Курс лечения включает первый этап в течение 2 месяцев (бактерицидный) и второй этап — 4 месяца (стерилизующий) (табл. 20).

Таблица 20

Противотуберкулезные препараты, применяемые во время беременности

Препараты	Дозы	При беременности	При грудном вскармливании
Изониазид	Внутрь по 4–6 мг/кг в сутки в 1 прием. Парентерально по 0,2–0,3 г/сут	С осторожностью. Возможны задержка психомоторного развития ребенка, миеломенингоцеле, гипоспадия, геморрагии (в результате гиповитаминоза К)	С осторожностью. Проникает в грудное молоко. Возможно развитие гепатита и периферического неврита у ребенка
Пиразинамид	По 1,5–2 г/сут один прием или по 2–2,5 г/сут 3 раза в неделю	С осторожностью. Данных об увеличении числа врожденных аномалий нет	С осторожностью. Проникает в грудное молоко. Отрицательного влияния не обнаружено
Этамбутол	По 15–20 мг/кг в сутки в 1 прием или по 30–40 мг/кг 3 раза в неделю		
Протионамид	По 15–20 мг/кг в сутки, не более 1 г в 1–3 приема	С осторожностью. Данных об увеличении числа врожденных аномалий нет	С осторожностью
Рифабутин	По 0,15–0,6 г/сут в 1 прием	Противопоказан	Противопоказан
Этионамид	По 15–20 мг/кг в сутки, не более 1 г в 1–3 приема	Противопоказан. Обладает тератогенным действием у животных	С осторожностью
Капреомицин	По 15–30 мг/кг в сутки, не более 1 г внутримышечно	Противопоказан. Обладает тератогенным действием у животных	Противопоказан
Циклосерин	По 0,25 г 2 раза в сутки в течение 2 нед, затем по 10–20 мг/кг в сутки в 2 приема	Противопоказан. Обладает тератогенным действием у животных	
Аминосалициловая кислота	По 10–12 г в сутки в 3–4 приема		
Тиоацетазон	По 2,5 мг/кг в сутки в 1 прием		

Хирургическое лечение

Оперативное вмешательство выполняют при осложнениях туберкулеза легких по жизненным показаниям.

Прерывание беременности показано при:

- фиброзно-кавернозном туберкулезе легких;

- активной форме туберкулеза костей и суставов;
- двустороннем туберкулезе почек.

При наличии показаний прерывание беременности следует проводить в ранние сроки. Прерывание в более поздние сроки выполняют по решению клинико-экспертной комиссии. Этих женщин с ранних сроков беременности должен наблюдать акушер-гинеколог совместно с фтизиатром. Их необходимо госпитализировать при возникновении осложнений.

Сроки и методы родоразрешения

Роды стараются вести через естественные родовые пути. Показанием к КС считают тяжелую акушерскую патологию (клинически и анатомически узкий таз, предлежание плаценты, значительное кровотечение при неподготовленных родовых путях, поперечное положение плода).

Профилактика туберкулеза у новорожденных

Всех новорожденных необходимо подвергать профилактической вакцинации БЦЖ.

4.7. Токсоплазмоз и беременность

Токсоплазмоз — это острое и хроническое паразитарное заболевание человека в виде манифестных форм или носительства, вызываемое простейшими внутриклеточными паразитами — токсоплазмами, которые попадая в организм человека могут при условиях иммунодефицита поражать нервную ткань, среды глаза, сердечно-сосудистую и ретикулоэндотелиальную системы, вызывая поражение организма той или иной степени тяжести. Болезнь относится к группе TORCH-комплекса, т.е. вызывает врожденную патологию.

Этиология и патогенез

Возбудитель *Toxoplasma gondii* — относится к простейшим, облигатный внутриклеточный паразит, поражающий птиц и млекопитающих (рис. 48).

Тип *Protozoa*. Подтип *Sporozoa* (обычно образуют споры; реснички, жгутики или псевдоподии отсутствуют). Класс *Telosporea* (имеется фаза полового размножения). Подкласс *Coccidea* (трофозоиты располагаются внутриклеточно, имеют «верхушечный комплекс»). Отряд *Eucoccidiea* (жизненный цикл включает чередование бесполого — шизогония и полового размножения — спорогония). Подотряд *Eimeriina* (половая стадия в эпителии кишки у позвоночных животных; один хозяин или чередование двух хозяев; спорозоиты находятся в «споре»). Вид *Toxoplasma gondii*. Существует в трех основных формах: трофозоиты (эндозоиты), цисты и ооцисты.

Ооцисты токсоплазм обычно находятся в фекалиях кошек и коз, откуда попадают во внешнюю среду. Наиболее частый промежуточный хозяин — представители семейства кошачьих. В клетках кишечника кошек происходит половое размножение паразита с образованием ооцист, которые после созревания в земле (около недели) попадают алиментарным путем в кишечник различных млекопитающих, в том числе человека. В результате неполового деления образуется тахизоит — паразит размером 4–7 микрон, способный мигрировать и размножаться в клетках различных органов (ЦНС, лимфоидных, мышечных и др.), где быстро формируются псевдоцисты и цисты. В цистах паразит в форме брადизоита может находиться пожизненно в состоянии *vita minima*, активируясь в случае значительного снижения иммунитета.

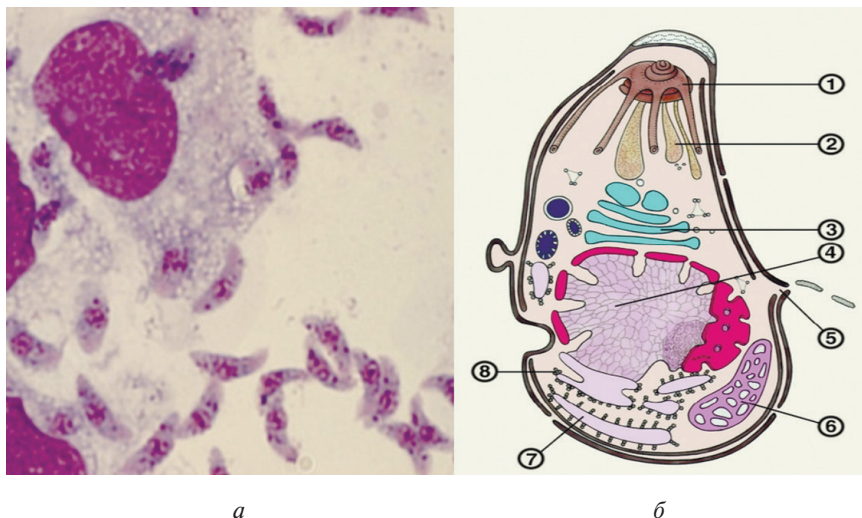


Рис. 48. *Toxoplasma gondii*: а — в мазке; б — схема ультраструктуры токсоплазмы (спорозои́та): 1 — коноид, являющийся опорным образованием; 2 — роптрии, содержащие вещество, способствующее проникновению паразита в клетку хозяина; 3 — аппарат Гольджи; 4 — ядро; 5 — ультрацитосом (пора); 6 — митохондрия; 7 — эндоплазматический ретикулум; 8 — рибосома

Воротами инфекции при приобретенном токсоплазмозе (ПТ) чаще служат органы пищеварения. Внедрение токсоплазм в эпителиальные клетки тонкого кишечника приводит к возникновению очагов некроза в результате внутриклеточного размножения возбудителей и последующей гибели клеток. Токсоплазмы фагоцитируются макрофагами, но фагоцитоз как правило оказывается незавершенным. Внутриклеточная локализация возбудителя способствует уклонению токсоплазм от иммунного пресса со стороны макроорганизма и создает условия для их персистенции.

Возбудители проникают в мезентериальные лимфатические узлы, в результате чего развивается специфический мезаденит. Преодолевая этот барьер, токсоплазмы лимфо- и гематогенно диссеминируют и внедряются в клетки-мишени (головного мозга, поперечнополосатой мускулатуры, печени и т.д.). В этих органах происходит развитие местных воспалительных реакций и формирование специфических гранулем.

При адекватном иммунном ответе большинство трофозоитов (до 90%) погибают, остальные, внедрившись в клетки, трансформируются в брадизоиты и формируются цисты. На этом этапе возможности иммунной системы в распознавании «свой-чужой» несколько снижаются в связи с изменением состава поверхностных антигенов у брадизоитов. Брадизоиты медленно размножаются внутри цист и непрерывно выделяют иммуногенные метаболиты, на которые вырабатываются специфические антитела. Формирование специфического иммунитета приводит к затуханию острой стадии развития заболевания (прекращается диссеминация токсоплазм), и токсоплазмоз переходит в хроническую стадию, которая в большинстве случаев протекает латентно.

Механизм развития обострений хронического токсоплазмоза у иммунокомпетентных лиц связан с перераспределением сложившихся типов иммунного ответа в сторону усиления цитотоксических эффектов. Очень часто это происходит на фоне иммуносупрессирующих воздействий (острые заболевания, хронический стресс, операции, травмы и т.д.). Клетки, инфицированные токсоплазмами, разрушаются, и паразиты проникают в новые клетки-мишени, что приводит к обострению хронического токсоплазмоза.

У лиц с нарушением иммунитета (ВИЧ-инфекция, длительный прием иммунодепрессантов и др.) токсоплазмоз приобретает злокачественное течение. В результате постоянно нарастающей паразитемии может развиться специфический «паразитарный сепсис» или некротический менингоэнцефалит.

Эпидемиология

В 1972 г. эксперты Всемирной организации здравоохранения включили токсоплазмоз в число зоонозов, наиболее опасных для здоровья человека, а в конце 80-х годов он был признан одной из немногих оппортунистических инфекций протозойной этиологии.

Токсоплазмоз относится к убиквитарным (повсеместно распространенным) заболеваниям, встречающимся на всех материках, в странах с различными климатогеографическими условиями. Этим он отличается от других зооантропонозов, имеющих строго очерченный ареал. Способность токсоплазм поражать огромное количество (более 300) видов домашних и диких животных, обитающих в различных ландшафтных зонах, обуславливает широкое распространение инфекции среди населения всех стран.

Чрезвычайно широкая распространенность инвазии и неоднородность человеческой популяции по состоянию иммунной системы обуславливают наличие значительного количества пациентов с манифестными формами токсоплазмоза. В США ежегодно общее число случаев заражения *Toxoplasma gondii* составляет 1,5 млн человек, причем от 150 000 до 300 000 случаев являются клинически значимыми.

В настоящее время известны 4 способа инфицирования людей токсоплазмами:

1. Алиментарный — преобладающий способ инфицирования — при употреблении в пищу недостаточно термически обработанного мяса, молока, сырых овощей, ягод; посредством загрязненной пищи, воды, рук (в организм попадают ооцисты, псевдоцисты, цисты). Овцы, свиньи и кролики являются наиболее частыми промежуточными хозяевами, от которых инвазия передается непосредственно к человеку (рис. 49).

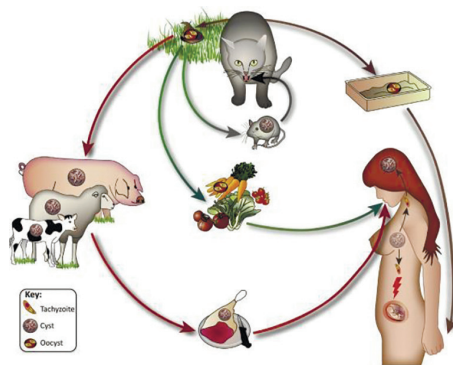


Рис. 49. Алиментарный способ инфицирования токсоплазмами

Важным источником токсоплазм служит мясо этих животных при его недостаточной кулинарной обработке. Такой путь инфицирования для людей наиболее частый, он называется ксенотрофным. Ксенотрофный, а также георальный механизмы передачи приводят к развитию приобретенной токсоплазмозной инфекции. Разделка зараженного сырого мяса может привести к инвазированию, если в дальнейшем возбудители с невымытых рук попадают в рот. Ооцисты и свободные спороцисты могут сохранять жизнеспособность в течение многих месяцев и обнаруживаются в ящиках, в которые испражняются кошки, в детских песочницах и в садовой почве.

2. Чрескожный — контаминация возможна при контакте рук с мясом. При обработке животноводческого сырья через поврежденную кожу и открытые околоногтевые валики в организм человека могут проникнуть вегетативные формы токсоплазм из псевдоцист и цист.

3. Трансплацентарный путь инфицирования предопределяет развитие врожденного токсоплазмоза. Такой механизм передачи инфекции может быть реализован только в случае первичного инфицирования женщины незадолго (за 1–3 месяца) до беременности или при первичном заражении во время текущей беременности (в случае первичного заражения наблюдается патогенетически значимая паразитемия, но отсутствуют специфические иммуноглобулины класса G (IgG) к токсоплазме, которые обеспечивают иммунологическую защиту матери и плода).

4. Парентеральный путь заражения возможен при переливании инфицированной крови и/или при пересадке органов.

Убедительных доказательств того, что больной в острой стадии заболевания может передавать возбудителей окружающим через дыхательную систему или при половом контакте, не имеется.

В организме промежуточного хозяина (человека, млекопитающих, птиц) токсоплазмы развиваются только бесполом путем. Размножаясь исключительно внутриклеточно, токсоплазмы довольно быстро исчерпывают резервы клетки и приводят к ее гибели, разрушению и высвобождению большого количества молодых тахизоитов. Последние поражают новые клетки и могут распространяться гематогенно и лимфогенно по всему организму.

Клинические проявления

В последние годы в клинической практике используется следующая классификация токсоплазмоза:

В зависимости от механизма заражения выделяют:

- 1) врожденный токсоплазмоз;
- 2) приобретенный токсоплазмоз.

По клиническим проявлениям выделяются формы:

- 1) острая;
- 2) энцефалитическая;
- 3) тифоподобная;
- 4) смешанная;
- 5) хроническая;
- 6) латентная.

По степени тяжести:

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

Лимфаденопатия и другие проявления у иммунокомпетентных больных. Лимфаденопатия является наиболее частым клиническим проявлением острого приобретенного токсоплазмоза. Как правило, в патологический процесс вовлекаются шейные лимфатические узлы, увеличение которых может быть единичным или множественным. Клинические симптомы при этом выражены или отсутствуют. Бессимптомная лимфаденопатия может имитировать лимфому, а поражение грудных лимфатических узлов вызывает подозрение на рак молочной железы. Поражаются затылочные, надключичные, подмышечные, паховые и средостенные лимфатические узлы. Поражение брыжеечных или забрюшинных лимфатических узлов вызывает боли в области живота и значительное повышение температуры тела (до 40 °С). Пораженные лимфатические узлы различаются по плотности, могут быть болезненны, но без нагноения и спаек. Токсоплазмозная лимфаденопатия является самоограничивающейся болезнью, однако недомогание и/или лимфаденопатия могут персистировать или рецидивировать в течение нескольких месяцев.

Поражение органа зрения. Токсоплазмы вызывают около 35% случаев хориоретинитов у детей и взрослых. Хотя хориоретинит встречается приблизительно у 1% больных с острой приобретенной инфекцией, его можно рассматривать как наиболее частое следствие врожденного заражения токсоплазмами. Активный хориоретинит, обычно односторонний как при острой приобретенной инфекции, так и при врожденной инфекции у подростков и взрослых, приводит к нарушению зрения, скотоме, болям, светобоязни или слезотечению. В случае поражения зрительного пятна отмечаются ухудшение или потеря центрального зрения (рис. 50).

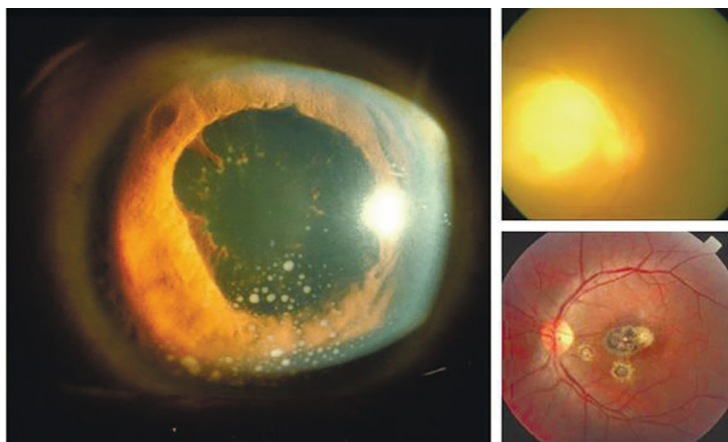


Рис. 50. Глазная форма токсоплазмоза

У детей ранним признаком хориоретинита может быть косоглазие. Пик частоты клинически выраженных случаев поражения глаз отмечается на II или III десятилетиях жизни, нередко они и у лиц в возрасте старше 40 лет. Многократные рецидивы могут приводить к глаукоме или потере зрения и в конечном счете сделать необходимой энуклеацию глаза. Острые поражения проявляются в виде желто-белых пятен, внешне напоминающих вату, с приподнятыми нечеткими краями, окруженными зоной гиперемии. Поражение центральной нервной системы обуславливает воспаление диска зрительного нерва (папиллит). Воспалительный экссудат в стекловидном теле затемняет глазное дно. Поражения обычно локализуются вблизи заднего полюса сетчатки, хотя могут располагаться и по периферии; могут быть единичными, но чаще — множественными; иметь разную степень давности. Типичное поражение глаз при врожденном токсоплазмозе у новорожденных характеризуется двусторонним врожденным хориоретинитом.

Токсоплазмоз у больных с ослабленным иммунитетом. Больные, получающие иммуносупрессивную терапию при нарушениях лимфолиферации (при болезни Ходжкина), при злокачественных болезнях крови или для предупреждения отторжения пересаженного органа, ВИЧ-инфицированные — особенно подвержены риску развития токсоплазмоза. При отсутствии лечения инфекция имеет молниеносное течение и быстро завершается летально. Поражение центральной нервной системы является наиболее характерной клинической особенностью токсоплазмоза у больных с ослабленным иммунитетом.

Признаки поражения центральной нервной системы:

- диффузная энцефалопатия;
- менингоэнцефалит, или объемное поражение головного мозга;
- изменения в психическом состоянии.

Объективным подтверждением поражения головного мозга служат тахизоиты, выявленные в биоптатах головного мозга или в материале, полученном из пораженных участков, внешне напоминающих абсцесс головного мозга (по данным компьютерной томографии). В спинномозговой жидкости выявляют мононуклеарный плеоцитоз, умеренное повышение содержания белка, содержание глюкозы в пределах нормы. Однако у некоторых больных возможна гипогликорахия.

Токсоплазменная инфекция у беременных и новорожденных

Токсоплазмоз и токсоплазмозная инфекция у беременных женщин. Токсоплазмозная инфекция, приобретенная матерью в период беременности, проявляется клинически только в 10–20% случаев.

При остром токсоплазмозе во время беременности, в результате воспалительных изменений плаценты и нарушения ее барьерной функции, тахизоиты поражают миометрий, аллантаидальную мезенхиму с последующим поражением тканей эмбриона. Все это может привести как к внутриутробной гибели плода, самопроизвольному выкидышу или рождению детей с дефектами развития (при заражении на ранних сроках беременности), так и к рождению ребенка с различными клиническими формами ВТ (при инфицировании в более поздние сроки беременности). Частота вертикальной трансмиссии токсоплазм зависит срока гестации.

В связи со «старением» плаценты происходит повышение ее проницаемости, поэтому частота инфицированности плода увеличивается с 10% в первом триместре до 60% в третьем триместре беременности. Важную роль также играют и интенсивность органогенеза, и созревание иммунной системы, и воспалительная реакция плода. При инфицировании в первые две недели беременности происходит гибель плода или развивается бластопатия — системная патология, сходная с генетическими заболеваниями.

Заражение при сроке беременности 15–75 дней беременность прерывается или формируются эмбриопатии — истинные пороки развития на органном и клеточном уровне. При инфицировании токсоплазмами на 76–180-й день беременности возможно прерывание или развитие ранней фетопатии — генерализованные воспалительные реакции с исходом в фиброзно-склеротическую деформацию органов (ложные пороки). При инфицировании после 180-го дня беременности развиваются поздние фетопатии — генерализованное поражение различных органов и тканей (гепатит, энцефалит, хориоретинит, кардит, пневмония и др.), поражение же ЦНС и глаз развивается чуть позднее. При инфицировании незадолго до родов ребенок рождается с клинической картиной острого врожденного токсоплазмоза. При инфицировании во II триместре острая и подострая стадии заканчиваются до рождения ребенка, и врожденный токсоплазмоз протекает в хронической форме с клинической манифестацией в виде гидроцефалии, кальцинатов в головном мозге и хориоретинита с атрофией зрительного нерва. При заражении в середине III триместра беременности острая фаза заболевания проходит внутриутробно, и в клинической картине доминирует симптоматика поражения ЦНС и глаз (подострый врожденный токсоплазмоз). При заражении еще в более ранние сроки беременности ребенок рождается с клиникой резидуальной формы врожденного токсоплазмоза, которая представлена грубыми остаточными явлениями. Иногда при заражении в III триместре беременности преобладают асимптомные формы, которые дают поздние клинические проявления через месяцы и годы.

При приобретенном токсоплазмозе в лимфатических узлах выявляются гиперплазия, гранулемы из ретикулярных, эпителиоидных, плазматических и эозинофильных клеток, иногда очаги некроза. При летальных исходах при генерализованных формах обнаруживаются признаки анемии, кровоизлияния в серозные оболочки, дилатация полостей сердца, очаги пневмонии или отек легких, некрозы в печени и селезенке, набухание лимфатических узлов, полнокровие головного мозга. В головном мозге воспалительные изменения очагового характера вплоть до некрозов и кальцификатов, иногда изменения характерные для энцефалита и менингоэнцефалита. В печени картина холестатического гепатита с мелкими очагами некроза и клеточной инфильтрацией, с токсоплазмозными гранулемами. В пораженных тканях легких, почек, лимфатических узлов и других органах так же выявляются очаговые некрозы, диффузная или гранулематозная пролиферация ретикулярных клеток, лимфогистиоцитарные или плазмоклеточные инфильтраты по периферии некротических очагов, а также паразиты (трофозоиты). Поражение глаз проявляется некрозами, продуктивным воспалением сетчатки и сосудистой оболочки. Во внутренних органах обнаруживаются геморрагии, полнокровие и отек.

При врожденном токсоплазмозе основные морфологические изменения наблюдаются в головном мозге. Отмечается недоразвитие больших полушарий головного мозга с явлениями микроцефалии, поражение эпендимы, возникновение спаек в желудочках мозга и облитерации подпаутинных пространств приводят к развитию гидроцефалии. При поздней фетопатии в коре головного мозга, подкорковой области и стволовом отделе появляются очаги асептического некроза, с последующим их рассасыванием и образованием множественных полостей — кист. Обызвествление очагов воспаления приводит к образованию рассеянных кальцификатов. Нередко развивается менингоэнцефалит. В печени картина интерстициального гепатита с мелкими участками некроза и перипортальной инфильтрации, иногда выявляются очаги экстрамедулярного кроветворения. Спленомегалия с гиперплазией пульпы и обширной клеточной инфильтрацией. Дилатация полостей сердца, отек легких, набухание лимфоузлов. Типичны кровоизлияния и мелкие рассеянные некрозы во всех внутренних органах. В сетчатой оболочке глаз поражение с образованием гранул в сосудистом тракте (продуктивно-некротический эндофтальмит).

Диагностика

Показания к обследованию на токсоплазмоз:

1. Беременность, подозрение на врожденный токсоплазмоз (но первое обследование целесообразно проводить на этапе планирования семьи).
2. Невынашивание беременности, бесплодие.
3. Длительное (более 3 недель) повышение температуры до субфебрильных цифр неустановленного происхождения.
4. Увеличение периферических лимфатических узлов (шейных, затылочных, подмышечных, локтевых), если оно не может быть объяснено другими причинами.
5. Медленно прогрессирующая нейроинфекция в сочетании с лимфаденитом, увеличением печени, селезенки, присоединением поражения органа зрения и/или миокардита с третьей недели заболевания.
6. Поражение глаза (хориоретинит) в сочетании с субфебрилитетом, увеличением лимфатических узлов, печени, селезенки, болями в мышцах, суставах.

Токсоплазмоз — это инфекция с необычайно разнообразными проявлениями, поэтому ввиду неспецифичности проявлений основное место в дифференциальной диагностике отводится лабораторному обследованию, а именно специфическим серологическим тестам.

Лабораторная диагностика включает (рис. 51):

1. Клинический анализ крови: снижение уровня тромбоцитов, увеличение количества лимфоцитов и эозинофилов.
2. Биохимический анализ крови: возможно повышение уровня трансаминаз и билирубина.
3. Иммуноферментный анализ (ИФА) (рис. 52):
 - Выявление специфических антител класса М (установление острой инфекции или ее реактивации при хроническом процессе) в динамике с интервалом 3–4 недели.
 - Выявление специфических антител класса G (клеток памяти) — носительство, инфицированность — появляются в среднем со второй недели заболевания и достигают пика на 1–2-м месяце, сохраняются пожизненно, за исключением СПИД-ассоциированных заболеваний.
 - Авидность IgG — уточнение давности заболевания. Недостатком является отсутствие стандартизации результатов, что зачастую приводит к различным ошибкам интерпретации. Наибольшее значение имеет высокая авидность, остальные результаты низкой и слабой авидности могут быть ошибочными и не должны трактоваться как недавно перенесенное заболевание при отсутствии других подтверждающих этот факт тестов.
 - Иммуноблот (Line-blot): одновременное выявление специфических антител к отдельным белкам *T. gondii* и выявление низкоавидных IgG — антител в сыворотке крови с расчетом индекса авидности (ИА); особенно важно при первичной постановке диагноза (диагностика первичной инфекции), особенно у беременных женщин, когда не определяются специфические антитела класса IgM.
4. ПЦР-диагностика: выявление ДНК токсоплазмы в крови, других жидкостях и тканях человеческого организма. Особенно информативна в диагностике генерализованного, глазного и врожденного токсоплазмоза, в том числе в антенатальном периоде путем проведения амнио (не ранее 16 недель) и кордоцентеза (с 18-й недели беременности).
5. УЗИ-диагностика: внутриутробное выявление гидро- и микроцефалии, кальцификатов, гепатоспленомегалии и выраженной задержки развития.



Рис. 51. Алгоритм диагностики токсоплазмоза

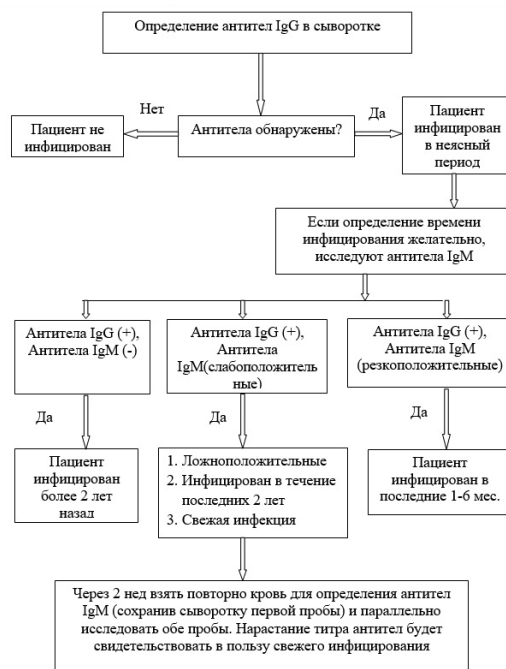


Рис. 52. Алгоритм специфической (серологической) диагностики токсоплазмоза

Необходимость проведения дифференциальной диагностики со следующими заболеваниями:

- инфекционный мононуклеоз (ВЭБ-инфекцию) — боли в горле, преимущественное увеличение затылочных и заднешейных лимфоузлов, характерные изменения гемограммы (появление большого количества атипичных мононуклеаров и отсутствие столь выраженных изменений при врожденном течении), положительные IgM и ПЦР крови;

- цитомегаловирусная инфекция — лимфоцитарный характер гемограммы, частое поражение слюнных желез, положительные IgM, ПЦР крови;
- туберкулез — длительное постепенное начало, легкий субфебрилитет (до 38,0 °С), ночная потливость, нездоровый румянец на щеках, кашель, специфические изменения в легких, положительные пробы на туберкулез, выявление бациллы Коха в мокроте;
- лимфопролиферативные заболевания (лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы) — специфические изменения при биопсии пораженной ткани (лимфоузлов);
- ВИЧ-инфекция — наличие факта возможного заражения, увеличение всех групп лимфоузлов, положительная серология;
- саркоидоз — специфические изменения в легких, положительные результаты гистологического исследования.

Лечение токсоплазмоза

Лечение токсоплазмоза у беременной может проводиться антенатально. Наиболее эффективны при токсоплазмозе препараты пириметамина в комбинации с сульфаниламидами, которые блокируют функцию ферментов (редуктазы и синтетазы), участвующих в синтезе фолиевой кислоты паразита. Противопаразитарный эффект препаратов ко-тримоксазол, а также обусловлен действием на метаболизм фолиевой кислоты возбудителя. Побочные эффекты всех антифолатов устраняют назначением кальция фолината по 1–5 мг 1 раз в 3 дня в течение всего курса терапии.

На втором месте по эффективности стоят макролиды, тормозящие синтез белка на рибосомах возбудителя. Если инфицирование в 1-й половине беременности — применяют спирамицин, клафоран, ровамицин.

Лечение детей эффективно в периоды циркуляции в крови внецистных форм паразита, на цистные формы препараты не действуют. В полной санации нет необходимости, так как цистные формы (носительство) обеспечивают нормальный нестерильный иммунитет. Наиболее эффективны препараты пириметамина в комбинации с сульфаниламидами. Имеются комбинированные препараты: фансидар, метакельфин. Также применяют ко-тримоксазол в возрастной дозировке.

Лечение новорожденных предполагает следующую схему: хлоридин + сульфадимезин + фолиевая кислота. Курс 4–6 недель. В течение первого года 4 курса с перерывом 1,5 месяца, а в перерыве спирамицин в течение 1,5 месяцев.

Прогноз. Профилактика

При приобретенном токсоплазмозе у иммунокомпетентных лиц прогноз благоприятный, у иммунокомпрометированных лиц (СПИД) прогноз серьезен, нередко летальные исходы.

При врожденном токсоплазмозе исход заболевания зависит от сроков инфицирования плода:

- при инфицировании в первом триместре, как правило, происходит выкидыш;
- в более поздние сроки последствия варьируются от тяжелых до резидуальных форм.

Основным методом профилактики приобретенного и врожденного токсоплазмоза является соблюдение санитарно-гигиенических правил, особенно беременными, не имеющими антител класса G к токсоплазмам:

- ограничение контакта с кошками;
- запрет на употребление сырого мяса, фарша и морепродуктов;
- тщательная промывка зелени, фруктов и овощей;
- мытье рук перед едой;
- работа на приусадебном участке только в перчатках.

Для беременных особенно важен скрининг антител к токсоплазме, позволяющий выявить активно протекающее заболевание или риск его возникновения, а также вовремя провести медикаментозную профилактику острого токсоплазмоза беременной и снизить риск врожденной инфекции на 60%. При отсутствии антител класса G в первом триместре необходимо отслеживать антитела IgM и IgG не только в третьем, но и во втором триместре беременности.

В очаге токсоплазмоза противоэпидемические мероприятия не проводятся, вакцина на разработана.

4.8. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и беременность

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) — острое инфекционное заболевание, вызываемое новым штаммом коронавируса SARS CoV-2 с аэрозольно-капельным и контактно-бытовым механизмом передачи. Патогенетически COVID-19 характеризуется вирусемией, локальным и системным иммуновоспалительным процессом, гиперактивностью коагуляционного каскада, эндотелиопатией, гипоксией, что приводит к развитию микро- и макротромбозов; протекает от бессимптомных до клинически выраженных форм с интоксикацией, лихорадкой, поражением эндотелия сосудов, легких, сердца, почек, ЖКТ, центральной и перифери-

ческой нервной систем с риском развития осложнений: ОДН, ОРДС, ТЭЛА, сепсис, шок, СПОН, приводящих к материнской и перинатальной смертности и заболеваемости.

Этиология, патогенез и патоморфология

Коронавирусы (*Coronaviridae*) — это большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать как животных (их естественных хозяев), так и человека. У людей коронавирусы могут вызвать целый ряд заболеваний — от легких форм острой респираторной инфекции (ОРВИ) до тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС или SARS).

До 2002 г. коронавирусы рассматривались в качестве агентов, вызывающих нетяжелые заболевания верхних дыхательных путей (с крайне редкими летальными исходами). В период с 2002 по 2004 гг. коронавирус SARS-CoV из рода *Betacoronavirus* (резервуар — летучие мыши, промежуточный резервуар — циветты) впервые стал причиной развития эпидемии так называемой атипичной пневмонии (ТОРС) и подтвержденной причиной смерти 774 человек в 37 странах мира. С 2004 г. новых случаев атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV, не зарегистрировано. Очередная эпидемия, вызванная коронавирусом MERS-CoV (резервуар — одногорбые верблюды), также из рода *Betacoronavirus*, — ближневосточный коронавирусный синдром — началась в 2012 г. на Аравийском полуострове (82% случаев в Саудовской Аравии). До 2020 г. зарегистрировано 866 летальных исходов от MERS. В настоящий момент MERS-CoV продолжает циркулировать и вызывать новые случаи заболевания.

SARS-CoV-2 — оболочечный вирус с одноцепочечной РНК позитивной полярности, относящийся к семейству *Coronaviridae*, роду *Betacoronavirus*, подроду *Sarbecovirus*. Для представителей семейства *Coronaviridae* характерны выявляемые на поверхности вирусной частицы при электронной микроскопии булавовидные шипы (пепломеры), выглядящие как корона. Исходный штамм, выделенный из образцов от пациентов, госпитализированных в Ухане в декабре 2019 г., является референсным геномом для всех последующих полученных при секвенировании последовательностей.

Количество вариантов SARS-CoV-2 в настоящее время превышает 1000 различных генетических линий. Большинство зарегистрированных мутаций SARS-CoV-2 не имеет функционального значения. Только отдельные линии имеют выраженное эпидемиологическое значение. Для анализа эпидемиологического и клинического значения вариантов вируса и облегчения обмена данными по появлению и распространению вариантов вируса ВОЗ создал Рабочую группу, которая предложила унифицировать обозначение групп вариантов вируса и обозначить их буквами греческого алфавита.

Исходя из распространенности различных вариантов вируса среди населения и данных об их биологических свойствах (контагиозность, патогенность, отношение к нейтрализующей активности антител), ВОЗ выделяет варианты, вызывающие обеспокоенность (VOC — variant of concern), и варианты, находящиеся под мониторингом (вариантов, вызывающих интерес (VOI — variant of interest) в настоящее время не выделено).

VOC — наряду с мутациями обладают биологическими свойствами, повышающими контагиозность, патогенность или снижающими нейтрализующую активность антител. На сегодняшний день только омикрон (линия PANGO B.1.1.529., впервые обнаружена в ЮАР и Ботсване в ноябре 2021) отнесен к варианту VOC.

Вариант омикрон, несущий множественные замены в S-белке коронавируса, половина из которых расположена в рецептор-связывающем домене, — обладает наивысшей контагиозностью среди всех вариантов SARS-CoV-2. Во второй половине 2022 года во многих странах мира начал распространяться новый штамм BQ1 («Цербер»), относящийся к подварианту BA.5 варианта омикрон. Штамм BQ1, как и генетически близкородственные ему штаммы (BQ.1.1, BQ.1.2 и другие) не имеет значимых клинических особенностей, но характеризуется более высокой контагиозностью по сравнению с подвариантом BA.5.

Высокая патогенность вирусов SARS-CoV, SARS-CoV-2 и MERS-CoV позволяет отнести их ко II группе патогенности.

При комнатной температуре (20–25 °С) SARS-CoV-2 способен сохранять жизнеспособность на различных объектах окружающей среды в высушенном виде до 3 суток, в жидкой среде — до 7 суток. Вирус остается стабильным в широком диапазоне значений pH (до 6 дней — при значении pH от 5 до 9 и до 2 дней — при pH 4.0 и pH 11.0). При температуре +4 °С стабильность вируса сохраняется более 14 дней. При нагревании до 37 °С полная инаktivация вируса происходит в течение 1 дня, при 56 °С — в течение 45 минут, при 70 °С — в течение 5 минут. Вирус чувствителен к ультрафиолетовому облучению дозой не менее 25 мДж/см² и к действию различных дезинфицирующих средств в рабочей концентрации.

Входные ворота возбудителя — эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2). Клеточная трансмембранная сериновая протеаза типа 2 (ТСП2) способствует связыванию вируса с АПФ2, активируя его S-протеин, необходимый для проникновения SARS-CoV-2

в клетку. АПФ2 располагается в цитоплазматической мембране многих типов клеток человека, в том числе в альвеолярных клетках II типа в легких и энтероцитах тонкого кишечника, эндотелиальных клетках артерий и вен, клетках гладкой мускулатуры артерий, макрофагов. АПФ2 и ТСП2 обнаружены в клетках тканей органов дыхания, пищевода, кишечника, сердца, надпочечников, мочевого пузыря, головного мозга и других.

Нуклеокапсидный белок вируса был обнаружен в цитоплазме эпителиальных клеток слюнных желез, желудка, двенадцатиперстной и прямой кишки, мочевыводящих путей, слезной жидкости, сперме, вагинальных выделениях. Однако основной и быстро достижимой мишенью SARS-CoV-2 являются альвеолярные клетки II типа легких, что определяет развитие диффузного альвеолярного повреждения. Полагают, что при COVID-19 может развиваться гастроэнтероколит, так как вирус поражает клетки эпителия желудка, тонкой и толстой кишки, имеющие рецепторы АПФ2. При развитии инфекционного процесса могут поражаться сосуды (эндотелий), а также миокард, почки и другие органы. Изменения иммунокомпетентных органов изучены недостаточно. Обсуждается возможность специфического поражения лимфоцитов с их апоптозом и пироптозом (лежит в основе характерной и прогностически неблагоприятной лимфопении), синдрома гиперактивности макрофагов и гемофагоцитарного синдрома, нетоза нейтрофильных лейкоцитов (как одной из причин синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС)).

На основании способности SARS-CoV-2 поражать различные органы и ткани высказывается идея о существовании дополнительных рецепторов и ко-рецепторов вируса помимо АПФ2, в частности, обсуждается роль CD147 и других рецепторов в инвазии клеток SARS-CoV-2.

Установлено, что диссеминация SARS-CoV-2 из системного кровотока или через пластинку решетчатой кости приводит к поражению головного мозга. Изменение обоняния (аносмия) у больных на ранней стадии заболевания может свидетельствовать как о поражении центральной нервной системы (ЦНС) вирусом, проникающим прежде всего через обонятельный нерв, так и о морфологически продемонстрированном вирусном поражении клеток слизистой оболочки носа.

При патологоанатомическом исследовании ткани легкого специфические макроскопические признаки COVID-19 не установлены, хотя морфологическая картина может рассматриваться как характерная. В наблюдениях, в которых резко преобладают признаки тяжелой дыхательной недостаточности, отмечается картина ОРДС («шокового легкого» или диффузного альвеолярного повреждения): резкое полнокровие и диффузное уплотнение легких, практически неотличимое от наблюдавшегося при «свином» гриппе А/Н1N1pdm (в 2009 г. и в последующие годы), кроме типичных для SARS-CoV-2 поражения сосудистой системы легких и выраженного альвеолярно-геморрагического синдрома. Особенностью диффузного альвеолярного поражения при COVID-19 является дисхрония и пролонгация с нередким сочетанием двух ее фаз — экссудативной и пролиферативной. Легкие увеличены в объеме и массе, тестоватой или плотной консистенции, маловоздушные или безвоздушные; лакового вида с поверхности, темно-красного (вишневого) цвета, при надавливании с поверхностей разрезов стекает темно-красная жидкость, с трудом выдавливаемая из ткани. Кроме разной величины кровоизлияний, встречаются геморрагические инфаркты, обтурирующие тромбы, преимущественно в ветвях легочных вен. Значимых поражений трахеи при этом не наблюдается, выявляемый серозно-гнойный экссудат и гиперемия слизистой оболочки у интубированных пациентов связаны с нозокомиальной инфекцией. В случаях, когда COVID-19 присоединялся к другой тяжелой патологии, закономерно отмечается сочетание изменений, характерных для разных заболеваний.

Характер морфологических изменений при легком течении COVID-19 неизвестен. Исходя из анализа клинической симптоматики, можно предполагать тропность вируса к эпителию гортани, мерцательному эпителию дыхательных путей на всем протяжении, альвеолоцитам I и II типов. Судя по всему, вирусные поражения у таких пациентов не приводят к развитию выраженного экссудативного воспаления и, соответственно, катаральных явлений.

Критическая форма COVID-19 является разновидностью цитокинового шторма, а ее проявления сходны с течением первичного и вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ) или синдрома активации макрофагов (САМ). При критическом течении COVID-19 развивается патологическая активация врожденного и приобретенного (Th1- и Th17-типы) иммунитета, «дисрегуляция» синтеза «провоспалительных», иммунорегуляторных, «антивоспалительных» цитокинов и хемокинов: ИЛ1, ИЛ2, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ17, ИЛ18, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), фактор некроза опухоли α (ФНО α), ИФН γ -индуцируемый белок 10, ИФН- α и ИФН- β , моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (МХБ1), макрофагальный воспалительный белок 1 α (МВБ1 α), а также маркеров воспаления (СРБ, ферритин).

Отличие COVID-19-индуцированного вторичного ГЛГ от других форм вирус-индуцированного цитокинового шторма заключается в том, что органом-мишенью при этом варианте цитокинового шторма являются лег-

кие, что связано с тропизмом коронавируса к легочной ткани, а также в более умеренном повышении уровня ферритина сыворотки крови. Гиперактивация иммунного ответа при COVID-19 часто ограничивается легочной паренхимой, прилегающей бронхиальной и альвеолярной лимфоидной тканью, и ассоциируется с развитием ОРДС.

В раннем периоде COVID-19-пневмонии наблюдаются нормальный уровень фибриногена крови, регионального фибринолиза и высокий уровень D-димера, что не является признаком развития острого синдрома активации макрофагов. Этот процесс можно расценивать как САМ-подобное внутрилегочное воспаление, которое усиливает выраженность локальной сосудистой дисфункции, включающую микротромбоз и геморрагии, что в большей степени приводит к развитию легочной внутрисосудистой коагулопатии, чем диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

У пациентов с критическим течением COVID-19 развивается васкулярная эндотелиальная дисфункция, коагулопатия, тромбозы с наличием антител к фосфолипидам, с клинической картиной, напоминающей катастрофический антифосфолипидный синдром. Клинические и патологические изменения трудно дифференцировать с полиорганным тромбозом, развивающимся при ДВС и тромботической микроангиопатии (ТМА). Цитокиновый шторм при COVID-19, как правило, приводит к развитию ОРДС, полиорганной недостаточности и может быть причиной летального исхода.

При микроскопическом исследовании обращают на себя внимание: интраальвеолярный отек с примесью в отечной жидкости эритроцитов, макрофагов, слущенных альвеоцитов, единичных нейтрофилов, лимфоцитов и плазмоцитов; интраальвеолярные гиалиновые мембраны, распространяющиеся иногда до внутренней поверхности бронхиол; десквамация альвеолярного (в виде отдельных клеток и их пластов) и бронхиолярного эпителия; появление крупных, неправильной формы альвеоцитов II типа, с увеличенными ядрами с грубозернистым хроматином и отчетливыми ядрышками (в некоторых из них вокруг ядра видно гало, а в цитоплазме — округлые базофильные и эозинофильные включения, характерные для вирусного повреждения клеток); пролиферация альвеолоцитов II типа, образование их симпластов. Характерна слабо выраженная периваскулярная и перибронхиальная лимфоидная и макрофагальная инфильтрация, а также инфильтрация межальвеолярных перегородок и стенок мелких сосудов, представленная различными популяциями лимфоцитов и макрофагов. Преобладают CD3+ Т лимфоциты, среди них — CD2+, CD5+, CD8+ Т-клетки. В-лимфоциты (CD20+, CD80+) сравнительно немногочисленны, натуральные киллеры (CD16+/CD56+) практически отсутствуют.

Вирус SARS-CoV-2 выявляется в реснитчатых клетках бронхов, эпителии бронхиол, в альвеолоцитах и макрофагах, а также в эндотелии сосудов с помощью методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), при иммуногистохимическом, ультраструктурном исследованиях.

Специфическое вирусное и вызванное цитокиновым штормом (а в более поздние сроки — возможно, и аутоиммунное) повреждение эндотелия, получившее название SARS-CoV-2-ассоциированные эндотелиальная дисфункция и, даже, эндотелиит, и синдром гиперкоагуляции — основа характерных для COVID-19 тромботической микроангиопатии преимущественно легких, реже — других органов (миокарда, головного мозга, почек и др.), и тромбоза крупных артерий и вен (нередко с тромбозом эмболией). Не исключают возможность активации тромбоцитов антителами к SARS-CoV-2 как важной причины развития синдрома гиперкоагуляции. В единичных наблюдениях развивается локальный легочный или системный продуктивно-деструктивный тромбоваскулит, возможно, в результате суперинфекции. Существуют доказательства связи части наблюдений постковидного синдрома, наряду с другими патологическими процессами, с пролонгированной тромботической микроангиопатией и сохраняющимся синдромом гиперкоагуляции.

В патогенезе COVID-19 поражение микроциркуляторного русла играет важнейшую роль. Для поражения легких при COVID-19 характерны выраженное полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, а также ветвей легочных артерий и вен, с замедлением кровотока, со сладжами эритроцитов, свежими фибриновыми и организующимися тромбами; внутрибронхиальные, внутрибронхиолярные и интраальвеолярные кровоизлияния, являющиеся субстратом для кровохарканья, а также периваскулярные кровоизлияния. Поражение сосудистого русла легких — важный фактор патогенеза гипоксии и ОРДС. Выраженный альвеолярно-геморрагический синдром характерен для большинства наблюдений, вплоть до формирования, фактически, геморрагических инфарктов (хотя и истинные геморрагические инфаркты не редки). Тромбы сосудов легких важно отличать от тромбозов, так как тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) также характерна для COVID-19. Тромбоз легочных артерий иногда прогрессирует до правых отделов сердца, описан тромбоз артерий разных органов с развитием их инфарктов (миокарда, головного мозга, кишечника, почек, селезенки), описана также гангрена конечностей. Это отличает изменения в легких при COVID-19 от ранее наблюдавшихся при гриппе А/Н1N1 и других коронавирусных инфекциях. Несмотря на выраженный альвеолярно-геморрагический синдром, значительных отложений гемосидерина в их исходе не наблюдается. Опи-

санные поражения легких и других органов являются причиной смерти без присоединения бактериальной или микотической суперинфекции. Ее частота не превышает 30–35%, в основном у больных при длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

В части наблюдений выявлены изменения и в других органах, которые можно предположительно связать с генерализацией коронавирусной инфекции или иммунными нарушениями: кишечнике (катаральный и геморрагический гастроэнтероколит, ишемические поражения), головном мозге и мягкой мозговой оболочке (энцефалит, менингит, гипоксические и ишемические поражения), сердце (миокардит, острый коронарный синдром), поджелудочной железе, почках, селезенке, яичках. Весьма вероятны и прямые вирусные поражения плаценты, в единичных наблюдениях показана возможность внутриутробного инфицирования, клиническое значение которого требует дальнейшего изучения. Отмечены тяжелые поражения микроциркуляторного русла, аналогичные развивающимся в легких в виде распространенной тромботической микроангиопатии, — тромбозами крупных артерий и вен. Описаны типичные для COVID-19 кожные проявления — от геморрагического синдрома до высыпаний различного вида, патогенез которых не ясен. Есть данные, что SARS-CoV-2 способен активировать предшествующие хронические инфекционные процессы.

На основании исследований аутопсийного материала с учетом клинической картины заболевания и особенностей танатогенеза можно выделить, как минимум, следующие клинические и морфологические маски COVID-19, но с обязательным поражением легких: сердечную, мозговую, кишечную, почечную, печеночную, диабетическую, тромбоэмболическую (при тромбоэмболии легочной артерии), септическую (при отсутствии бактериального или микотического сепсиса), кожную.

Таким образом, как и при других коронавирусных инфекциях, а также гриппе А/Н1N1, в большинстве наблюдений основным морфологическим субстратом COVID-19 является диффузное альвеолярное повреждение, но, в отличие от них, с одновременным тяжелым поражением сосудистого русла и у ряда больных различных органов и систем. Термин «вирусная (интерстициальная) пневмония», широко используемый в клинике, по сути своей отражает именно развитие диффузного альвеолярного повреждения. В свою очередь, тяжелое диффузное альвеолярное повреждение является синонимом клинического понятия «острый респираторный дистресс-синдром» (ОРДС).

Многие аспекты патогенеза и патоморфологии коронавирусной инфекции нуждаются в дальнейшем комплексном изучении с использованием современных методов.

COVID-19 и беременность

Имеются противоречивые данные относительно большей подверженности беременных женщин коронавирусной инфекции из-за изменений в организме (прежде всего, в органах дыхательной и иммунной системы). Ранее считалось, что беременные не подвержены заражению инфекцией сильнее, чем население в целом. Ряд публикаций из Китая, Италии и США свидетельствовали о том, что беременные женщины имеют равноценное с общей популяцией взрослых людей течение COVID-19. В настоящее время показано, что заболеваемость у беременных COVID-19 выше, чем в популяции.

Установлено, что из-за своих уникальных иммунных характеристик и восприимчивости к респираторным патогенам беременные, инфицированные

SARS-CoV-2, должны рассматриваться как группа высокого риска тяжелой заболеваемости и смертности. Многочисленные исследования свидетельствуют о неблагоприятных исходах беременности у пациенток с COVID-19. По данным министерства здравоохранения Швеции риск госпитализации в отделения интенсивной терапии у беременных женщин и родильниц с лабораторно подтвержденным SARS-CoV-2 в Швеции выше по сравнению с небеременными женщинами аналогичного возраста.

В целом, у беременных клинические характеристики COVID-19 схожи с общей популяцией, часто наблюдается бессимптомное течение. Систематический обзор К. Diriba (2020), включивший 39 исследований и 1316 беременных, показал, что наиболее частыми клиническими признаками у беременных с COVID-19 были лихорадка, кашель и миалгия с распространенностью от 30 до 97%, в то время как лимфоцитопения и С-реактивный белок были наиболее частыми отклонениями от нормы при лабораторных исследованиях (55–100%).

Крупномасштабное исследование М. Jafari (2021), включавшее 128 176 небеременных пациенток (228 исследований) и 10 000 беременных (121 исследование) с подтвержденным диагнозом COVID-19, средним возрастом беременных 33 года и средним гестационным сроком 36 недель, продемонстрировало, что для беременных женщин характерны те же проявления COVID-19, что и у небеременных взрослых пациентов. Лихорадка (беременные — 75,5%; небеременные — 74%) и кашель (беременные — 48,5%; небеременные — 53,5%) являются наиболее частыми симптомами в обеих группах, за которыми следуют миалгия (26,5%) и озноб (25%), дисгевзия (27%) и утомляемость (26,5%). Из лабораторных данных для беременных характерна большая частота лейкоцитоза (27% против 14%) и тромбоцитопении (18% против 12,5%), но меньшая частота повышения С-реактивного бел-

ка (52% против 81%) по сравнению с небеременными пациентами. Частота лейкопении и лимфопении сходная в обеих группах. Пневмония является наиболее часто диагностируемым клиническим симптомом инфекции COVID-19 у беременных с распространенностью от 71 до 89%. Признаки двусторонней пневмонии (57,9%) и симптом «матового стекла» (65,8%) являются наиболее частыми изменениями при компьютерной томографии (КТ). По данным мета-анализа М. Jafari (2021), наиболее частый симптом при КТ у беременных — симптом «матового стекла» (57%), а у небеременных пациенток — уплотнение (76%).

У беременных с COVID-19 возможно внезапное развитие критического состояния на фоне стабильного течения заболевания. Систематический обзор 2021 г., включивший 10 000 беременных и 128 176 небеременных женщин, сообщил о повышенной смертности беременных относительно небеременных пациентов (11,3% (9,6–13,3) против 6,4% (4,4–8,5)).

Группу наиболее высокого риска развития тяжелых форм COVID-19 составляют беременные, имеющие соматические заболевания: хронические заболевания легких, в том числе бронхиальную астму средней и тяжелой степени тяжести, заболевания сердечно-сосудистой системы, артериальную гипертензию, сахарный диабет, онкологические заболевания, ожирение (ИМТ > 30 кг/м²); хроническую болезнь почек, заболевания печени.

Документированные неонатальные случаи инфицирования COVID-19 до настоящего времени были приписаны тесному контакту с больной матерью или другими лицами, обеспечивающими уход. Центр по контролю и профилактике заболеваний США (CDC, 2020) также отмечает, что передача SARS-CoV-2 от матери плоду во время беременности маловероятна, но после рождения ребенок может быть подвержен инфицированию вследствие контакта с COVID-положительным человеком. Однако систематический обзор, включивший 100000 беременных, показал возможность вертикальной трансмиссии у 5,3% и частоту рождения COVID-19 позитивных новорожденных в 8% наблюдений. Частота выделения SARS-CoV-2 из плаценты зарегистрирована в 12% случаев, из пуповины — в 6%, из амниотической жидкости — в 5,6%, из грудного молока — в 5,0%, из вагинального секрета — в 4,6% наблюдений.

Частота преждевременных родов у пациенток с COVID-19 составляет 14,3–25,0%, преэклампсии — 5,9%, выкидышей — 14,5%, преждевременного разрыва плодных оболочек — 9,2% и задержки роста плода — 2,8–25,0%.

Наиболее частым послеродовым осложнением у пациенток с COVID-19 являются послеродовые кровотечения (54,5%). Операцией кесарева сечения родоразрешается более половины беременных (48–100%). Сравнение исходов беременности показывает, что у беременных с COVID-19 значительно выше частота кесарева сечения, рождения детей с низкой массой тела и преждевременных родов, чем без COVID-19. Госпитализируется в отделение реанимации и интенсивной терапии 3,6–31,3% беременных, потребность в инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) составляет около 4,0%, погибает 0,14–2,7% пациенток.

Среди перинатальных исходов наиболее часто регистрируются дистресс-синдром плода (26,5–30,0%), низкая масса тела при рождении (25,0%), асфиксия новорожденных (1,4%). Госпитализация новорожденных в отделение интенсивной терапии требуется в 43% случаев, а перинатальная летальность составляет 0,35–2,2%.

Классификация COVID-19 по степени тяжести у беременных.

Легкое течение:

- Температура тела ниже 38 °С, кашель, слабость, боль в горле.
- Отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения.

Среднетяжелое течение:

- Лихорадка ≥ 38 °С.
- Частота дыхания (ЧДД) ≥ 22 в мин.
- Одышка при физических нагрузках.
- Пневмония (подтвержденная с помощью КТ легких).
- Сатурация кислорода (SpO₂) < 95%.
- С-реактивный белок (СРБ) сыворотки крови > 10 мг/л.

Тяжелое течение:

- ЧДД > 30 в мин.
- pO₂ ≤ 93 %.
- PO₂/FiO₂ < 300 мм рт.ст.
- Изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения.
- Снижение уровня сознания, агитация.
- Нестабильная гемодинамика (систолическое АД < 90 мм рт.ст. или диастолическое АД < 60 мм рт.ст., диурез < 20 мл/ч).
- Лактат артериальной крови > 2 ммоль/л.
- qSOFA > 2 балла.

Крайне тяжелое течение:

- Острая дыхательная недостаточность (ОДН) с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляция легких).
- Септический шок.
- Полиорганная недостаточность.
- Стойкая фебрильная лихорадка.
- Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС).
- Изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения критической степени или картина ОРДС.

Диагностика COVID-19 у беременных**Лабораторная диагностика:**

1. Общий (клинический) анализ крови с определением уровня эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы. Особое значение имеет лимфопения.

2. Биохимический анализ крови (креатинин, печеночные ферменты, альбумин, лактат, лактатдегидрогеназа, ферритин, СРБ, прокальцитонин). Биохимический анализ крови не дает какой-либо специфической информации, но обнаруживаемые отклонения могут указывать на наличие органной дисфункции, декомпенсацию сопутствующих заболеваний и развитие осложнений, имеют определенное прогностическое значение, оказывают влияние на выбор лекарственных средств и/или режим их дозирования. Уровень СРБ коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при пневмонии и является основанием для начала противовоспалительной терапии. Прокальцитонин при коронавирусной инфекции с поражением респираторных отделов легких находится в пределах референсных значений. Повышение прокальцитонина свидетельствует о присоединении бактериальной инфекции и коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при бактериальных осложнениях. В диагностике и прогнозе течения сепсиса имеет значение уровень прокальцитонина: <0,5 мкг/л — низкий риск бактериальной коинфекции и неблагоприятного исхода; >0,5 мкг/л — пациенты с высоким риском, вероятно бактериальная коинфекция. Анализ на прокальцитонин является дополнительной информацией для ранней оценки риска и исключения бактериальной коинфекции у пациентов с COVID-19.

3. Гемостазиограмма.

У беременных и рожениц с COVID-19 рекомендуется контроль лабораторных показателей: международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриногена, тромбоцитов, гемоглобина, учитывая высокий риск развития коагулопатических нарушений и гиперфибринолиза. Кратность обследования зависит от степени тяжести заболевания и применения антикоагулянтов.

При снижении уровня тромбоцитов <100×10⁹/л или фибриногена <2 г/л, увеличении АЧТВ или МНО, увеличении тромбоцитов >300×10⁹/л или фибриногена >6 г/л у пациенток с подтвержденным COVID-19 во время беременности, родов и послеродового периода рекомендуется провести тромбоэластографию/тромбоэластометрию.

Повышение уровня D-димера в динамике ассоциировано с тяжестью течения COVID-19 и высокой смертностью. Кратность определения D-димера, протромбинового времени, фибриногена и количества тромбоцитов зависит от тяжести течения COVID-19, важна динамика, как в сторону повышения, так и понижения показателей.

При снижении числа тромбоцитов, увеличении МНО (протромбинового времени), повышении уровня D-димера следует подумать о наличии сепсис-индуцированной коагулопатии, как начальной стадии ДВС-синдрома.

4. Этиологическая диагностика:**Прямые методы этиологической диагностики:**

- Выявление РНК SARS-CoV-2 с применением МАНК.
- Выявление антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографических методов.

Обязательное лабораторное исследование на наличие РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) вне зависимости от клинических проявлений. Основным видом биоматериала для лабораторного исследования на РНК SARS-CoV-2 является материал, полученный при заборе мазка из носоглотки (из двух носовых ходов) и ротоглотки.

Непрямые методы этиологической диагностики: выявление иммуноглобулинов классов А, М, G (IgA, IgM и IgG) к SARS-CoV-2 (в том числе к рецептор-связывающему домену поверхностного гликопротеина S).

Выявление антител к SARS-CoV-2 имеет вспомогательное значение для диагностики текущей инфекции и основное для оценки иммунного ответа на текущую или перенесенную инфекцию. Выявление антител к SARS-CoV-2 проводится с использованием иммунохимических методов. Решение о тестировании на антитела к SARS-

CoV-2 принимается лечащим врачом индивидуально, исходя из клинической целесообразности. Антитела класса А (IgA) начинают формироваться и доступны для детекции примерно со 2 дня от начала заболевания, достигают пика через 2 недели и сохраняются длительное время. Антитела класса М (IgM) начинают выявляться примерно на 7-е сутки от начала заражения, достигают пика через неделю и могут сохраняться в течение 2 месяцев и более. Примерно с 3-й недели или ранее определяются антитела класса G (IgG) к SARS-CoV-2. Особенностью гуморального ответа на инфекцию является небольшой временной промежуток между появлением антител IgM и IgG, а иногда и одновременное их формирование (рис. 53).

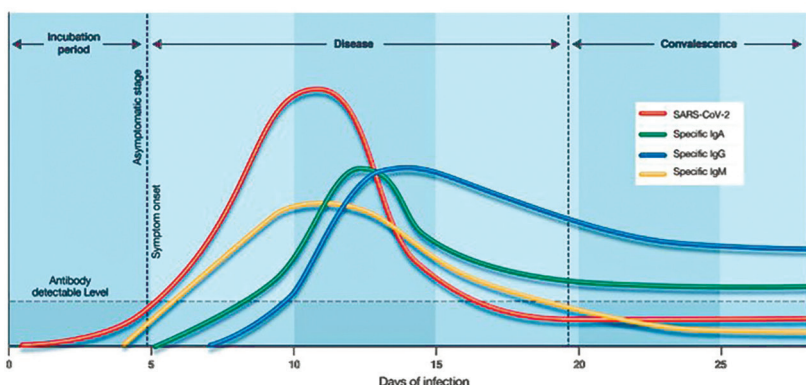


Рис. 53. Динамика антительного ответа при коронавирусной болезни — COVID-19

Показаны относительные уровни иммуноглобулинов хозяина (IgM, IgG, IgA) и вирусной нагрузки SARS-CoV-2 на разных стадиях COVID-19. Антитело-специфическая сероконверсия происходит, когда антитело достигает определяемого уровня в крови.

Интерпретация результатов лабораторных исследований при COVID-19 на различных стадиях инфекционного процесса представлена в табл. 21.

Таблица 21

Сочетания положительных лабораторных тестов на различных стадиях COVID-19

Лабораторные показатели				Интерпретация результатов
ПЦР	IgM	IgA	IgG	
–	–	–	–	Отсутствие текущей и ранее перенесенной инфекции COVID-19
+	–	–	–	Период «серонегативного окна»
+	+	–	–	Острая фаза инфекции. Начало развития иммунного ответа. Результат может предшествовать появлению симптомов COVID-19
+	+	+	–	Острая фаза инфекции. Продолжение развития иммунного ответа
+	+	+	+	Острая фаза инфекции. Выраженный иммунный ответ на инфекцию COVID-19
–	–	+	+	Поздняя фаза заболевания (не исключается повторная активация), Выраженный иммунный ответ
–	–	–	+	Наличие инфекции COVID-19 в прошлом или период выздоровления; либо вакцинация от COVID-19. Сформирован иммунитет к SARS-CoV-2

5. Микробиологическое исследование мокроты (при ее наличии).

Пульсоксиметрия

Пульсоксиметрия является простым и надежным скрининговым методом, позволяющим выявлять пациентов с гипоксемией, нуждающихся в респираторной поддержке и оценивать ее эффективность. Пациентам с признаками ОДН ($SpO_2 < 90\%$) рекомендуется исследование газов артериальной крови с определением PaO_2 , $PaCO_2$, pH, бикарбонатов, лактата. Всех пациентов с COVID-19 или подозрением на эту инфекцию рекомендуется оценивать по шкале NEWS 2 (National Early Warning Score).

Лучевая диагностика

1. УЗИ легких. УЗИ легких является достаточно точным методом визуализации для выявления поражения легких и плевры. Во время беременности существует необходимость в быстрой оценке состояния легких у пациенток с подозрением на наличие COVID-19. УЗИ легких в качестве диагностического инструмента имеет чувствительность выше 90% и специфичность выше 95%, в том числе у беременных. Следует учитывать, что УЗИ не является стандартной процедурой в диагностике пневмоний, оно не включено в клинические рекомендации

и стандарты оказания медицинской помощи по диагностике и лечению внебольничной пневмонии. В связи с этим результативность исследований в значительной степени зависит от имеющегося опыта и квалификации врача, проводящего исследование. Выполнение УЗИ легких у беременных рекомендуется для экстренной предварительной оценки наличия/отсутствия и степени выраженности повреждения легочной ткани.

2. Компьютерная томография органов грудной клетки. КТ является основным методом лучевой диагностики для выявления вирусных пневмоний (в том числе COVID-19). Беременным и детям обязательно наличие строгих клинических показаний для проведения лучевых исследований и максимально возможное снижение лучевой нагрузки (принцип ALARA) при проведении данных исследований. КТ беременным следует проводить при тяжелых формах заболевания, в других случаях решение о проведении КТ принимается врачебной комиссией.

3. Рентгенография органов грудной клетки. Рентгенография органов грудной клетки не выявляет ранних признаков заболевания, использование рентгенографии может быть рекомендовано только пациенткам, которым невозможно выполнить КТ (тяжесть состояния, невозможность транспортировки в отделение КТ, отсутствие оборудования).

4. ЭхоКГ. Учитывая высокую частоту поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19, всем беременным, роженицам и родильницам с дыхательной недостаточностью рекомендуется проводить ЭхоКГ 1 раз в 3–5 дней. При наличии признаков легочной гипертензии, регургитации через трикуспидальный клапан, расширении размеров правых отделов сердца, снижении фракции выброса менее 50%, появлении выпота в полости перикарда рекомендовано проведение повторных ЭхоКГ исследований с интервалом не более 1 дня до нормализации указанных параметров. У беременных, рожениц и родильниц нередко наблюдается развитие перипартальной кардиомиопатии.

Особенности ультразвукового исследования в период пандемии.

Показания к проведению УЗИ у беременных в условиях пандемии COVID-19:

1. Плановое УЗИ: проведение 1-го и 2-го скринингов. Перенести все плановые визиты, если возможно.
2. Экстренное УЗИ (кровотечение, угроза самопроизвольного выкидыша и другие экстренные ситуации).
3. Патология плода, требующая динамического наблюдения (фето-фетальный синдром, неиммунная водянка плода, пороки развития плода, синдром задержки роста плода и т.д.).

Инвазивная пренатальная диагностика в условиях пандемии COVID-19: рекомендуется перенос инвазивной диагностики минимально на 14 дней у беременных с COVID-19 с предпочтительным проведением амниоцентеза, нежели аспирации ворсин хориона.

Материал для забора у женщины при беременности и в послеродовом периоде.

При подозрении на наличие новой коронавирусной инфекции COVID-19 выполняется назофарингеальный мазок для исследования методом ПЦР в режиме реального времени.

– В случае получения отрицательного результата пациент ведется, как пациент с острой респираторной вирусной инфекцией.

– В случае получения положительного результата повторное исследование на наличие SARS-CoV-2 выполнить на 11-е сутки, далее — каждые 3 дня.

Особенности лечения COVID-19 при беременности

1. Этиотропное лечение у беременных, рожениц и родильниц с COVID-19

Этиотропное лечение COVID-19 женщин в период беременности и кормления грудью в настоящее время не разработано. Рекомбинантный интерферон альфа-2b, противомаларийные препараты противопоказаны к применению во время беременности. Применение рекомбинантного интерферона альфа-2b при беременности проводится по решению врачебной комиссии, и только в случае, когда предполагаемая польза терапии для матери превосходит потенциальный риск для плода. Исключением является препарат Гриппферон®, который разрешен во время беременности и в послеродовом периоде. Однако в качестве этиотропной терапии возможно назначение противовирусных препаратов с учетом их эффективности против SARS-CoV-2 по жизненным показаниям. В остальных случаях следует учитывать их безопасность при беременности и в период грудного вскармливания.

В послеродовом периоде противовирусная терапия проводится по общим правилам. Наиболее оптимальным препаратом для ее проведения является **фавипиравир**. В условиях стационара медицинской организации в послеродовом периоде возможно использование препарата **ремдесивир**.

Его следует использовать для лечения пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 (в ряде случаев возможно назначить при среднетяжелом течении по решению врачебной комиссии), SpO₂ которых составляет 94% и менее (требуется дополнительная подача кислорода, ИВЛ, экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО)). Общий курс лечения составляет не более 10 дней. На время лечения данными препаратами следует исключить грудное вскармливание.

Согласно современным представлениям о патогенезе COVID-19 применение препаратов, рекомендуемых для этиотропной терапии, целесообразно начинать в ранние сроки, не позднее 7–8-го дня от начала болезни (появления первых симптомов).

Противовирусные препараты беременным с тяжелым или прогрессирующим течением заболевания необходимо назначать и в более поздние сроки от начала заболевания по решению врачебной комиссии с учетом соотношения пользы и риска.

Лопинавир + ритонавир и хлорохин / гидроксихлорохин рассматривались в качестве возможного варианта лечения COVID-19, в том числе у беременных. На сегодняшний день не рекомендовано использование лопинавира + ритонавира и хлорохина / гидроксихлорохина во время беременности, так как новые опубликованные исследования ставят под сомнение явные терапевтические преимущества использования данных препаратов при COVID-19 и подтверждают, что потенциальный риск для плода превышает ожидаемый терапевтический эффект для матери.

2. Патогенетическое лечение беременных, рожениц и родильниц с COVID-19

Регидратация. Суточная потребность в жидкости должна рассчитываться с учетом лихорадки, одышки, потерь жидкости при диарее, рвоте (в случае наличия у пациента таких симптомов). В среднем количество жидкости (2,5–3,5 литра в сутки и более, если нет противопоказаний по соматической патологии). При выраженной интоксикации, а также при дискомфорте в животе, тошноте и/или рвоте показаны энтеросорбенты (диоксид кремния коллоидный, полиметилсилоксанаполигидрат и др.). У пациентов в тяжелом состоянии (ОРИТ) при наличии показаний проводится инфузионная терапия.

Ингибиторы рецепторов ИЛ-6

Тоцилизумаб является препаратом группы антагонистов рецептора ИЛ-6, который обладает противовоспалительным действием и препятствует развитию воспалительного ответа у пациентов с COVID-19. Исследования показали, что тоцилизумаб безопасен и эффективен в снижении смертности среди пациентов с критическим состоянием по решению врачебной комиссии. При уровне ИЛ-6 >40 пк/мл рекомендуется назначение антагонистов рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаба, сарилумаба, левилимаба), блокаторов ИЛ-1 (канакинумаба, анакинры) или блокатора ИЛ-6 (олокизумаба) внутривенно.

При неэффективности монотерапии антагонистами рецептора ИЛ-6 (тоцилизумабом, сарилумабом, левилимабом) или блокатором ИЛ-6 (олокизумабом) возможно применение комбинированной терапии, путем назначения антагониста рецептора ИЛ-6 и при неэффективности терапии через 12–24 часа, дополнительное применение блокатора ИЛ-6 (олокизумаба) в рекомендуемых дозах.

Антагонисты рецептора ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб), блокаторы ИЛ-6 (олокизумаб) и ИЛ-1 (канакинумаб, анакинра) назначаются в сочетании с ГКС.

В случае отсутствия лекарственного препарата тоцилизумаб может быть использован препарат сарилумаб или двойная дозировка лекарственного препарата олокизумаб или левилимаб.

Антагонисты ИЛ-6 и ИЛ-1 противопоказаны и/или нежелательны в период беременности и грудного вскармливания, поэтому их назначение возможно только по жизненным показаниям при оценке потенциальной пользы и риска для матери и плода по решению врачебной комиссии с фиксацией в истории болезни.

Глюкокортикостероиды

Промежуточные результаты исследования RECOVERY показали значительное снижение смертности спустя 28 дней у больных COVID-19, нуждающихся в кислородной поддержке, которые получали терапию ГКС. Терапия ГКС должна быть назначена беременным, нуждающимся в кислородной поддержке или ИВЛ, в течение 10 дней. Применение ГКС должно быть в сочетании с антикоагулянтной терапией низкомолекулярными гепаринами (НМГ). Дексаметазон значительно проникает через плацентарный барьер по сравнению с другими ГКС, поэтому его длительное применение может привести к неблагоприятному воздействию на плод. Напротив, другие ГКС такие, как метилпреднизолон и гидрокортизон, имеют меньшее стероидное влияние на плод, поэтому могут быть назначены в качестве альтернативного лечения для матери. Возможно использование дексаметазона в дозировке 6 мг в сутки в течение 10 дней в послеродовом периоде.

Тромбопрофилактика

Пациенты с тяжелым течением COVID-19 имеют высокий риск развития тромбозов и венозной тромбоэмболии, поэтому все они должны получать фармакологическую тромбопрофилактику (**низкомолекулярные гепарины** — НМГ) с учетом противопоказаний. Достаточная гидратация (адекватный питьевой режим) и двигательная активность играют ключевую роль в тромбопрофилактике у беременных с COVID-19 как при домашней самоизоляции, так и при госпитализации. Поскольку гипоксия играет решающую роль в сохранении нарушений гемостаза, необходимо поддерживать сатурацию на уровне 95% и выше.

Назначение НМГ требуется всем беременным, потребовавшим госпитализации (среднетяжелые и тяжелые формы), а также при легких формах заболевания в случае самоизоляции при наличии факторов риска (ожирение, возраст, артериальная гипертензия и т.д.) или сопутствующих заболеваний, требующих тромбопрофилактики.

Иммуноглобулины

Рандомизированных клинических исследований по изучению эффективности использования внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) при лечении COVID-19 у беременных, рожениц, родильниц не проводилось.

У пациенток во время беременности, родов и послеродового периода возможно использование иммуноглобулинов человеческих для внутривенного введения в дозе 0,5 г/кг/стуки внутривенно медленно инфузوماتом со скоростью 50 мл/час в течение 3 суток. Препарат назначается врачебной комиссией.

КОВИД-глобулин

Препарат КОВИД-глобулин представляет собой высокоочищенный препарат иммуноглобулина G, обладающий активностью антител к SARS-CoV-2. Регистрационное удостоверение на КОВИД-глобулин действует до 01.01.2022 и препарат зарегистрирован по процедуре регистрации препаратов, предназначенных для применения в условиях угрозы возникновения и ликвидации чрезвычайных ситуаций.

Противопоказан к применению во время беременности, поскольку безопасность его применения у беременных не изучалась в контролируемых клинических исследованиях, поэтому его назначение этой категории пациентов попадает под категорию off-label и возможно только по жизненным показаниям (решением врачебной комиссии).

Респираторная поддержка. Основным компонентом комплексной терапии при снижении $SpO_2 < 95\%$ является адекватная респираторная поддержка. Показатели сатурации кислорода должны определяться у всех беременных с клиникой острого респираторного заболевания и/или с пневмонией. Рекомендовано применение препаратов экзогенного сурфактанта (Сурфактант-БЛ) при лечении ОРДС, ассоциированным с COVID-19.

Моноклональные антитела.

Сотровимаб — рекомбинантное человеческое моноклональное антитело IgG1-каппа, таргетировано на шип белок SARS-CoV-2. 26 мая 2021 года сотровимаб был разрешен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Министерства здравоохранения США (FDA) для использования в чрезвычайных ситуациях при лечении лабораторно подтвержденной новой коронавирусной инфекции COVID-19 легкой и средней степени тяжести у взрослых и детей старше 12 лет с массой тела не менее 40 кг, которым не требуется дополнительная кислородная терапия и которые подвержены высокому риску развития тяжелой формы COVID-19 и/или госпитализации. Сотровимаб следует применять во время беременности только в том случае, если потенциальная польза превышает потенциальный риск для матери и плода. Рекомендовано максимально раннее начало терапии у пациенток с легкой/среднетяжелой формой течения заболевания до 7 дней от начала заболевания. Препарат назначается врачебной комиссией. Нет доступных данных о прохождении Сотровимаба в грудное молоко человека или животных, его воздействии на новорожденного или влиянии на выработку молока.

Бамланивимаб разрешен для лечения COVID-19 легкой и средней степени тяжести у взрослых и детей старше 12 лет с положительным тестом на COVID-19, которые имеют высокий риск развития тяжелой формы COVID-19. Бамланивимаб следует вводить как можно скорее после получения положительного результата теста на COVID-19 и в течение 5 дней с момента появления симптомов. Допускается также экстренное использование бамланивимаба, который вводится путем однократной внутривенной инфузии 700 мг препарата. Лечение следует проводить в течение 7 дней с момента появления симптомов однократной инфузией в условиях стационара. Препарат назначается врачебной комиссией.

Комбинация Бамланивимаба 700 мг и Этесевимаба 1400 мг полученный раствор вводится путем однократной внутривенной инфузии. Лечение следует проводить в течение 7 дней с момента появления симптомов однократной инфузией в условиях стационара. Препарат назначается врачебной комиссией.

REGEN-COV (Казиривимаб и Имдевимаб) — разрешен для лечения легкой и средней степени тяжести инфекции COVID-19 у взрослых и детей старше 12 лет с положительным тестом на COVID-19, которые имеют высокий риск развития тяжелой формы COVID-19. Рекомендуется рассмотреть назначение препарата для лечения беременных и кормящих женщин при наличии показаний для госпитализации и отсутствии антител против SARS-CoV-2.

Разрешен для использования в качестве профилактики у контактных лиц или не полностью вакцинированных, и/или у которых не ожидается адекватного иммунного ответа при завершении полного курса вакцинации против SARS-CoV-2 (например, пациенты с иммунодефицитными состояниями, в том числе принимающие иммуносупрессивные препараты).

Данных о применении Сотровимаб и Бамланивимаба, Казиривимаба и Имдесивимаба при беременности недостаточно. Их следует использовать во время беременности, только если потенциальная польза превышает потенциальный риск для матери и плода.

Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО)

Показанием к вено-венозному ЭКМО является снижение индекса $PaO_2/FiO_2 < 80$ мм рт.ст. и (или) гиперкапния с $pH < 7,2$, несмотря на протективную ИВЛ в прон-позиции в течение 10–12 часов. Обязательным условием

является длительность проведения инвазивной ИВЛ не более 5 суток. Эффективность ЭКМО крайне сомнительна при септическом шоке.

Опыта проведения процедуры вено-венозного ЭКМО во время беременности в доступной медицинской литературе нет, поэтому при возникновении показаний к проведению процедуры ЭКМО, требуется рассмотреть вопрос о необходимости родоразрешения.

3. Симптоматическое лечение.

Симптоматическое лечение включает:

- купирование лихорадки — жаропонижающие препараты — парацетамол (при температуре выше 38,0 °С);
- комплексную терапию ринита и/или ринофарингита (увлажняющие/элиминационные препараты, назальные деконгестанты);
- комплексную терапию бронхита (мукоактивные, бронхолитические и прочие средства).

4. Антибактериальная терапия

Применяется при осложненных формах инфекции у беременных, рожениц и родильниц с COVID-19.

Показания к назначению антибактериальных препаратов:

– При подтвержденной COVID-19 инфекции (ПЦР, КТ, клиническая картина) не требуется назначения эмпирических антибиотиков.

– Эмпирические антибиотики должны быть применены лишь в случае, если есть подозрение на бактериальную инфекцию с характерными симптомами (нейтрофильный сдвиг, долевое уплотнение на КТ или рентгене и т.д.). Однако отсутствие этих признаков не исключает бактериальную инфекцию.

Для стартовой терапии пациентов средней степени тяжести с признаками вторичной бактериальной пневмонии показана однокомпонентная схема лечения, включающая ингибитор защищенные аминопенициллины или цефалоспорины III поколения для беременных женщин. Беременным пациенткам терапию ингибитор защищенными аминопенициллинами и цефалоспорины целесообразно сочетать с макролидами (азитромицин, джозамицин), учитывая возможность вторичной пневмонии, связанной с внутриклеточными патогенами (микоплазмы, хламидии).

У пациенток в тяжелом состоянии (ОРИТ) рекомендована комбинированная терапия: ингибитор защищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавулановая кислота, амоксициллин/сульбактам), цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефотаксим) или цефалоспорины V поколения (цефтаролина фосамил) внутривенно в комбинации с азитромицином или кларитромицином. Альтернативой после родоразрешения является применение цефалоспоринов III поколения (цефтриаксон, цефотаксим) внутривенно в комбинации с респираторным фторхинолоном (левофлоксацин, моксифлоксацин) внутривенно.

К антибактериальным лекарственным средствам, противопоказанным при беременности, относятся тетрациклины, фторхинолоны, сульфаниламиды.

Акушерская тактика при COVID-19

Акушерская тактика определяется несколькими аспектами: тяжестью состояния пациентки, состоянием плода, сроком гестации. COVID-19, перенесенный до 12 недель беременности, в связи с недоказанным отрицательным влиянием на плод, не является медицинским показанием для прерывания беременности. При тяжелом и крайне тяжелом течении заболевания вопрос о пролонгировании беременности решается консилиумом врачей. При заболевании и невозможности проведения скрининга I триместра оценка риска хромосомных анеуплоидий у плода проводится на основании скрининга II триместра. При заболевании COVID-19 рекомендуется отложить проведение инвазивной диагностики минимально на 14 дней.

Наличие COVID-19 не является показанием для родоразрешения за исключением случаев, требующих улучшения уровня оксигенации крови беременной. Родоразрешение в разгар заболевания сопряжено с увеличением показателя материнской летальности и большим числом осложнений: утяжеление основного заболевания и вызванных им осложнений, развитие и прогрессирование дыхательной недостаточности, возникновение акушерских кровотечений, интранатальная гибель плода, послеродовые гнойно-септические осложнения. Однако при невозможности устранения гипоксии на фоне ИВЛ или при прогрессировании дыхательной недостаточности, развитии альвеолярного отека легких, а также при рефрактерном септическом шоке по жизненным показаниям в интересах матери и плода показано экстренное абдоминальное родоразрешение (кесарево сечение) с проведением всех необходимых мероприятий по профилактике коагулопатического и гипотонического акушерского кровотечения.

В сроке беременности до 20 недель экстренное кесарево сечение можно не проводить, так как беременная матка в этом сроке не влияет на сердечный выброс. В сроке беременности 20–23 недели экстренное кесарево сечение проводится для сохранения жизни матери, но не плода, а в сроке более 24 недель — для спасения жизни матери и плода.

Клинико-эпидемиологическая характеристика COVID-19 у новорожденных

Несмотря на возрастающее количество сообщений об обнаружении антител к SARS-CoV-2 в пуповинной крови, а также антигенов и РНК вируса в тканях плаценты и биологических средах новорожденных в непосредственной близости к родам, убедительные доказательства возможности вертикальной передачи SARS-CoV-2 от матери плоду по-прежнему отсутствуют. Кроме того, нет достоверных данных о выделении данного патогена с грудным молоком. Систематический обзор J. Allotey с соавт. (2020) также показал, что в случаях течения COVID-19 у беременных повышаются риски родоразрешения раньше срока и госпитализации новорожденных в отделение интенсивной терапии.

Таким образом, текущие данные свидетельствуют о том, что инфицирование новорожденного ребенка происходит уже после рождения, что обуславливает необходимость реализации дополнительных противоэпидемиологических мероприятий с целью защиты ребенка.

Несмотря на это, необходимо сохранять высокую настороженность медицинского персонала в отношении возможности антенатального или интранатального заражения плода/ребенка.

В случаях постнатального инфицирования, инкубационный период COVID-19 у новорожденного ребенка обычно составляет 3–7 дней: самый короткий — 1 день, а самый длинный — 14 дней.

Клиническое течение COVID-19 у новорожденных может быть бессимптомным, легким или тяжелым, однако наиболее частыми являются легкие и умеренные проявления заболевания.

Клинические проявления заболевания не являются специфичными, особенно у недоношенных детей. Температура тела новорожденного может быть повышенной, пониженной или нормальной. Могут развиваться симптомы неонатальной дезадаптации: вялое сосание, срыгивание, тахипноэ, затрудненное дыхание, участие в дыхании вспомогательной мускулатуры, апноэ, кашель, тахикардия, вздутие живота и диарея.

Лабораторная диагностика COVID-19 у новорожденных детей основана на детекции РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в режиме реального времени. Чувствительность и специфичность других методов диагностики данного заболевания у новорожденных детей находится в стадии изучения. С целью подтверждения диагноза в ПЦР лабораторию могут быть направлены следующие биологические образцы: соскоб эпителия из ротоглотки, аспират из верхних и нижних дыхательных. Наиболее доступным и информативным с практической точки зрения является определение РНК SARS-CoV-2 в соскобе эпителия из ротоглотки. Целесообразность исследования других биологических образцов ребенка на наличие SARS-CoV-2 определяется клиническими показаниями.

Даже при условии исходно нормального клинического статуса, подозрение на инфицирование SARS-CoV-2 новорожденного может быть обосновано в следующих случаях:

- рождение ребенка у женщины с подтвержденной инфекцией COVID-19, течение которой не завершилось за 14 дней до родов;
- рождение ребенка у женщины с подозрением, но неустановленным COVID-19 статусом до получения отрицательного результата теста на SARS-CoV-2;
- в случаях контакта ребенка (в любом возрасте) с инфицированными (потенциально инфицированными) SARS-CoV-2 людьми, включая членов семьи, опекунов, медицинский персонал и посетителей.

Все новорожденные с клинико-анамнестическим подозрением на инфицирование SARS-CoV-2 должны находиться под динамическим наблюдением медицинских работников, независимо от наличия и степени выраженности клинических симптомов.

Инфицирование новорожденного SARS-CoV-2 считается подтвержденным, если хотя бы один биологический образец ребенка, протестированный с помощью ПЦР в режиме реального времени, оказался положительным на присутствие РНК SARS-CoV-2.

Тестирование новорожденных для установления COVID-статуса

Тестированию подлежат:

1. Все дети, рожденные у матерей с подозреваемым/подтвержденным инфицированием SARS-CoV-2, требуют исследования соскоба эпителия из ротоглотки на наличие РНК вируса методом ПЦР.

У интубированных новорожденных для ПЦР-диагностики производится дополнительное взятие аспирата из трахеи и бронхов. Тест с использованием ПЦР в обязательном порядке проводится двукратно: в первые часы после рождения и на третьи сутки жизни. В случае положительного результата тестов кратность дальнейшего обследования определяется исходя из динамики клинического состояния ребенка.

2. Все новорожденные, поступившие из другого медицинского учреждения с подозреваемым/подтвержденным инфицированием SARS-CoV-2.

Соскоб эпителия из ротоглотки для выполнения ПЦР производится всем поступившим новорожденным. У интубированных новорожденных для ПЦР-диагностики производится дополнительный забор аспирата из трахеи и бронхов.

Тесты проводятся двукратно: в первые часы и на третьи сутки после поступления. При отрицательных результатах тестов дальнейшее продолжение изоляции (карантина) новорожденного не требуется.

3. Всем новорожденным без клинических проявлений, не требующим госпитализации по состоянию здоровья, находившимся в контакте с людьми с подозреваемым/подтвержденным инфицированием SARS-CoV-2 необходимо выполнить ПЦР-исследования соскоба эпителия из ротоглотки.

4. При переводе новорожденного в медицинские и социальные учреждения закрытого типа (например, дом ребенка) тестирование для уточнения инфицирования SARS-CoV-2 является необходимым.

Если ребенок относится к группам, контактировавшим с больными COVID-19 или сам был инфицирован SARS-CoV-2, то перед переводом новорожденного в дом ребенка необходимо удостовериться в том, что сроки наложенного на него карантина исчерпаны, и получены отрицательные результаты тестов ребенка на SARS-CoV-2 в сроки и в объемах, соответствующих описанным в данных Методических рекомендациях.

Если новорожденный не имел эпидемиологического анамнеза, связанного с COVID-19 (нет контактов, нет инфицирования, нет заболевания), то перед переводом в учреждение закрытого типа необходимо получить один отрицательный ПЦР-тест на SARS-CoV-2 соскоба эпителия из ротоглотки.

5. Для организации совместного пребывания родителей с новорожденными в отделениях/палатах реанимации и интенсивной терапии, а также отделениях/палатах патологии новорожденных и недоношенных детей, рекомендовано предварительное (за 6–72 ч до предполагаемого допуска в палату с ребенком) обследование родителей на носительство SARS-CoV-2 путем тестирования соскоба эпителия из ротоглотки методом ПЦР.

Диагностика COVID-19 у новорожденного

Клинические проявления не являются специфичными, особенно у недоношенных детей. Температура тела новорожденного может быть повышенной, пониженной, нормальной. Могут развиваться симптомы неонатальной дезадаптации: вялое сосание, срыгивание, тахипноэ, затрудненное дыхание, участие в дыхании вспомогательной мускулатуры, апноэ, кашель, тахикардия, вздутие живота и диарея.

Инфицирование новорожденного SARS-CoV-2 считается подтвержденным, если биологические образцы соскоба эпителия из ротоглотки или дыхательных путей, или фекалий, протестированные с помощью ПЦР в режиме реального времени, являются положительными на присутствие РНК SARS-CoV-2.

При подозрении на течение у новорожденного вирусной пневмонии, диагностическую тест-панель рекомендовано расширить исследованиями на вирусы гриппа, ЦМВ и РС-вирусы.

Клинический анализ крови. Могут быть нормальные результаты или лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения.

Биохимический анализ крови. Может выявляться повышение креатинкиназы, АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, СРБ и ферритина.

Методы визуализации. При наличии дыхательной недостаточности целесообразно выполнение рентгенограммы грудной клетки, желателно выполнить КТ легких при условии такой технической возможности.

Рентгенологическая картина и КТ-признаки у детей и новорожденных разнообразны и не специфичны, могут быть как односторонними, так и двусторонними. Характерным признаком является симптом «матового стекла», преимущественно в периферических и задних отделах легких с распространением на субплевральные области. По сравнению со взрослыми симптом «матового стекла» у детей и новорожденных с COVID-19 характеризуется меньшим распространением, меньшей плотностью, реже вовлекается вся доля легкого. Для мониторинга динамики поражения легких информативно также УЗИ легких.

Лечение новорожденных

В настоящее время нет фармакологических субстанций с доказанной специфической противовирусной активностью при COVID-19.

Все предполагаемые и предлагаемые для терапии у взрослых и более старших детей специфические препараты в неонатальном периоде имеют значительные побочные эффекты и не применяются.

В связи с тем, что риски применения обсуждаемых препаратов выраженно превышают потенциальную их эффективность и преимущества применения у новорожденных, группа разработчиков настоящих рекомендаций не может рекомендовать ни одну из обсуждаемых фармакологических субстанций для специфической терапии COVID-19 у новорожденных.

Нет убедительных данных, подтверждающих эффективность применения препаратов внутривенных иммуноглобулинов, интерферона или терапии глюкокортикостероидами в данной группе новорожденных.

Решение о необходимости применения данных препаратов может приниматься в индивидуальном порядке.

При ведении новорожденных пациентов с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, рекомендуется использовать общие принципы терапии новорожденных с пневмонией, изложенные в соответствующих клинических рекомендациях.

Антибактериальную терапию следует назначать при наличии анамнестических (пренатальных, интранатальных и постнатальных), а также клинических данных о возможном бактериальном инфицировании плода или ребенка в соответствии с показаниями, изложенными в соответствующих клинических рекомендациях. На время дифференциальной диагностики врожденной бактериальной инфекции и врожденного бактериального сепсиса рекомендовано применение комбинации пенициллинов с аминогликозидами.

Обязательным является принятие решения о возможности завершения курса через 48–72 ч при отсутствии повышения уровней маркеров врожденной бактериальной инфекции и положительной динамикой в клиническом статусе ребенка.

При верификации врожденной инфекции бактериальной этиологии через 48–72 ч антибактериальная терапия должна быть пролонгирована с возможной (если имеются показания) коррекцией состава ее препаратов или их доз.

Нет противопоказаний в проведении мероприятий по профилактике вертикальной передачи других вирусных инфекций (ВИЧ, гепатит В) от матери к плоду.

Профилактика новой коронавирусной инфекции COVID-19

1. Неспецифическая профилактика COVID-19

Неспецифическая профилактика представляет собой мероприятия, направленные на предотвращение распространения инфекции, и проводится в отношении источника инфекции (больного человека), механизма передачи возбудителя инфекции, а также потенциально восприимчивого контингента (защита лиц, находящихся и/или находившихся в контакте с больным человеком).

Мероприятия в отношении источника инфекции:

- Ранняя диагностика и активное выявление инфицированных, в том числе с бессимптомными формами.
- Изоляция больных и лиц с подозрением на заболевание.
- Назначение этиотропной терапии.

Мероприятия, направленные на механизм передачи возбудителя инфекции:

- Соблюдение режима самоизоляции.
- Соблюдение правил личной гигиены (мыть руки с мылом, использовать одноразовые салфетки при чихании и кашле, прикасаться к лицу только чистыми салфетками или вымытыми руками).
- Использование одноразовых медицинских масок с их регулярной заменой.
- Использование СИЗ для медработников.
- Проведение дезинфекционных мероприятий.
- Обеззараживание и уничтожение медицинских отходов класса В.
- Транспортировка больных специальным транспортом.

Мероприятия, направленные на восприимчивый контингент:

- Элиминационная терапия, представляющая собой орошение — слизистой оболочки полости носа изотоническим раствором хлорида натрия, обеспечивает снижение числа как вирусных, так бактериальных возбудителей инфекционных заболеваний.
- Использование лекарственных средств для местного применения, обладающих барьерными функциями.
- Своевременное обращение пациента в медицинские организации в случае появления симптомов ОРВИ является одним из ключевых факторов профилактики осложнений и распространения инфекции.

2. Медикаментозная профилактика COVID-19 у беременных

Для медикаментозной профилактики COVID-19 у беременных возможно только интраназальное введение рекомбинантного ИФН- α (капли или спрей).

3. Специфическая профилактика COVID-19

В РФ для специфической профилактики COVID-19 вне беременности применяются следующие вакцины: вакцины «Гам-Ковид-Вак» и «ЭпиВакКорона» разрешены для использования у лиц 18 лет и старше; «АВРОРА-КоВ», «Конвасэл», «Салнавак» у лиц 18–60 лет.

1. Вакцина «Гам-КОВИД-Вак-М» применяется для профилактики COVID-19 у подростков в возрасте от 12 до 17 лет (включительно). Вакцина «Гам-КОВИД-Вак-М» представляет собой рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 26 серотипа, несущий ген S-белка SARS-CoV-2 (с уменьшенным содержанием аденовирусных частиц).

2. «Гам-КОВИД-Вак» состоит из двух компонентов: рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 26 серотипа, несущий ген S-белка SARS-CoV-2 и рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 5 серотипа, несущий ген S-белка SARS-CoV-2. Применяется в форме раствора для внутримышечного введения и в форме назальных капель.

3. «Спутник Лайт» аналогичен первому компоненту «Гам-КОВИД-Вак».

4. Вакцины на основе пептидных антигенов «ЭпиВакКорона» и «АВРОПА-КоВ» химически синтезированные пептидные антигены белка S вируса SARS-CoV-2, конъюгированные с белком-носителем и адсорбированные на алюминий-содержащем адьюванте.

5. Инактивированная вакцина «КовиВак». Очищенная концентрированная суспензия коронавируса SARS-CoV-2 штамм «AYDAR-1», полученного путем репродукции в перевиваемой культуре клеток Vero, инактивированного бета-пропиолактоном.

6. Вакцина субъединичная рекомбинантная «Конвасэл» представляет собой рекомбинантный нуклеокапсидный белок вируса SARS-CoV-2, полученный в *Escherichia coli*, и смесь вспомогательных веществ (сквалан, (D, L)-α-токоферол, Полисорбат 80) в форме эмульсии.

7. Комбинированная векторная вакцина «Салнавак» в форме спрея назального из двух компонентов: рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 26 серотипа, несущий ген S-белка SARS-CoV-2 и рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 5 серотипа, несущий ген S-белка SARS-CoV-2.

Согласно приказа МЗ РФ от 13 января 2022 г. № 8н «Перечень медицинских противопоказаний к проведению профилактических прививок против новой коронавирусной инфекции COVID-19» беременность и период грудного вскармливания отнесены к медицинским противопоказаниям к проведению профилактических прививок против новой коронавирусной инфекции COVID-19 — в случае применения вакцин Гам-КОВИД-Вак-Лио, Комбинированной векторной вакцины для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, Гам-КОВИД-Вак-М, Комбинированной векторной вакцины для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, Спутник Лайт, векторной вакцины для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, ЭпиВакКорона, вакцины на основе пептидных антигенов для профилактики COVID-19, ЭпиВакКорона-Н, вакцины на основе пептидных антигенов для профилактики COVID-19, КовиВак (Вакцины коронавирусной инактивированной цельновирионной концентрированной очищенной).

На рис. 54 представлен алгоритм ведения беременных с подозрением или верифицированным COVID-19.

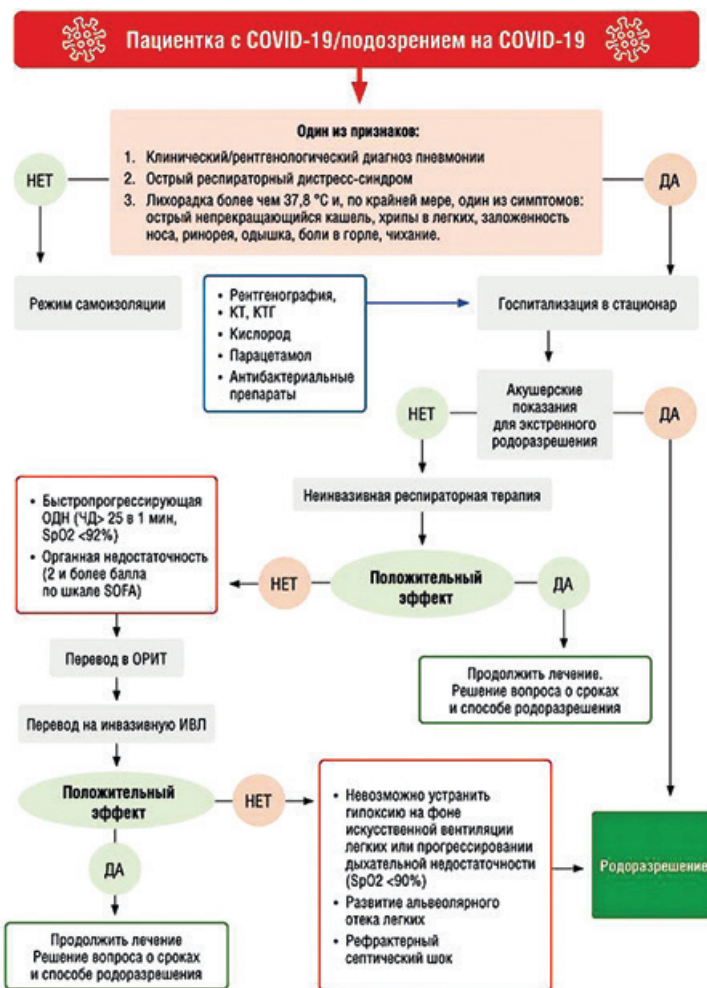


Рис. 54. Алгоритм ведения беременных с подозрением или верифицированным COVID-19

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внутриутробная инфекция является серьезной проблемой здравоохранения, так как поражает жизненно важные органы и нередко являются причиной всего спектра антенатальной патологии: мертворождений, невынашивания беременности, преждевременных родов, хронической гипоксии, задержки внутриутробного развития, врожденных пороков.

Также внутриутробные инфекции являются одной из ведущих причин неонатальной заболеваемости, глубокой инвалидности, обусловленной врожденными пороками развития и хроническими заболеваниями, перинатальной и младенческой смертности.

В связи с вышесказанным приобретает значимость своевременная оценка основных нозологических форм инфекционной патологии еще на этапе прегравидарной подготовки.

Определение на данном этапе клинико-лабораторных показателей внутриутробной инфекции позволит своевременно начать терапию еще до зачатия и сформировать тактику ведения беременности с учетом особенностей инфекционного процесса и вероятности возникновения осложнений у плода и новорожденного.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Укажите все правильные ответы.

1. Для внутриутробной инфекции плода характерно:

- а) наличие инфекционно-воспалительного процесса у матери;
- б) фиброзно-склеротическая деформация органов у плода;
- в) крупная масса тела при рождении;
- г) полицитемический синдром;
- д) конъюгационная желтуха.

2. Для выявления внутриутробных инфекций у новорожденных используют методы:

- а) бактериологический;
- б) вирусологический;
- в) иммуноферментный;
- г) ПЦР;
- д) биохимический.

3. По характеру течения в цитомегаловирусной инфекции выделяют:

- а) волнообразное;
- б) гладкое;
- в) негладкое.

4. Причины репликации цитомегаловируса во время беременности:

- а) снижение функции клеточного звена иммунитета;
- б) нарастание гуморального звена иммунитета;
- в) хроническая внутриутробная гипоксия плода;
- г) гипогликемия у матери.

5. Клиническими проявлениями цитомегаловирусной инфекции при рождении могут быть:

- а) низкая масса тела при рождении;
- б) гепатоспленомегалия;
- в) персистирующая желтуха;
- г) тромбоцитопения, анемия, геморрагическая сыпь;
- д) микроцефалия и хориоретинит;
- е) пузыри на коже.

6. Лабораторными проявлениями цитомегаловирусной инфекции являются:

- а) анемия гипорегенераторная;
- б) тромбоцитопения;
- в) лейкоцитоз или лейкопения;
- г) сдвиг лейкоцитарной формулы влево;
- д) полицитемический синдром (Ht 65%).

7. Лабораторными методами диагностики цитомегаловирусной инфекции являются:

- а) ИФА, ПЦР;
- б) вирусологический;
- в) бактериологический;
- г) общий анализ крови.

8. Биохимические показатели внутриутробных инфекций являются:

- а) повышение уровня трансаминаз;
- б) диспротеинемия;
- в) повышение уровня прямого билирубина, холестерина, С-реактивного белка;
- г) снижение уровня кальция, магния, хлоридов;
- д) снижение креатинина.

9. В классификации цитомегаловирусной инфекции выделяют:

- а) латентную форму;
- б) манифестную форму;
- в) стертую форму.

10. В течении цитомегаловирусной инфекции выделяют:

- а) острое течение;
- б) затяжное течение;
- в) рецидивирующее;
- г) хроническое.

11. В классификации герпетической инфекции выделяют:

- а) врожденный (антенатальный);
- б) диссеминированный;
- в) церебральный;
- г) кожно-слизистая форма;
- д) легочная форма;
- е) паренхиматозная форма.

12. Для локализованной формы герпетической инфекции характерно:

- а) наличие везикулярных элементов на различных участках тела;
- б) отсутствие системной воспалительной реакции;
- в) кератоконъюнктивит, увеит, хориоретинит;
- г) атрофия зрительного нерва;
- д) сердечно-сосудистая недостаточность.

13. Для генерализованной формы герпетической инфекции характерно:

- а) прогрессирующее ухудшение состояния;
- б) нарушение микроциркуляции, ДВС-синдром;
- в) печеночная и надпочечниковая недостаточность;
- г) герпетический менингоэнцефалит;
- д) специфические высыпания на коже и слизистых оболочках;
- е) энтероколит.

14. В диагностике врожденной краснухи используются:

- а) выделение РНК вируса краснухи методом ПЦР;
- б) иммуноферментный анализ;
- в) бактериологический метод;
- г) культуральный метод.

15. Эмбриофетопатия при краснухе включает:

- а) ВПС;
- б) катаракта;
- в) глухота;
- г) наличие пузырей на ладонях и стопах;
- д) герпетические высыпания на коже.

16. Для поздней фетопатии при краснухе характерны:

- а) сахарный диабет;
- б) прогрессирующий панэнцефалит;
- в) гепатоспленомегалия;
- г) нарушение слуха;
- д) анемия, иммунодефицит.

17. Ранняя токсоплазменная фетопатия:

- а) выкидыши;
- б) гидроцефалия;
- в) недоношенность;
- г) менингоэнцефалит;
- д) хориоретинит;
- е) экзантема;
- ж) лимфоденит.

18. Поздняя токсоплазменная фетопатия:

- а) лихорадка;
- б) лимфоденит;
- в) гепатоспленомегалия;
- г) экзантема;
- д) дыхательная недостаточность.

19. Заражение хламидиозом происходит:

- а) внутриутробно — при заглатывании инфицированных околоплодных вод;
- б) при прохождении по инфицированным путям матери;
- в) постнатально;
- г) фекально-орально;

20. Для врожденной хламидийной инфекции характерны:

- а) гнойный конъюнктивит;
- б) пневмония с упорным кашлем;
- в) судороги;
- г) желтуха;
- д) эозинофилия.

21. Для интранатального инфицирования микоплазмами характерны:

- а) поражение слизистых глаз;
- б) поражение половых органов у девочек;
- в) поражение дыхательных путей;
- г) омфалит.

Укажите один правильный ответ.

22. Возбудителем токсоплазмоза является:

- а) *Toxoplasma gondii*;
- б) бактериальная флора;
- в) вирусы;
- г) листерия.

23. Пути заражения токсоплазмозом внутриутробно:

- а) гематогенный;
- б) восходящий;
- в) контактный.

24. Промежуточным хозяином токсоплазмы является:

- а) кошка;
- б) собака;
- в) человек.

25. Возбудителем цитомегаловирусной инфекции является:

- а) цитомегаловирус;
- б) токсоплазма;
- в) листерия;
- г) клебсиелла.

26. На основании клинической картины точный диагноз внутриутробной инфекции с указанием этиологического фактора установить:

- а) можно всегда;
- б) нельзя никогда;
- в) можно лишь в отдельных случаях.

27. Возбудителем листериоза является:

- а) грамположительная палочка *Listeria monocytogenes*;
- б) грамотрицательная микрофлора;
- в) простейшие;
- г) грибы;
- д) вирусы.

28. Листериоз у новорожденных протекает по типу:

- а) гранулематозного сепсиса;
- б) септицемии;
- в) гепатита;
- г) гематологического синдрома.

29. При церебральной форме внутриутробного микоплазмоза санация ликвора происходит:

- а) через 6–8 недель;
- б) через 10–14 дней;
- в) через 3–5 недель.

30. Внутриутробные микоплазменные пневмонии протекают по типу:

- а) интерстициальных пневмоний;
- б) очаговых пневмоний;
- в) крупозных пневмоний.

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

- 1 — а, б;
- 2 — а, б, в, г;
- 3 — а, б;
- 4 — а, б, в;
- 5 — а, б, в, г, д;
- 6 — а, б, в;
- 7 — б, в;
- 8 — а, б, в;
- 9 — а, б;
- 10 — а, б, г;
- 11 — а, б, в, г;
- 12 — а, б, в, г;
- 13 — а, б, в, г, д;
- 14 — а, б;
- 15 — а, б, в;
- 16 — а, б, в, г;
- 17 — а, б, в, г, д;
- 18 — а, б, в, г;
- 19 — а, б, в;
- 20 — а, б;
- 21 — а, б, в;
- 22 — а;
- 23 — а;
- 24 — а;
- 25 — а;
- 26 — в;
- 27 — а;
- 28 — а;
- 29 — в;
- 30 — а.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Ситуационная задача № 1

Мальчик Ю., 1 месяца, находится в стационаре. Из анамнеза известно, что ребенок от матери 24 лет. Беременность первая, протекала с токсикозом в первом триместре, в 24–26 недель гестации отмечалось повышение температуры без катаральных явлений, не лечилась. Роды на 37-й неделе, в головном предлежании. 1-й период — 8 часов, 2-й — 25 минут, безводный промежуток — 9 часов, околоплодные воды светлые. Масса тела при рождении 2700 г, длина тела 48 см, окружность головы — 35 см, грудной клетки — 32 см. Выписан из родильного дома на 7-й день жизни. Дома ребенок был вялым, сосал по 60–70 мл за одно кормление. Прибавка в массе на первый месяц составила 200 г. При посещении поликлиники выявлено увеличение размеров головы, и для обследования ребенок был госпитализирован. При поступлении состояние тяжелое. Кожа бледно-розовая, сухая. Питание понижено, подкожно-жировой слой истончен. Голова гидроцефальной формы. Окружность головы — 40 см, грудной клетки — 34 см, сагиттальный шов открыт на 1 см, венечный — на 0,2 см, большой родничок 4×4 см, выполнен, малый родничок — 0,5×0,5 см. Выражен симптом Грефе, горизонтальный нистагм. Преобладает тонус разгибателей. Печень выступает изпод реберного края на 2,5 см, селезенка — на 1 см. Исследование спинномозговой жидкости: прозрачность — мутная, белок — 1,6 г/л, цитоз — 32 в 3 мкл: нейтрофилы — 5%, лимфоциты — 95%. РСК с токсоплазменным антигеном: у ребенка — 1:64, у матери — 1:192.

Задания к ситуационной задаче:

1. Перечислите имеющиеся синдромы, укажите ведущий синдром.
2. Оцените результаты дополнительных методов исследования.
3. Проведите дифференциальную диагностику.
4. Обоснуйте и сформулируйте клинический диагноз в соответствии с современной классификацией.
5. Какое дополнительное лабораторно-инструментальное исследование необходимо провести данному ребенку?
6. Этиология и патогенез данного заболевания.
7. Какие осложнения могут возникнуть при данном заболевании, исход?
8. Назначьте лечение.

Ситуационная задача № 2

Новорожденный мальчик, родился от четвертой беременности (женщине 23 года), протекавшей на фоне отягощенного акушерского анамнеза (предыдущие 3 беременности закончились прерыванием — медицинскими абортми), хронического инфекционного процесса репродуктивных органов: аднексита, кольпита, положит. реакции ИФА на уреоплазмы; а также ОРЗ, I преждевременных родов в переднем виде затылочного предлежания при сроке 34 нед, на фоне преждевременного излития околоплодных вод, безводный период составил 17 часов 05 мин., околоплодные воды окрашены в зеленый цвет, зловонные. I период родов составил 5 часов 40 мин, второй период — 25 мин. С целью охраны плода сделаны эпизиотомия, перинеорафия. Масса тела новорожденного при рождении 3060 г, длина тела 52 см, окружность головы 34 см. окружность груди 33 см. Родился в асфиксии, с обвитием пуповины вокруг шеи, с оценкой по шкале Апгар 5–6 баллов. В родильном зале проведены первичные реанимационные мероприятия. Состояние новорожденного при рождении оценено тяжелым, крик ребенка был слабым, отмечался стон. Мышечный тонус низкий, поза гипотоничная. Кожные покровы бледно-розовые, дистальный и периоральный цианоз, общая пастозность, отечность век. Кости черепа мягкие, большой родничок малых размеров 1×1 см. В легких дыхание ослабленное, крепитирующие хрипы, ЧД — 44 в мин. Тоны сердца ритмичные, ЧСС — 136 в мин. Рефлексы угнетены. Живот мягкий. Наружные половые органы развиты по мужскому типу, яички НЕ опущены в мошонку. При рождении выставлен диагноз: РДС 1-го типа. Недоношенность ГВ

36 нед, крупный новорожденный к сроку гестации. Угрожаемый по ГБН, ВУИ. Ребенок помещен в кувез. Через 60 минут после рождения ребенок постанывает. Вялый, глаза не открывает, гипорефлексия. Аускультативно — дыхание ослабленное, крепитирующие хрипы. Тоны сердца приглушены, выслушивается систолический шум слева от грудины. ЧСС — 172 в минуту. Кожные покровы с сероватым оттенком. Нарушение перфузии, симптом белого пятна 6 сек. С целью обеспечения венозного доступа вену пуповины установлен пупочный катетер, начата инфузионная терапия раствором 10% глюкозы со скоростью 7,5 мл/ч.

Назначено лечение:

- антибактериальная терапия — ампициллин, гентамицин в возрастных дозах;
- антигеморрагическая терапия — раствор викасола 1% 0,3 мл, раствор дицинона 12,5% 0,6 мл.

Проведено обследование: группа крови ребенка А (II) резус отрицательная, общий анализ крови, уровень гемоглобина и эритроцитов в пределах возрастной нормы 197 г/л, $5,20 \times 10^{12}$ /л соотв., нарастающий в динамике лейкоцитоз с $15,3 \times 10^9$ /л до $21,4 \times 10^9$ /л, гипогликемия при рождении 1,84 ммоль/л с последующей коррекцией до нормы 4,58 ммоль/л.

Данные биохимического анализа и электролитов крови в пределах возрастной нормы: общий белок 56,4 г/л, общий билирубин 26,25 мкмоль/л, СРБ отрицат, калий 4,6 ммоль/л. Натрий 143 ммоль/л.

Общий анализ мочи — снижение удельного веса мочи — 1005.

Задания к ситуационной задаче:

1. Сформулируйте клинический диагноз, выделив фоновые состояния и осложнения.
2. Мониторинг каких параметров у ребенка необходим в первую очередь?
3. Обозначьте неотложные лечебные мероприятия.
4. Назовите тест для обоснования антибактериальной терапии.
5. Какие еще дополнительные методы исследования необходимы?

Ситуационная задача № 3

Ребенок от первой беременности. Матери 22 года, страдает герпетической инфекцией с 12-летнего возраста. Обострения кожно-слизистой формы отмечались 2–3 раза в год. Лечилась местными препаратами (мазь зовиракс, бонафтон). В конце данной беременности отмечались пузырьковые высыпания на наружных половых органах. Во время беременности токсикоз первой половины в течение 3 недель. Перенесла ОРЗ в легкой форме в сроке 20 недель. Лечилась домашними средствами. Роды в срок 40 недель. Продолжительность родов 20 часов. Первый период 19 часов 40 минут, потужной период 20 минут. Родилась доношенная девочка, закричала сразу. Масса тела при рождении 3400 г, длина 54 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. К груди приложена в конце первых суток. На четвертые сутки жизни состояние ухудшилось. Ребенок стал вялым, плохо сосал, срыгивал, отмечены: мышечная гипотония, гипорефлексия. Периодически беспокоился. На коже туловища и конечностей появилась пузырьковая сыпь. Склеры гиперемированы, веки отечны. Дыхание в легких пуэрильное. Проводиться по всем полям. Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС — 136 в минуту. Живот мягкий, печень не пальпируется. Моча светлая. Пупочная ранка чистая, сухая.

Задания к ситуационной задаче:

1. О каком заболевании можно думать?
2. Какие дополнительные исследования необходимы?
3. Возможно ли лечение данной патологии?
4. Имеются ли ошибки в ведении родов?
5. Возможна ли выписка ребенка домой?

Ситуационная задача № 4

Ребенок от 4-й беременности, предыдущие беременности (две — замершие беременности, 1 — выкидыш на ранних сроках), Течение настоящей беременности осложнилось угрозой прерывания при сроке беременности 16–18, 25–27 недель гестации. В анамнезе у матери хронический пиелонефрит, который дважды обострялся во время данной беременности. При сроке 37–38 недель произошли 1-е роды в переднем виде затылочного предлежания, околоплодные воды зеленые, зловонные, безводный период 18 часов. Пуповина тощая, окрашена в грязно-желтый цвет, в артериальных сосудах пуповины видны сгустки крови. Девочка родилась с признаками перзрелости: смазки нет, «баннные» стопы и ладони, участки десквамации эпителия, плотные кости черепа. Оценка по шкале Апгар 6/6 баллов. У матери в послеродовом периоде развился эндометрит. Состояние девочки при рождении тяжелое. Стонет. Дыхание с участием вспомогательной мускулатуры, аускультативно ослаблен-

ное в нижних отделах. Тоны сердца звучные, тахикардия. ЧСС — 150 в минуту. Гипотония, гипорефлексия. Глазки открывает неохотно. Температуру тела не удерживает. Требуется дополнительный обогрев. Живот мягкий, печень не пальпируется. Меконий отошел. К концу 3-х суток определялся отек, болезненность левого плечевого сустава, гепатомегалия до +3,5 см. Лабораторные данные обследования. Общий анализ крови ребенка: лейкоциты $22 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $3,8 \times 10^{12}/\text{л}$, Hb — 158 г/л, Ht — 48%, тромбоциты $150 \times 10^9/\text{л}$. Биохимический анализ крови: белок общий 60 г/л, уровень непрямого билирубина 120 мкмоль/л, калий 3,2 ммоль/л, натрий 134 ммоль/л.

Задания к ситуационной задаче:

1. Сформулируйте диагноз.
2. Факторы, способствующие возникновению патологического процесса.
3. Ваши тактические действия.
4. Какие дополнительные лабораторные тесты и обследование необходимо провести?
5. План наблюдения, обследования и лечения ребенка с данной патологией.

Ситуационная задача № 5.

Мальчик от IV беременности, протекавшей на фоне хронического пиелонефрита, ОРВИ с температурой до $38,7^\circ\text{C}$. Лечилась домашними средствами. Предыдущие беременности закончились: 2 медицинских аборта, 1 срочные роды, ребенок здоров. При сроке 42 недели началась родовая деятельность. Безводный период 12 часов. В родах у женщины температура до $37,2^\circ\text{C}$ произошли запоздалые роды в переднем виде затылочного предлежания. Околоплодные воды с зеленоватым оттенком, зловонные. Ребенок родился с массой тела 2600 г, длина 55 см, оценка по шкале Апгар 6–8 баллов. Кости черепа плотные, большой родничок $1,0 \times 1,5$ см. первородная смазка отсутствует. Кожные покровы бледновато-розовые, «банные стопы» и ладони — «рука прачки». Ногти длинные. Пуповинный остаток тонкий, покрашен в зеленый цвет. Дыхание спонтанное, проводится по всем полям, частота дыхания 44 в минуту. Тоны сердца ясные. Ритмичные. ЧСС — 144 в минуту. Живот мягкий. Печень не увеличена. Меконий отошел. Моча светлая. При рождении выставлен диагноз: переносимость I-й степени по Клифферду. Соп. Угроза внутриутробной инфекции. На четвертые сутки жизни у ребенка отмечается шелушение эпидермиса, на туловище и конечностях пустулы размером с просыное зерно с гнойным содержимым. Температура тела не изменялась. Пуповинный остаток мумифицируется.

Задания к ситуационной задаче:

1. Какое заболевание обнаружено у новорожденного?
2. Перечислите первоочередные тактические мероприятия.
3. Возможно ли лечение младенца в условиях родильного стационара?

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Э.К. Айламазяна, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 608 с.
2. Акушерство: учебник / под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 1040 с.
3. Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция: клинические рекомендации РОДВК и РОАГ. 2023.
4. ВИЧ-инфекция у беременных: клинические рекомендации РОАГ, НВА, РАСПМ. 2021.
5. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 18 (26.10.2023).
6. Гонококковая инфекция: клинические рекомендации РОДВК. 2020.
7. Заплатников А.Л., Коровина Н.А., Корнева М.Ю., Чебуркин А.В. Внутриутробные инфекции: диагностика, лечение, профилактика // МНС. 2013. № 1 (48). [Электронный ресурс] (URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vnutriutrobnye-infeksii-diagnostika-lechenie-profilaktika>).
8. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 1104 с.
9. Кириенко В.Т., Зайцев И.А., Потий В.В., Нестерук Е.С. Парвовирусная инфекция В19V у беременных (обзор литературы). Ч. 1. Актуальная инфектология. Т. 7. № 5. 2019. С. 243–251.
10. Кириенко В.Т., Зайцев И.А., Потий В.В., Нестерук Е.С. Парвовирусная инфекция В19V у беременных (обзор литературы). Ч. 2. Актуальная инфектология. Т. 8. № 1. 2020. С. 8–16.
11. Ришук С.В., Кахиани Е.И., Арнт О.С., Дудниченко Т.А., Гогова М.С. Коронавирусная инфекция (COVID-19) и потенциальные риски нарушений репродуктивного здоровья / учебное пособие. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. 2022. 128 с.
12. Романовская О.Ф. и др. Корь. Краснуха. Скарлатина. Минск: БГМУ, 2020. 44 с.
13. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19: методические рекомендации. Версия 5 (28.12.2021).
14. Перечень медицинских противопоказаний к проведению профилактических прививок против новой коронавирусной инфекции COVID-19: приказ МЗ РФ от 13 января 2022 г. № 8н.
16. Перинатальные (внутриутробные) инфекции. Методические указания к практическим занятиям для студентов 4 курса лечебного и педиатрического факультетов. Краснодар: ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. 2019. 69 с.
17. Перинатальные (внутриутробные) инфекции. Методические указания к практическим занятиям для студентов IV курса лечебного и педиатрического факультетов. Краснодар: ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, 2019. 69 с.
18. Послова Л.Ю., Ковалишена О.В., Сергеева А.В. и др. Эпидемиология внутриутробных инфекций: учебное пособие. Н. Новгород: Ремедиум Приволжье, 2019. 118 с.
19. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 октября 2020 г. № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология».
20. Ришук С.В., Кахиани Е.И. Эндогенная инфекция в акушерстве и гинекологии. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2020. 47 с. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2020-3/Articles/SVR-2020-3.pda>).
21. Ришук С.В., Кахиани Е.И., Дудниченко Т.А. и др. Эндотоксинемия при акушерско-гинекологической патологии: учебное пособие. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2020. 112 с.
22. Ришук С.В., Кахиани Е.И., Мирский В.Е., Душенкова Т.А. Половые инфекции и репродуктивный потенциал семьи // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2016. № 2. 59 с. [Электронный ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-2/Articles/SVR-2016-2.pdf>).

23. Ришук С.В., Кахиани Е.И., Татарова Н.А. и др. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов: общие и частные вопросы инфекционного вопроса: учебное пособие. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2016. 60 с.
24. Ришук С.В., Важбин Л.Б., Ахунова Н.Р., Полянская А.А. Презентация Методических рекомендаций ВОЗ по хламидийной инфекции // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал). 2014. № 4(27). (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2014-4/Articles/Rishchuk%20et%20al-2014-4.pdf>).
25. Романцова Е.Б., Шамраева В.В., Васильева Е.В. и др. Внутриутробные инфекции: учебное пособие. Благовещенск: Буквиц, 2010. 87 с.
26. Сифилис: клинические рекомендации РОДВК, 2020.
27. Урогенитальная хламидийная инфекция и репродуктивные нарушения у семейных пар: учебное пособие / С.В. Ришук, В.Е. Мирский, Е.И. Кахиани и др. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2018. 80 с.
28. Урогенитальные заболевания, вызванные *Mycoplasma genitalium*: клинические рекомендации РОДВК и РОАГ. 2021.
29. Урогенитальный трихомониаз: клинические рекомендации РОДВК. 2021.
30. Хламидийная инфекция: клинические рекомендации РОДВК. 2021.
31. Шкарин В.В., Послова Л.Ю., Ковалишена О.В. и др. Эпидемиология внутриутробных и внутрибольничных инфекций новорожденных: учебное пособие. Н.Новгород: Ремедиум Приволжье, 2019. 124 с.
32. WHO. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus. Edited by Magnus Unemo, Ronald Ballard, Catherine Ison et al. Printed by the Document Production Services, Geneva, Switzerland; 2013.

**С. В. Рищук, Е. И. Кахиани, Т. А. Дудниченко, Г. Х. Толибова, А. А. Олина,
Б. В. Сигуа, Е. А. Захаров, Д. Х. Каландарова, Д. С. Серегина, Д. Г. Дадаева**

ВНУТРИУТРОБНЫЕ ИНФЕКЦИИ В АКУШЕРСТВЕ: ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ

Учебно-методическое пособие

Редактор: *В.А. Завадская*

Технический редактор: *Н.А. Румянцева*

Подписано в печать 04.12.2024 г. Формат бумаги 60×84/8.

Бумага офсетная. Уч.-изд. л. 13,0. Усл. печ. л. 18,5.

Тираж 20 экз. Заказ № 387.

Санкт-Петербург, Издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова
191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41.

Отпечатано в типографии СЗГМУ им. И. И. Мечникова
191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41