



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. Рищук, Е. И. Кахиани, Т. А. Дудниченко, О. С. Арт**

**ВНУТРИУТРОБНЫЕ ИНФЕКЦИИ В АКУШЕРСТВЕ:  
ОБЩИЕ ВОПРОСЫ**

**Учебно-методическое пособие**

**Санкт-Петербург  
2023**

УДК 616-053  
ББК Р733.3я431  
В60

**Внутриутробные инфекции в акушерстве: общие вопросы:** учебно-методическое пособие / С.В. Ришук, Е.И. Кахиани, Т.А. Дудниченко, О.С. Арнт. — СПб.: Изд-во ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 2023.— 120 с.

**Авторы:**

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

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

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

**Арнт О.С.** — канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

**Рецензент:**

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

В учебно-методическом пособии изложены современные данные об этиологии, патогенезе и клинических проявлениях внутриутробных инфекций. Представлены диагностические и лечебные подходы к внутриутробным инфекциям у беременных и новорожденных. Предложен профилактический комплекс, направленный на минимизацию инфекционных осложнений у матери и плода.

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

УДК 616-053  
ББК Р733.3я431

Рекомендовано Методическим советом  
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова  
Минздрава России в качестве учебно-методического пособия,  
протокол № 7 от 21 декабря 2023 г.

© ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 2023

## СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ.....	4
УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ.....	8
СЛОВАРЬ ОПРЕДЕЛЕНИЙ.....	10
ВВЕДЕНИЕ.....	14
ОБЩИЕ ПОНЯТИЯ.....	16
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	21
ЭТИОЛОГИЯ.....	23
ПАТОГЕНЕЗ.....	32
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ.....	55
ПРИНЦИПИАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ ПО ДИАГНОСТИКЕ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ.....	64
ТЕРАПИЯ ВНУТРИУТРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ И НОВОРОЖДЕННЫХ.....	82
ПРОФИЛАКТИКА ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ.....	86
ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА И ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ.....	89
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	93
ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ.....	94
Эталоны ответов.....	103
СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ.....	104
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	117

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Истинная частота врожденных инфекций до настоящего времени не установлена, но, по данным ряда авторов, распространенность данной патологии в человеческой популяции может достигать 10%. Внутриутробным инфекциям присущи те же закономерности, что и инфекционным заболеваниям в целом. ВУИ занимают ведущее место в структуре младенческой смертности. Доля ВУИ в структуре перинатальной смертности в нашей стране составляет почти 25%, вместе с тем трансплацентарное инфицирование плода считается одной из наиболее вероятных причин 80% врожденных пороков развития, которые, в свою очередь, составляют около 30% всех смертей детей до 1 года.

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. Способен применять медицинские изделия, предусмотренные порядком оказания медицинской помощи, а так же проводить обследования пациента с целью установления диагноза.

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

ИД-4 ОПК-4.4. Обоснованно применяет медицинские изделия 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-методиче-

ское 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 4 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, 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 реа-

лизацию 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.

## УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АПК	— антигенпрезентирующая клетка
БТ	— бактериальная транслокация
ВГ	— вирус герпеса
ВЗРП	— внутриутробная задержка роста плода
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ВПГ	— вирус простого герпеса
ВПР	— врожденные пороки развития
ВУИ	— внутриутробные инфекции
ВЭБ	— вирус Эпштейна–Барр
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ЗВУР	— задержка внутриутробного развития
ИСМП	— инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи
КТГ	— кардиотокография
ЛПС	— липополисахариды
МПК	— маточно-плацентарный кровоток
ОРИТ	— отделение реанимации и интенсивной терапии
РС	— респираторная система
СДР	— синдром дыхательных расстройств
СПИД	— синдром приобретенного иммунного дефицита
ССС	— сердечно-сосудистая система
ФНО	— фактор некроза опухоли
ФПК	— фетоплацентарный кровоток
ЦНС	— центральная нервная система
ЧДБ	— часто и длительно болеющий
ЭВИ	— энтеровирусная инфекция

APCs	— antigen-presenting cell (антигенпрезентирующие клетки)
IgA	— иммуноглобулины класса А
IgG	— иммуноглобулины класса G
IgM	— иммуноглобулины класса M
TNF	— tumor necrosis factor (фактор некроза опухоли)
Treg	— регуляторные Т-лимфоциты

## СЛОВАРЬ ОПРЕДЕЛЕНИЙ

**Внутриутробное инфицирование** — свидетельствует только о факте инфекционного заражения плода в период внутриутробного развития или во время родов; при этом отсутствуют признаки и клинические проявления инфекционного заболевания.

**Внутриутробные инфекции** — инфекционные заболевания, при которых инфицирование плода произошло в анте- или интранатальный период, которые сопровождаются клиническими проявлениями; это динамический процесс, развивающийся в макроорганизме в результате внедрения в него микроорганизма.

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

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

**Аntenатальный период** — начинается с момента образования зиготы и заканчивается началом родов; разделяют на эмбриональный (до 9-й недели), ранний фетальный (с 9 до 29-й недели) и поздний фетальный периоды (с 29-й недели до рождения).

**Интранатальный период** — исчисляются от начала родовой деятельности до рождения ребенка.

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

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

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

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

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

**Доношенным** считают ребенка, родившегося при сроке беременности от полных 37 недель до 42 недель. У доношенного новорожденного, не имеющего патологии, длина тела не менее 47 см (в среднем 50–52 см), масса не ниже 2500 г (в среднем 3200–3500 г), грудь выпуклая, кожа бледно-розовая, гладкая, покрыта небольшим количеством первородной смазки, пушковые волосы сохраняются только на плечах и верхней части спины, длина волос на голове до 2 см, подкожная клетчатка хорошо развита, ногти достигают кончиков пальцев, пупочное кольцо находится посередине между мечевидным отростком грудины и лобковым симфизом, ушные и носовые хрящи упругие, яички опущены в мошонку, у девочек большие половые губы прикрывают малые.

**Недоношенным** считают ребенка, родившимся до 37 недель беременности. Основные морфологические критерии: кожа ярко-розовая, покрыта большим количеством пушковых волос и первородной смазки, подкожная клетчатка развита слабо, длина волос на голове до 0,5 см, пуповина прикреплена ниже середины расстояния между мечевидным отростком грудины и лобковым симфизом, ушные и но-

совые хрящи мягкие, ногти не достигают кончиков пальцев, у мальчиков яички не опущены в мошонку, у девочек малые половые губы не прикрыты большими.

**Переношенным** является ребенок, родившийся при сроке беременности 42 недели и более. Признаки переношенности: повышенная плотность костей черепа, хрящей ушных раковин и носа, узость швов между костями черепа и уменьшенные размеры родничков, отсутствие или незначительное количество первородной смазки, сухость и мацерация кожи, увеличение длины ногтей.

**Категории новорожденных** по массе тела при рождении: а) ребенок с низкой массой тела при рождении — ребенок любого срока гестации, имеющий при рождении массу тела менее 2500,0 г (до 1500,0 г); б) ребенок с очень низкой массой тела при рождении — ребенок любого срока гестации, масса тела которого менее 1500,0 г (до 1000,0 г); в) ребенок с экстремально низкой массой тела при рождении — ребенок любого срока гестации, имеющий при рождении массу тела менее 1000,0 г.

**Морфофункциональная зрелость** — состояние, характеризующееся готовностью органов и систем новорожденного к обеспечению его внеутробного существования, устанавливается по комплексу внешних признаков (пропорции тела, развитие подкожной жировой клетчатки, состояние костей черепа и др.) и показателям функций (имеются выраженные сосательный и глотательный рефлексы, устойчивый и правильный ритм дыхания и сердцебиения и др.); незрелый новорожденный — обычно недоношенный ребенок, редко — доношенный, развивающийся при неблагоприятных внутриутробных условиях. В то же время недоношенный ребенок может быть достаточно зрелым в функциональном отношении. Незрелые новорожденные — это те дети, функциональные системы которых развиты недостаточно для поддержания нормальной жизнедеятельности организма во внеутробных условиях.

**Микробиом человека** — собирательное название микроорганизмов (бактерий, вирусов, грибов и др.), находящихся в симбиозе с организмом хозяина. Также под микробиомом подразумевают совокупность геномов всех микроорганизмов в человеке.

**Бактером** — собирательное название бактерий, находящихся в симбиозе с организмом хозяина. Также под бактером подразумевают совокупность геномов бактериальных популяций в человеке.

**Виром** — собирательное название вирусов, находящихся в симбиозе с организмом хозяина. Также под виромом подразумевают совокупность геномов вирусных популяций в человеке.

**Биоценоз (микробиоценоз)** (от греч. *bióte* — жизнь и *koinós* — общий) подразумевает совокупность разных видов микроорганизмов, населяющих определенный биотоп, характеризующихся определенными взаимоотношениями между собой, приспособленностью к данным условиям обитания, сложившихся в ходе эволюции.

**Биотоп, или «место жизни»** (от греч. *bióte* — жизнь и *tópos* — место) — в микроэкологии участок слизистой оболочки, кожи или орган организма хозяина с однотипными условиями существования для заселяющих его микроорганизмов; каждому биотопу соответствует свой микробиоценоз (микробиота). Биотоп и биоценоз вместе образуют экосистему; соответственно биотоп и микробиоценоз — микроэкосистему.

**Микробиота** (от греч. *bióte* — жизнь и *micrós* — малый) — термин, который используется для характеристики микробиоценоза отдельных органов и систем (кишечник, кожа, плацента, грудное молоко и т.д.), генетического материала и взаимоотношений внутри экологической ниши в определенный период времени на определенной территории. Микробиота взаимодействует с остальными органами и системами, определяя функционирование организма в целом как у здорового человека, так и при заболеваниях.

## 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.

Таким образом, актуальность проблемы 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;
- 4) 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.

## ОБЩИЕ ПОНЯТИЯ

**Внутриутробная инфекция** — группа инфекционно-воспалительных заболеваний плода и новорожденного, вызванных различными возбудителями, но характеризующихся общими эпидемиологическими закономерностями и нередко имеющих сходные клинические проявления.

Это динамический инфекционный процесс, развивающийся в макроорганизме в результате внутриутробного (антенатального или пренатального) и/или интранатального инфицирования плода различными патогенами. При этом в подавляющем большинстве случаев источником инфекции для плода является мать.

В данном случае необходимо различать две категории, имеющие принципиальное значение для диагностики и лечения: 1) внутриутробное инфицирование; 2) внутриутробную инфекцию.

Под **внутриутробным инфицированием** следует понимать предполагаемый факт внутриутробного проникновения к плоду микроорганизмов. При этом отсутствуют признаки и клинические проявления инфекционного заболевания у плода (отсутствие воспалительных очагов и их клинических проявлений). Как правило, инфекционный процесс затрагивает плаценту, в которой развивается плацентит, хориоамнионит и т.д. Общепринятым считается, что факт внутриутробного инфицирования новорожденного можно установить на основании выделения возбудителя из клеток крови, ликвора и других источников, выявления IgM и низкоавидных IgG в пуповинной крови, при морфологическом исследовании плаценты. Однако здесь не все так однозначно и имеются определенные сомнения в терми-

нологии: если внутриутробное инфицирование вызвало реакцию со стороны иммунной системы плода в виде выработки специфических антител (при отсутствии клинических проявлений из-за отсутствия воспалительных очагов), то в данном случае может иметь место не просто инфицирование, а инфекционный процесс в виде латентной или инаппарантной формы инфекционного заболевания, которое может манифестировать в любом возрасте и с серьезными последствиями независимо от наличия и выраженности клинических проявлений заболевания в период новорожденности (например, ЦМВИ — в 3 мес, токсоплазмоз — в 12–14 лет).

Внутриутробное инфицирование не может использоваться в качестве диагноза. Оно только позволяет подчеркнуть потенциальный риск реализации инфекционно-воспалительного процесса у ребенка. Внутриутробное инфицирование не всегда предполагает развитие инфекционного заболевания (внутриутробной инфекции).

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

Частота заражения плода составляет от 5 до 60%. Частота клинической манифестации внутриутробной инфекции у новорожденного зависит от: 1) свойств микроорганизма (вид и вирулентность возбудителя); 2) массивности инфицирования; 3) сроков беременности; 4) состояния защитного потенциала макроорганизма; 5) путей и сроков передачи от матери к плоду и составляет в среднем около 10% от всех случаев внутриутробного инфицирования.

Эти же факторы определяют течение инфекционного процесса в виде нескольких вариантов:

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

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

Таким образом, **врожденная инфекция** — это инфекционная болезнь, при которой инфицирование плода и клиническая манифестация болезни произошли внутриутробно (антенатально) и к моменту рождения ребенка имеются клинические признаки инфекции. Зарубежные специалисты используют термины «конгенитальная (врожденная) инфекция» и «перинатальная инфекция» (perinatal infection), которые вызываются микробными/вирусными агентами, и возникают в ante- или интранатальном периоде. Учитывая низкую специфичность клинических проявлений ВУИ, в англоязычной литературе для обозначения ВУИ неустановленной этиологии, манифестирующих с первого дня жизни, используется термин «TORCH-синдром».

Можно представить следующие варианты проявления ВУИ у матери, плода и новорожденного (табл. 1).

*Таблица 1*

**Варианты проявления внутриутробной инфекции у матери, плода и новорожденного**

Варианты ВУИ	Беременная	Плод, новорожденный
1	Явные признаки инфекции у беременной, роженицы, родильницы	Отсутствие инфекционного процесса у ребенка (срабатывание защитных механизмов организма женщины: плацента, иммунитет — в том числе выработка Ig класса G)
2	Инфекция у беременной протекает бессимптомно или имеются явные ее признаки	Клинически проявляется у ребенка сразу после рождения (в том числе в виде асфиксии, синдрома дыхательных расстройств (СДР) с нестабильностью функционирования ССС, неврологическими нарушениями)
3	Инфекция у беременной протекает бессимптомно или имеются явные ее признаки	Состояние ребенка на момент рождения не нарушено, в последующем возникает клиническая картина инфекционного процесса

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

**1. P23 Врожденная пневмония, в зависимости от этиологии**

- P23.0 Вирусная врожденная пневмония

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

## **2. P35-P39 Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода**

1) По этиологическому принципу:

- P35 Врожденные вирусные болезни
- P35.0 Синдром врожденной краснухи
- P35.1 Врожденная цитомегаловирусная инфекция
- P35.2 Врожденная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса (*Herpes simplex*)
- P35.3 Врожденный вирусный гепатит
- P35.8 Другие врожденные вирусные инфекции
- P36 Бактериальный сепсис новорожденного, врожденная септицемия
- P37 Другие врожденные инфекционные и паразитарные болезни
- P37.0 Врожденный туберкулез
- P37.1 Врожденный токсоплазмоз
- P37.2 Неонатальный (диссеминированный) листериоз
- P37.3 Врожденная малярия, вызванная *Plasmodium falciparum*
- P37.4 Другая врожденная малярия
- P37.8 Другие уточненные врожденные инфекционные и паразитарные болезни
- P39 Другие инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода
- P39.2 Внутриамниотическая инфекция плода, не классифицированная в других рубриках
- P39.8 Другая уточненная инфекция, специфичная для перинатального периода

2) Неуточненного генеза:

- P35.9 Врожденная вирусная болезнь неуточненная
- P36.9 Бактериальный сепсис новорожденного неуточненный
- P37.9 Врожденная инфекционная или паразитарная болезнь неуточненная
- P39.9 Инфекция, специфичная для перинатального периода, неуточненная.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Среди перинатальных потерь ВУИ составляют более 30%. Распространенность ВУИ в человеческой популяции может достигать 10%. Однако ее истинная частота до настоящего времени не установлена из-за сложности диагностики и в связи с этим отсутствия тотального скрининга. Инфекционные заболевания, специфичные для перинатального периода, регистрируются у 2–4% живорожденных и определяют 6% случаев ранней неонатальной заболеваемости.

Патологоанатомы диагностируют ВУИ на секции как основной диагноз у 10–15% умерших новорожденных, а как основной и сопутствующий суммарно — у 25–35%. У умерших новорожденных как правило, выявляют смешанные инфекции — вирусно-вирусные, вирусно-микоплазменные, вирусно-хламидийные, вирусно-бактериальные.

Риск внутриутробного инфицирования зависит от типа возбудителя, исходного состояния здоровья беременной женщины и плода, а также от эпидемиологической ситуации в конкретном географическом регионе. Более высокая частота наблюдается при первичном инфицировании беременной женщины, чем при латентной или вторичной вирусной инфекции.

Внутриутробные инфекции являются значимой причиной репродуктивных потерь. В структуре ранней неонатальной смертности ВУИ занимают одно из первых мест, конкурируя с врожденными пороками развития (ВПР) и опережая по частоте смерть от СДР (погибает каждый 50-й ребенок с ВУИ). Так, частота ранней неонатальной заболеваемости и смертности при ВУИ колеблется от 5,3 до

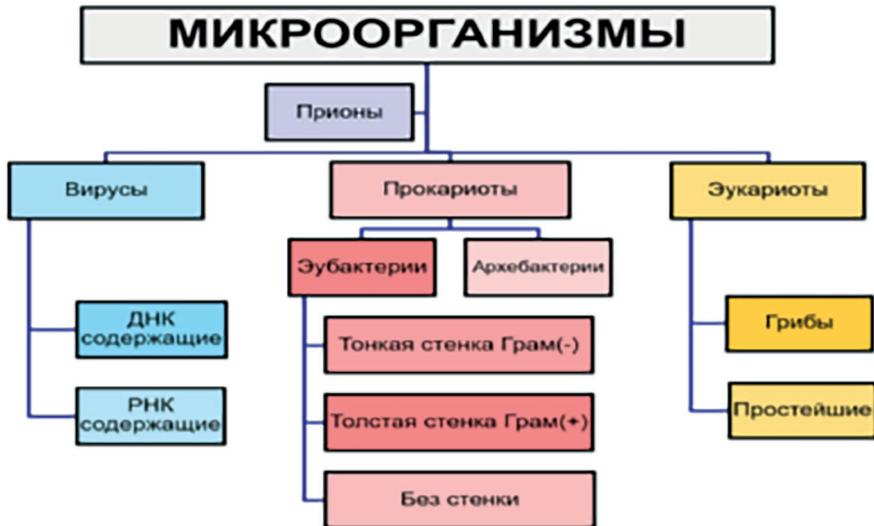
27,4%, а мертворождаемость достигает 16,8%. В структуре перинатальной смертности на долю инфекции приходится 10,1%. Еще более значительную роль инфекционно-воспалительные заболевания играют в структуре перинатальной заболеваемости, где на их долю приходится 20–38%. В структуре детской смертности от ВУИ составляют до 45% и более, находясь на третьем месте после ОРЗ и ВПР. В структуре антенатальной смертности вследствие внутриутробной инфекции приходится на вирусную инфекцию — 27,2%, на бактериальную — 17,5%, на смешанную — 26,3%.

Вместе с тем истинная частота перинатальной патологии, обусловленной инфекционным фактором, остается неуточненной, что обусловлено отсутствием скрининговых исследований, несовпадением частоты инфицированности и непосредственной заболеваемости, частым латентным течением патологического процесса, объективной сложностью антенатальной лабораторной диагностики. В результате значительная часть инфекций остается нераспознанной и при статистическом анализе учитывается как следствие осложнений родового акта, внутриутробной асфиксии, синдрома респираторных расстройств и других патологических состояний.

В 95,8% причинами смерти в связи с инфекционным процессом являются состояния, возникающие в перинатальном периоде. Из них наиболее часто отмечают: врожденные пневмонии — 47,5%, инфекции, специфичные для перинатального периода, — 41,6%, и сепсис новорожденных — 6,7%.

## ЭТИОЛОГИЯ

Возможный спектр возбудителей внутриутробной инфекции весьма разнообразен и широк. Он включает в себя сотни видов практически всех классов организмов от бактерий и вирусов до простейших и грибов (рис. 1).



**Рис. 1.** Патогены, участвующие в формировании внутриутробной инфекции

Чаще всего наблюдается сочетание возбудителей — бактериально-вирусная смешанная инфекция. С развитием иммунологических

методов диагностики появилась возможность выявления таких инфекций, как цитомегалия, герпетическая (ВПГ) и ВИЧ-инфекция, а также хламидиоз, микоплазмоз.

В зависимости от путей инфицирования плода и новорожденного (антенатальный или интранатальный) можно выделить наиболее актуальные группы патогенов ВУИ.

Наиболее частые возбудители при внутриутробном (антенатальном) инфицировании:

1) бактерии: *Escherichia coli*, *Haemophilus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Veillonella spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Treponema pallidum*, *Chlamydia spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium hominis*, *Ureaplasma urealytica*, *Camphylobacter fetus*, *Borrelia burgdorferi*;

2) вирусы: герпесвирусы, цитомегаловирусы, вирус краснухи, пневмовирусы, вирус ветряной оспы, парвовирус В19, ретровирусы, ортомиксовирусы, папилломавирусы, энтеровирусы, вирусы гепатита, вирусы Коксаки А и В;

3) грибы: *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Torulopsis spp.*, редко *Coccidioides immitis*;

4) паразиты: *Toxoplasma gondii*, *Trichomonas vaginalis*, *Trypanosoma cruzi*, редко — *Plasmodium spp.*

Все инфекционные агенты, проникающие через плаценту, могут приводить к гибели эмбриона, нарушению развития плода, вызывать преждевременные роды. Развитие этой или иной внутриутробной инфекции зависит от периода, в который произошло инфицирование.

В антенатальный период наиболее опасны для плода вызывающие тяжелые поражения нервной системы патогены:

1) бактерии: *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Camphylobacter fetus*, *Borrelia burgdorferi*;

2) вирусы: цитомегаловирус, парвовирус, вирусы гепатита В и С, вирус краснухи; реже — вирус опоясывающего лишая;

3) грибы: *Candida albicans*;

4) простейшие: *Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi*.

В интранатальный период чаще вызывают инфекционный процесс:

1) вирусы: цитомегаловирус, герпес вирус-2, вирусы гепатитов В и С;

2) грибы: *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Torulopsis spp.*;

3) простейшие: *Toxoplasma gondii*, *Trichomonas vaginalis*.

Известно, что 20–30% женщин детородного возраста инфицированы токсоплазмами, 50–70% — вирусами цитомегалии, 90% — листериями (30% взрослых — носители листерий), 80–95% — вирусами простого герпеса 1-го типа и 5–25% — вирусами 2-го типа и т.д. Однако клинические проявления генитального герпеса (вызывается вирусом герпеса 2-го типа, но может и вирусом 1-го типа) наблюдаются только у 5% инфицированных, в остальных же случаях он протекает субклинически или бессимптомно.

Доля рождения детей с признаками бактериальных внутриутробных инфекций составляет 20–36%. В настоящее время доказана роль широкого спектра аэробных и анаэробных бактериальных агентов, в первую очередь представителей условно-патогенной микрофлоры: стафилококков, стрептококков, кишечной палочки, клебсиеллы, протей, энтеробактерий, а также неспорообразующих анаэробных микроорганизмов. Следует отметить, что в данной группе пациенток обычно выявляются значительные нарушения в составе микробиотоза влагалища (у 60–65% обнаруживается кандидозный вульвовагинит или бактериальный вагиноз).

Классическим примером бактериальной ВУИ является листериоз, возбудителем которого является *Listeria monocytogenes* — короткие грамположительные палочки (коккобациллы). Среди других бактериальных возбудителей внутриутробной инфекции в последние годы возросла роль стрептококков группы В. Значение их в патологии плода, особенно новорожденных, заметно увеличилось на фоне широкого внедрения в практику антибиотиков аминогликозидов, к которым данные микроорганизмы обладают природной устойчивостью. В настоящее время установлена тесная связь частоты инфекций, вызванных стрептококками группы В у новорожденных, с частотой носительства этих бактерий в половых путях у их матерей. Частота выявления носительства стрептококков группы В у беременных колеблется в широких пределах — от 1,5 до 30%. Наиболее опасен массивный очаг (более  $10^5$  КОЕ/мл) в цервикальном канале матери. В таких случаях более 60% новорожденных рождаются инфицированными. Клинические проявления инфекций, вызванных у новорожденных этими бактериями, разнообразны — от локальных

кожных до тяжелых молниеносных септических процессов и менингитов, сопровождающихся высокой летальностью (до 80%) у недоношенных новорожденных.

В последние годы в структуре перинатальной патологии возросло значение сексуально-трансмиссивных внутриклеточных инфекционных агентов: микоплазм, уреоплазм и хламидий. Частота внутриутробного инфицирования при генитальном уреа- и микоплазмозе у беременной составляет 40–50%, а при хламидиозе достигает 70,8%.

Значительная часть перинатальных инфекций вызывается различными вирусами, среди которых наиболее важное значение имеют вирусы цитомегалии, простого герпеса, краснухи, энтеровирусы (ЕСНО, Коксаки), гепатита В, вирус иммунодефицита человека. Кроме того, на увеличение репродуктивных потерь и заболеваемость новорожденных оказывают влияние вирусы гриппа, кори, полиомиелита, папиллома- и парвовирус.

В последние годы отмечается рост числа больных с локальными формами герпетических поражений, который определяет тенденцию к увеличению частоты герпетической инфекции новорожденных. Поражение вирусом гениталий выявляется у 7% беременных. Герпес — пример классической хронически протекающей инфекции с пожизненным существованием возбудителя в организме хозяина. Выделено около 70 видов вирусов данной группы, из которых 4 поражают людей: вирус простого герпеса I и II серотипов, вирус варицеллы-зостер, вирус Эпштейна–Барр и цитомегаловирус (клиническое значение имеют все три выделенных штамма — Devis, Kert и AD189).

Достаточно распространенными в популяции являются и энтеровирусные инфекции. В качестве возбудителей внутриутробных инфекций наибольший интерес представляют эховирусы и вирусы Коксаки. В эксперименте было доказано этиологическое значение вирусов Коксаки типов А<sub>13</sub>, А<sub>3</sub>, А<sub>6</sub>, А<sub>7</sub>, В<sub>4</sub> и В<sub>3</sub>, а также эховирусов 9 и 11 типов.

Особого внимания заслуживают ретровирусы, вызывающие СПИД. До 50% детей, рожденных от инфицированных ВИЧ матерей, заражаются антенатально, интранатально или в раннем неонатальном периоде. Частота заболевания новорожденных от серопозитивных матерей колеблется в широких пределах — от 7,9 до 40%. По данным НИИ детских инфекций (Санкт-Петербург) вирусные

агенты у детей при критических состояниях в отделении ОРИТ были выявлены у 88,6% и распределились следующим образом: ЦМВ — у 51%, ВПГ-2 — у 13%, энтеровирусная инфекция (ЭВИ) — у 51%, ВПГ-1 — у 46%, ВГ 6 типа — у 87%, ВЭБ — у 13%. При этом летальность от ВПГ составила до 90%, от ЭВИ — до 80%, от краснухи в виде подострого склерозирующего панэнцефалита — у 100%. У выживших нередко наблюдались отдаленные последствия в виде грубых дефектов развития, рецидивов инфекционного заболевания, инвалидизации. К трехлетнему возрасту 37% детей с верифицированными ВУИ имели тяжелую неврологическую патологию с достоверным преобладанием в группе недоношенных.

Наибольшее значение среди грибковых возбудителей ВУИ имеют широко распространенные представители грибов рода *Candida*. Криптококкоз, кокцидиоз, аспергиллез и гистоплазмоз у беременных чаще возникают на фоне иммунодефицита. Обращает на себя внимание факт резкого возрастания частоты клинических проявлений влагалищного кандидоза во время беременности, которая к III триместру достигает 31–33%. Данный феномен связывают с нарушением усвоения гликогена клетками влагалищного эпителия, а также с усилением образования муцина, предопределяющего за счет эффекта «разведения» снижение концентрации активных факторов местного иммунитета в вагинальном секрете — лизоцима, катионных белков, секреторных антител и др. Избыток питательных веществ в виде гликогена в сочетании с ослаблением местного иммунитета создают благоприятные условия для реализации патогенного эффекта грибковой флоры. По данным ДНК-диагностики, при родах через естественные родовые пути контаминация новорожденных от матерей больных кандидозом приближается к 100% и к завершению неонатального периода спонтанная элиминация грибов наблюдается только в 35% процентах, что позволяет предположить формирование у остальных кандидоносительства. Частота клинически выраженного кандидоза у новорожденных в первые 35 дней приближается к 20–30%, и, несмотря на лечение, через 1 месяц он отмечается в каждом пятом наблюдении. Грибковая инфекция не только вызывает оральные, генитальные и кожные проявления кандидоза у новорожденных, но и может приводить к внутриутробному инфицированию плода с формированием системного микоза с глубоким поражением

легких, мозга, а также к самопроизвольному прерыванию беременности (чаще во II триместре, в сроки 14–25 недель).

Наконец, перинатальные инфекции вызываются простейшими, трепонемами и риккетсиями. В этой группе наиболее важное значение имеет токсоплазмоз, частота внутриутробного инфицирования при котором составляет около 40%. Кроме того, в последние годы отмечена тенденция возрастания частоты сифилиса. Врожденный сифилис отмечается более чем у 50% новорожденных от больных матерей, которые не получали соответствующего лечения.

Важно отметить, что в большинстве наблюдений внутриутробное инфицирование обусловлено ассоциацией нескольких возбудителей или носит смешанный (вирусно-бактериальный, бактериально-грибковый) характеры. В структуре антенатальной смертности вследствие внутриутробной инфекции 27,2% приходится на вирусную инфекцию, 26,3% — на смешанную и 17,5% — на бактериальную.

Инфицирование плода и новорожденного во время беременности вышеуказанными патогенами может быть вызвано: 1) острой инфекцией матери (экзогенной инфекцией) — при первичном инфицировании; 2) активацией хронической, персистирующей инфекции (эндогенной инфекции). Большая часть заболеваний беременных, приводящих к внутриматочной инфекции, протекает в виде латентной и субклинической форм. Активация хронической эндогенной инфекции возможна при любом нарушении гомеостаза в организме беременной (стресс, острые респираторные вирусные инфекции, переохлаждение и др.).

Непосредственными источниками инфицирования плода являются: 1) инфекционный процесс в органах репродуктивной системы (вагине, матке, придатках и др.); 2) инфекционный процесс в других системах (пищеварительной — в том числе ротоглотке, дыхательной и др.) через кровь и лимфу матери (бактериемия, вирусемия) — как результат бактериальной транслокации и эндотоксинемия (ЛПС) грамотрицательных бактерий.

В 1971 г. ВОЗ выделила группу инфекций, имеющих, несмотря на выраженные различия в структуре и биологических свойствах возбудителей, сходные клинические проявления и вызывающих у плода стойкие структурные дефекты различных систем органов, наиболее важными из которых являются поражения центральной нервной системы.

Для обозначения этой инфекционной группы А.Л. Nahmias (1971) была предложена аббревиатура **TORCH**. Данный комплекс объединяет следующие внутриутробные инфекции:

Т — токсоплазма — токсоплазмоз (*Toxoplasmosis*);

О (others) — другие инфекции, среди которых выделяют абсолютные и вероятные: а) абсолютные: сифилис, туберкулез, хламидиоз, энтеровирусные инфекции, гонорея, листериоз, микоплазмоз, стрептококковая инфекция; б) вероятные: корь, эпидемический паротит, ветряная оспа, грипп А, лимфоцитарный хориоменингит, папилломавирусная инфекция; R — краснуха (Rubella); С — цитомегаловирусная инфекция (Cytomegalovirus — CMV); Н (5) — герпетическая инфекция (Herpes simplex virus 1 и 2 типов — HSV-1 и HSV-2), гепатиты А (HAV) и В (HBV), ВИЧ-инфекция (HIV/AIDS), парвовирусная инфекция (B19V).

На определенном этапе в эту группу был добавлен сифилис, в связи с чем название изменилось на **STORCH**, где «S» — сифилис. В США и Западной Европе в настоящее время используется более развернутый термин **TORCHES-CLAP**, где добавлены: «E» — Enteroviruses (энтеровирусы), «S» — Syphilis (сифилис), «C» — Chickenpox (вирус ветряной оспы), «L» — Lyme disease (болезнь Лайма), «A» — AIDS (СПИД), «P» — Parvovirus B19 (парвовирус B19).

Особенностью STORCH-группы является то, что все инфекции являются трансплацентарными и часто протекают бессимптомно. При первичном заражении во время беременности патогены могут приводить к гибели и резорбции эмбриона и к выраженному тератогенному воздействию на плод (особенно на его центральную нервную систему). При этом значительно повышается вероятность выкидыша и мертворождения. При срочных или преждевременных родах в большом проценте случаев у новорожденных возникают пороки развития и уродства с инвалидизацией.

В последние 15 лет наблюдается изменение этиологической структуры перинатальных инфекций. Отчасти это обусловлено расширением возможностей специфической диагностики, в первую очередь микоплазмоза, хламидиоза, цитомегалии, герпетической и стрептококковой В-инфекции и др. Имеет место и истинная смена возбудителей, в частности реже стали встречаться листерии.

Как правило, формирование ВУИ происходит с участием патогенов, которые вызывают инфекционные заболевания у матери. Ассоциирующиеся с ВУИ основные из них представлены ниже.

### **Ассоциация ВУИ с инфекционными заболеваниями матери**

#### **1. Эндогенная половая инфекция:**

- урогенитальный анаэробноз;
- урогенитальный кандидоз (вульвовагинальный кандидоз);
- урогенитальный аэробноз;
- урогенитальная микоплазменная инфекция.

#### **2. Экзогенные сексуально-трансмиссивные инфекции (классические венерические):**

- сифилис;
- гонококковая инфекция (гонорея).

#### **3. Экзогенные сексуально-трансмиссивные инфекции (невенерические):**

- хламидийная инфекция (хламидиоз);
- трихомонадная инфекция (трихомониаз);
- урогенитальная герпетическая инфекция (вирус простого герпеса 1 и 2 типов);
- краснуха;
- цитомегаловирус;
- ВИЧ/СПИД у беременных (гемоконтактная инфекция);
- вирусные гепатиты В и С (гемоконтактная инфекция);
- инфекция, вызванная парвовирусом В19.

#### **4. Экзогенные сексуально-нетрансмиссивные инфекции:**

- туберкулез;
- токсоплазмоз;
- новая коронавирусная инфекция (SARS-CoV2).

Несмотря на широкий спектр возбудителей, нельзя не отметить того, что все внутриутробные инфекции имеют общие черты:

- латентное, или стертное, течение, что существенно затрудняет диагностику (особенно при внутриклеточной локализации возбудителя — хламидии, микоплазмы, вирусы и др.) и не позволяет своевременно начать этиотропную терапию;

- активация латентно персистирующей инфекции возможна при любом нарушении гомеостаза у беременной (анемия, гиповитаминоз, переутомление, стрессовые ситуации, декомпенсация экстра-

генитального заболевания неинфекционной природы, эндокринные нарушения и др.).

Таким образом, в подавляющем большинстве случаев внутриутробное инфицирование можно рассматривать как персистирующую оппортунистическую инфекцию, протекающую нередко в латентной форме, способную к манифестации у иммунокомпрометированных детей на любом этапе их постнатального развития.

## ПАТОГЕНЕЗ

Известно, что во время гестационного периода возникает физиологический иммунодефицит. На этом фоне повышается риск появления инфекционно-воспалительных заболеваний как у матери, так и у плода и новорожденного.

Влияние внутриутробного инфицирования на течение беременности и состояние плода реализуется двумя механизмами.

1. Инфицирование плода, околоплодных вод, плаценты и оболочек; при этом наблюдается разная степень распространения инфекции (генерализованная инфекция плода и плаценты, локальная инфекция плода, тератогенное воздействие на эмбрион и плод, латентная инфекция плода с клиническими проявлениями в постнатальном периоде).

2. Косвенное влияние в виде лихорадки, нарушения общего гомеостаза вследствие тяжелого течения инфекции у беременной, нарушения функции фетоплацентарного барьера.

Принимая во внимание, что источником инфекции для плода всегда является его мать, особое значение приобретают следующие факторы риска внутриутробных инфекций: 1) хронические очаги инфекции в организме матери (в том числе наличие воспалительных заболеваний органов малого таза, урогенитальные инфекции); 2) первичное инфицирование во время беременности, активация инфекционного процесса; 3) патологическое снижение общего и местного иммунитета; 4) наличие экстрагенитальной патологии (анемия, тромбофилии, аутоиммунные заболевания); 5) повышение проницаемости плацентарного барьера во II и III триместрах беременности

при невынашивании беременности и плацентарной недостаточности; 6) отягощенный акушерско-гинекологический анамнез; 7) неблагоприятные социально-бытовые факторы.

Исход инфицирования (развитие и выраженность) и характер поражения плода при ВУИ зависят от: 1) периода инфицирования — срока беременности, при котором происходит инфицирование (чем раньше, тем прогноз будет более неблагоприятным); 2) вида возбудителя, его вирулентности и иммуногенных свойств; 3) массивности инфицирования, длительности контакта патогена с фетоплацентарным комплексом, тропности возбудителя к органам и системам плода; 4) характера инфекционного процесса у беременной (первичная инфекция или реактивация латентной инфекции); 5) путей проникновения инфекции к плоду (восходящий, нисходящий, гематогенный); 6) степени распространенности и интенсивности воспалительного процесса; 7) состояния здоровья и иммунной системы матери, ее иммунологической толерантности; 8) зрелости плода, состояния его защитных систем.

Функциональные особенности иммунной системы беременных таковы, что имеет место системное и местное активное подавление функции Т-системы с целью снижения риска отторжения плода, наполовину чужеродного матери, путем выработки трофобластом плаценты местных иммунодепрессантов; уменьшения количества антигенов гистосовместимости I и II классов. Это приводит к повышению чувствительности беременной к вирусным инфекциям, протекающим бессимптомно. Противоинфекционная компрометированность беременных женщин выражается снижением числа CD3+, CD4+ лимфоцитов, концентрации IgM и комплемента, что приводит к длительной персистенции инфекционных агентов и формированию тяжелых форм фетоплацентарной недостаточности (66,7%) и патологии родов (35,4%).

Иммунологическая толерантность на ранних сроках беременности (частичная у матери и резко выраженная у плода) с целью подавления иммунного ответа на антигены собственных тканей, в том числе к антигенам возбудителей, прорвавшихся через плацентарный барьер. При этом имеет место повышение чувствительности ребенка к этим возбудителям в постнатальном периоде — при первом же новом контакте у новорожденных возможно развитие диссеминированных и генерализованных форм инфекционного процесса.

Влияние инфекции на эмбрион и плод связано с: 1) патологическим воздействием микроорганизмов и их токсинов (инфекционное заболевание, гипоксия плода, задержка развития плода); 2) нарушением процесса имплантации и плацентации (низкая плацентация, предлежание плаценты); 3) снижением метаболических процессов и иммунологической защиты плода.

### **Основные факторы, влияющие на исход инфицирования и характер поражения плода**

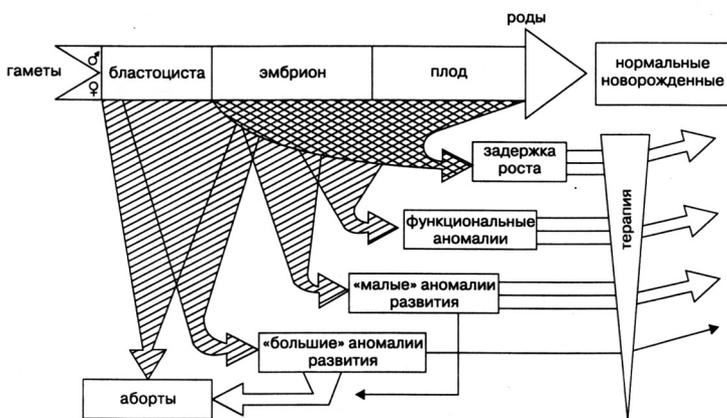
**1. Период инфицирования.** Исход инфицирования и характер поражения плода зависят от сроков беременности, в котором произошло внутриутробное инфицирование. Установлено, что чем меньше срок беременности, тем выше вероятность задержки развития и формирования пороков развития плода, формирования грубых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

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

2) Инфицирование плода в более поздние сроки беременности может нарушать функциональные механизмы дифференцировки клеток и тканей (рис. 2 и табл. 2).

Проникновение возбудителя в организм плода в ранний фетальный период приводит к развитию инфекционно-воспалительного процесса, который характеризует преобладание альтеративного компонента и формирование в поврежденных органах фиброзно-склеротических деформаций. При этом нередко возникает первичная плацентарная недостаточность, сопровождающаяся хронической внутриутробной гипоксией плода и развитием симметричной ЗВУР.

Инфицирование плода в поздний фетальный период сопровождается как воспалительное повреждение отдельных органов и систем (гепатит, кардит, менингит или менингоэнцефалит, хориоретинит, поражение кроветворных органов с развитием тромбоцитопении, анемии и др.), так и генерализованное поражение. При антенатальном инфицировании плода беременность, как правило, заканчивается преждевременными родами, а клинические симптомы инфекционного заболевания проявляются уже при рождении (табл. 2).



**Рис. 2.** Возможные исходы беременностей и родов при воздействии инфекционных факторов на разных этапах эмбрио- и фетогенеза

Риск инфицирования плода увеличивается с ростом срока беременности, в котором произошло заражение, в I триместре — 15%, во II — 30%, в III — 60%. Однако у плодов, инфицированных на ранних сроках, признаки инфицирования выражены в большей степени. Инфекция в первые 3 мес беременности, как правило, приводит к спонтанным абортam (табл. 2).

*Таблица 2*

**Зависимость проявления внутриутробной инфекции от срока инфицирования**

Тип поражения	Гестационный срок	Характер поражения
Бластопатии	0–14-й день	Гибель зародыша или формирование системной патологии, сходной с генетическими заболеваниями
Эмбриопатии	15–75-й день	Потеря беременности и/или формирование пороков развития на органном или клеточном уровне (истинные пороки)
Ранние фетопатии	76–180-й день	Угроза прерывания беременности и/или развитие генерализованной воспалительной реакции с преобладанием альтеративного и экссудативного компонентов и исходом в фиброзно-склеротические деформации органов (ложные пороки)

Тип поражения	Гестационный срок	Характер поражения
Поздние фетопатии	181-й день — роды	Развитие манифестной воспалительной реакции с поражением различных органов и систем (врожденные заболевания)

Если заражение ВПГ происходит в I триместре, отмечается гибель плода, возникают ВПР (в том числе пороки развития ЖКТ, микроцефалия, микрофтальмия, хориоретинит), стигмы, нарушение органогенеза. Стигмы — врожденные отклонения от нормального анатомического строения наружных частей тела. Суммарное количество стигм у ребенка, независимо от их локализации называют уровнем стигматизации. За критический уровень принимают сумму, равную 5 стигмам.

При инфицировании в поздние сроки или во время родов возможны гибель плода или развитие у новорожденного генерализованной инфекции с тяжелым течением и поражением многих органов и систем. Летальность при генерализованной инфекции новорожденных составляет 80–90%, при поражении только ЦНС — 50%. У 50% выживших отмечаются тяжелые резидуальные поражения ЦНС и печени. При неонатальной герпетической инфекции в 60–80% случаев у матери имеется бессимптомная генитальная инфекция. Наиболее высокий риск развития герпетической инфекции у новорожденного наблюдается в случае проявления генитального герпеса у беременной женщины незадолго до родов (в пределах 1 месяца). Заражение матери после 32 недель беременности приводит к инфицированию 10% плодов, а накануне родов — 40–60%.

Наибольшую угрозу для плода представляет инфицирование ЦМВ в первые 2 недели беременности. Заражение ЦМВ в ранние сроки беременности приводит в ряде случаев к внутриутробной гибели плода и выкидышам, мертворождениям, рождению детей с пороками развития (пороки сердца, фиброэластоз миокарда, микроцефалия, глухота, атрофия зрительных нервов, косолапость, гипоспадия, паховые грыжи и др.). При заражении в поздние сроки беременности с первых дней после рождения выявляют симптомы поражения различных органов и систем (желтуху, гепатоспленомегалию, геморраги-

ческий синдром; поражение легких (интерстициальная пневмония), ЦНС (гидроцефалия, менингоэнцефалит), ЖКТ (энтерит, колит), почек (нефрит). При интранатальном инфицировании клинические признаки заболевания выявляют в первые 1–2 месяца после родов.

При заражении матери токсоплазмами в I триместре беременности ниже риск заболевания и больше выраженность проявлений: врожденный токсоплазмоз наблюдается в 10–25% случаев и в 65–75% случаев протекает в тяжелой форме. Проницаемость плаценты увеличивается со сроком беременности. При заражении в III триместре беременности инфицированными оказываются 65–90% новорожденных, при этом у 90% новорожденных заболевание протекает бессимптомно. Риск трансплацентарного заражения плода токсоплазмами возрастает по мере увеличения срока беременности: 6% при сероконверсии на 13-й неделе до 72% при сроке беременности 36 недель.

Присоединение преэклампсии обычно облегчает распространение инфекции, так как при этом осложнении беременности нарушается функция плаценты, повышается проницаемость плацентарного барьера. Это приводит к фетоплацентарной недостаточности, гипоксии плода, задержке внутриутробного развития, недонашиванию, рождению ребенка с низкой массой тела, дизэмбриогенетическими стигмами. Следствием плацентарной недостаточности могут быть выкидыш, мертворождение, рождение ребенка в асфиксии.

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

По данным литературы, риск передачи инфекции при первичной ВПГ-инфекции у матери во время беременности — достигает 40–80%, при реактивации хронического процесса — 1–5%, что объясняется пассивной передачей материнских антител, более низкими титрами вируса, укороченным периодом воздействия вируса. При первичной ЦМВИ риск передачи 30–60%, при вторичной инфекции

(реактивация латентно-персистирующей ЦМВИ или инфицирование новым штаммом вируса женщин, серопозитивных к ЦМВ) — 2–8%. При первичном токсоплазмозе в 30–40% случаев передается инфекция плоду. При первичной инфекции во время беременности риск передачи плоду хламидий составляет 50–80%, стрептококков группы В — 37%, парвовируса В19 — 50%. У женщин с микоплазменной инфекцией внутриутробное инфицирование плода происходит в 96% случаев. Для трансплацентарной передачи ЦМВ и других возбудителей решающими факторами являются длительная и выраженная вирусемия и синдром плацентарной недостаточности.

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

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

Вероятность передачи хламидийной инфекции ребенку при наличии урогенитального хламидиоза у матери составляет 40–80%. Хламидийная инфекция во время беременности существенно увеличивает риск неблагоприятных исходов: угрозы прерывания, не-

развивающейся беременности, самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, мертворождений, перинатальной смертности. Наибольший риск неблагоприятных исходов имеет место у женщин, которые недавно были инфицированы хламидиями.

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

Иногда при ВУИ очень резко активизируется и синтез IgG, IgA, и в этих случаях при длительной циркуляции возбудителя образуется обилие иммунных комплексов, которые и повреждают ткани. У плода органом, в сосудах которого оседают иммунные комплексы и сам возбудитель, являются сосуды мозга, поэтому энцефалопатии, энцефалиты — типичное проявление ВУИ.

**3. Пути инфицирования.** Передача от матери плоду возбудителей ВУИ может происходить антенатально и интранатально. Известны следующие пути **антенатального** инфицирования:

1) **гематогенный (трансплацентарный)** — возбудитель инфицирует плод из инфекционных очагов, которые находятся у матери экстрагенитально; при реализации этого пути инфицирование имеет харак-

терную локализацию воспалительных изменений последа и органов плода;

2) **восходящий** — инфекция из влагалища и шейки матки через поврежденный или неповрежденный плодный пузырь; из родовых путей — из влагалища или шейки матки при наличии длительного безводного периода вследствие затяжных родов, обусловленных развитием аномалий родовой деятельности;

3) **нисходящий** — возбудитель проникает в плод через маточные трубы. Такой характер инфицирования типичен для женщин с очаговым воспалением в яичниках или маточных трубах. Возбудитель из хронических очагов воспаления проникает в плод;

4) **трансовариальный, трансдецидуальный (трансмуральный)** — инфицирование происходит через миометрий и децидуальную оболочку, чаще после предшествующего воспаления матки.

**Интранатальное** (контактный и аспирационный пути) инфицирование происходит непосредственно во время родов, через естественные родовые пути — при прохождении плода через инфицированные родовые пути матери.

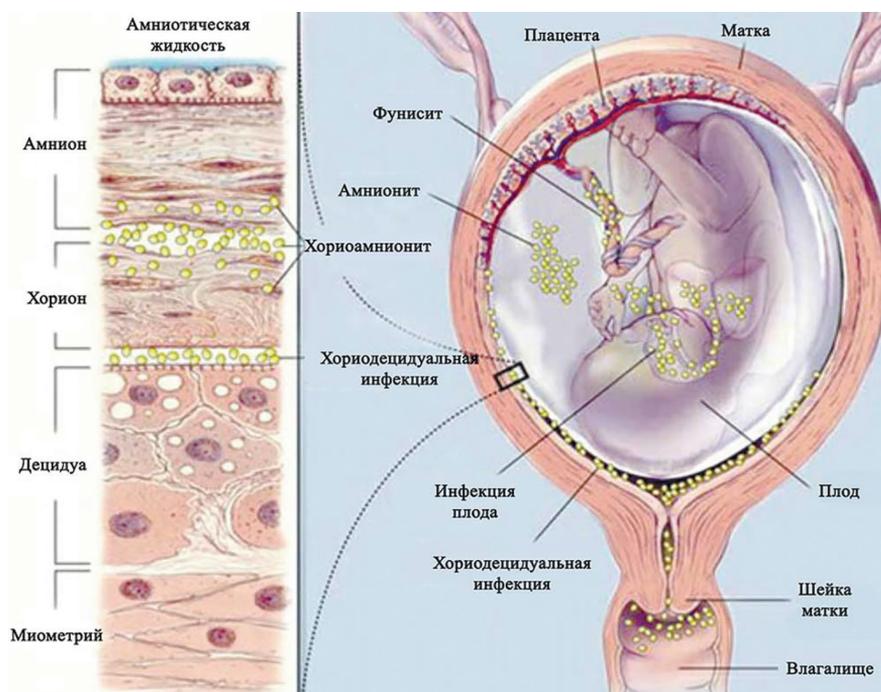
**Смешанный** — возможны два или более пути антенатального инфицирования или сочетание ante- и интранатального инфицирования.

Главными патогенетическими звеньями в механизме заражения плода микроорганизмами являются размножение и накопление возбудителя в околоплодных водах. Внутриутробное инфицирование всегда сопровождается поражением плаценты, что приводит к формированию фетоплацентарной недостаточности, гипоксии плода, внутриутробной задержке развития и невынашиванию. Следствием развития фетоплацентарной недостаточности может быть выкидыш, мертворождение и асфиксия при рождении.

Путь распространения инфекции влияет на локализацию патологического процесса: при трансплацентарном имеют место поражение головного мозга, глаз, печени; инфицирование околоплодных вод приводит к поражению органов дыхания, органов желудочно-кишечного тракта, кожного покрова.

**Восходящий путь инфицирования.** При восходящем пути инфицирования (рис. 3) возбудитель проникает из родовых путей через инфицированные влагалище и шейку матки внутрь плодового

пузыря. Заражение плода происходит через околоплодные воды. Микроорганизмы, проникают в околоплодные воды и начинают активно выделять фосфолипазу, которая проходит ряд метаболических процессов и вызывает выделение из клеток амниона арахидоновой кислоты. Пройдя ряд превращений, арахидоновая кислота трансформируется в простагландины: E2 — вызывает раскрытие шейки матки и F2a — индуцирует сокращение матки. Такое течение патогенеза характерно для последнего триместра беременности при преждевременном разрыве плодовых оболочек и инфицировании околоплодных вод.



**Рис. 3.** Восходящий путь антенатального инфицирования плода

При восходящем пути инфицирования можно выделить несколько стадий. На первой стадии в процессе восходящей инфекции про-

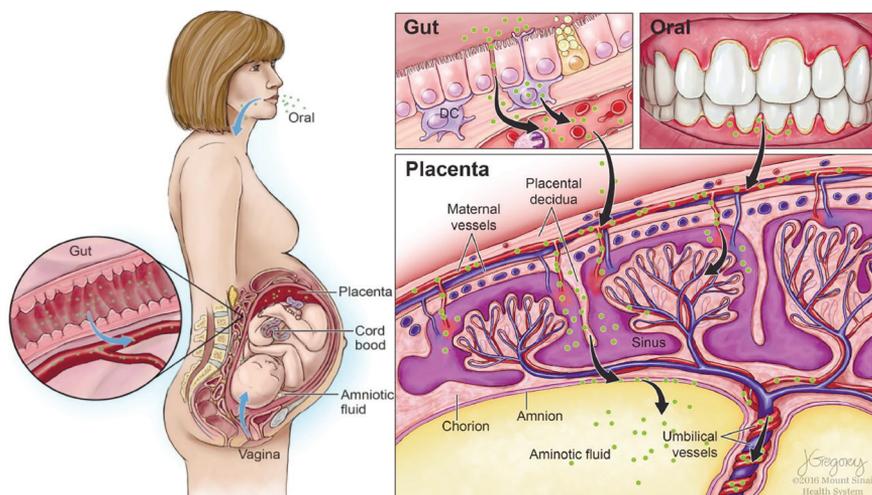
исходит интенсивный рост микроорганизмов во влагалище и цервикальном канале. Далее, попав в полость матки, они колонизируются в базальном слое децидуальной оболочки с возникновением децидуита (стадия II). В этом случае микроорганизмы могут попадать в сосуды плода с развитием хориоваскулита либо в полость амниона, что способствует развитию амнионита (стадия IIIa)). Попав в амниотическую полость, микроорганизмы приводят к инфицированию плода (стадия IV).

Восходящий (контактный) путь распространения патогена является прогностически более благоприятным. Он предполагает проникновение патогенов в околоплодную среду с риском инфекционного поражения плодных оболочек, плодовой части плаценты и возможностью контактного инфицирования плода (чаще — кожа, слизистые оболочки, реже — интраканаликулярное поражение ЖКТ и системы дыхания). Однако восходящий путь инфицирования агентами бактериальной и смешанной (бактериально-вирусной) этиологии может являться причиной развития такого высоко летального осложнения в неонатальном периоде, как сепсис новорожденного.

#### **Трансплацентарный, или гематогенный, путь инфицирования**

В настоящее время доминирует мнение, что он является основным, когда инфицирование происходит через плацентарный барьер к плоду. Плацента считается барьером, который защищает плод от патогенов, обеспечивает питательными веществами и удаляет отходы на протяжении всей беременности. Помимо этого, плацента выполняет роль физического и иммунного барьера между матерью и плодом. Традиционная концепция, что плацента стерильна, сейчас подвергается сомнению. Доказано, что симбиотические и патогенные бактерии проникают в кровоток матери и потенциально могут транслоцироваться в плаценту. Обсуждаемая в настоящее время гипотеза заключается в том, что плацентарная колонизация происходит тремя возможными путями — посредством:

- 1) транслокации из полости матки и влагалища;
- 2) гематогенного распространения из кишечника;
- 3) гематогенного распространения из полости рта (рис. 4).



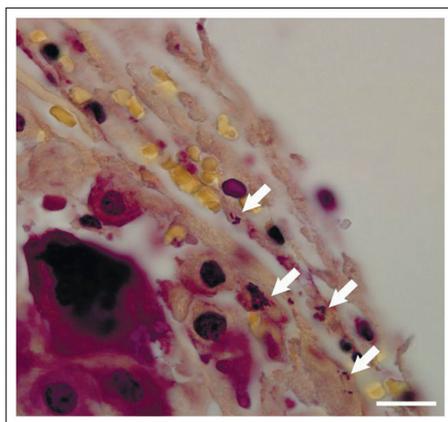
**Рис. 4.** Материнские биотопы, участвующие в формировании плацентарного микробиома и во внутриутробной передаче бактерий плоду

Благодаря метагеномному секвенированию предоставлены доказательства того, что плацента имеет собственный уникальный микробиом (рис. 5). Однако он больше всего похож на нормальный оральный микробиом, особенно языка и миндалин.

В результате исследования более 300 образцов плаценты с применением методов секвенирования было обнаружено микробное сообщество с низким удельным весом, в котором доминировали и присутствовали практически во всех пробах: *Firmicutes*, *Enericutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroides*, *Fusobacteria*. У здоровых беременных в плаценте преобладали: *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Enterobacteriaceae*. У пациенток с преждевременными родами преобладали: *Prevotella*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*.

Исследованы бактериальные виды, не встречающиеся в урогенитальном тракте и являются комменсалами ротовой полости, что подтверждает теорию гематогенной передачи как альтернативного пути инфицирования плаценты: *Fusobacterium nucleatum*, *Bergeyella*, *Eikenella*, *Capnocytophaga* spp. Травмы зубов или хирургическое вмешательство и заболевания полости рта, которые вызывают воспаление (гингивит), способствуют проникновению бактерий полости рта,

содержащихся в сообществах микробиома слюны и субгингивального канала, в кровь и их перенос к плаценте. Существует ассоциация пародонтита с преждевременными родами. Наличие некоторых бактерий в составе микрофлоры полости рта (например, *Actinomyces naselundii*) ассоциировано с более низкой массой тела ребенка при рождении и преждевременными родами, в то время как присутствие лактобацилл — с более высокой массой тела при рождении и более поздними родами.



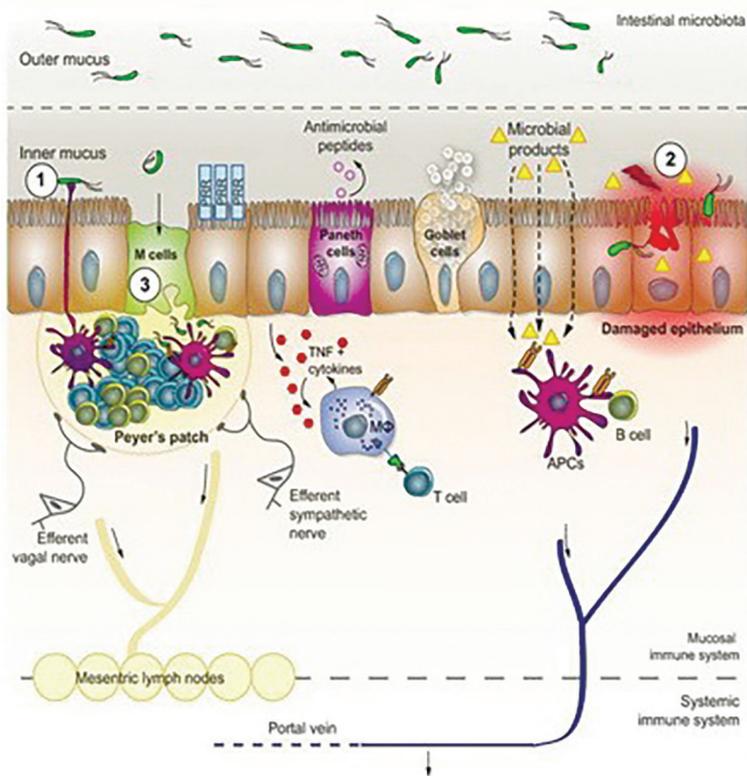
**Рис. 5.** Внутриклеточные бактерии в базальной пластинке плаценты человека

В основе взаимодействия между микробиотой биотопов (ротоглотки, кишечника) и плацентой в норме и при патологии имеет место бактериальная транслокация (БТ) и эндотоксинемия — это прохождение бактерий и их токсинов (в данном случае речь идет о ЛПС грамотрицательных бактерий) через слизистый барьер любого биотопа (наиболее изучен — кишечный) в кровотоки и/или лимфоток (рис. 6).

Данный процесс в определенных количествах присутствует всегда. Нарушение баланса поступления и элиминации вызывает как минимум сочетание трех таких факторов, как увеличение проницаемости слизистой, неконтролируемый рост условно-патогенной микрофлоры, изменение ее нормального состава и нарушение местного иммунитета. Все они имеют место в соответствующих биотопах при формировании эндогенной инфекции и дисбактериоза — как начального ее

этапа. Известные три пути бактериальной транслокации через слизистую оболочку в кровь и лимфу (на модели кишечного биотопа):

- 1) прямой отбор проб люминальных бактерий дендритными клетками, локализованными между эпителиальными клетками;
- 2) проникновение бактерий через поврежденный эпителий при дисфункции кишечного барьера (из-за патологических процессов);
- 3) активный перенос потенциальных патогенов М-клетками к пейеровым бляшкам, где обеспечивается их доступ к антигенпрезентирующим клеткам.



**Рис. 6.** Пути бактериальной транслокации (на примере кишечного биотопа).  
 APCs (antigen-presenting cell) — антигенпрезентирующие клетки (АПК);  
 TNF (tumor necrosis factor) — фактор некроза опухоли (ФНО),  
 или тумор-некротический фактор

Причем бактерии и их продукты (эндотоксины и др.) из просвета кишечника через систему воротной вены с большей частью венозной крови от кишечника поступают в печень — первый на пути орган, в который поступают не только всасываемые питательные вещества, но также кишечные бактерии и молекулярные паттерны патогенов (Pathogen Associated Molecular Patterns, ПАМР). Однако необходимо учитывать и лимфогенный путь БТ из кишечника, при котором первым органом на пути транслоцируемых продуктов из кишечника становятся легкие, что объясняет их вовлеченность в синдром полиорганной недостаточности, связанной с дисфункцией кишечного барьера.

В патогенезе транслокации бактерий ведущую роль играет воспаление, формируя порочный замкнутый круг. Численность бактерий и пребывание микробиоты в устойчивом конкурирующем равновесии является одним из немаловажных факторов, влияющих на миграцию бактерий через стенку полого органа (основные — кишечник и ротоглотка). При эубиозе (нормоценозе) микроорганизмы пребывают в состоянии устойчивого равновесия. При кишечной эндогенной инфекции и эндогенной инфекции ротоглотки имеет место избыточное накопление патогенов и их токсинов, что создает предпосылки для бактериальной транслокации в плаценту и эндотоксинемии.

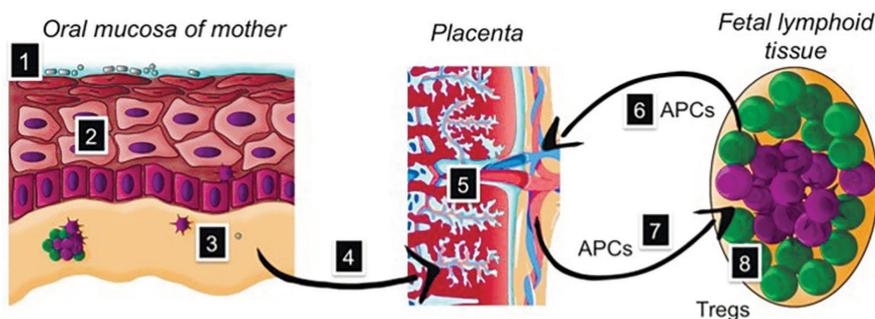
При **внутриамниотической инфекции** обнаруживают целый ряд бактерий, связанных с заболеваниями периодонта, они ассоциированы с 13% всех случаев преждевременных родов: *Bergeyella* spp., *Dialister* spp., *F. nucleatum*, *Oribacterium sinus*, *Peptostreptococcus oralis*, *Prevotella oris*, *Rothia dentocariosa*, *S. oralis*, *S. salivarius*, *Veillonella* spp. Многие из этих бактерий могут колонизировать также кожу лица (например, *S. salivarius* и *F. nucleatum*) и/или влагалище (например, *P. oralis*, *P. oris*, *S. salivarius*, *Veillonella* spp. и *Dialister* spp.). Был описан случай выявления одного и того же штамма *Bergeyella* spp. в амниотической жидкости и субгингивальной бляшке у женщины с хориоамнионитом, при этом во влагалище этот микроорганизм отсутствовал.

Многие бактериальные патогены, обнаруживаемые в плаценте, относятся также и к представителям эндогенной микрофлоры различных отделов урогенитального тракта (вагины, полости матки и маточных труб): *Gardnerella vaginalis*, *Peptostreptococcus* spp., *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*,

*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp., *Lactobacillus* spp., *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Fusobacterium nucleatum*, *Leptotrichia amnionii*, *Leptotrichia* spp., *Sneathia sanguinegens*, *Bacteroides fragilis*, *Prevotella bivia*, *Campylobacter ureolyticus*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*.

Бактериальная колонизация плаценты и амниотической жидкости была обнаружена не только у пациентов с клиническими инфекциями или преждевременными родами, но также у 70% наблюдений при нормальной беременности и срочных родах. Таким образом, бактерии в амниотической жидкости не всегда реализуют свой патогенный потенциал или не являются патогенными (например, могут быть непатогенные виды, принадлежащие к *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp.). В связи с этим микробная контаминация околоплодных вод не всегда вызывает развитие клинически значимой воспалительной реакции.

Транслокация материнских бактерий в плаценту может иметь физиологическое значение — формирование пренатальной иммунологической толерантности со стороны иммунной системы плода к микробиоте матери (рис. 7), которая реализуется в ante-, intra- и в постнатальном периодах.



**Рис. 7.** Гипотеза о роли микробиома плаценты в развитии пренатальной толерантности плода к микробиому полости рта матери

При этом антигенпрезентирующие клетки плода (APC) получают информацию об аллоантигенах материнских микроорганизмов в плаценте, возвращаются в периферические лимфоидные органы

плода и формируют пул регуляторных Т-клеток (Treg), которые распознают микробиом матери как «безопасный».

Формирование фетального микробиома можно представить следующим образом (рис. 8).

Колонизация фетальных биотопов (в том числе кишечника плода) начинается пренатально посредством заселения микроорганизмами матери децидуальных оболочек, плодных оболочек и пазух и их переноса на развивающийся плод внутриутробно через амниотическую жидкость и пуповинную кровь.

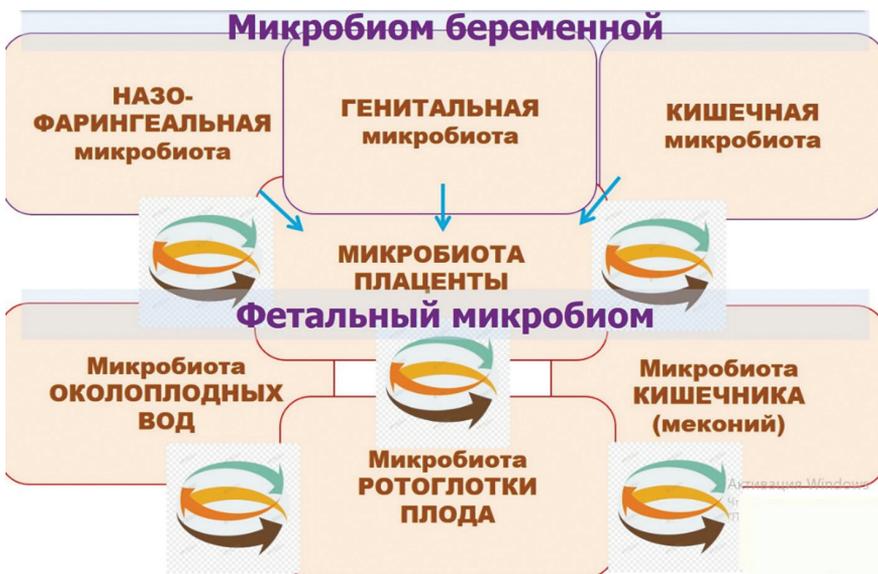


Рис. 8. Внутриутробное формирование фетального микробиома

Неблагоприятные перинатальные исходы наблюдаются у пациенток, у которых реализуется инфекционный процесс в околоплодных водах. Внутриамниотическая инфекция (или хориоамнионит), под которой понимают инфекцию хориона, амниона, амниотической жидкости, плаценты и любое их сочетание, обуславливает примерно 40% всех случаев преждевременных родов и 60–70% случаев позднего самопроизвольного выкидыша.

При этом можно предположить несколько патогенетических вариантов формирования ВУИ и инфицирования плода (рис. 9): а) в результате проникновения возбудителя из материнской крови в кровь плода при отсутствии воспалительного очага в плаценте; б) при попадании возбудителя в материнскую часть плаценты и формировании в ней воспалительного очага с последующим проникновением инфекционного агента в кровь плода; в) при поражении хориона и развитии воспалительного процесса в фетальной части плаценты, оболочках и инфицировании амниотической жидкости.



**Рис. 9.** Формирование внутриутробной инфекции при трансплацентарном (гематогенном) пути инфицирования

Кроме того, возникает реакция организма хозяина на патогенные бактерии и их токсины, такие как цитолитические ферменты и липополисахариды, что реализуется в активацию провоспалительного клеточного ответа с активацией нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов и остеокластов. В результате иммунного ответа вырабатываются различные медиаторы воспаления: интерлейкин 1 $\beta$ , фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкин 6 и 8, простагландин E2, матриксные металлопротеиназы 8 и 9. Данные цитокины оказывают негативное

воздействие на другие системы органов, способствуя активации общего воспалительного ответа организма. что провоцирует преждевременную сократительную активность матки и, как следствие, преждевременные роды.

Гематогенный путь инфицирования прогностически более неблагоприятен, поскольку диссеминация возбудителя в организме матери сопровождается инфекционным поражением плаценты и трансплацентарным переходом возбудителя к плоду, следствием чего является его системное поражение с развитием инфекционных очагов в таких жизненно важных его органах, как головной мозг, ЖКТ и легкие.

**Интранатальное инфицирование.** При интранатальном заражении плода сроки реализации инфекционно-воспалительного процесса часто сдвинуты от момента родов, в результате чего манифестация внутриутробной инфекции может произойти не только в первые недели жизни, но даже и в постнеонатальный период. Тем не менее в подавляющем большинстве случаев внутриутробной инфекции клинические проявления заболевания дебютируют в неонатальный период.

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

Инфицирование плода в антенатальном периоде приводит к выкидышам, мертворождению, порокам развития, врожденной инфекции; интранатальное инфицирование может вызывать — острое инфекционное заболевание, латентное носительство и субклинические формы хронической инфекции, реактивацию инфекции. К факторам риска возникновения интранатального инфицирования относят: 1) длительный безводный период, 2) наличие мекония в околоплодных водах, 3) лихорадка в родах у матери, 4) рождение ребенка в асфиксии, требовавшей применения ИВЛ.

Таким образом, знание путей инфицирования плода позволяет предположить локализацию у него патологического процесса. Из-

учение путей передачи возбудителя плоду является определяющим условием для проведения диагностики инфекций во время беременности и в разработке программ для предотвращения передачи возбудителя от матери ребенку.

**4. Факторы риска развития внутриутробной инфекции.** Не всегда внутриутробное инфицирование приводит к генерализованной ВУИ. Трансформации внутриутробного инфицирования в генерализованный инфекционный процесс способствуют факторы, снижающие реактивность организма, изменяющие его гормональный профиль: внутриутробная и интранатальная гипоксия, невынашивание, осложненное как соматической, так и акушерской патологией течения беременности, массивная лекарственная терапия. Генерализация инфекции может быть очень быстрой и за несколько часов привести к смерти ребенка (иногда при картине неинфекционного заболевания — СДР, геморрагическая болезнь новорожденных, энцефалопатия).

Риск развития ВУИ (особенно генерализованных форм) связан с состоянием здоровья матерей. К факторам риска инфицирования плода и развития ВУИ относят следующие.

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

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

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

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

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

3. Отягощенный (осложненный) акушерско-гинекологический анамнез (до 100% при врожденной ЦМВИ) — урологическая патология (61,3%) и гинекологическая патология (59,4%): бесплодие (16%), угроза прерывания предыдущей беременности и неразвивающаяся беременность, медицинские аборт (37%) и самопроизвольные выкидыши (16,7–18%), пороки развития и антенатальная гибель плода.

4. Патологическое течение настоящей беременности и родов:

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

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

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

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

5. Снижение общего и местного иммунитета, недостаточность секреторных факторов иммунитета мочеполового тракта (sIgA и др.),

повышение проницаемости плацентарного барьера; реализация ВУИ сопровождается повышением содержания провоспалительных цитокинов в крови матери и активацией фагоцитарного звена.

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

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

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

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

Риск развития ВУИ также зависит и от особенностей созревания иммунной системы плода и ее взаимодействия с иммунной системой матери. Зрелый иммунный ответ включает сложную последовательность взаимодействий между несколькими типами клеток. Процесс созревания индивидуальных клеток, участвующих в иммунном ответе, начинается на ранних этапах жизни плода. Клетки-предшественники иммунной системы человека образуются в костном мозге и печени плода. Характерные для Т- и В-лимфоцитов маркеры и антигены гистосовместимости могут быть выявлены на лимфоцитах уже на 8–10-й неделе беременности. По мере созревания клеток иммунной системы на макрофагах, а также на Т- и В-лимфоцитах появляется все большее число рецепторов и маркеров гистосовместимости, однако полное созревание завершается лишь примерно через 2 года после рождения.

В типичных случаях можно наблюдать ответы на инфекционные агенты, которые проходят через плаценту уже во второй половине беременности. Такого рода иммунный ответ обычно проявляется в форме образования антител класса IgM, однако могут образовываться и антитела класса IgG. Выявление иммунного ответа плода в форме антител IgG является более трудной задачей в связи с наличием пассивных IgG антител матери.

Антитела класса IgG материнского организма начинают проходить через плаценту примерно в середине беременности. Во время

родов концентрация IgG в крови у ребенка (в основном иммуноглобулины матери) равна соответствующей концентрации в крови матери или даже превышает ее. Это означает, что у ребенка присутствуют все антитела класса IgG, образованные в организме матери. Антитела класса IgA и IgM материнского организма не проходят через плаценту, и, если антитела этих классов обнаружены у ребенка, это означает, что они образовались в организме ребенка.

Образование антител класса IgA часто не устанавливается полностью к моменту родов. Было показано, что полное развитие этой системы может продолжаться в течение первых семи лет жизни. Таким образом, основным источником иммунитета у плода является перенос материнских IgG-антител через плаценту, хотя уже на достаточно ранних этапах развития его иммунная система способная вырабатывать собственную защиту.

Сложности в изучении и трактовке результатов исследования гуморального и клеточного иммунитета у матери и внутриутробного плода привели к поиску новых решений оценки иммунореактивности на фоне инфекционного процесса во время беременности. Была проведена оценка ряда про- и противовоспалительных цитокинов (интерферонов, интерлейкинов, фактора некроза опухоли) в различные сроки гестации у внутриутробного плода, матери и новорожденного. Так как цитокины и интерфероны являются универсальными регуляторами всех иммунных реакций, как клеточных, так и гуморальных, их исследование позволяет решить самую важную клиническую проблему — есть ли инфекция у плода и необходимо ли назначать лечение. Доказано, что снижение уровня интерлейкина-4 (IL-4) в сочетании с увеличением концентрации гамма-интерферона и фактора некроза опухоли в крови матери свидетельствует о наличии внутриутробной инфекции в 86,4%. Подобные исследования позволяют неинвазивно оценивать риск реализации инфекции у новорожденного.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

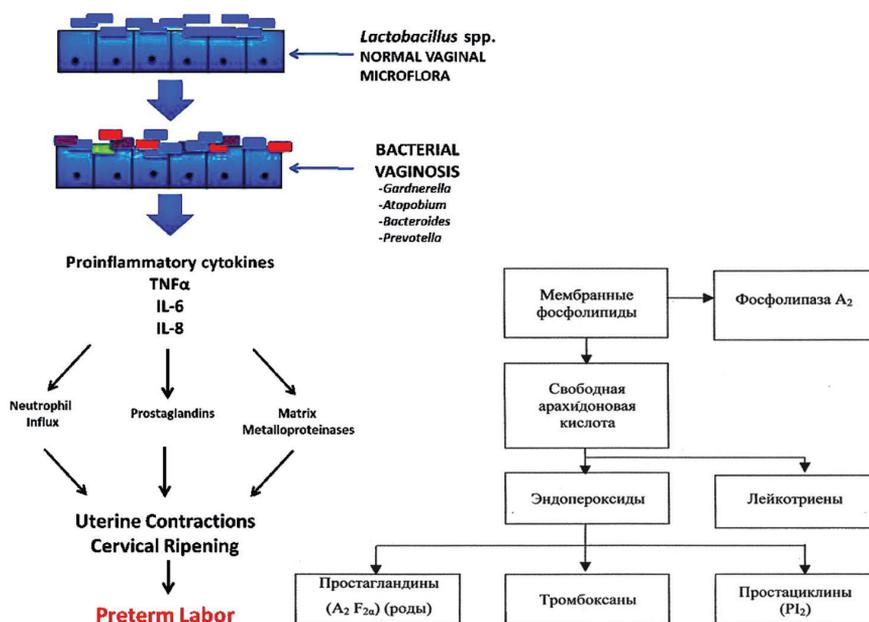
Существование единой биологической системы мать-плацента-плод является основанием для выделения материнской, последовой и плодной стадий развития внутриутробной инфекции.

**Материнская стадия** представляет начальный этап инфекционной агрессии, ограниченной наружным отделом урогенитальной системы беременной женщины, включая шейку матки. Развивающиеся при этом воспалительные процессы в виде вульвовагинита или цервицита могут служить источником последующего восходящего инфицирования плодных оболочек или контактного заражения плода входе родов. Кроме того, при бактериальных вульвовагинитах возникает угроза прерывания беременности в связи со стимулирующим влиянием бактериальной фосфолипазы на синтез арахидоновой кислоты в плодных оболочках с последующим разрывыванием механизма простагландиновой стимуляции сократительной деятельности матки (рис. 10).

Характерной особенностью «материнской стадии» ВУИ является нередко скрытое течение урогенитальных инфекций, которое в определенной мере зависит от эффективности местных иммунноклеточных реакций в репродуктивной системе беременных женщин, в первую очередь в шейке матки. Это обусловлено тем, что в цервикальной слизи беременной женщины в большом количестве содержатся бактериостатические вещества типа лизоцима, а также IgA, которые способны значительно снизить вирулентные свойства многих инфекционных агентов.

**Последовая стадия** ВУИ является продолжением прогрессирующего воспалительного процесса в мочеполовой системе беремен-

ной женщины или возникает при общих инфекционных заболеваниях, сопровождающихся вирусемией или бактериемией. На этом этапе развития ВУИ появляется дополнительная опасность для плода в связи с реальной угрозой развития плацентарной недостаточности и обусловленной этим внутриутробной гипоксией. Известно, что послед обладает высокой антибактериальной устойчивостью в связи с накоплением в амниотической жидкости и плодных оболочках лизоцима, трансферрина, IgG, а также развитием компенсаторно-приспособительных реакций, позволяющих защитить плод от непосредственного заражения и вторичной метаболической недостаточности.



**Рис. 10.** Связь между урогенитальным анаэриозом и преждевременными родами.

*Примечания.* Способность бактериоидов, фузобактерий, а также анаэробных стрептококков и гарднерелл к продукции фосфолипазы A<sub>2</sub> активирует продукцию простагландинов путем освобождения арахидоновой кислоты из ее эфирной формы. У беременных женщин бактериальные протеазы и липазы могут воздействовать на хориоамниотическую мембрану, приводя ее к разрыву и преждевременным родам

**Плодная стадия** возникает при распространении инфекции на органы плода, что свидетельствует о несостоятельности не только маточно-плацентарного, но и плацентарно-фетального барьера антимикробной защиты.

Считается, что «плодная стадия» ВУИ при любом пути распространения начинается в послее и обычно сопровождается выраженными в той или иной мере морфологическими признаками воспаления в амниотической оболочке, стромах ворсин хориона или пуповине. В то же время при некоторых инфекциях, в основном вирусной этиологии, микроскопические изменения в тканях плода могут определяться в минимальном объеме.

**Генерализованные формы** ВУИ чаще развиваются в I триместре беременности, так как плод еще не способен локализовать воспалительный процесс, в этой ситуации могут развиваться комплексные патологические изменения в виде синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), отечно-геморрагического синдрома, кровоизлияний в желудочки мозга, пневмопатий, печеночно-почечной и надпочечниковой недостаточности, которые могут быть непосредственной причиной внутриутробной или ранней постнатальной гибели плода.

В фетальном периоде (III триместр) воспалительные изменения пролиферативного характера вызывают сужение или обтурацию каналов и отверстий, что ведет к аномальному развитию уже сформировавшегося органа (гидроцефалия, гидронефроз).

При инфицировании плода незадолго до рождения проявления ВУИ зависят от стадии болезни. Если на момент родов заболевание находится в начальной фазе, то инфекция манифестирует в первые 3 суток раннего неонатального периода; если роды приходятся на конечную стадию болезни, чаще наблюдается синдром дезадаптации в раннем неонатальном периоде; в дальнейшем возможны персистирующая латентная инфекция или переход в хроническое течение заболевания. При этом в первом случае в качестве этиологического фактора обычно выступает вирусная инфекция, во втором — бактериальная.

**Проявления инфекционного процесса у новорожденных.** Исходом внутриутробного инфицирования являются: инфекционные заболевания плода, пороки его развития, невынашивание беременности,

плацентарная недостаточность, многоводие, хроническая гипоксия и синдром задержки внутриутробного роста плода, антенатальная его гибель, а также различные нарушения адаптационных реакций новорожденных.

Клиническими проявлениями инфекционного процесса у новорожденных могут быть: общие симптомы — признаки ЗВУР и наличие ВПР или более 5 стигм дизэмбриогенеза, снижение аппетита, задержка прибавок массы тела, гипотрофия, вялость, склерема, бледность кожи (нередко с сероватым оттенком) или неясного генеза желтуха и пурпура; респираторные нарушения (тахипноэ или одышка, апноэ, цианоз, участие дополнительной мускулатуры в акте дыхания), желудочно-кишечная симптоматика (срыгивания, рвота, растяжение живота, диарея, пастозность передней брюшной стенки, увеличение печени, селезенки), кардиоваскулярные расстройства (тахикардия, приглушение тонов сердца, расширение границ относительной сердечной тупости, бледность и «мраморность» кожного покрова, похолодание конечностей и липкий пот, снижение тургора подкожной клетчатки, отеки, пастозность, артериальная гипотензия и др.), признаки поражения ЦНС (судороги, разные варианты синдрома апатии, выбухающий большой родничок и высокочастотный крик, гипервозбудимость, мышечная гипотония), гематологические отклонения от нормы (анемия, кровоточивость, тромбоцитопения, спленомегалия и др.).

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

Клиническая картина ВУИ у новорожденного зависит от целого ряда факторов.

1. Большое значение имеет **факт первичного заболевания матери во время беременности**, когда значительно снижен первичный иммунный ответ. В этом случае развивается, как правило, тяжелая, нередко генерализованная форма болезни; возбудитель проникает к пло-

ду трансплацентарно. Если у беременной женщины есть иммунитет к инфекции, то возможно внутриутробное инфицирование или не-тяжелая форма болезни.

2. Характер и тяжесть инфекционного процесса у плода определяются **стадией его внутриутробного развития в момент инфицирования** (т.е. от срока беременности, на котором произошло инфицирование).

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

При инфицировании в родах скорость развития и тяжесть инфекционного процесса зависят от интенсивности колонизации микро-организмов и степени зрелости плода.

3. Клинические проявления ВУИ зависят от **пути проникновения инфекционного агента к плоду**. Гематогенный (трансплацентарный) путь, как правило, дает развитие тяжелой, генерализованной формы болезни и характеризуется выраженной желтухой, гепатитом, поли-органностью поражения.

Восходящий путь — чаще при урогенитальной инфекции у матери (например, хламидиоз); возбудитель проникает в полость матки, поражает оболочки плода, попадает в околоплодные воды; у новорожденного развиваются конъюнктивит, дерматит, поражения ЖКТ, пневмония, при этом возможна генерализация процесса.

Нисходящий путь — инфекционный агент проникает через маточные трубы, а далее — как и при восходящем пути инфицирования. Контактный путь — в процессе рождения через естественные родовые пути, например, при генитальном герпесе, кандидозном кольпите; заболевание у новорожденного развивается в виде поражения кожи и/или слизистых, хотя в последующем также может генерализоваться.

Клинические симптомы ВУИ отличаются большим разнообразием и неспецифичностью, также их сложно дифференцировать от другой перинатальной патологии. Наиболее часто ВУИ проявляется в виде акушерских синдромов.

#### **Акушерские синдромы**

- ◇ Синдром инфицирования околоплодных вод (маловодие, многоводие).
- ◇ Синдром плацентарной недостаточности.
- ◇ Хориоамнионит.
- ◇ Привычное невынашивание.
- ◇ Преждевременный разрыв околоплодных оболочек.
- ◇ Преждевременные роды.
- ◇ Инфекционно-токсический синдром.
- ◇ Дородовое излитие околоплодных вод (ДИОВ).
- ◇ Синдром задержки развития плода (СЗРП).
- ◇ Рецидивирующее невынашивание беременности.
- ◇ Синдром воспалительного ответа плода.

Инфекционная патология часто скрывается за такими диагнозами, как внутриутробная гипоксия, асфиксия, внутричерепная травма, неврологических и других нарушений. Большие трудности в дифференциальной диагностике возникают из-за сходства симптомов инфекционного токсикоза с синдромами дезадаптации, обусловленной перинатальной гипоксией, особенно у недоношенных новорожденных. Установлено, что тяжесть и характер клинических проявлений в раннем неонатальном периоде определяют: 1) время и пути заражения, 2) массивность инфицирования плода, 3) гестационный возраст, 4) условия внутриутробного развития, 5) морфофункциональная зрелость плода и 6) разновидность патогена (вирусный или бактериальный) (табл. 3 и 4).

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

Таблица 3

### Заболевания новорожденного при TORCH-синдроме

Нозологические формы	Причина
Врожденные болезни сердца	Краснуха, ЦМВ, эпидемический паротит
Катаракта	Краснуха, ЦМВ
Хориоретинит	Краснуха, токсоплазмоз, ЦМВ, герпес, ветряная оспа, сифилис
Микрофтальм	Краснуха, токсоплазмоз, ЦМВ, герпес, ветряная оспа
Микроцефалия	ЦМВ, токсоплазмоз, ветряная оспа, герпес простой
Церебральная кальцификация	Токсоплазмоз, ЦМВ, герпес простой, краснуха
Пурпура	ЦМВ, токсоплазмоз, сифилис, краснуха, простой герпес
Желтуха	ЦМВ, токсоплазмоз, сифилис, краснуха, простой герпес, гепатит В, бактериальные инфекции
Гепатоспленомегалия	ЦМВ, токсоплазмоз, сифилис, краснуха, простой герпес, гепатит В, бактериальная инфекция

Таблица 4

### Пренатальные поражения плода, вызываемые невирусными микроорганизмами

Характер клинических проявлений	Инфицирующие микроорганизмы
Центральная нервная система	
Менингит, менингоэнцефалит	<i>Candida albicans</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Streptococcus B</i> , <i>Lysteria monocytogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Treponema pallidum</i>
Органы чувств	
Глаза: катаракта, хориоретинит, острый ирит, хронический иридоциклит, витриит, глаукома, атрофия зрительного нерва, увеит, эндофтальмит, конъюнктивит Ухо: воспаление среднего уха	<i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Treponema pallidum</i> , <i>Chlamidia trachomatis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Сердечно-сосудистая система	
Перикардит, миокардит	<i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Bacteroides spp.</i>
Система органов дыхания	
Пневмония, плеврит	<i>Candida albicans</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i>

Установлено, что в подавляющем большинстве случаев ВУИ различной этиологии у новорожденных детей имеют сходные клинические проявления. К наиболее типичным симптомам ВУИ, выявляемым в раннем неонатальном периоде, относят следующие: задержка внутриутробного развития плода, недоношенность, гепатоспленомегалия, желтуха, гипербилирубинемия с первых дней жизни, экзантемы, дыхательные расстройства, сердечно-сосудистая недостаточность, нарушения функций ЦНС (тяжелые неврологические нарушения) и органов кровообращения (тромбоцитопения, анемия).

Учитывая, что совокупность вышеперечисленных симптомов встречается при ВУИ различной этиологии, верификация этиологии ВУИ только на основании клинических симптомов, как правило, редко удается. У 85% детей возможна длительная вирусная персистенция, вначале с бессимптомной клиникой, а в дальнейшем с появлением отсроченной патологии (гипертензионно-гидроцефальный синдром, аллергические и аутоиммунные заболевания). При этом, в зависимости от поражающего инфекционного агента, развиваются многообразные клинические проявления: атеросклероз (ЦМВИ), диабет и рак прямой кишки (краснуха), конъюнктивиты (хламидийная инфекция), поражения легких (микоплазменная инфекция) и др.

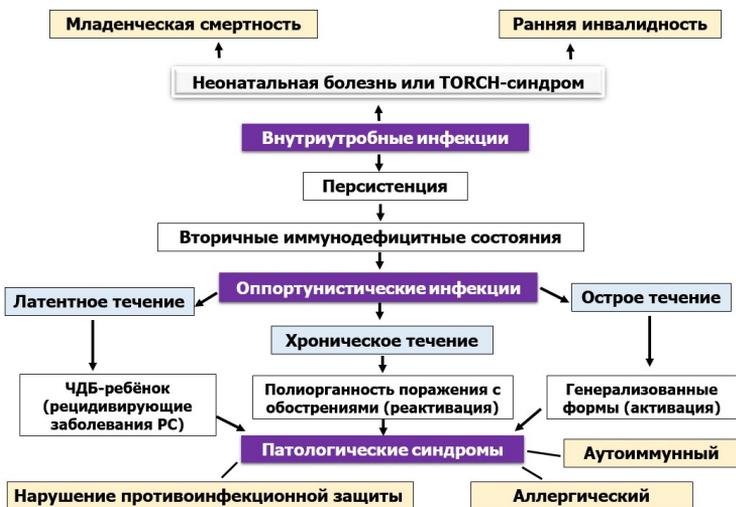
Особое место занимает **синдром воспалительного ответа у плода**. Воспаление пуповины (фунисит) и хорионический васкулит являются отличительными признаками синдрома воспалительного ответа плода — состояния, характеризующегося повышением концентрации IL-6 в плазме плода и связанного с: 1) неизбежным началом преждевременных родов; 2) более высокой частотой неонатальной заболеваемости (после корректировки на гестационный возраст); 3) полиорганным поражением у плода.

Этот синдром является аналогом синдрома системного воспалительного ответа у взрослых и является фактором риска для краткосрочных и долгосрочных осложнений в виде: 1) стерильного воспаления у плодов; 2) сепсиса у новорожденных; 3) бронхолегочной дисплазии; 4) перивентрикулярной лейкомаляции; 5) церебрального паралича. Органы-мишени при синдроме воспалительного ответа плода представлены на рис. 11.



**Рис. 11.** Органы-мишени при синдроме воспалительного ответа плода

В качестве итога к вышесказанному ближайшие и отдаленные последствия ВУИ у новорожденных и детей можно представить следующим образом (рис. 12).



**Рис. 12.** Ближайшие и отдаленные последствия ВУИ у новорожденных и детей.

*Примечания:* ЧДБ — часто и длительно болеющий; РС — респираторная система

## **ПРИНЦИПИАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ ПО ДИАГНОСТИКЕ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

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

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

- широкое распространение персистирующих инфекций и условно-патогенных агентов в человеческой популяции;
- полиэтиологичность патологии;
- многофакторное (специфическое и неспецифическое) воздействие инфекционного агента на плод;
- неоднозначность возможной реализации инфекционного процесса;
- трудность антенатальной диагностики;

– отсутствие четких корреляций тяжести инфекционно-воспалительного заболевания (выраженностью клинических проявлений инфекции) матери и степени поражения плода;

– выраженный полиморфизм и неспецифичность клинических проявлений, однотипность и отсутствие четко выраженных клинических признаков ВУИ;

– отдаленные последствия инфицирования;

– неоднозначный подход к лечебно-профилактическим мероприятиям у беременных и новорожденных;

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

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

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

Лечащему врачу приходится решать два основных вопроса: имеет ли место у ребенка просто инфицирование или это инфекционный процесс (инфекция). Верификация этиологии ВУИ только на основании клинических симптомов практически невозможна. Диагно-

стика TORCH-инфекций только по клиническим проявлениям (без привлечения специфических микробиологических исследований) приводит к диагностическим ошибкам в 90–95% случаев. Именно поэтому постановка диагноза всегда должна проводиться с учетом клинико-anamnestических данных и результатов различных видов исследований, а в терапевтической тактике следует не переходить той грани, «когда начинают лечить анализы, а не больного».

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

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

**Общие принципы диагностики ВУИ (клинико-лабораторный мониторинг).** На современном этапе диагностика ВУИ заключается в обследовании новорожденного и его мамы и основывается на комплексной оценке (учет и анализ) разносторонних данных:

1) анамнестических данных беременной женщины с учетом факторов риска (соматический, акушерско-гинекологический, инфекционный анамнез);

2) клинических признаков инфекционного процесса (ВУИ) (с учетом разнообразной этиологии и однотипности симптомов ВУИ);

3) данных инструментального обследования;

4) результатов нескольких методов лабораторных исследований, с одновременным обследованием матери;

5) необходим комплексный подход к конкретной клинической ситуации.

В диагностике ВУИ различают следующие основные периоды:

1) диагностика во внутриутробном периоде;

2) ранняя (доклиническая) диагностика в момент рождения ребенка;

3) диагностика ВУИ при появлении клинических признаков.

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

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

а) отягощенный инфекционный и соматический анамнез:

— наличие очага хронической инфекции у матери, чаще всего урогенитальной;

— острые инфекционные заболевания, перенесенные во время беременности;

— факт микробной колонизации и нарушения биоценоза влагалища;

— положительная сероконверсия или активная репликация вируса во время беременности;

— состояние здоровья беременной — наличие анемии, нефропатии и др.;

— возраст и социальный статус женщины.

б) отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, аномалии течения настоящей беременности и родов:

— бесплодие, аборт, выкидыши (гормональная и иммуносупрессивная терапия), неразвивающаяся беременность, мертворождения, невынашивание предыдущих беременностей, рождение детей с множественными пороками развития или умерших в раннем возрасте;

— патология беременности: плацентарная недостаточность (хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности); угроза прерывания беременности; аномальное количество околоплодных вод (многоводие); приращение плаценты; гестозы ранние и поздние; гипоксия;

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

**2 этап — клинический.** Оценка наличия и выраженности проявлений инфекционного процесса у матери и со стороны фетоплацентарного комплекса (ФПК):

а) признаки инфекции материнского организма:

– локальные/генерализованные проявления инфекционного процесса со стороны матери (могут говорить о возможной этиологии ВУИ). Как правило, речь идет о возбудителях урогенитальной инфекции, вызывающих кольпит, цервицит, уретральный/дизурический синдром, лимфаденит, гипертермию, общую интоксикацию, первичную сифилому, изменения кожи и другие проявления;

– осложнения беременности (как правило, появление признаков ее прерывания). Угроза прерывания беременности сопровождается ВУИ с частотой до 50% и подлежит соответствующей терапии в зависимости от степени выраженности клинической симптоматики и триместра беременности;

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

в) выявление у ребенка клинических признаков: «незрелости» при доношенном сроке беременности; недоношенности; манифестации инфекционного заболевания; врожденных пороков развития; синдрома задержки внутриутробного развития, желтуха, гепатоспленомегалия, геморрагический синдром, неврологические нарушения, острая гидроцефалия, кожные экзантемы при рождении, нейросенсорная тугоухость.

**3 этап — инструментальное обследование: методы, позволяющие оценить состояние фетоплацентарной системы:** 1) эхография (плацентометрия, поведенческая активность плода, тонус плода, количество околоплодных вод, степень зрелости плаценты); 2) доплерография (оценка маточно-плацентарного кровотока — МПК, оценка фетоплацентарного кровотока — ФПК); 3) кардиотокография (КТГ).

**4 этап — лабораторное подтверждение ВУИ.** Лабораторная диагностика включает верификацию этиологического агента, обнаружение серологических маркеров иммунного ответа и определение остроты инфекционного процесса. Методами оценки этиологии ВУИ являются микробиологические и серологические исследования: 1) микроскопия влагалищных мазков (повышенное содержание лейкоцитов, кокковая флора, признаки дисбиоза, грибковая флора); 2) бактериальный посев (наличие анаэробных и аэробных бактерий, грибковой флоры); 3) ПЦР-диагностика (геномы ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ,

микоплазмы, уреоплазмы, хламидии); 4) иммуноферментный анализ (ИФА): обнаружение в сыворотке специфических антител к возбудителям (IgM, IgG, IgA) в диагностически значимых титрах.

Рекомендовано исследование хориона (биопсия хориона) и околоплодных вод (амниоцентез) с использованием бактериологического метода и ПЦР-диагностики, а также исследование пуповинной крови плода (кордоцентез) с использованием бактериологического метода, ПЦР-диагностики и определения специфического иммунного ответа (IgM) плода. информативны также морфологическое исследование плаценты и данные аутопсии.

**Предположительный диагноз** внутриутробного инфицирования и ВУИ помогают поставить **косвенные методы**: 1) наличие у матери клиники инфекционного заболевания; 2) наличие специфического иммунного ответа (табл. 5); 3) результаты УЗИ, доплерометрии, кардиотокография.

Таблица 5

**Оценка серологических показателей при наиболее значимых инфекциях из группы TORCH у беременных: герпетическая инфекция (ВПГ1 и 2, ЦМВ), краснуха, токсоплазмоз**

Интерпретация результатов	IgG	IgM
Ранняя фаза острой инфекции	—	+
Острая инфекция или обострение хронической инфекции	+	+
Состояние иммунитета	+	—
Группа риска: нет инфекции, нет иммунитета, опасность возникновения инфекции	—	—

К **прямым методам** диагностики внутриутробного инфицирования и ВУИ относятся — выявление возбудителя в материале, полученном при: 1) биопсии хориона; 2) амниоцентезе (ПЦР, бактериологический метод); 3) кордоцентезе (ПЦР, бактериологический метод и определение уровня специфических IgM).

В I триместре беременности специфических клинических признаков наличия ВУИ нет, косвенно о ней свидетельствуют некоторые эхографические признаки: 1) повышенный локальный тонус матки;

2) отслойка хориона; 3) изменение формы плодного яйца (деформация); 4) прогрессирование истмико-цервикальной недостаточности (функционального характера); 5) гипоплазия хориона; 6) увеличение или персистенция желточного мешка; 7) несоответствие размеров эмбриона размерам полости плодного яйца (увеличение, уменьшение); 8) отсутствие редукации хорионической полости.

Инфекционные фетопатии возникают с 16-й недели, когда происходит генерализация инфекции у плода и возникают пороки развития (фиброэластоз эндокарда, поликистоз легких, микро- и гидроцефалия (ранние фетопатии).

В III триместре плод реагирует на внедрение возбудителя локальной реакцией в виде энцефалита, гепатита, пневмонии, интерстициального нефрита. Влияние вирусов чаще всего проявляется признаками незрелости, дисэмбриогенетическими стигмами, затяжным адаптационным периодом, значительной потерей массы тела в раннем постнатальном периоде.

Во II и III триместрах беременности диагностическую значимость приобретают данные эхографии.

### **Данные эхографии во II и III триместрах беременности, указывающие на развитие инфекции у плода**

#### ***Эхографические признаки ВУИ***

- ◇ Синдром задержки развития (роста) плода (СЗРП).
- ◇ Гипоксия плода.
- ◇ Фетоплацентарная недостаточность.
- ◇ Многоводие или маловодие.
- ◇ Неиммунная водянка плода.
- ◇ Увеличение или уменьшение толщины плаценты, наличие патологических включений.
  - ◇ Контрастирование базальной мембраны.
  - ◇ Наличие взвеси в околоплодных водах.
  - ◇ Кальцификаты в печени и селезенке и головном мозге плода.
  - ◇ Поликистоз легких, почек плода.
  - ◇ Участки обызвествления или некроза головного мозга; гиперэхогенные фиброзные включения в папиллярных мышцах и створках клапанов сердца плода.
- ◇ Расширение петель кишечника плода (гипоксия, энтерит).

В комплексной оценке состояния внутриутробного плода и новорожденного необходимо учитывать возможные риски внутриутробного инфицирования как в антенатальном периоде, так и в родах (интранатально).

**Факторами риска антенатальных ВУИ являются:**

- отягощенный акушерский анамнез (выкидыши, мертворождения, невынашивание предыдущих беременностей, рождение детей с множественными пороками развития или умерших в раннем возрасте);
- аномалии течения настоящей беременности и родов (угроза прерывания беременности, многоводие, преждевременное отхождение околоплодных вод, невынашивание, приращение, неполная или преждевременная отслойка плаценты);
- заболевания мочеполовой системы у матери (эндоцервицит, кольпит, вульвовагинит, киста яичников, сальпингит, сальпингоофорит, пиелонефрит, пиелит, мочевиная инфекция, уретрит);
- перенесенные матерью во время беременности инфекции, в том числе ОРВИ;
- рождение ребенка с признаками ЗВУР, гипотрофии, дизэмбрио-генетическими стигмами, пороками развития;
- острая неонатальная гидроцефалия;
- кожные экзантемы при рождении;
- желтуха неясного генеза;
- появление лихорадки в 1-й день жизни;
- неврологическая симптоматика, появляющаяся впервые через несколько дней после рождения.

**Факторами высокого риска интранатального инфицирования являются:**

- хронические очаги инфекции мочеполовой сферы у матери;
- длительный безводный промежуток (более 18 ч);
- многоводие, наличие околоплодных вод с запахом;
- лихорадка и развитие тяжелых инфекционных процессов у матери до, в родах или сразу после родов;
- недоношенность;
- акушерские пособия в родах;
- рождение ребенка в асфиксии, потребовавшей оказания реанимационных пособий;

- ухудшение состояния ребенка в первые часы жизни, лихорадка в первые 2 дня жизни.

В группах риска по ВУИ проводится более детальное обследование беременной, плода и новорожденного, при котором детальной оценке должны быть подвергнуты результаты использованного комплекса методов:

1. Клинический метод: осложненное течение беременности, проявления инфекции у матери.

2. Методы, позволяющие оценить состояние фетоплацентарной системы:

- эхография (фетометрия, поведенческая активность плода, его тонус, количество околоплодных вод, «зрелость» плаценты);

- доплерография;

- кардиотокография.

3. Микробиологические и серологические исследования:

- микроскопия (повышенное содержание лейкоцитов, кокковая микрофлора, признаки дисбиоза, грибковая микрофлора);

- бактериальный посев (наличие анаэробных и аэробных бактерий, грибковой микрофлоры);

- ПЦР-диагностика (геномы ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ, микоплазмы, уреаплазмы, хламидии);

- иммуноферментный анализ (ИФА) — обнаружение в сыворотке специфических антител к возбудителям (IgM, IgG, IgA в диагностически значимых титрах).

4. Исследование хориона (биопсия хориона) — культуральный метод, ПЦР-диагностика.

5. Исследование околоплодных вод (амниоцентез) — культуральный метод. ПЦР-диагностика.

6. Исследование пуповинной крови плода (кордоцентез) — культуральный метод. ПЦР-диагностика и специфический иммунный ответ (IgM) плода.

7. Морфологическое исследование плаценты, данные аутопсии.

8. Клиническая оценка состояния новорожденного («незрелость» при доношенном сроке беременности, манифестация инфекционного заболевания, врожденные пороки развития).

Окончательный диагноз устанавливается только при использовании прямых методов, направленных на обнаружение возбу-

дителя инфекции у плода. Благодаря современной инвазивной пренатальной диагностике (биопсия хориона, амниоцентез, кордоцентез) можно оценить состояние плода и определить его инфицирование (табл. 6).

Таблица 6

**Инвазивная пренатальная диагностика  
при подозрении на внутриутробную инфекцию**

Характеристика метода диагностики	Биопсия хориона	Амниоцентез	Кордоцентез
Срок беременности, нед	10–12	≥14	≥18–22
Исследуемый материал	Ворсины хориона	ОВ, амниоциты	Кровь плода
Проводимые исследования	МАНК	Культуральный метод, МАНК	Серологическое исследование (IgM и IgG), культуральный метод, МАНК
Частота осложнений, %	1–2	<1	1–7

Пуповинную кровь плода при перенесенной первичной инфекции у матери исследуют в следующих ситуациях:

- при генитальном герпесе — определение содержания IgM и IgG к антигенам ВПГ 1 и 2 типа, а также самого возбудителя или его ДНК;
- при цитомегаловирусной инфекции — определение содержания IgM и IgG к ЦМВ, а также самого возбудителя или его ДНК;
- при ветряной оспе в последнюю неделю перед родами — определение содержания IgM и IgG к вирусу varicella-zoster, а также самого возбудителя или его ДНК;
- при гепатите В — определение маркеров вируса гепатита В;
- при гепатите С — определение маркеров вируса гепатита С;
- при ВИЧ-инфекции — определение маркеров вируса;
- при хламидийной инфекции — определение содержания специфических IgM и IgG, а также самого возбудителя или его ДНК;
- при токсоплазмозе — определение содержания специфических IgM и IgG, а также самого возбудителя или его ДНК;
- при краснухе, перенесенной в первые 17 нед беременности, — определение содержания IgM и IgG к вирусу краснухи, а также самого возбудителя или его РНК.

Инфекционный процесс можно подтвердить с помощью морфологического исследования последа, при котором в случае внутриутробной инфекции обнаруживают патологическую незрелость ворсинчатого дерева, гиповаскуляризацию терминальных ворсин, расстройства циркуляции, инволютивно-дистрофические процессы.

Проблема ведения беременных с инфекционными заболеваниями заключается в сложности этиотропного лечения. Большинство антибактериальных, противовирусных препаратов и иммуномодуляторов противопоказаны во время беременности.

При установлении диагноза острой вирусной инфекции тактика ведения больной зависит от вида инфекции, срока и течения беременности, других сопутствующих вирусных инфекций, состояния беременной.

Главной проблемой при хронических вирусных инфекциях является поражение фетоплацентарного комплекса. Именно поэтому ведение таких пациенток должно быть направлено на оптимизацию функционирования фетоплацентарной системы и профилактику угрозы прерывания беременности.

Существуют особенности ведения беременных с вирусной и бактериальной инфекцией. Первый этап обследования беременной — двукратное определение содержания IgM и IgG, что позволяет обнаружить инфекцию и провести дифференциальную диагностику между первичной инфекцией и реактивацией хронической латентной инфекции. Инфекцию считают первичной в случае обнаружения сероконверсии: 4-кратного увеличения титра специфических IgG в образцах крови, полученных с интервалом 10–12 дней. Другим важным серологическим тестом для дифференциальной диагностики первичной инфекции или реактивации хронической латентной инфекции служит определение не только титра специфических IgG, но и авидности иммуноглобулинов G.

**Диагноз ВУИ у новорожденного** подтверждается следующими фактами (табл. 7):

1. Выделение возбудителя из крови, мочи, цереброспинальной жидкости, смывов носоглотки, желудочного сока, кала, обнаружение его в мазках-отпечатках из выделяемого глаз (хламидии). При вирусных и микоплазменной инфекциях результаты выделения возбудителя могут быть получены лишь через несколько недель.

Таблица 7

**Исследования, подтверждающие ВУИ у ребенка в момент рождения  
(Львова И.И., 2017)**

Метод исследования	Материал исследования	Критерии диагностики
Микробиологический	Пуповинная кровь Околоплодные воды Смывная жидкость плодовой поверхности плаценты Аспират желудка Первая порция мекония Содержимое наружного слухового прохода, цервикального канала шейки матки в родах	Обсемененность в количестве $5 \times 10^2$ КОЭ/мл и более грамотрицательных бактерий, золотистого стафилококка, энтерококков, грибов и др.
Микроскопический (скрининг-тест)	Околоплодные воды Содержимое желудка	Обнаружение в мазках, окрашенных по Граму. не менее 4 лейкоцитов и грамотрицательных бактерий в поле зрения
Гистологический	Послед (оболочки, базальная или хориальная пластины плаценты, сосуды пуповины)	Наличие плацентита, мембранита, фолликулита, кальцификатов и др.
Иммунологический	Пуповинная кровь	Повышение IgM более 0,2 г/л. Появление IgA

2. Обнаружение ДНК или антигенов возбудителя при помощи:

- полимеразной цепной реакции;
- энзимного иммуносорбентного анализа антигенов вирусов хламидий, микоплазм, бактерий в биологическом материале, полученном от больного.

3. Выявление антител к возбудителю при помощи различных методик (для диагностики ряда ВУИ разработана реакция иммунного блота для выявления специфических антител как IgG, так и IgM).

4. Обнаружение специфических IgM к тому или иному возбудителю у ребенка 1-й недели жизни является свидетельством внутриутробного инфицирования.

5. При увеличении титра IgG у ребенка через 10–14 дней в 4 раза и более можно говорить об активном инфекционном процессе, вызванном возбудителем, к которому обнаружено нарастание титра антител.

6. В то же время по суммарным данным разных исследователей специфические IgM выявляют лишь у 30–50% больных новорожденных в дальнейшем с бесспорно доказанной ВУИ.

7. При подозрении на цитомегалию пытаются обнаружить цитомегалы в окрашенном мазке или при фазово-контрастной микроскопии в осадке мочи, слюны, цереброспинальной жидкости, содержимом желудка, кала.

8. При подозрении на хламидиоз в мазках конъюнктивы при помощи прямой иммунофлюоресценции или твердофазного иммуноферментного анализа пытаются обнаружить антигены хламидий.

Критериями верификации этиологии ВУИ является выявление у новорожденного ребенка специфических IgM и/или генома (ДНК, РНК) возбудителя. Косвенным лабораторным признаком ВУИ определенной этиологии является детекция специфических IgG с низким индексом авидности при отсутствии специфических IgM. Авидность антител — характеристика общей стабильности комплекса антигена и антитела, определяющаяся количеством антигенсвязывающих центров в молекуле антитела и особенностями пространственной структуры антигена, создающими стерические препятствия для создания комплекса. Диагностическое значение низкоавидных специфических IgG существенно повышается, если при параллельном серологическом обследовании матери у нее выявляют высокоавидные специфические IgG.

Очень важными косвенными методами диагностики и дифференцировки различных ВУИ является патоморфологическое исследование плаценты. Выявление плацентита, идентификация при помощи иммунофлюоресцентных специфических антисывороток антигенов возбудителя подтверждает предположение о ВУИ и позволяет говорить также об этиологии. Однако, по данным исследователей, при плацентите лишь примерно в 10% случаев можно говорить об этиологии процесса, а в 90% генез его остается неясен.

Дифференциальную диагностику ВУИ проводят с неинфекционными эмбрио- и фетопатиями, постгипоксической энцефалопатией, внутричерепной родовой травмой, СДР и пневмониями, наследственной патологией, гипербилирубинемиями неинфекционной этиологии, первичными геморрагическими синдромами и самое главное — с сепсисом и приобретенными гнойно-воспалительными заболеваниями.

### **Лабораторно-инструментальные маркеры ВУИ у новорожденных (Львова И.И., 2017)**

- ◇ Высокий уровень общего билирубина при прямом билирубине выше 10% от общего, повышение уровня АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ.
- ◇ Ранняя и плохо поддающаяся лечению анемия неясного генеза.
- ◇ Изменения в коагулограмме по типу ДВС-синдрома.
- ◇ Тромбоцитопения.
- ◇ Лейкоцитоз нейтрофильный со сдвигом влево или лимфоцитарный.
- ◇ Лейкопения с нейтропенией, особенно выявленная в первые дни жизни.
- ◇ Поражение глаз: катаракта, хориоретинит, увеит.
- ◇ Изменения биохимических показателей: гипогликемия или гипергликемия (на фоне обычной терапии), гипопроотеинемия, СРБ >6.
- ◇ Нейросонографические изменения:
  - врожденная гидроцефалия;
  - врожденные кисты любой локализации, сформировавшиеся к 7–10-му дню жизни;
  - позднее свежее кровоизлияние в мозг (1–1,5 мес);
  - ВЖК у доношенных детей;
  - гиперэхогенные включения в паренхиме.
- ◇ Изменения в иммунограмме:
  - повышение или снижение уровня иммуноглобулина G;
  - высокий уровень иммуноглобулина M;
  - появление в раннем возрасте (до 2 недель) иммуноглобулина A;
  - УЗИ внутренних органов в ранние сроки: реактивные изменения в печени, селезенке, почках, гепатоспленомегалия.

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

**Конъюнктивит.** Диагноз конъюнктивита должен соответствовать хотя бы одному из следующих критериев:

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

Критерий 2: болезненность или покраснение конъюнктивы, или тканей, окружающих глазное яблоко и хотя бы одно из перечисленных обстоятельств: 1) наличие лейкоцитов и патогенных микроорганизмов в грамокрашенных мазках экссудата; 2) гнойный экссудат.

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

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

Критерий 1: эритема и/или отделение сукровицы из пупочной ямки и хотя бы одно из перечисленных обстоятельств: 1) выделение микроорганизма в посевах аспирации или отделяемого; 2) выделение микроорганизма в посевах крови.

Критерий 2: эритема и гноеистечение из пупочной ямки.

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

**Инфекция кожи.** Инфекция кожи должна соответствовать хотя бы одному из следующих критериев:

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

Критерий 2: имеются по крайней мере два из перечисленных признаков в инфицированной области: локализованные боли или болезненность, припухлость, покраснение, жар и хотя бы одно из перечисленных обстоятельств: 1) выделение микроорганизма в посевах аспирата или отделяемого из области инфицирования; при обнаружении микроорганизма нормальной кожной флоры необходимо получить чистую культуру одного микроорганизма; 2) выделение микроорганизма в посевах крови.

**Трахеобронхит.** Трахеобронхит (при отсутствии признаков пневмонии): у пациента имеются по крайней мере два из следующих критериев: 1) появление или усиление продукции мокроты; 2) изменение характера мокроты; 3) выделение микроорганизмов из мокроты.

**Пневмония.** Рентгенологические исследования грудной клетки показывают вновь возникшую или прогрессирующую инфильтрацию и хотя бы один из перечисленных клинических признаков: 1) нарастание количества мокроты; 2) изменение характера отделяемой мокроты; 3) выделение микроорганизмов из мокроты.

**Инфекция желудочно-кишечного тракта.** Диагноз инфекции ЖКТ должен соответствовать хотя бы одному из следующих критериев:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7. Неадекватная лечению картина красной крови или нарастающая анемия.

8. Тромбоцитопения менее 70 000 и/или наличие деградации тромбоцитов и признаков недостаточности периферического кровообращения — симптом «белого пятна» или «растирания кожи» более 3 сек.

**Септический шок.** Диагноз септического шока должен соответствовать следующим признакам: 1) наличие сепсиса; 2) недостаточность центральной гемодинамики и/или наличие геморрагического синдрома.

**Инфекции центральной нервной системы.** К инфекциям ЦНС относятся: менингит, венитрикулит, абсцесс головного мозга, субдуральная или эпидуральная инфекция, энцефалит.

Интракраниальные инфекции (абсцесс головного мозга, субдуральная или эпидуральная инфекция, энцефалит) — имеются по крайней мере два из ниже перечисленных признаков, необъяснимых никакими другими известными причинами: апноэ, локализованные неврологические проявления, клонические судороги и хотя бы одно из перечисленных обстоятельств: 1) данные УЗИ, подтверждающие наличие инфекции; 2) воспалительные изменения в анализе крови.

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

ятельств: 1) повышенные уровни лейкоцитов (цитоз более 300/3 при отсутствии макрофагов) и белка (выше 0,9 г/л) и/или пониженный уровень глюкозы в спинномозговой жидкости; 2) выделение микроорганизмов в посевах спинномозговой жидкости.

## **ТЕРАПИЯ ВНУТРИУТРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ И НОВОРОЖДЕННЫХ**

### **Лечение беременных**

Для современного клинициста важно учитывать, что ранняя диагностика позволяет своевременно решить вопросы о пролонгировании беременности и проведении необходимой комплексной терапии у беременных с внутриутробной инфекцией.

Общие принципы лечения внутриутробных инфекций предполагают проведение иммунотерапии, противовирусной, антибактериальной, антипротозойной терапии, применение антимикотиков и посиндромной терапии. Лечение внутриутробного инфицирования проводить необходимо, но только во II–III триместрах и при наличии выявленных и доказанных признаков инфицирования плода на основании результатов комплексной диагностики; выраженном клиническом проявлении инфекции у матери, а также высоком и продолжающемся повышаться титре специфических антител (IgM). В случае развития острой вирусной инфекции или активации хронической латентной инфекции у беременной с выраженным приростом титра антител (более чем в 3–4 раза) показано введение препаратов иммуноглобулина: поливалентного иммуноглобулина для внутривенного введения или специфических (цитотекта, антикраснушного, противокоревого, антигриппозного, гепатотекта и т. д.). Противовирусная терапия направленного действия осуществляется, главным образом, ацикловиром. При заболевании краснухой рекомендовано прерывание беременности.

В качестве противомикробной терапии бактериальных внутриутробных инфекций используются антибиотики широкого спектра

действия (цефалоспорины, аминогликозиды, карбапенемы, макролиды).

Посиндромная терапия внутриутробных инфекций направлена на купирование отдельных проявлений перинатального поражения ЦНС, геморрагического синдрома, гепатита, миокардита, пневмонии и т. д.

Антимикробное и иммунокорригирующее лечение в комплексе с патогенетически направленной терапией ФПН позволяет снизить частоту проявления клинических форм ВУИ и улучшить перинатальные исходы.

### **Лечение новорожденных**

При отсутствии у матери клинической картины острого инфекционного процесса кормить детей надо материнским молоком и крайне нежелательно искусственное вскармливание.

Специфическая терапия при ВУИ возможна только после постановки нозологического диагноза, подтвержденного иммунологическими и/или микробиологическими исследованиями. При вирусных ВУИ применяют этиотропную противовирусную терапию.

Оправдана следующая тактика ведения детей в раннем неонатальном периоде (при ухудшении состояния после рождения):

◇ Обеспечение нормального температурного режима.

◇ Оксигенотерапия.

◇ С целью нормализации гемодинамики, коррекции метаболических нарушений, дезинтоксикации — инфузионная терапия (10% раствор глюкозы с электролитами, витаминами и препаратами, улучшающими реологические свойства крови).

◇ Иммунокорригирующая терапия: иммуноглобулины для внутривенного введения (при инфекциях, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, — пентаглобин, при ЦМВИ — цитотект) или свежезамороженная плазма (10–15 мл/кг в сутки).

◇ В связи с угнетением интерферогенеза, нарушением созревания Т-лимфоцитов, особенностями фагоцитоза — препараты интерферона, как по стандартной схеме — 1 500 000 МЕ 2 раза в день, так и по индивидуальной. Продолжительность курса и кратность введения ИГ:

- при тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваниях 3–5 введений ежедневно или через день (курсовая доза не более 2–2,5 г/кг для отечественного ИГВВ и 1,5 г/кг — для импортных препаратов);

- у новорожденных с критически низким уровнем содержания IgG в сыворотке крови, до достижения концентрации IgG не ниже 4–6 г/л;

- при иммунных цитопениях: тромбоцитопения, нейтропения; гемолитической анемии ежедневное введение в течение 5 дней (курсовая доза 2 г/кг).

Своевременное включение препаратов стандартных иммуноглобулинов для внутривенного введения (ИГВВ) в комплексное лечение неонатального сепсиса сопровождается выраженным терапевтическим эффектом (табл. 8).

Таблица 8

### Алгоритм выбора препаратов ИГВВ

Клинические показания	Группа ИГВВ	Торговые названия
Врожденные и приобретенные иммунодефицитные состояния. Иммунопатологические заболевания (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Кавасаки и др.)	ИГВВ, содержащие антитела класса IgG	<b>Интраглобин</b> Иммуноглобулин нормальный для внутривенного введения и др.
Сепсис и тяжелые бактериальные инфекции у новорожденных и детей раннего возраста. Профилактика инфекций у больных с иммунодефицитными состояниями и высоким риском развития гнойно-септических заболеваний	ИГВВ, содержащие IgG и IgM	<b>Пентаглобин</b>
Острая цитомегаловирусная инфекция	Специфические ИГВВ, содержащие анти-ЦМВИ IgG	<b>Цитотект</b>
Новорожденные от матерей-носителей вируса гепатита В (при пассивно-активной иммунизации)	Специфические ИГВВ, содержащие анти-ВГБ IgG	<b>Гепатект</b>

При наличии клинических проявлений бактериальной инфекции, аспирационного синдрома, а также при высокой степени инфекционного риска — назначают антибиотики бактерицидного действия широкого спектра, вводя их разными путями — внутривенно, внутримышечно, при кишечной инфекции — внутрь. При анаэробных инфекциях назначают ванкомицин, метронидазол. При интра-

натальных бактериальных инфекциях сразу же прибегают к комбинации антибиотиков пенициллинового ряда (обычно ампициллин) и аминогликозидов (обычно гентамицин). Неспецифическая терапия при всех ВУИ индивидуальна и зависит от клинической картины.

Показано также применение препаратов интерферона. Режим дозирования в периоде новорожденности Виферона® 150 тыс. МЕ/Генферона-лайт 125 тыс. МЕ: 1) ОРВИ, риск ВУИ, локализованные формы, микробная контаминация здоровых: 2 раза в день — 5 дней; 2) +недоношенность, ЗВУР: 2 раза в день 10 дней; 3) генерализованные и другие тяжелые формы — 500 тыс./250 тыс. МЕ 5 дней +150/125 тыс. МЕ 2 раза в день 5 дней; 4) хронические вирусные инфекции +150/125 тыс. МЕ — через день 1–3 месяца.

**Прогноз ВУИ для плода.** Зависит от срока гестации, в котором произошло инфицирование, особенностей возбудителя (патогенных и иммуногенных его свойств), длительности течения инфекции у матери (первичная или вторичная), функционального состояния иммунной системы матери, целостности маточно-плацентарного барьера и др.

При ранней диагностике и активном лечении ВУИ у новорожденного прогноз для жизни, как правило, благоприятен, для полного выздоровления — неясен, что связано с поздними осложнениями. После перенесенной вирусной ВУИ возбудитель может персистировать месяцы и годы, предрасполагая к самым разным заболеваниям (болезни соединительной ткани, почек и др.).

## ПРОФИЛАКТИКА ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Профилактика ВУИ включает ряд мероприятий.

1. Профилактика инфекционных заболеваний у матери — вакцинация против перинатально значимых инфекций. Эффективных способов активной специфической иммунопрофилактики многих инфекций, в том числе ЦМВИ, до настоящего времени не разработано.

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

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

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

планирующих беременность — разработан алгоритм обследования на инфекции. Профилактика врожденной ЦМВИ базируется на выявлении серонегативной прослойки среди женщин детородного возраста.

3. Своевременное и адекватное лечение:

— санация очагов хронических инфекционных заболеваний, особенно урогенитальной локализации, ротоглотки и желудочно-кишечного тракта; коррекция нарушений микробиоценоза кишечника, ротоглотки, влагалища;

— лечение беременных женщин, имеющих признаки острых или обострения хронических инфекционных заболеваний: медикаментозная (этиотропная, иммуномодулирующая) терапия, немедикаментозная терапия;

— компенсация эндокринопатий и адекватная терапия соматической патологии;

— профилактика осложнений гестационного процесса;

— медикаментозная поддержка фетоплацентарного комплекса в 10–12, 20–22, 28–30 недель беременности;

— выбор метода родоразрешения в зависимости от активности инфекции;

— лечение полового партнера.

4. Комплексное обследование новорожденных из группы риска внутриутробного инфицирования.

5. Профилактика инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи (ИСМП):

— ограничение продуктов трансфузий;

— не следует переливать кровь от доноров, не имеющих антител к ЦМВ новорожденным серонегативных матерей;

— лечебные учреждения являются потенциальной средой высокого риска передачи различных инфекций. Тщательное мытье рук и мероприятия по контролю за инфекциями являются эффективными для предотвращения внутрибольничного распространения возбудителей. Так, одним из профилактических мероприятий является ограничение числа влагалищных исследований и акушерских манипуляций (амниотомия и др.).

6. Ограничение контакта серонегативных беременных с внешней средой. Например, профилактические меры включают ограничение

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

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

## **ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА И ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ**

Внутриутробные инфекции представляют серьезную опасность для жизни и здоровья плода и новорожденного, часто имеют неблагоприятные отдаленные последствия. Диагностика и лечение инфекционных заболеваний у беременных представляет значительные трудности, обусловленные стертой, многообразием и неспецифичностью клинических проявлений, сложностями получения материала для лабораторных исследований, невозможностью широкого применения лечебных препаратов.

В связи с вышеизложенным особое значение приобретают методы профилактики ВУИ, основанные на предупреждении и лечении инфекции у матери. Наиболее перспективным в этом направлении является проведение предгравидарной подготовки супружеских пар с последующим последовательным осуществлением лечебно-диагностических мероприятий во время беременности.

Предгравидарная подготовка должна включать:

- выделение группы риска по ВУИ на основе данных анамнеза и результатов клинического обследования, выявление сопутствующих экстрагенитальных заболеваний;
- комплексное обследование с изучением иммунного, гормонального, микробиологического статуса;
- этиотропную антибактериальную или противовирусную терапию;
- проведение соответствующей коррекции выявленных нарушений микроциркуляции половых путей с последующим назначением эубиотиков;

- лечение заболеваний с применением иммуностимулирующей и интерферонкорректирующей терапии, а также физиотерапии;
- метаболическую терапию;
- коррекцию нарушений менструального цикла и сопутствующих эндокринопатий;
- лечение полового партнера при наличии заболеваний передаваемых половым путем.

**При планировании беременности показано обследование на:** 1) гепатиты В и С, сифилис, ВИЧ/СПИД (серологическое исследование); 2) TORCH-инфекции (токсоплазмоз, краснуха, цитомегалия, герпес) — определение специфических IgG; 3) инфекции, передаваемые половым путем: хламидийную, гонококковую и инфекцию, вызванную *Mycoplasma genitalium* (молекулярно-биологическое исследование — ПЦР); трихомониаз (микроскопическое и культуральное исследование); 3) урогенитальный кандидоз — микроскопическое исследование; 4) бактериальные эндогенные инфекции (микроскопия и исследование отделяемого из влагалища в т/с Фемофлор-16).

Во время беременности в сроках до 12, а также в 18–20, 28–30 и 37–38 нед у беременных этой группы показана оценка состояния микроценоза влагалища, до 12 нед (далее по показаниям в 18–20 и 37–38 нед) — выявление возбудителей заболеваний, передаваемых половым путем, и определение титра специфических Ig к вирусным и бактериальным агентам.

Во время беременности показано обследование на инфекции:

◇ Гепатиты В и С, сифилис, ВИЧ/СПИД — серологическое исследование (I, II, III триместр).

◇ TORCH-инфекции (токсоплазмоз, краснуха, цитомегалия, герпес) — при отсутствии IgG до беременности или если женщина до беременности не обследована (при постановке на учет):

- определение специфических IgG;
- определение индекса авидности IgG;
- определение IgM.

◇ Инфекции, передаваемые половым путем (при постановке на учет):

- хламидийную, гонококковую и инфекцию, вызванную *Mycoplasma genitalium*, — молекулярно-биологическое исследование (ПЦР);

- трихомониаз — микроскопическое и культуральное исследование.
- ◊ Урогенитальный кандидоз — микроскопическое исследование (при постановке на учет).

- ◊ Эндогенные бактериальные инфекции — микроскопическое и МАНК (в т/с Фемофлор-16 (при постановке на учет).

- ◊ Скрытую бактериурию — бактериологическое исследование (посев) мочи.

- ◊ Колонизацию стрептококками группы В (*Streptococcus agalactiae*) — бактериологическое исследование (посев) вагинального и аноректального отделяемого — на 35–37-й неделях.

Учитывая высокую распространенность генитальных микоплазм в нижних отделах мочеполовой системы у практически здоровых лиц репродуктивного возраста, а также неуточненность их истинного этиологического значения, скрининговое обследование на генитальные микоплазмы представляется нецелесообразным.

Обоснованным следует считать определение генитальных микоплазм (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*) только в отдельных клинических ситуациях:

- наличие уретрита и/или цервицита (в отсутствие другой этиологически значимой микрофлоры — *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, аэробно-анаэробных микробных ассоциаций и др.);

- предгравидарное обследование лиц обоего пола при программах ЭКО, переносе эмбриона, искусственной инсеминации;

- привычная потеря беременности;

- хориоамнионит (многоводие, угроза прерывания беременности);

- предгравидарная подготовка при наличии в анамнезе ante- и постнатальной гибели плода инфекционного генеза.

При выявлении инфекций проводится соответствующее лечение, которое подбирается с учетом срока беременности и возможного влияния препаратов на развитие плода.

Регулярное эхографическое, доплерометрическое и кардиотокографическое исследование позволяет своевременно диагностировать формирующуюся фетоплацентарную недостаточность, осуществлять лечение и контроль за его эффективностью.

Проведение предгравидарной подготовки и мероприятий по выявлению угрожаемых по развитию внутриутробных инфекций по-

звolyет снизить частоту внутриутробных инфекций в 2,4 раза. Одновременно уменьшается число осложнений беременности и родов (особенно преждевременного прерывания беременности, а также фетоплацентарной недостаточности), что способствует снижению общей заболеваемости новорожденных в 1,5 раза.

Однако при некоторых инфекционных заболеваниях решается вопрос о прерывании беременности в связи с высоким риском рождения больного ребенка.

К абсолютным показаниям для прерывания беременности при подтвержденном инфицировании относят: 1) краснуху на сроке беременности до 16 нед; 2) развитие у беременной тяжелых форм хронического активного гепатита или цирроза печени при гепатите В и С; 3) тяжелые отечные формы гемолитической болезни плода при инфекции, вызванной парвовирусом В19; 4) тяжелые формы пневмонии у беременной женщины, вызванные вирусом *Varicella-zoster*.

Относительными показаниями для прерывания беременности считают: 1) первичную цитомегаловирусную инфекцию; 2) острый первичный токсоплазмоз на ранних сроках беременности; 3) ВИЧ-инфекцию; 4) ветряную оспу в первые 20 нед беременности.

Ведение родов у пациенток из группы риска по внутриутробному инфицированию должно проходить с соблюдением следующих принципов: по возможности следует избегать любых акушерских операций, травмирующих кожу плода, и уменьшать продолжительность безводного промежутка. КС показано при генитальном герпесе (в случае первичного инфицирования на последнем месяце беременности, высыпаний или обнаружения возбудителя или его ДНК из канала шейки матки накануне родов), ВИЧ-инфекции (если женщина не получала специфическое лечение во время беременности).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Решение проблемы внутриутробных инфекций является важной и непростой задачей в акушерстве, неонатологии, педиатрии и инфектологии. Оно зависит от своевременной (на этапе прегравидарной подготовки) оценки микробиоценоза биотопов (прежде всего ротоглотки, кишечника, урогенитального), которые могут участвовать в формировании плацентарного микробиоценоза и таким образом инфицировать плод.

Мониторинг и коррекция нарушений микробиоценоза указанных биотопов до зачатия и в течение всей последующей беременности (особенно в первом триместре) являются существенным фактором, снижающим вероятность появления ВУИ, их прогрессирование в системе «мать—плод» и формирование осложнений в неонатальном периоде у новорожденного.

## ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ

*Выберите один правильный ответ.*

**1. В Российской Федерации частота серопозитивности ЦМВИ составляет:**

- а) 10–50%;
- б) 5–10%;
- в) 50–80%;
- г) 80–100%.

**2. В латентном состоянии вирус герпеса находится в:**

- а) жировой ткани;
- б) костном мозге;
- в) лимфатических узлах;
- г) пояснично-крестцовых сенсорных ганглиях.

**3. ВПГ-2 в подавляющем большинстве случаев поражает:**

- а) кожу конечностей;
- б) кожу лица;
- в) кожу туловища;
- г) половые органы;
- д) слизистую оболочку полости рта.

**4. Внедрение вируса вызывает активацию в основном:**

- а) гуморального звена иммунитета;
- б) клеточного иммунитета;
- в) кроветворения;
- г) остеокластов.

**5. Внутриутробные инфекции — это:**

- а) временной фактор инфекционного заражения;
- б) инфекционное заболевание, при котором инфицирование и клиническая манифестация болезни произошли внутриутробно;
- в) инфекционные заболевания, при которых инфицирование плода произошло в ante- или интранатальный период;
- г) наличие клинических признаков инфекции к моменту рождения ребенка;
- д) факт попадания инфекционного агента в плод.

**6. Динамический процесс, развивающийся в макроорганизме в результате внедрения в него микроорганизма — это:**

- а) заражение;
- б) инфекция;
- в) инфицирование.

**7. Дифференцировать реактивацию латентной ЦМВИ и суперинфекцию другим штаммом можно только с помощью:**

- а) ИФА;
- б) РИФ;
- в) метода непарных сывороток;
- г) молекулярного анализа.

**8. Для парвовирусной инфекции характерны сезонные колебания со снижением заболеваемости в:**

- а) весенний период;
- б) зимне-весенний период;
- в) зимний период;
- г) летний период.

**9. Источником парвовирусной инфекции является:**

- а) кошка;
- б) плохо обработанное мясо крупного рогатого скота;
- в) плохо промытая зелень;
- г) человек.

**10. Источником ВПГ является:**

- а) кошка;
- б) крупный рогатый скот;
- в) собака;
- г) человек.

**11. Штамм парвовируса В19V патогенен:**

- а) для человека и животных;
- б) только для беременных;
- в) только для животных;
- г) только для человека.

**12. Источником инфекции токсоплазмоза являются:**

- а) дети дошкольного возраста;
- б) животные семейства кошачьих;
- в) парнокопытные животные;
- г) человек.

**13. Какой рецептор используется парвовирусом для проникновения в ткани плаценты?**

- а) L-антиген;
- б) В-антиген;
- в) Р-антиген;
- г) С-антиген;

**14. Неиммунная водянка плода в 80% случаев развивается именно:**

- а) в первом триместре беременности;
- б) в третьем триместре беременности;
- в) во втором триместре беременности.

**15. Риск инфицирования плода при первичной герпетической инфекции составляет:**

- а) 30%;
- б) 40%;
- в) 50%;
- г) 60%.

**16. Сколько генетических групп парвовируса выделено?**

- а) 2;
- б) 3;
- в) 4;
- г) 5.

**17. Спектр клинических проявлений при заражении разными генотипами парвовируса:**

- а) абсолютно разный;
- б) зависит от источника инфекции;
- в) полиморфный;
- г) примерно одинаковый.

**18. Специфические иммуноглобулины IgM достигают максимального уровня:**

- а) к 15-му дню;
- б) к 21–24-му дню;
- в) к 30-му дню;
- г) к 45-му дню.

**19. Термин «внутриутробное инфицирование» отражает:**

- а) временной фактор инфекционного заражения;
- б) динамический процесс, развивающийся в макроорганизме в результате внедрения в него микроорганизма;
- в) манифестацию болезни внутриутробно;
- г) наличие клинических признаков инфекции к моменту рождения ребенка.

**20. Тяжелые поражения ЦНС более часто возникают при инфицировании ВПГ:**

- а) в первом триместре беременности;
- б) в родах;
- в) в третьем триместре беременности;
- г) во втором триместре беременности.

**21. Цикличность эпидемических вспышек парвовирусной инфекции составляет:**

- а) 1 год;
- б) 2 года;
- в) 3–6 лет;
- г) 6–8 лет.

**22. Частота первичной ЦМВИ у женщин во время беременности достигает:**

- а) 1%;
- б) 10%;
- в) 15%;
- г) 5%.

*Выберите все правильные ответы.*

**23. ВПГ-1 в подавляющем большинстве случаев поражает:**

- а) кожу конечностей;
- б) кожу лица;
- в) кожу туловища;
- г) половые органы;
- д) слизистую оболочку полости рта.

**24. ВПГ-1 передается в основном:**

- а) воздушно-капельным путем;
- б) контактным путем;
- в) половым путем;
- г) фекально-оральным путем.

**25. Врожденная инфекция — это:**

- а) инфекционное заболевание, при котором инфицирование и клиническая манифестация болезни произошли внутриутробно;
- б) состояние, когда инфицирование плода произошло внутриматочно (т.е. антенатально) и к моменту рождения ребенка имеются клинические признаки инфекции;
- в) факт попадания инфекционного агента в организм.

**26. Врожденная инфекция, вызванная парвовирусом В19V, характеризуется:**

- а) гепатитом с гемосидерозом;
- б) застойной сердечной недостаточностью;
- в) миокардитом;
- г) полицитемией;
- д) развитием задержки психомоторного развития.

**27. Герпетическая инфекция, развивающаяся на фоне вирусемии при первичном генитальном герпесе во время беременности, приводит к:**

- а) задержке внутриутробного развития плода;
- б) макросомии плода;
- в) преждевременным родам;
- г) самопроизвольным выкидышам.

**28. Иммуноглобулины класса G определяются в крови:**

- а) на 2-й день инфицирования;
- б) на 24—28-й день инфицирования;
- в) спустя 7 дней после появления первых клинических проявлений;
- г) спустя 1 день после проявления первых клинических проявлений.

**29. Инфекционный процесс (инфекция) может протекать в виде:**

- а) быстрой элиминации инфекционного агента, без развития патологических проявлений;
- б) внезапной сердечной смерти;
- в) заражения;
- г) инфекционной болезни;
- д) носительства.

**30. Основными механизмами заражения ЦМВ являются:**

- а) воздушно-капельный;
- б) контактный;
- в) трансплацентарный;
- г) фекально-оральный.

**31. Парвовирус В19V:**

- а) имеет оболочку;
- б) не имеет оболочки;
- в) является ДНК-содержащим вирусом;
- г) является РНК-содержащим вирусом.

**32. Парвовирус В19V приводит к:**

- а) повышению концентрации гемоглобина;
- б) повышению тромбоцитов;
- в) снижению содержания концентрации гемоглобина;
- г) уменьшению числа эритроцитов периферической крови.

**33. Патоморфологически при врожденном токсоплазмозе обнаруживаются:**

- а) геморрагии в серозные оболочки;
- б) некротические очаги в печени и селезенке;
- в) очаги пневмонии или отек легких;
- г) признаки полицитемии.

**34. После перенесенной парвовирусной инфекции:**

- а) возможно повторное заражение и персистенция инфекции у лиц с ослабленным иммунитетом;
- б) длительный иммунитет не сохраняется;
- в) образуется перекрестный иммунитет к ЦМВ;
- г) сохраняется длительный иммунитет.

**35. Примерно у 50% плодов и детей с врожденной ЦМВИ в перинатальном периоде выявляются клинические признаки заболевания:**

- а) анемия;
- б) внутриутробная задержка развития;
- в) микроцефалия;
- г) тромбоцитоз;
- д) хориоретинит.

**36. Пути передачи парвовирусной инфекции:**

- а) воздушно-капельный;
- б) гемоконтактный;
- в) при трансплантации органов;
- г) трансплацентарный;
- д) фекально-оральный.

**37. Степень поражения плода при ЦМВИ зависит от:**

- а) интенсивности размножения вируса;
- б) класса ЦМВИ;
- в) от периода гестации;
- г) патогенности штамма ЦМВИ.

**38. Токсоплазмы существуют в природе в нескольких отличных по морфологии формах, которые включают:**

- а) брадизоиты;
- б) ооцисты;
- в) псевдомицелий;
- г) тахизоиты.

**39. Трансплацентарное инфицирование ЦМВ в I триместре приводит к:**

- а) гепатоспленомегалии;
- б) порокам развития ЦНС;
- в) пневмонии;
- г) хориоретинитам.

**40. Тяжелые проявления при внутриутробном инфицировании парвовирусом являются в основном результатом:**

- а) анемии;
- б) гиперальбуминемии;
- в) миокардита;
- г) поражения эритроидного ростка кроветворения.

### *Эталоны ответов*

1 — в	21 — в
2 — в	22 — а
3 — в	23 — а, б, в, д
4 — а	24 — а, б
5 — в	25 — а, б
6 — б	26 — а, б, в, д
7 — в	27 — а, в, г
8 — в	28 — б, в
9 — в	29 — а, г, д
10 — в	30 — а, б, в
11 — в	31 — а, в
12 — б	32 — в, г
13 — в	33 — а, в
14 — в	34 — а, г
15 — в	35 — б, в, д
16 — б	36 — а, б, в, г
17 — в	37 — а, в
18 — б	38 — а, б, г
19 — а	39 — б, г
20 — а	40 — а, в, г

## СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

**Задача № 1.** Ребенок П., родился на сроке гестации 37 недель. Беременность первая. В период беременности у матери — рецидивирующий *herpes labialis*. Обследована серологически. Выявлены Ig G к ВПГ 2 типа в титре 1:800, положительные IgM. При рождении у ребенка отмечаются микроцефалия, микрофтальмия. На коже туловища, слизистой оболочке ротовой полости — везикулярные высыпания (локализуются группами). При проведении нейросонографии — порэнцефалические кисты, церебральные кальцификаты. Ваш предварительный диагноз?

### **Вопросы**

1. Предварительный диагноз.
2. Этиотропная терапия.

### **Эталон ответа**

1. Врожденный неонатальный герпес, генерализованная форма. Врожденные пороки развития нервной системы.
2. Этиотропная терапия — ацикловир парентерально 60 мг/кг/сут (энтеральное применение ацикловира неэффективно!).

## **Задача № 2**

Ребенок Ц., от третьей беременности (1 — медицинский аборт, 2 — мертворождение). Настоящая беременность протекала на фоне хронической маточно-плацентарной недостаточности. За 3 недели до родов у матери — рецидив генитального герпеса. Роды срочные, без осложнений. Масса тела — 3560 г, рост — 51 см. Закричал сразу. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. На 2-й неделе жизни отмечалось повышение температуры тела до фебрильных цифр, на фоне которого состояние прогрессивно ухудшалось, появилась мозговая симптоматика, развился приступ тонических судорог. При проведении нейросонографии диагностированы порэнцефалические кисты, повышение эхоплотности затылочных бугров.

### **Вопросы**

1. Предварительный диагноз.
2. Какой вероятен путь инфицирования в данном случае (обоснуйте)?
3. Этиотропная терапия.

### **Эталон ответа**

1. Неонатальный герпес. Герпетический менингоэнцефалит.
2. Путь инфицирования в данном случае интранатальный, так как имеет место «светлый промежуток», клиническая картина не развивается в первые 3 суток — время для репликации вируса, постепенного развития симптоматики.
3. Этиотропная терапия — ацикловир парентерально 60 мг/кг/сут по 20 мг/кг внутривенно капельно (энтеральное применение ацикловира неэффективно!).

### **Задача № 3**

Ребенок С., родился на сроке гестации 35 недель. Беременность вторая, первая беременность закончилась преждевременными родами на сроке гестации 30 недель, ребенку в настоящее время 15 лет, здоров. На ранних сроках гестации настоящей беременности у матери контакт с больным краснухой. Масса тела при рождении 1920 г. Желтуха при рождении, гепатоспленомегалия. Осмотрен окулистом, диагностирован иридоциклит, участки депигментированной сетчатки. Грубый систолический шум над всей поверхностью тела с максимумом звучания в третьем-четвертом межреберье у левого края грудины.

#### **Вопросы**

1. Ваш предварительный диагноз.
2. Профилактика.

#### **Эталон ответа**

1. Врожденная краснуха.

Вероятно инфицирование у ранее серонегативной беременной на ранних сроках гестации, так как имеют место множественные врожденные пороки развития.

2. В настоящее время в национальный календарь прививок введена вакцина против краснухи, что является специфической профилактикой врожденного рубеоза среди девушек и женщин детородного возраста.

#### **Задача № 4**

В родильный дом поступила повторнородящая роженица с регулярной родовой деятельностью в течение 4 часов при доношенной беременности. Данные акушерского исследования: положение плода продольное, головка плотно прижата ко входу в малый таз. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, 152 уд/мин. ОЖ — 100 см, ВДМ — 35 см. Размеры таза: 25–28–32–21 см. На половых губах, внутренней поверхности бедер — массивные участки мокнувших, сливных, ярко-розовых высыпаний. Влагалище рожавшей. Шейка матки сглажена, края зева мягкие, податливые, открытие маточного зева — 5 см, плодный пузырь цел. Головка плотно прижата ко входу в малый таз. В анализах крови на TORCH-инфекции. IgM — положительный, IgG — положительный к ВПГ II.

#### **Вопросы**

1. Клинический диагноз.
2. Акушерская тактика.
3. Прогноз для плода.
4. Тактика после родов.
5. Требуется ли лечение для плода?

#### **Эталон ответа**

1. Срочные роды вторые.  
Первый период родов.  
Острый генитальный герпес.
2. Учитывая наличие генитального герпеса в стадии обострения, целесообразно родоразрешить в интересах плода операцией кесарева сечения.
3. Если применялось оперативное родоразрешение — риск минимальный.
4. Противовирусное лечение.
5. При отсутствии клинических признаков герпетического поражения лечение не требуется.

### **Задача № 5**

Первобеременная 19 лет. Срок беременности 21 неделя. Жалоб нет. В 19 недель беременности по данным серологических исследований в женской консультации выявлен острый токсоплазмоз. По данным УЗИ — патологии развития плода не выявлено, имеется умеренно выраженное многоводие.

#### **Вопросы**

1. Диагноз.
2. Какова дальнейшая акушерская тактика?
3. Рекомендации после прерывания.
4. Можно ли планировать следующую беременность?
5. При отказе от прерывания беременности риск для плода.

#### **Эталон ответа**

1. Беременность 19 нед. Острый первичный токсоплазмоз.
2. Острый первичный токсоплазмоз в первой половине беременности является основанием для прерывания.
3. Последующее специфическое лечение, контрацепция.
4. После специфического лечения, после контрольных анализов при отрицательных результатах — можно.
5. Возможно ЗВУР, высокий риск выкидыша и преждевременных родов (с 22-й недели). Нарушения работы жизненно важных органов: проблемы со зрением, поражения слухового нерва, психические отклонения (нарушения социализации).

### **Задача № 6**

Первобеременная женщина 20 лет. Срок беременности 11 недель. В 7–8 недель в семье имела контакт с ребенком, болевшим краснухой. Жалоб нет. Обследована на вирус краснухи (по данным ИФА крови: Ig M — положительный, Ig G — положительный, титр 1:32).

#### **Вопросы**

1. Клинический диагноз?
2. Дальнейшая тактика ведения беременности?
3. Чем опасен вирус краснухи?
4. Рекомендации.
5. Какие пороки развития могут у плода, осложнения у матери?

#### **Эталон ответа**

1. Беременность 11 недель. Контакт с больным краснухой. Инфицирование вирусом краснухи.
2. От пролонгирования беременности следует отказаться.
3. Высокая тератогенность вируса краснухи в первом триместре беременности.
4. После прерывания беременности обязательна контрацепция.
5. Врожденная краснуха характеризуется так называемой триадой Грегга — пороками сердца, катарактой и глухотой. Кроме того, возможны гепатит, тромбоцитопения, нарушения развития костей, микроцефалия, нарушения физического и психического развития. Внутриутробная инфекция может окончиться самопроизвольным абортom или мертворождением либо привести к преждевременным родам. Врожденную краснуху можно заподозрить у гипотрофичного плода с пороками развития.

### **Задача № 7**

В родильный дом поступила первородящая женщина с доношенной беременностью. При обследовании в женской консультации выявлена активная форма герпетической инфекции (ВПГ-2) в 36 недель. От медикаментозного лечения отказалась. Дома отошли воды. На момент осмотра безводный период составил 5 часов. Схватки в течение 2 часов, через 3–4 минуты по 20–25 секунд, средней силы. Акушерский статус: на наружной поверхности больших половых и малых половых губ участки герпетического высыпания. Шейка матки сглажена, края мягкие, податливые, открытие маточного зева — 3 см, плодного пузыря нет. Околоплодные воды подтекают, светлые. Головка прижата ко входу в малый таз. Диагональная конъюгата 13,5 см.

#### **Вопросы**

1. Клинический диагноз.
2. План ведения родов.
3. Клинические проявления герпеса.
4. Дифференциальная диагностика.
5. Какие могут быть осложнения?

#### **Эталон ответа**

1. Срочные роды первые.

Первый период родов.

Раннее излитие околоплодных вод.

Острый генитальный герпес.

2. Учитывая наличие генитального герпеса в стадии обострения, целесообразно родоразрешить в интересах плода операцией кесарева сечения.

3. Генитальный герпес обычно проявляется раздражением и болезненностью пораженных участков кожи и слизистых оболочек. Клинически заболевание может, однако, варьировать от бессимптомного течения до возникновения на месте везикул множества болезненных эрозий и язвочек. Выраженная болезненность при мочеиспускании, а также поражение периферических нервов у женщины могут привести к задержке мочи, что потребует обезболивания и наложения временной цистостомы. Для заживления поражений при первичном генитальном герпесе требуется 2–3 нед. При рецидивах генитального герпеса высыпания обычно расположены более ком-

пактно и сохраняются в течение 3–7 дней. Если беременной нарушена активность Т-хелперов, рецидив генитального герпеса протекает особенно тяжело и может напоминать первичную инфекцию.

4. Необходимо провести дифференциальную диагностику генитального герпеса с другими заболеваниями, проявляющимися эрозиями и язвами половых органов. К таковым относятся ЗППП (сифилис, венерическая лимфогранулема, донованоз, мягкий шанкр), а также системные заболевания (СКВ, саркоидоз). Болезнь Бехчета также проявляется язвами половых органов и полости рта и может сопровождаться увеитом и неврологической симптоматикой.

5. Внутриутробная инфекция в I триместре беременности может закончиться самопроизвольным абортom. Описан также врожденный герпес, проявляющийся микрофтальмией, хориоретинитом и микроцефалией.

### **Задача № 8**

Первобеременная женщина 22 лет. Срок беременности 11 недель. В 7–8 недель в женской консультации методом ПЦР в слизи цервикального канала выявлены хламидии в клинически значимой концентрации, по данным ИФА крови: IgM к хламидиям — положительный, IgG к хламидиям — положительный, титр 1:32.

#### **Вопросы**

1. Клинический диагноз.
2. Дальнейшая тактика ведения беременности.
3. Лечение.
4. Прогноз для ребенка.
5. Дифференциальная диагностика.

#### **Эталон ответа**

1. Беременность 11 недель.  
Генитальный хламидиоз в стадии обострения.
2. Провести скрининговое УЗИ в 12–13 недель. В случае нормального развития эмбриона возможно пролонгирование беременности.
3. Проведение курсов специфической антибактериальной терапии.
4. При адекватном своевременном лечении — благоприятный.
5. Дифференциальную диагностику хламидийного цервицита наиболее часто приходится проводить с гонорейным.

### **Задача № 9**

В приемный покой поступила первородящая 23 лет с регулярной родовой деятельностью. На учете в ЖК не состояла, не обследована. Схватки по 30 с, через 5 мин, хорошей силы. Околоплодные воды не изливались. Акушерский статус: положение плода продольное, прижата ко входу в малый таз. Сердечные тоны плода слегка приглушенные, ритмичные, до 136 в минуту. Размеры таза нормальные, плод массой 3050 г, рост 50 см.

В области правой половой губы видны изъязвленные участки и увеличение лимфоузлов в правой паховой области. Влагалище нерожавшей, гиперемированное. Шейка матки сглажена, открытие маточного зева 5 см. Плодный пузырь цел. Предлежит головка, прижата ко входу в малый таз. Экзостозов нет. Выделения слизисто-гноевидные.

#### **Вопросы**

1. Диагноз.
2. Тактика.
3. Каков риск для плода?
4. В каком отделении должна родоразрешаться?
5. Обследование.

#### **Эталон ответа**

1. Срочные роды I. Первый период родов. Ранний сифилис?
2. Целесообразно в интересах плода родоразрешить операцией кесарева сечения.
3. Высокий риск ВУИ.
4. Во II акушерском отделении.
5. В первую очередь — реакция Вассермана.

### **Задача № 10**

Встала на учет первобеременная с беременностью 12 недель. При обследовании на TORCH-инфекции обнаружено: ЦМВ: IgG — положительный, ВПГ: IgG — положительный; IgM — отрицательный.

#### **Вопросы**

1. Диагноз.
2. Тактика.
3. Требуется ли в данном случае дополнительное обследование?
4. Прогноз для плода.
5. Требуется ли лечение?

#### **Эталон ответа**

1. Беременность 12 недель.
2. Пролонгировать беременность.
3. УЗ-скрининг в 12–13 недель.
4. Благоприятный.
5. Конкретное, специфическое лечение не требуется.

### **Задача № 11**

В ЖК пришла встать на учет первобеременная со сроком 11 недель. При обследовании — RW результат положительный, титр 1:160.

#### **Вопросы**

1. Диагноз.
2. Тактика.
3. Возможные осложнения для плода.
4. Лечение.
5. Рекомендации.

#### **Эталон ответа**

1. Беременность 11 недель. Ранний скрытый сифилис.
2. Рекомендовать прерывание беременности.
3. Большой риск рождения ребенка с врожденным сифилисом.
4. После прерывания беременности перевести в ККВД для дальнейшего лечения.
5. Пенициллин.
6. Контрацепция, планирование беременности через 2 года.

### **Задача № 12**

Беременная с доношенным сроком поступила в родильное отделение с регулярной родовой деятельностью. Схватки по 25–30 с, через 5–6 мин. Сердечные тоны плода ясные, ритмичные, до 136 в минуту. Масса плода 3150 г, рост 51 см.

Шейка матки сглажена, открытие маточного зева 4–5 см. Плодный пузырь цел. Предлежит головка прижата ко входу в малый таз. Экзостозов нет.

В ЖК обследована на TORCH-инфекции. ЦМВ: IgM — отрицательный, IgG — положительный, титр 1: 0,657. ВПГ: IgM — отрицательный, IgG — положительный, титр 1: 0,459.

#### **Вопросы**

1. Диагноз.
2. Акушерская тактика.
3. Есть ли необходимость перевода роженицы во II акушерское отделение?
4. Прогноз для плода.
5. Нуждается ли в противовирусном лечении?

#### **Эталон ответа**

1. Срочные роды. Первый период родов. ЦМВ, ВПГ-инфицирование.
2. Родоразрешение через естественные родовые пути.
3. Нет необходимости.
4. Относительно благоприятный.
5. Нет.

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

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.

Акушерство: учебник / под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 1040 с.

Барашнев Ю., Бахарев В. Эмбриофетопатии. Диагностика и профилактика аномалий центральной нервной системы и скелета. М.: Триада-Х, 2010. 480 с.

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-infektsii-diagnostika-lechenie-profilaktika>)

Инфекции амниотической полости и плодных оболочек (хорио-амнионит): клинические рекомендации РОАГ. 2023.

Козлов В.А., Тихонова Е.П., Савченко А.А. и др. Клиническая иммунология: практическое пособие для инфекционистов. Красноярск: Поликор, 2021. 563 с.

Кузьмин В.Н., Арсланян К.Н., Харченко Э.И. Современный взгляд на проблему внутриутробной инфекции // Лечащий врач. 2016. № 3. С. 44. EDN VQCOZV

Основы перинатологии: учебник / под ред. Н.П. Шабалова, Ю.В. Цвелева. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 3-е изд. 640 с.

Перинатальные (внутриутробные) инфекции. Методические указания к практическим занятиям для студентов 4 курса лечебно-

го и педиатрического факультетов. Краснодар: ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, 2019. 69 с.

Послова Л.Ю., Ковалишена О.В., Сергеева А.В., Каткова Н.Ю., Сенягина Н.Е. Эпидемиология внутриутробных инфекций: учебное пособие. Н. Новгород: Ремедиум Приволжье, 2019. 118 с.

Рищук С.В., Кахиани Е.И. Эндогенная инфекция в акушерстве и гинекологии. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2020. 3: 47с. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2020-3/Articles/SVR-2020-3.pda>).

Рищук С.В., Кахиани Е.И., Дудниченко Т.А., Арнт О.С., Рос-солько Д.С., Гогоу М.С. Эндотоксинемия при акушерско-гине-кологической патологии: учебное пособие. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2020. 112 с.

Рищук С.В., Кахиани Е.И., Мирский В.Е., Душенкова Т.А. По-ловые инфекции и репродуктивный потенциал семьи // Бюлле-тенъ 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>).

Рищук С.В., Кахиани Е.И., Татарова Н.А. и др. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов. Учебно-ме-тодическое пособие для студентов. СПб.: Изд-во ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2015. 76 с.

Рищук С.В., Кахиани Е.И., Татарова Н.А., Мирский В.Е., Дуд-ниченко Т.А., Мельникова С.Е. Инфекционно-воспалительные за-болевания женских половых органов: общие и частные вопросы ин-фекционного вопроса: учебное пособие для врачей. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2016. 60 с.

Романцова Е.Б., Шамраева В.В., Васильева Е.В., Рябых И.И., Бо-рисенко Е.П. Внутриутробные инфекции: учебное пособие. Благо-вещенск: Буквица, 2010. 87 с.

Рымарева Е. Внутриутробная инфекция как причина психических расстройств. [Электр. ресурс] (URL: <https://medach.pro/post/2175>).

Шабалов Н.П., Шмидт А.А., Гайворонских Д.И. и др. Перинато-логия: учебник для студентов медицинских вузов. СПб.: СпецЛит. 2020. 206 с.

Шкарин В.В., Послова Л.Ю., Ковалишена О.В., Сергеева А.В., Сенягина Н.Е. Эпидемиология внутриутробных и внутрибольнич-

ных инфекций новорожденных: учебное пособие. Н. Новгород: Изд-во «Ремедиум Приволжье», 2019. 124 с.

Aggaard K., Ma J., Antony K.M. et al. The placenta harbors a unique microbiome // *Sci Transl Med.* 2014. Vol. 6, No. 237. P. 237.

Cao B., Stout M.J., Lee I., Mysorekar I.U. Placental Microbiome and Its Role in Preterm Birth // *Neoreviews.* 2014. Dec 1. Vol. 15, No. 12. P. e537-e545.

Dasanayake A.P., Li Y., Wiener H. et al. Salivary *Actinomyces naeslundii* genospecies 2 and *Lactobacillus casei* levels predict pregnancy outcomes // *J. Periodontol.* 2005; 76 (2). P. 171–178.

Han Y.W., Fardini Y., Chen C. et al. Term stillbirth caused by oral *Fusobacterium nucleatum* // *Obstet Gynecol.* 2010. Vol. 115, 2 Pt 2. P. 442–445.

Han Y.W., Wang X. Mobile microbiome: oral bacteria in extra-oral infections and inflammation // *J. Dent. Res.* 2013 Jun; Vol. 92, No. 6. P. 485–491.

Maccones G.A., Parry S., Nelson D.B. et al. Treatment of localized periodontal disease in pregnancy does not reduce the occurrence of preterm birth: Results from the Periodontal Infections and Prematurity Study (PIPS) // *Am. J. Obstet Gynecol.* 2010. Vol. 202, No. 2. P. 147. e1-147.e8.

Menz G.L., Kaakoush N.O., Quinlivan J.A. Bacterial aetiological agents of intraamniotic infections and preterm birth in pregnant women // *Front Cell Infect Microbiol.* 2013. Oct 16; Vol. 3. P. 58.

Ryan Rampersaud Identification and Characterization of Inerolysin, the Cholesterol Dependent Cytolysin Produced by *Lactobacillus Iners*. Columbia University Academic Commons, 2014. Dissertations.

Walker R.W., Clemente J.C., Peter I., Loos R.J.F. The prenatal gut microbiome: are we colonized with bacteria in utero? // *Pediatr Obes.* 2017 Aug; 12 Suppl. 1. P. 3–17.

Wiest R., Lawson M., Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis // *J. Hepatol.* 2014. Vol. 60, No. 1. P. 197–209.

Zaura E., Nicu E.A., Krom B.P., Keijsers B.J. Acquiring and maintaining a normal oral microbiome: current perspective // *Front Cell Infect Microbiol.* 2014. Jun 26, No. 4. P. 85.

**С. В. Рищук, Е. И. Кахиани, Т. А. Дудниченко, О. С. Аргт**

**ВНУТРИУТРОБНЫЕ ИНФЕКЦИИ В АКУШЕРСТВЕ:  
ОБЩИЕ ВОПРОСЫ**

**Учебно-методическое пособие**

Редактор: *Т.В. Руксина*

Технический редактор: *Н.А. Румянцева*

Подписано в печать 23.12.2023 г. Формат бумаги 60×84 1/16.

Бумага офсетная. Гарнитура NewtonС.

Уч.-изд. л. 3,8. Усл. печ. л. 7,5.

Тираж 20 экз. Заказ № 16.

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.