

• Новорожденные у матерей-носителей вируса гепатита В (для пассивно-активной иммунизации)	Специфические ИГВВ, содержащие АТ класса IgG против гепатита В	Гепатект
---	--	----------

Министерство здравоохранения Республики Узбекистан  
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

«УТВЕРЖДАЮ»



Председатель Ученого Медицинского

Совета МЗ РУ, академик АН РУ

*М.С. АБДУЛЛАХОДЖАЕВА*

28 » февраля 2006 г.

К. Р. ДИЛЬМУРАДОВА

# ИНФЕКЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ

Учебное пособие

Самарканд–2006

таминных препаратов:

- Димедрол (дифенгидрамин) 1% - 0,05 мл/кг/сутки (в 3 приёма);
- Супрастин (хлоропирамин) 2% - 0,03 мл/кг - 3 раза в день;
- Пипольфен (прометазин) 2,5% - 0,05 мл/кг - 3 раза в день.

Неотложная помощь при развитии вазомоторных нарушений

Развитие гемодинамических нарушений (тахикардия, увеличение артериального давления и др.) связано, как правило, с нарушением скорости введения и режима дозирования ИГВВ. Для оказания неотложной помощи необходимо:

- Снизить скорость инфузии до рекомендуемых значений;
- Уменьшить объём инфузии.

Неотложная помощь при развитии анафилактического шока

Развитие анафилактического шока при использовании ИГВВ связано с острой аллергической или псевдоаллергической реакцией на компоненты препарата. Проявлениями шока у новорождённого являются:

- снижение среднего АД менее 30 мм.рт.ст.;
- одышка и/или тахипноэ;
- беспокойство, возбуждение ребёнка с последующим снижением церебральной активности.

Для купирования анафилактического шока показано:

1. Прекращение введения препаратов ИГВВ.
2. Смена инфузионной системы.
3. Одновременное введение антигистаминных препаратов (любой из перечисленных):

- Димедрол (дифенгидрамин) 1% - 0,05 мл/кг/сутки (в 3 приёма);
- Супрастин (хлоропирамин) 2% - 0,03 мл/кг - 3 раза в день;
- Пипольфен (прометазин) 2,5% - 0,05 мл/кг - 3 раза в день; кортикостероидов

(любой из перечисленных):

- гидрокортизон 5-25 мг/кг;
- дексаметазон 0,5-1 мг/кг;
- преднизолон 1-5 мг/кг;
- адреналина 0,1% - 0,01 - 0,1 - 0,2 мкг.

4. При нарушениях дыхания - санация верхних дыхательных путей, оксигенотерапия через маску. При неадекватном самостоятельном дыхании - интубация и проведение искусственной вентиляции лёгких (PIP - 20-25 мБ, РЕЕР - 2 мБ, концентрация кислорода - 40%, частота дыхания - 30-40 в минуту) - под контролем сатурации и/или газов крови.

5. Инфузионная терапия для поддержания объёма циркулирующей крови, нормализации микроциркуляции и профилактики сладжирования эритроцитов:

Инфукол 6% р-р - 15 мл/кг/сутки;

Глюкоза 10% или физиологический раствор - 60-80 мл в сутки, если нет другого.

Струйно вводится 1/4-1/2 стартового раствора.

После стабилизации АД - переход на капельное введение с расчетом скорости введения и объёма введения на сутки - под контролем показателей гемодинамики, прибавки массы тела, диуреза.

При сохранении артериальной гипотонии и развитии острой почечной недостаточности показано введение допамина - 4 мкг/кг/мин.

При стабилизации АД, но сохраняющихся микроциркуляторных нарушениях для

## СОДЕРЖАНИЕ

СОДЕРЖАНИЕ .....	3
1. ВВЕДЕНИЕ .....	4
2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВУИ: ТЕРМИНОЛОГИЯ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, СТРУКТУРА .....	4
3. ПАТОГЕНЕЗ ВУИ .....	8
4. ДИАГНОСТИКА ВУИ .....	10
5. ХАРАКТЕРИСТИКА ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ .....	14
5.1. Врожденный токсоплазмоз .....	14
5.2. Краснуха .....	20
5.3. Цитомегаловирусная инфекция .....	24
5.4. Неонатальный герпес .....	32
5.5. Врожденный сифилис .....	40
5.6. Фетальный гепатит .....	44
5.7. Хламидийная инфекция .....	45
5.8. Листерия .....	48
5.9. Кандидоз новорожденных .....	53
6. НОЗОКОМИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ И ПРИНЦИПЫ ИХ ЛЕЧЕНИЯ .....	60
7. ИММУНОКОРРЕГИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В НЕОНАТОЛОГИИ .....	72
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....	85

При этом особое внимание должно уделяться новорожденным, родившимся у матерей-носительниц вируса гепатита В. Согласно рекомендациям ВОЗ (1994), наиболее эффективной стратегией иммунопрофилактики гепатита В является активно-пассивная иммунизация новорожденных (одновременное применение вакцины против гепатита В и введение специфического иммуноглобулина против гепатита В). При этом если иммуноглобулин и вакцина вводятся детям не позднее 12 часов после рождения, то эффективность иммунопрофилактики при разных схемах вакцинации составляет 97,6% - 100% (Y.Poovogowan et al., 1992).

В тех случаях, когда ребенок, рожденный у матери-носительницы вируса гепатита В из-за тяжести состояния не может быть вакцинирован против гепатита В сразу после рождения, показано как можно более раннее введение специфического иммуноглобулина против гепатита В (NB! Не позднее 12 часов после рождения) с обязательным проведением активной иммунизации при стабилизации состояния (Red Book, 1994).

Показаниями для применения Гепатекта у новорожденных детей являются:

\* профилактика гепатита В у новорожденных, родившихся у матерей-носительниц HbsAg с использованием наряду с иммуноглобулином противогепатитной вакцины (активно-пассивная иммунизация)

\* экстренная профилактика гепатита В в результате ранения инфицированными медицинскими инструментами или непосредственного контакта слизистых с инфицированными биологическими жидкостями (слюна, моча, кровь и т.д).

Режим дозирования:

У новорожденных для профилактики гепатита В непосредственно после рождения Гепатект вводится однократно внутривенно медленно (через инфузионный насос) из расчета 0,4 мл/кг массы тела ребенка, но не менее 2 мл до или одновременно с вакцинацией против гепатита В.

Форма выпуска и способ хранения Гепатекта:

Гепатект выпускается в виде 10% раствора в ампулах по 2 мл (100 М.Е.) и 10 мл (500 М.Е.) Хранить в защищенном от света месте при температуре - от +2°C до +8°C. Не замораживать! Срок хранения - 2 года.

б. Безопасность и переносимость иммуноглобулинов для внутривенного введения, побочные реакции при их использовании

Иммуноглобулины для внутривенного введения являются лекарственными средствами с высоким уровнем безопасности и характеризуются хорошей переносимостью, особенно в неонатальном периоде. Побочные и нежелательные эффекты ИГВВ, суммарно представленные в таблице 4, встречаются крайне редко.

*Таблица. Побочные реакции при использовании препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения.*

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Связанные с индивидуальными реакциями реципиента на компоненты препарата<ul style="list-style-type: none"><li>- изолированные пирогенные реакции;</li><li>- пирогенные реакции+системные проявления;</li><li>- анафилактические реакции.</li></ul></li><li>2. Связанные с нарушением рекомендуемой скорости введения препарата или повышением концентрации препарата<ul style="list-style-type: none"><li>-вазомоторные реакции;</li><li>-транзиторная почечная недостаточность.</li></ul></li></ol> |
|---|

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, СТРУКТУРА[

Инфекции, приобретенные внутриутробно или в процессе родов, существенно влияют на неонатальную смертность и, в немалой степени несут ответственность за раннюю и позднюю детскую заболеваемость.

Под внутриутробными инфекциями следует понимать заболевания плода и новорожденного, возникшие ante- или интранатально в результате инфекционного поражения вирусами или бактериями, источником которых является мать. Обязательным условием для возникновения ВУИ является наличие у матери (беременной) острого или хронического инфекционного процесса.

В литературе используются два разных термина – внутриутробная инфекция и внутриутробное инфицирование: эти понятия не являются тождественными.

Под внутриутробным инфицированием понимают предполагаемый факт внутриутробного проникновения микроорганизмов к плоду, при котором не выявляются признаки инфекционной болезни плода.

Внутриутробная инфекция – это установленный факт внутриутробного проникновения к плоду микроорганизмов, при котором в организме плода и новорожденного произошли характерные для инфекционного заболевания патологические изменения, выявляемые пренатально или вскоре после рождения.

Источником инфекции для плода всегда является мать. Инфекционный процесс в начальной фазе и латентная инфекция обычно не сопровождаются клинически значимыми изменениями состояния организма. Но они могут быть выявлены при помощи специальных лабораторных методов диагностики.

Инфекционная болезнь всегда имеет клинические проявления: их выраженность и специфичность зависят от свойств возбудителя и реактивности макроорганизма. Характер течения инфекции и её последствия в каждом конкретном случае зависят от свойств возбудителя, реактивности макроорганизма и времени, прошедшего с момента заражения.

Особенностью реакций организма плода и новорожденного ребенка на инфекцию является преобладание неспецифических изменений над специфическими и генерализованный характер воспаления. Чем меньше гестационный возраст, тем более выражена альтерация тканей. Поэтому основным проявлением инфекций плода, возникших на ранних сроках беременности являются пороки развития. По мере увеличения срока беременности в клинической картине инфекционного заболевания плода начинают преобладать симптомы классического системного воспаления, обусловленные выраженной пролиферацией и экссудацией.

Обязательным условием для возникновения ВУИ является наличие у беременной острого или хронического инфекционного процесса.

Наибольшее значение для развития ВУИ имеют заболевания мочеполового тракта – пиелонефриты, сальпингиты, сальпингоофориты, эндоцервициты, эндометриты, вульвиты, вульвовагиниты. Реально в развитии ВУИ плода имеет значение лишь заболевание мочеполового тракта матери, а не вирус- или бактерионосительство.

К факторам риска развития ВУИ относятся:

1. Наличие хронических очагов инфекций у матери (тонзиллит, бронхит, пневмония, холецистит, колит, кариес зубов, гайморит, арахноидит и др.);
2. Заболевания мочеполовой системы у матери (эндоцервицит, кольпит, сальпингит, сальпингоофорит);

тановлено, что пентамерная структура антител класса IgM способствует их более сильной агглютинации с бактериальными антигенами. IgM также обладает более выраженной преципитирующей и опсонической активностью. Иммуные комплексы в виде IgM+бактерии значительно легче распознаются фагоцитами и быстрее элиминируются. Установлено, что фагоцитоз при индуцировании IgM в 1000 раз активнее, чем при опосредовании IgG (J.Seifert, 1988). Антитела класса IgM также значительно активнее запускают комплемент-зависимый цитолиз бактерий (Borsos T., 1965). Одна молекула IgM способна уничтожить одну бактерию, тогда как для достижения такого же результата требуется не менее 2000 молекул IgG (W.Opferkuch, 1985). Кроме этого, антитела к грам-отрицательным возбудителям и эндотоксину грам-отрицательных бактерий сконцентрированы в иммуноглобулиновой фракции класса IgM (EJ.Ziegler et al, 1982; J.D.Baumgartner, 1985). Это особенно важно учитывать у новорожденных детей, т.к. в антенатальный период плоду через плаценту от матери передаются только антитела класса IgG. Антитела класса IgM через плаценту не проходят, что наряду с низкой способностью новорожденного синтезировать собственные иммуноглобулины способствует недостаточной его защищенности от грам-отрицательных возбудителей (Д.В. Стефани, Ю.Е. Вельтишев, 1996).

Показания к назначению Пентаглобина:

\* Тяжелые бактериальные инфекции;

\* Сепсис у новорожденных и детей раннего возраста;

\* Профилактика инфекций у больных с иммунодефицитными состояниями и высоким риском развития гнойно-септических заболеваний;

\* Заместительная терапия при первичных и вторичных иммунодефицитах.

Режим дозирования и форма выпуска Пентаглобина: Независимо от характера заболевания Пентаглобин назначается из расчета:

- Новорожденные и грудные дети - 5 мл/кг массы тела в сутки.

Продолжительность курса терапии и режим введения:

- Пентаглобин вводится ежедневно в течение 3-х дней или через день.
- Необходимость повторного введения зависит от клинического течения болезни.

Обязательным условием правильного применения Пентаглобина является соблюдение рекомендуемой скорости введения препарата.

Пентаглобин вводится внутривенно со следующей скоростью:

- Новорожденные и грудные дети - не более 1,7 мл/кг массы тела в час с помощью инфузионного насоса.

Форма выпуска: Пентаглобин выпускается в виде 5% раствора в ампулах по 10 мл и 20 мл, а также во флаконах по 100 мл.

Правила хранения: Хранить необходимо в защищенном от света месте при температуре – от +2°C до +8°C. Не замораживать!

Срок хранения - 2 года.

### **СПЕЦИФИЧЕСКИЕ (ГИПЕРИММУННЫЕ) ИГВВ**

В данную группу входят препараты, содержащие высокие титры антител IgG против определенных антигенов. Технология приготовления этих препаратов заключается в том, что для их получения отбираются доноры с естественными высокими титрами антител против определенных возбудителей (цитомегаловирус, вирус гепатита В), либо доноры, заранее иммунизированные против определенного микроорганизма (стафилококк), а

века, лимфоцитарный хориоменингит.

Классический TORCH-синдром в первые дни отсутствует, а симптомы инфекционного заболевания выявляются в процессе динамического наблюдения за новорожденным ребенком. В этих случаях ранней постановке диагноза способствует выделение ребенка в группу высокого риска по внутриутробной инфекции.

Риск инфицирования плода обусловлен видом возбудителя и колеблется от 5 до 60%. Удельный вес разных инфекций в возникновении внутриутробной патологии плода различен, при этом частота инфекционных заболеваний матери не связана с частотой поражения плода. Например, при таком часто встречающемся заболевании, как грипп, плод поражается сравнительно редко. В то же время при краснухе, встречающейся сравнительно редко и имеющей характер эпидемических вспышек, нарушение развития плода в ранние сроки беременности наблюдается у 60-70%.

Многочисленные исследования свидетельствуют о широком распространении инфекций группы TORCH среди взрослого и детского населения, в т.ч. и среди беременных женщин.

Ежегодно в США рождается 3300 детей с врожденным токсоплазмозом, расходы на лечение и обучение которых составляют 221,9 млн.долларов в год. Антитела к токсоплазмам имеют около 0,5 млрд. человек на земном шаре. Около 5-7% женщин впервые инфицируются токсоплазмами именно в период беременности, среди этих случаев приблизительно в 30% случаев возможно заражение плода.

В США ежегодно регистрируется около 100 000 случаев сифилиса у женщин частота выделения хламидий из половых путей достигает 12,3%, а сразу после родов до 8%. По данным ВОЗ в настоящее время около 50% детей от матерей, страдающих хроническим эндоцервицитом имеют признаки хламидийной инфекции, причем у 35-50% из них развиваются конъюнктивиты, у 11-47% – пневмонии и у 60-0% – общие признаки инфекции. Наиболее изучено значение энтеровирусов в патологии перинатального периода, но широкая циркуляция этих вирусов, которые определяются в фекалиях 6% здоровых людей не может не влиять на заболеваемость в период новорожденности.

Рост заболеваемости вирусным гепатитом отмечается повсеместно: частота обнаружения HBsAg в крови беременных составляет 1%. Риск инфицирования детей от матерей – носительниц австралийского антигена составляет 10%.

В странах Европы перинатальная смертность, обусловленная листериозом составляет 1-7%.

Корь относится к группе наиболее распространенных инфекций и регистрируется ежегодно во всех странах мира. Заболеваемость корью среди беременных женщин составляет 0,4-0,6 случая на 10 тысяч беременных, паротитом – 0,8 случая на 10 тысяч беременных.

Цитомегаловирусная инфекция относится к наиболее частым инфекциям человека. Частота регистрируемой врожденной цитомегаловирусной инфекции варьирует от 0,2 до 10%.

Герпетическая инфекция обнаруживается у 7% женщин, а у новорожденных до 11,9 случая на 100 000 рождений.

Инфекционная патология выявляется у 50-60% госпитализированных доношенных и 70% недоношенных детей (А. М. Савичева, М. А. Башмакова, 1997) и является ведущей причиной как заболеваемости, так и смертности новорожденных.

ротке крови (3 г/л и ниже).

2. У недоношенных детей с дыхательными нарушениями неинфекционного генеза (БГМ, ателектазы, массивная аспирация околоплодными водами), составляющими группу высокого риска по развитию бактериальной пневмонии или нозокомиальной инфекции другой локализации, а также генерализации инфекционного заболевания.

Режим дозирования стандартных ИГВВ для использования в профилактических целях:

Суточная доза - 400 мг/кг.

Способ введения - внутривенное введение с помощью инфузионного насоса или капельно.

Скорость введения:

1 мл/кг/час в первые 15 минут введения. При отсутствии симптомов анафилаксии дальнейшее введение осуществляется со скоростью:

2-3 мл/кг/час у недоношенных детей;

4-5 мл/кг/час у доношенных новорожденных детей.

Продолжительность курса и кратность введения: 1-3 введения ежедневно или через день.

Существуют схемы введения препаратов стандартных ИГВВ недоношенным детям с массой тела при рождении менее 1200 г 1 раз в неделю в течение первого месяца жизни. При этом первое введение осуществляется в первые 48 часов жизни ребёнка независимо от наличия или отсутствия у него клинико-лабораторных признаков инфекционного заболевания (Tamella, 1993).

У новорожденных детей с критически низким уровнем содержания IgG в сыворотке крови -до достижения концентрации IgG не ниже 4-6 г/л.

При профилактическом назначении внутривенных иммуноглобулинов детям с массой тела при рождении менее 1500 г, по данным некоторых авторов, отмечается снижение частоты возникновения инфекционно-воспалительных заболеваний на 9-90%.

*Таблица. Характеристика отдельных препаратов стандартного (поливалентного) иммуноглобулина для внутривенного введения*

<i>Препарат. Фирма - изготовитель</i>	<i>Форма выпуска</i>	<i>Способ хранения</i>
Интраглобин Ф («BIOTEST PHARMA GMBN», Германия)	5% раствор для инъекций (флаконы): 50 мл, 100 мл.	Хранить при температуре от +2°C до +8°C
Иммуноглобулин нормальный человеческий для внутривенного введения («ИМБИО», РОССИЯ)	5% раствор для инъекций (бутыли): 10 мл, 25 мл, 50 мл.	Хранить при температуре от +2°C до +8°C
Иммуноглобулин («BIOCHEMIE GMBN», АВСТРИЯ)	Лиофилизированный порошок для приготовления инъекционного раствора (флаконы): 0,5 г; 1,0 г; 3,0 г; 6,0 г в комплексе с растворителем	Хранить при температуре от +2°C до +8°C

матери, через плацентарный барьер к плоду;

4. интранатальный путь – при прохождении через родовые пути;

5. трансмуральный путь – через миометрий и децидуальную оболочку;

6. смешанный путь.

В патогенезе повреждающего действия агентов TORCH-инфекций на развивающийся плод возможны два механизма: развитие деструктивного воспалительного процесса в различных органах плода и как следствие этого изменения структуры органа и возможное прямое тератогенное воздействие возбудителя с формированием стойких структурных изменений в виде пороков развития.

На практике бывает трудно различить, является ли обнаруженный клинически структурный дефект развития результатом собственно тератогенного воздействия возбудителя или исходом деструктивного воспалительного процесса, возникшего внутриутробно.

В настоящее время является доказанной возможность развития внутриутробного токсоплазмоза только в случае первичного заражения женщины во время беременности. Наиболее опасным является инфицирование матери в сроки 2-6 месяцев беременности. Риск заражения плода в I триместре составляет 17%, во II-25% и в III – 65%. При токсоплазмозе у матери возможны прерывание беременности в ранние сроки, мертворождения, невынашивание беременности.

Вирусный гепатит во время беременности также часто является причиной невынашивания беременности, задержка внутриутробного развития плода, внутриутробного инфицирования с развитием тяжелых заболеваний. Риск возникновения пороков при гепатите, перенесенном матерью в I триместре беременности, составляет 19,3%.

При первичном и вторичном сифилисе риск рождения детей с ВУИ составляет 50%, в 50% возможны внутриутробная гибель плода и невынашивание. Врожденный сифилис проявляется задержкой внутриутробного развития плода, анемия, желтуха, гепатоспленомегалия, генерализованный отек плода.

Установлено, что 1-6% самопроизвольных выкидышей и аборт могут быть связаны с листериозной инфекцией.

У женщин, перенесших корь во время беременности, отмечена более высокая частота рождения детей с внутриутробной задержкой развития.

При краснухе у беременной возможны резорбция продукта зачатия в ранние сроки гестации, прерывание беременности, мертворождение, поражение плаценты и плода. Краснуха и цитомегаловирус при внутриутробном поражении способны повреждать гормонопродуцирующие клетки островков Лангерганса поджелудочной железы, что впоследствии может вызвать их секреторную недостаточность, т.е. диабет.

имушественно антитела класса IgG. Эти препараты содержат функционально активные антитела против широкого круга наиболее часто встречающихся инфекционных возбудителей.

### **МЕХАНИЗМ ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ СТАНДАРТНЫХ (ПОЛИВАЛЕНТНЫХ) ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ.**

IgG составляют до 75% от общего количества иммуноглобулинов в плазме крови. IgG представлены антителами к широкому спектру вирусных, микробных и других чужеродных антигенов.

В молекуле иммуноглобулина различают «антигенсвязывающие поверхности» (Fab-фрагменты) и «хвостовую область» (Fc-фрагмент). Считается, что Fab-фрагменты обладают антительной активностью, т.к. именно эти структуры иммуноглобулинов взаимодействуют с антигенами. Fc-фрагмент обуславливает неспецифические эффекторные функции иммуноглобулинов и присоединение данной молекулы к клеткам иммунной системы (нейтрофилам, лимфоцитам, моноцитам и т.д.). При взаимодействии Fab-фрагментов со строго специфичным для них антигеном генерируется активность Fc-фрагмента, что и обеспечивает проведение сигнала от иммуноглобулина к эффекторным клеткам. Наличие Fc-рецепторов на различных клетках организма обуславливает взаимодействие Fc-фрагмента иммуноглобулина с этими клетками с последующими эффекторными реакциями (фагоцитоз, распознавание и представление антигена, цитотоксичность).

Основной биологической функцией иммуноглобулинов является специфическое распознавание и элиминация антигена. Эта задача выполняется благодаря следующим эффектам: опсонизации, агглютинации, преципитации, нейтрализации, активизации комплемент-зависимого лизиса и стимуляции клеточных эффекторных механизмов.

Опсонизацией обозначают процесс прикрепления антител к антигенам и последующего прикрепления опсонизированных возбудителей к фагоцитам, сопровождающегося запуском и усилением фагоцитоза.

Преципитацией называют выпадение в осадок растворимого антигена при взаимодействии с антителом. Благодаря специфическому взаимодействию иммуноглобулина с антигеном образуется нерастворимый комплекс, выпадающий в осадок и элиминируемый организмом.

Агглютинацией принято обозначать склеивание под действием антител и выпадение в осадок взвешенных частиц (бактерий, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и пр.).

При непосредственном участии антител осуществляется комплемент-зависимый лизис комплекса «антиген+антитело».

Кроме того, антитела обладают выраженным иммунорегулирующим действием. При иммунных цитопениях новорожденных (например, иммунных тромбоцитопениях, иммунной гемолитической анемии, иммунной нейтропении) терапевтический эффект ИГВВ обусловлен взаимодействием Fc-фрагмента иммуноглобулина и растворимых Fc-рецепторов с мембранными Fc-рецепторами на циркулирующих моноцитах и клетках ретикуло-эндотелиальной системы. Быстрое купирование ИГВВ иммунной цитопении обусловлено конкуренцией вводимых с препаратом нормальных иммуноглобулинов с «иммунными» за связь с клетками – мишенями (тромбоцитами, эритроцитами или нейтрофилами). Кроме того, применение ИГВВ сопровождается и благоприятными отсроченными эффектами, связанными с иммуномодулирующим действием нормальных ан-

рументальных проявлений инфекционного заболевания в перинатальном периоде в большинстве случаев делает нецелесообразным лабораторное обследование на TORCH-инфекции.

По способности выявления возбудителя инфекции методы лабораторной диагностики могут быть разделены на две группы: прямые, позволяющие выявить в биологических жидкостях или тканях ребенка (плода) вирусы или микроорганизмы, и непрямые, позволяющие зарегистрировать специфический иммунный ответ ребенка (плода) на вирусы или микроорганизмы.

К прямым методам относятся:

1. Микроскопия (электронная или прямая, например, в темном поле);
2. Выявление вирусных или бактериальных антигенов (в т.ч. одноэтапными иммуноферментными и иммунохроматографическими методами);
3. Полимеразная цепная реакция (ПЦР);
4. Культуральный метод.

Прямые методы лабораторной диагностики позволяют обнаружить присутствие возбудителя в биологических жидкостях или биоптатах тканей инфицированного ребенка.

«Золотым стандартом» диагностики всех бактериальных и ряда вирусных инфекций (в т.ч. краснухи и герпеса) является культуральный метод. Для выявления сифилиса надежным методом диагностики является выявление трепонемного антигена (РИФ и РИБТ).

К непрямым (косвенным) относятся серологические методы, из которых наиболее информативным является иммуноферментный метод определения специфических IgG и IgM (ИФА). Чувствительность и специфичность серологических методов выявления инфекций у новорожденных существенно хуже, чем у детей старшего возраста и взрослых, что связано с особенностями иммунного ответа и присутствием в их крови материнских антител.

При использовании серологических методов диагностики следует помнить:

- 1) что обследование должно быть проведено до начала использования в лечении ребенка препаратов донорской крови;
- 2) что результаты обследования ребенка всегда необходимо сопоставлять с результатами обследования матери;
- 3) что наличие специфических Ig класса G в титре равным или меньшим, чем титр соответствующих антител матери, свидетельствует не о ВУИ, а о трансплацентарной передаче материнских антител;
- 4) что наличие специфических IgM в любом титре свидетельствует о первичном иммунном ответе плода или новорожденного на соответствующий бактериальный/вирусный антиген и может быть косвенным признаком инфекции;
- 5) что отсутствие специфических IgM в сыворотке крови новорожденных при ряде заболеваний (в т.ч. при неонатальном герпесе) не исключает возможность ВУИ.

В процессе лабораторного обследования новорожденных с TORCH-синдромом, находящихся в критическом состоянии, в первую очередь, необходимо выявлять заболевания, поддающиеся специфической профилактике и лечению (гепатит В, герпетическая инфекция, токсоплазмоз, листериоз, хламидиоз, сифилис).

Комбинация ультразвука, выявления антигена, молекулярной диагностики и техники получения образцов для исследования in utero могут облегчить постановку диагноза у плодов и детей с подозрением или наличием экспозиции к этим патогенам. К инвазив-

Enterococcus spp.	Ампициллин	Ампициллин + гентамицин	Тейкопланин + пенициллин
	Имипенем	Ванкомицин + аминогликозид	Имипенем + гликопептиды
	Пиперациллин		Пиперациллин + тейкопланин
	Гликопептид (только при нозокомиальных ИМП) Синергистин		
ESBL - р-лактамазы расширенного спектра ИМП - инфекции мочевыводящих путей			

## 7. ИММУНОКОРРИГИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В НЕОНАТОЛОГИИ.

Иммуноглобулины для внутривенного введения (ИГВВ) занимают все более заметное место в практической педиатрии и, в частности, в неонатологии. Необходимо отметить, что основная сфера применения ИГВВ – тяжелая инфекция и первичные иммунодефициты – не исчерпывает их терапевтических возможностей. Со времени появления сандоглобулина и интраглобина F, содержащих интактную молекулу с активной Fc-функцией и обладающих иммуномодулирующим эффектом, сфера применения ИГВВ значительно расширилась.

В настоящее время ИГВВ, наряду с тяжелыми гнойно-воспалительными заболеваниями, первичными и вторичными иммунодефицитами, также широко используются при тяжелых, особенно генерализованных, вирусных инфекциях (герпес-вирусная, Цитомегаловирусная, Нвс-вирусная), в том числе и врожденных; при иммунных гемопатиях, таких как иммунная нейтропения, тромбоцитопения, анемия, других иммунопатологических состояниях (неонатальная миастения, тяжелая экссудативная энтеропатия).

ИГВВ могут применяться как в обычных терапевтических дозах, так и в повышенных дозах. Так, увеличение доз ИГВВ практикуется для достижения иммуномодулирующего эффекта, при иммунных гемопатиях, болезни Kawasaki и т.д. это, в свою очередь, сопровождается появлением новых побочных проявлений и нежелательных эффектов препаратов, что необходимо учитывать в практике их применения.

Тем не менее, наиболее частым поводом для применения данной группы препаратов не практике остаются тяжелые инфекционно-воспалительные заболевания бактериальной и смешанной этиологии. Несмотря на постоянное совершенствование антибактериальной терапии, частота и уровень смертности при неонатальном сепсисе остаются высокими. Это диктует необходимость поиска новых способов лечения тяжелых бактериальных инфекций у новорожденных и детей раннего возраста.

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

Малая трансплацентарная передача материнских IgG до 35-36 недели гестации.

Неспособность В-лимфоцитов плода и новорожденного к переключению синтеза иммуноглобулинов класса IgM на IgG.

Повышенное потребление иммуноглобулинов в раннем периоде адаптации при

синдрома лабораторное обследование должно проводиться в кратчайшие сроки.

При отсутствии данных о возбудителе инфекции основной упор в лечении делается на улучшение качества поддерживающей, посиндромной и иммунозаместительной терапии.

При клиническом подозрении на герпетическую инфекцию, листериоз, токсоплазмоз, хламидиоз и сифилис оправданным является назначение специфической химиотерапии до получения результатов лабораторного обследования.

При наличии прямых методов диагностики инфекции (ПЦР, культуральные методы), в большинстве случаев является целесообразным повторное обследование ребенка через 7-14 дней от момента начала лечения.

Важным моментом в плане обследования ребенка является исследование биохимических параметров крови с определением реактантов острой фазы, а также оценка иммунного статуса. Все это позволяет объективно оценить эффективность проводимого лечения и, в определенной мере, прогнозировать отдаленные последствия и исход заболевания.

Энтерококки	12.0	-	-
<i>Candida</i> **	10.2	6.5	4.0
<i>Enterobacter spp.</i>	5.3	9.3	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>K. pneumoniae</i> 94.5	4.0
		9.7	6.7

Энтерококки	15.8	18.2	12.2
Коагулазонегативные стафилококки	13.8	35.6***	2.4***
<i>Staphylococcus aureus</i>	11.7	26.5	34.1
<i>Enterobacter spp.</i>	10.3	(18.2)****	(19.5)****
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9.5	-	14.6
<i>Escherichia coli</i>	-	12.9	7.3
		<i>Candida</i> 98.9	2.4

\* все места локализации инфекции  
 \*\* и другие грибы  
 \*\*\* все грамположительные  
 \*\*\*\* все Enterobacteriaceae  
 NNIS - National Nosocomial Infections Surveillance  
 EPIC - European Prevalence of Infection in Intensive Care

Таблица 2. Выбор антибиотиков для монотерапии и комбинированной терапии нозокомиальных инфекций в зависимости от возбудителя [5]

Возбудитель	Монотерапия	Комбинированная терапия	Альтернативы
<b>Грамотрицательные микроорганизмы</b>			
<i>Escherichia coli</i>	Цефтазидим или азтреонам или цефпиром (цефепим) Амоксициллин и н/клавуланат Фторхинолон (при ИМП)	Цефотаксим + амикацин Пиперациллин + тазобактам Цефокситин или азтреонам + аминогликозид	Имипенем (монотерапия) Имипенем + аминогликозид Имипенем + фторхинолон
<i>Klebsiella spp</i> ESBL (-)	Цефтазидим или цефоперазон или цефепим (цефпиром) Амоксициллин и н/клавуланат	Пиперациллин + тазобактам Тикарциллин + клавулановая кислота Цефотаксим + аминогликозид	Имипенем (монотерапия) Имипенем + аминогликозид Имипенем + фторхинолон

### ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ТОКСОПЛАЗМОЗА

При диагностике учитывают достоверно нарастающие и высокие показатели при повторных исследованиях, динамику титров антител классов IgM и IgG. В последнее время используются тест-системы Токсопласкрин G, Токсопласкрин M и др., а также полимеразную цепную реакцию (ПЦР).

Риск инфицирования плода значителен при первичном инфицировании беременной токсоплазмозом. Иммуитет женщины, инфицированной до беременности, надежно предохраняет плод при повторных контактах с паразитом.

Число неиммунных беременных составляет 60-70%. Во время беременности первично инфицируется около 1% женщин, которые в 30-40% случаев передают инфекцию плоду. Таким образом инфицируется 1 из 1000 плодов.

Для решения вопроса о профилактике и лечении токсоплазмоза плода и ребенка необходима своевременная диагностика инфицирования беременной, что возможно на основании результатов повторных серологических исследований, проведенных в определенные сроки беременности: клинические признаки имеют второстепенное значение (таблица 1).



Таблица 1. Схема серологического обследования беременных на токсоплазмоз.

комбинацию системных антибиотиков, эффективную в отношении специфического возбудителя [5]. Наиболее частыми возбудителями являются *P. aeruginosa* и *S. aureus*, реже – *A. baumannii*. Однако лечение часто приводит к возникновению резистентности вследствие высокого локального микробного числа и ограниченного проникновения антибиотиков к месту ожога.

#### **Педиатрические нозокомиальные инфекции**

Дети, наряду с лицами пожилого возраста, являются группой риска развития нозокомиальных инфекций. Частота возникновения нозокомиальных инфекций у детей обратно пропорциональна возрасту. У новорожденных, помимо факторов риска, характерных для взрослых, к развитию нозокомиальных инфекций предрасполагают незрелость защитных механизмов гуморального и клеточного иммунитета.

Нозокомиальные инфекции в педиатрии имеют особенности по сравнению с инфекциями взрослых. Они отличаются более тяжелым течением. Среди возбудителей педиатрических инфекций преобладают грамположительные микроорганизмы, основными местами локализации являются желудочно-кишечный тракт, органы дыхания и кровяное русло. У детей также существует высокий риск развития бактериемии, сопровождающейся высокой смертностью, из вторичных очагов (менингит, инфекции костей и суставов). Выбор правильной терапевтической стратегии в педиатрии затруднен в связи со сложностями забора материала для микробиологического исследования [54].

#### **ПРОФИЛАКТИКА НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

В эпидемиологическом исследовании SENIC было показано, что внедрение программ инфекционного контроля, основанного на данных эпидемиологического мониторинга, позволяет предотвратить 32% нозокомиальных инфекций [55]. В Северной Америке и Европе разработано большое количество рекомендаций по их профилактике, основанных на консенсусе специалистов. В больницах экономически развитых стран функционируют специальные инфекционные комитеты, в обязанности которых входит контроль и профилактика нозокомиальных инфекций.

К важным профилактическим мерам относятся соблюдение чистоты в медицинском учреждении и правил асептики при проведении инвазивных процедур, тщательная стерилизация медицинских инструментов [3]. Особое внимание уделяется мытью и протиранию рук спиртовыми растворами до и после контакта с пациентом [56].

В рекомендациях по профилактике нозокомиальных инфекций можно выделить 3 основных подхода [5]:

- меры, направленные на предотвращение микробной колонизации ротоглотки, кишечника и кожи, – уничтожение эндогенных нозокомиальных патогенов;
- меры, направленные на контроль источников нозокомиальных патогенов и предупреждение передачи инфекции от пациента пациенту или от медицинского персонала пациенту, – адекватная дезинфекция и уход за катетерами, оборудованием для искусственной вентиляции легких, увлажнителями, эндотрахеальными трубками и диализными системами;
- меры, направленные на предотвращение контаминации у больных с ожогами и хирургическими ранами и у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, – антибиотикопрофилактика, местное применение антибиотиков или антисептических средств; для профилактики пневмоний, вызванных *P. aeruginosa* и *Acinetobacter*, часто приводящих к летальным исходам, рекомендуют применение аэрозоля полимиксина и/или эндотрахеальное введение аминогликозидов [50].

В ситуациях, когда существует высокий риск инфицирования *Pseudo-monas* и

тарный барьер и в то же время не обладают тератогенным эффектом.

В целом при грамотрицательных нозокомиальных инфекциях монотерапия используется реже, чем комбинированная терапия. Наиболее распространенными являются стандартные комбинации бета-лактама антибиотика с аминогликозидом, обладающие широким спектром антибактериальной активности. При нозокомиальной инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, показана также эффективность комбинации цiproфлоксацина с цефтазидимом. Кроме того, комбинации фторхинолонов с бета-лактамами антибиотиками (уреидопенициллин, цефтазидим или имипенем), снижают риск появления резистентности у *S. pneumoniae*, *S. marcescens*, *E. cloacae* и *P. aeruginosa*. При нозокомиальных инфекциях, вызванных *P. aeruginosa*, синергический эффект оказывает комбинация цiproфлоксацина с фосфомидином, вызванных *Acinetobacter* – комбинация цiproфлоксацина и имипенема [44].

### ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ

Среди возбудителей грамположительных нозокомиальных инфекций особую проблему представляют метициллинорезистентные стафилококки, проявляющие также резистентность к рифампицину, аминогликозидам и фторхинолонам. В настоящее время препаратами выбора для лечения инфекций, вызванных MRSA, являются ванкомицин и тейкопланин. Однако в последние годы появились сообщения о снижении чувствительности MRSA и коагулазонегативных стафилококков к гликопептидам [45].

При инфекциях, не поддающихся лечению ванкомицином, имипенемом, гентамицином и цiproфлоксацином, обычно выделяют мультирезистентные стафилококки и *E. faecium*. Многообещающие результаты были получены при лечении инфекций, вызванных этими микроорганизмами, хинупристином/дальфопристином – новым препаратом из группы стрептограмин. В клинических исследованиях у 234 пациентов с инфекциями, возбудителем которых являлся ванкомицинорезистентный *E. faecium*, положительные результаты при применении хинупристин/дальфопристин наблюдались в 63% случаев, в т.ч. при бактериемии – в 60%, интраабдоминальных инфекциях – в 23%, катетероассоциированной бактериемии – в 10% и эндокардите – в 4% [46].

Выбор антибиотиков для лечения нозокомиальных инфекций в зависимости от возбудителя представлен в таблице 2.

### ЛЕЧЕНИЕ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

#### Нозокомиальная пневмония

В паренхиме легких и бронхах концентрации, необходимые для подавления большинства высоко и умеренно чувствительных возбудителей нозокомиальной пневмонии, создают пенициллины, цефалоспорины III поколения и фторхинолоны. Однако множественные механизмы резистентности, характерные для двух основных возбудителей пневмонии – *P. aeruginosa* и *S. aureus*, делают необходимым использование комбинации синергидных антибиотиков (бета-лактама + аминогликозид). В связи с появлением штаммов *S. aureus* и энтерококков с пониженной чувствительностью к ванкомицину необходимо внедрение в медицинскую практику новых антибактериальных средств, таких как хинупристин/дальфопристин.

Один из основных возбудителей внебольничной пневмонии *S. pneumoniae* в настоящее время рассматривается и как потенциальный возбудитель нозокомиальной инфекции [47]. Распространение резистентности *S. pneumoniae* к пенициллинам и боль-

Лечение эффективно в периоды циркуляции в крови внецистных форм паразита, внутриклеточного деления тахизоитов с последующей паразитемией при остром и персистирующем процессе; на цистные формы (брадизоиты) препараты не действуют. В полной санации от паразита нет необходимости, т.к. цистные формы (носительство) обеспечивают нормальный нестерильный иммунитет.

Наиболее эффективны препараты пириметамин (тиндурин, дараприм, хлоридин) в комбинации с сульфаниламидами:

Тиндурин 1 мг/кг (2 приема) – 5 дней

Сульфаниламиды – 0,1 г/кг (3-4 приема) – 7 дней

3 цикла с перерывом 7-14 дней.

Имеются комбинированные препараты: фансидар, метакельфин, содержащие в таблетке 500 мг сульфадоксина и 25 мг пириметамин. Расчет проводится по пириметамину (1 мг/кг суточная доза).

Побочные действия всех антифолатов устраняются назначением фолиевой кислоты, активным производным фолиевой кислоты: он восполняет дефицит фолиевой кислоты большого и способствует восстановлению биосинтеза нуклеиновых кислот.

На 2-ом месте по эффективности стоят макролиды, тормозящие синтез белка на рибосомах возбудителя; учитывается также их меньшая токсичность и действие на внутриклеточные формы паразита.

Спирамицин назначается в дозе 150-300 тыс.ед./кг – суточная доза в 2 приема в течение 10 дней.

Рокситромицин (рулид) – 5-8 мг/кг в сутки

Азитромицин (сумамед) – 5 мг/кг в сутки в течение 7-10 дней.

Вопрос о целесообразности назначения терапии при различных клинико-лабораторных вариантах токсоплазмоза можно решить, ориентируясь на нижеприведенную схему (таблица 5).

Таблица 5. Показания для терапии токсоплазмоза.

№	Клинические формы	Клинические и лабораторные показатели	Терапия
1	Острая (манифестная) форма: А) генерализованная Б) локализованная (гепатит, энцефалит, хориоретинит и др.)	Симптомы острого воспалительно-дегенеративного процесса. Динамика IgG: IgM → IgG, высокий уровень титров антител.	Лечение назначить как можно быстрее.
2	Остаточные явления токсоплазмозного: А) хориоретинита Б) менингоэнцефалита и прочее	Хориоретинит: пигментация, фиброз. Энцефа-лопатия: эписиндром, отставание в психомоторном развитии. Низкие уровни антител (реже средние и высокие) класса IgG.	Специфическое лечение не показано. Осмотр окулиста 1-2 раза в месяц (редко, но возможно обострение хориоретинита).

ственно из желудочно-кишечного тракта (*E. coli*, *Bacteroides fragilis*, энтерококки) или являются вторично приобретенными нозокомиальными бактериями (*P. aeruginosa*). В этих случаях следует ограничить применение антибиотиков с широким спектром действия и использовать препараты с узким спектром, включающим специфические микроорганизмы [5].

Эмпирическая антибиотикотерапия нейтропенической лихорадки (при количестве нейтрофилов 500/мм<sup>3</sup> и температуре тела выше 38,3 °С) может включать применение одной из следующих трех схем [34, 35]:

- в случае колонизации MRSA, пенициллинорезистентным пневмококком или другими резистентными грамположительными микроорганизмами, а также коагулазонегативными стафилококками и *S. jeikeium* – ванкомицин в сочетании с цефтазидимом;
- в случаях, когда не нужен ванкомицин, – монотерапия цефтазидимом или имипенемом (или цефепимом, или меропенемом);
- при необходимости комбинированной терапии – цефтазидим в сочетании с антисинегнойным бета-лактамамным антибиотиком.

### ЛЕЧЕНИЕ ИДЕНТИФИЦИРОВАННОЙ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

При идентифицированной (задокументированной) нозокомиальной инфекции выбор терапии должен основываться на результатах микробиологического исследования. При решении вопроса о назначении монотерапии или комбинации антибиотиков следует руководствоваться результатами теста на чувствительность как отдельных антибиотиков, так и их комбинаций. При выборе лечения необходимо также учитывать клиническое состояние пациента, степень тяжести подлежащего терапии заболевания, наличие различных устройств (катетеров, оборудования для искусственной вентиляции легких, протезов и т. д.).

Выбранный антибиотик (или комбинация антибиотиков) должен обладать благоприятными фармакокинетическими свойствами, обеспечивающими адекватное поступление препарата в инфицированные ткани (что также зависит от дозы и пути введения) и при необходимости внутрь клетки или через тканевые барьеры (например, гематоэнцефалический), создавать достаточные концентрации активной свободной фракции в крови. Следует помнить, что широко применяемые в комбинированной терапии аминогликозиды подвергаются инактивации при низком pH [5].

К сожалению, не всегда можно ориентироваться на спектр активности антибиотика, определенный *in vitro* [5]. Взаимодействие между бактерией и антибиотиком, происходящее *in vivo*, особенно при нозокомиальной инфекции, намного сложнее, чем *in vitro*, и зависит от многочисленных факторов со стороны микроорганизма. Так, цефтазидим или цефтриаксон обладают в организме высокой активностью в отношении грамотрицательных микроорганизмов, но оказывают слабое действие на *S. aureus*. Имипенем/циластатин обладает широким спектром активности, но одновременно и высоким потенциалом формирования резистентности при синегнойной инфекции.

В литературе дискутируется вопрос, имеет ли комбинированная терапия преимущества перед монотерапией. Во многих ретроспективных исследованиях показано, что комбинированная терапия превосходит по эффективности монотерапию при анаэробной грамотрицательной бактериемии. Так, в рандомизированном исследовании, проведенном

## 5.2. КРАСНУХА.

**ЭТИОЛОГИЯ.** Вирус краснухи выделили и идентифицировали в 1962 г. группы сотрудников, во главе которых стояли P.D. Parkman и T.H. Weller. Его отнесли к роду рубивирусов семейства тогавирусов. Каждый отдельный вирион представляет собой сферу диаметром от 60 до 75 нм. Внешняя оболочка вириона имеет диаметр 5-8 нм. Изометрически построенный нуклеокапсид содержит одноцепочечную РНК. В состав каждого вириона входят 8 полипептидов различной молекулярной массы и липиды. Вирусные частицы обладают гемагглютинирующей и комплементсвязывающей активностью.

Вирус краснухи термолабилен, при температуре 50°C от теряет 50% своей болезнетворной активности за 72 мин. при низких температурах (-20°C или -70°C) он сохраняется до 90 дней, на сухом льду – до 1 года. Быстро инактивируют его ультрафиолетовые лучи, формалин, эфир, хлороформ.

Вирус краснухи стабилен при pH 6,8-8,1, сохраняет инфекционные свойства даже после 27 циклов замораживания и оттаивания, а также лиофилизации. На титр вируса не влияет 9-минутная обработка ультразвуком. Он резистентен к антибиотикам.

Размножается вирус краснухи в клетках многих первичных и перевиваемых культур, однако только в отдельных из них проявляет цитопатическое действие и образует бляшки. Проникнув внутрь клеток, он склонен вызывать хроническую и даже медленную инфекцию клеток, особенно это касается клеток эмбрионального происхождения.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.

Краснуха имеет выраженную позднезимнюю-весеннюю сезонность. Более 75% заболевших составляют дети в возрасте от 2 до 10 лет, однако краснуху наблюдали и у отдельных детей 2, 11, 14, 21 и 23 дней жизни. Болеют краснухой и взрослые. В годы высокой заболеваемости среди больных преобладают девочки, в годы низкой заболеваемости – мальчики. Среди взрослых больных почти всегда преобладают женщины, за исключением периодов повышенной воинской мобилизации мужчин. У женщин, девушек и девочек краснуха протекает клинически более выражено, чем у мужчин, подростков и мальчиков.

Различают две формы болезни: врожденную и приобретенную, которые имеют существенные различия в клинических проявлениях и механизме заражения. При отсутствии вакцинопрофилактики практически все население переболевает этой инфекцией. Большинство заболевших составляют дети, и в этом смысле краснуху справедливо относят в группу так называемых детских инфекций.

Огромный резонанс имела научная публикация, в которой австралийский врач N.M. Gregg первым подметил тяжкие последствия, к которым приводит заболевание краснухой женщин во время беременности. Оказалось, что безобидная «детская инфекция» может вызывать врожденные уродства. Уже в своих первых описаниях новорожденных, родившихся от матерей, переболевших краснухой во время беременности, N.M. Gregg указал на главные поражения: катаракту, пороки сердца и глухоту.

В 1964-1965 гг. в США краснухой переболело почти 2 млн. человек, в том числе 50 тыс. беременных женщин. Так как вирус краснухи способен проникать через плаценту от матери к плоду, в последующем в США родилось около 20 тыс. детей с врожденными

гигиены медицинским персоналом, в частности, мытья рук между осмотрами пациентов, и снижение иммунокомпетентности больных в связи с общим старением населения, увеличением числа сопутствующих заболеваний и нарушений физиологических функций органов [3].

К другим факторам, способствующим развитию нозокомиальных инфекций, относятся применение внутрисосудистых устройств, уретральных катетеров, эндотрахеальных трубок и аппаратов искусственного дыхания, иммуносупрессивная и лучевая терапия, гемотрансфузии и хирургические вмешательства [20]. Отдельно следует выделить пересадку органов, которая сочетает в себе несколько факторов риска: хирургическое вмешательство, иммуносупрессию и инфицирование трансплантата [3]. Кроме того, риск возникновения грибковых инфекций возникает вследствие высвобождения спор и пыли в процессе капитального ремонта лечебных учреждений. Аналогичный риск существует и для некоторых других патогенов, например, легионелл [3].

С начала эры антибиотиков можно проследить эволюцию основных возбудителей нозокомиальных инфекций. В первые годы антибиотикотерапии внутрибольничные инфекции были обусловлены преимущественно стафилококками и хорошо поддавались лечению пеницилинами [21]. Затем появились стафилококки, продуцирующие бета-лактамазу, для борьбы с которыми стали применять бета-лактамазоустойчивые антибиотики. На следующем этапе основными возбудителями нозокомиальных инфекций стали метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA) и грамотрицательные бактерии. В конце 60-х гг. важную роль в качестве этиологического фактора нозокомиальных инфекций приобрели представители семейства *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella* spp., *Serratia* spp.) [21, 22], в 1975–1980 гг. появились мультирезистентные грамотрицательные бактерии – *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. [23, 24]. Значение *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., как показывают недавние исследования, продолжает увеличиваться. В большинстве последних исследований также показано возрастание этиологической роли грамположительных кокков, включая коагулазо-положительные и коагулазоотрицательные стафилококки, стрептококки и энтерококки [25]. Значительно повысилась частота выделения мультирезистентного *Staphylococcus aureus* [26]. В то же время частота инфекций, вызванных *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, снизилась соответственно с 23% до 16% и с 7% до 5% [21, 27]. К новым возбудителям нозокомиальных инфекций относят грамположительные микроорганизмы *Corynebacterium jeikeium* и *Rhodococcus equi* и грамотрицательные *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* и *Alcaligenes xylosoxydans*. В США в 1990–96 гг. три наиболее распространенных грамположительных возбудителя (*S. aureus*, коагулазоотрицательные стафилококки и энтерококки) были этиологическими факторами 34% всех нозокомиальных инфекций, а четыре грамотрицательных возбудителя (*Escherichia coli*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp., and *Klebsiella pneumoniae*) – 32% [3].

Частота выделения различных патогенов в зависимости от локализации инфекции представлена в таблице 1. Грамотрицательные микроорганизмы преобладают среди возбудителей ожоговой раневой инфекции, в то время как грамположительные микроорганизмы являются ведущей причиной бактериемии [26, 28]. У больных с нозокомиальной пневмонией, по данным исследования ЕРПС, наиболее распространенными патогенами являются *P. aeruginosa* и *S. aureus*, которые выделяются примерно с одинаковой частотой [9, 21, 24]. Существует мнение, что около половины нозокомиальных инфекций в на-

тканях плода: в органах зрения, слуха, равновесия, центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы, дыхания, кроветворения, в печени, селезенке, костях.

Установлены два принципиально основополагающих факта: во-первых, вирус краснухи снижает скорость размножения зараженных клеток; во-вторых, сроки выживания таких клеток оказываются значительно короче по сравнению со сроками незараженных клеток.

Патологический процесс, как правило, протекает в виде хронической инфекции, что связывают с низкой скоростью интерферонообразования и особенностями клеточного иммунитета у детей в период внутриутробного развития.

Цитодеструктурирующее действие вируса краснухи проявляется лишь в хрусталике глаза и улитке внутреннего уха. В других тканях и органах вирус краснухи нарушает рост клеток либо путем прямого действия на них, либо поражая генетический аппарат клеток. При этом избирательно поражаются те органы и системы, которые находятся в так называемом критическом периоде развития. Такими периодами для тканей мозга эмбриона являются 3-11 неделя беременности женщины, для глаза и сердца – 4-7-я неделя, для органа слуха – 7-12-я неделя.

Таким образом, характер уродств и их тяжесть при врожденной краснухе находятся в тесной связи со сроками заболевания беременной и заражения плода во время беременности. Если беременная заболела краснухой в первые 1-3 мес. беременности, в ряде случаев происходит гибель плода и естественное прерывание беременности. Хроническая краснушная инфекция эмбриона и плода, начавшаяся также в первые 1-3 мес. беременности, в 10-50% случаев приводит к тяжелому поражению органов эмбриона и плода в виде аномалий внутриутробного развития. Среди них и такие серьезные, как микроцефалия, гидроцефалия, глухота, катаракта, ретинопатия, глаукома, нарушения развития скелета, пороки сердца в виде незарращения боталлового протока, коарктация аорты, дефекта межжелудочковой и межпредсердной перегородки, транспозиции крупных сосудов. На уже сформировавшийся плод (после I триместра беременности) вирус краснухи оказывает менее пагубное действие.

Значительная часть детей с врожденной краснухой (13-38%) погибает либо сразу после рождения, либо (29%) в ближайшие 3-9 мес. жизни.

Из неонатальных проявлений краснухи наиболее характерны тромбоцитопеническая пурпура, гемолитическая анемия с деформированными эритроцитами, выраженным ретикулоцитозом, желтухой, гепатоспленомегалией, высоким содержанием непрямого билирубина, гепатит с желтухой и высоким содержанием прямого билирубина, незарращение большого родничка, поражение трубчатых костей в виде чередования участков разрежения и уплотнения, плеоцитоз в ликворе, маленький рост, низкая масса тела, отставание в психофизическом развитии.

#### ДИАГНОСТИКА ВРОЖДЕННОЙ КРАСНУХИ.

Классической триадой врожденной краснухи являются:

1. врожденный порок сердца (открытый артериальный проток, стеноз легочной артерии, дефект межжелудочковой и межпредсердной перегородки) – 10-20%;
2. поражения глаз (глаукома, катаракта, хориоретинит) – 10-25%;
3. пороки развития органа слуха (поражение слухового нерва) – 60-75%.

Отмечаются и неврологические расстройства – от менингоэнцефалита до нарушений поведения и отставания в умственном развитии.

Обследование новорожденного с клиническими проявлениями врожденной краснухи включает:

## 6. НОЗОКОМИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ И ПРИНЦИПЫ ИХ ЛЕЧЕНИЯ

Под нозокомиальными (от латинского «nosocomium» – больница и греческого «nosokomeo» – ухаживать за больным) инфекциями понимают любое клинически определяемое инфекционное заболевание, которое развивается у пациента при обращении в больницу за медицинской помощью или при пребывании в ней, а также любое инфекционное заболевание, которое развивается у сотрудника больницы вследствие его работы в данном учреждении. К нозокомиальным относят инфекции, которые не находились в инкубационном периоде и не проявлялись клинически в момент поступления пациента в больницу, и развились не ранее, чем через 48 часов после госпитализации, а также инфекции, возникшие вследствие предшествовавшей госпитализации.

Нозокомиальные инфекции являются важным фактором заболеваемости и смертности. Они приводят к удлинению продолжительности госпитализации и дополнительным расходам на лечение. Так, в США в 1995 г. стоимость лечения нозокомиальных инфекций составила \$ 4,5 млрд., они стали непосредственной или косвенной причиной 88 тыс. смертей. В Великобритании нозокомиальные инфекции ежегодно вызывают 5 тыс. смертей и дополнительно способствуют 15 тыс. летальным исходам.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

В 90% случаев нозокомиальные инфекции вызывают бактерии, значительно реже – вирусы, грибы или простейшие. Наряду с облигатными патогенами, возбудителями нозокомиальных инфекций являются и обладающие сравнительно невысокой патогенностью оппортунистические микроорганизмы, особенно у больных с тяжелым течением основного и/или сопутствующих заболеваний. Так, в связи с распространением ВИЧ-инфекции за последнее десятилетие выросла этиологическая роль грибов, *Mycobacterium tuberculosis* и *Mycobacterium avium*, вируса простого герпеса. Интенсивное применение антибиотиков с широким спектром активности привело к росту инфекций мочевыводящих путей, вызванных *Candida spp.* Нозокомиальные грибковые инфекции также относительно часто развиваются у больных, перенесших тяжелые хирургические вмешательства, особенно трансплантацию органов, и получающих химиотерапевтические средства для лечения онкологических заболеваний.

Крупные исследования в США и Европе показали, что за последние два десятилетия произошли изменения в частоте, локализации, и распределении этиологических факторов нозокомиальных инфекций. Появление новых возбудителей оппортунистических инфекций привело к возникновению новых проблем антибиотикорезистентности.

В начале 70-х гг. прошлого века, по данным исследования SENIC (Study of Efficacy of Nosocomial Infection Control), первое место среди нозокомиальных инфекций занимали инфекции мочевыводящих путей (42%) и хирургическая раневая инфекция (24%). Инфекции дыхательных путей составляли примерно 11%.

В начале 90-х гг. частота нозокомиальной пневмонии увеличилась до 15–17%, в 1995 г. превысила 30%, а в последних европейских исследованиях были получены ещё более высокие цифры – 46,9% [7–10]. Таким образом, нозокомиальная пневмония выходит в Европе на первое по частоте место среди всех нозокомиальных инфекций.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.

Распространенность ЦМВИ. ЦМВИ широко распространена в человеческой популяции. В разных странах уровень серопозитивности населения к ЦМВ в зависимости от возраста, социального статуса, уровня материального благополучия и сексуальной активности, составляет 20-95%.

Уровень серопозитивности (косвенный признак уровня инфицированности) среди беременных в зависимости от возраста и социально - материального статуса, составляет 42,6-94,5%. В то же время реальная частота врожденной ЦМВИ среди новорожденных не превышает 0,2-2,5%. Это объясняется тем, что риск инфицирования плода, тяжесть и прогноз заболевания при врожденной ЦМВИ зависит не столько от наличия вируса в организме матери, сколько от активности инфекционного процесса в период беременности.

У детей первых 5 лет жизни серологические маркеры ЦМВИ, перенесенные как внутриутробно, так и постнатально, выявляются у 40-60% (Н.П.Глинских, 1997; А.М.Ожегов, 1999).

Внутриутробная ЦМВИ развивается в результате пре- или интранатального инфицирования плода. Источником внутриутробного инфицирования практически всегда является мать, переносящая во время беременности ЦМВИ. При этом имеет место трансплацентарный путь передачи ЦМВ. При интранатальном инфицировании вирус поступает в организм за счет аспирации или заглатывания инфицированных околоплодных вод и/или инфицированных секретов родовых путей матери.

Наибольший риск внутриутробной ЦМВ-инфицирования плода и развития тяжелых форм заболевания отмечается в тех случаях, когда беременная переносит первичную ЦМВИ. Ее частота во время беременности не превышает 1%. Внутриутробное инфицирование плода при первичной ЦМВИ беременных достигает 30-50%.

При вторичной инфекции в период беременности риск инфицирования плода и развития тяжелых форм врожденной ЦМВИ существенно ниже: не превышает 2%.

При первичной инфекции у 5-18% инфицированных детей отмечается манифестная врожденная ЦМВИ, характеризуется тяжелым течением и нередко заканчивающаяся летально. Среди выживших детей у большинства последующем сохраняются серьезные нарушения, осложнения, приводящие к инвалидизации. При вторичной ЦМВ-инфицировании у детей врожденная ЦМВИ протекает преимущественно бессимптомно, манифестные формы заболевания практически не встречаются. В то же время даже при бессимптомном течении врожденной ЦМВИ у 5-17% детей в дальнейшем могут отмечаться различные нарушения здоровья (S.Stagno, 1991).

Основные факторы, способствующие высокой частоте внутриутробного инфицирования вирусом цитомегалии:

1. Эпидемиологические особенности: широкое распространение ЦМВИ в человеческой популяции (в подавляющем большинстве в виде латентно-персистирующего течения), значительная генетическая вариабельность штаммов ЦМВ, разнообразие механизмов и путей передачи инфекции, преобладание субклинических форм как при первичной, так и при вторичной инфекции.

2. Адаптационные иммунные изменения в организме женщины во время беременности (снижение функциональной активности клеточных механизмов иммунитета),

При неэффективности терапии флуконазолом в течение 5-7 дней, а также при процессе, обусловленном грибами *C.krusei* и другими видами грибов, резистентных к флуконазолу, показано назначение амфотерицина В или амбизома.

Амфотерицин В вводится внутривенно капельно, однократно в сутки, 1 раз в 2-3 дня. При тяжелом заболевании ежедневно. Начальная доза амфотерицина В составляет 100 ЕД/кг массы тела. При необходимости (тяжелое системное поражение органов) доза препарата постепенно увеличивается на 50-100 ЕД/кг в сутки, до 250-500 ЕД/кг/сут.

Амбизом является менее токсичной формой амфотерицина В. Он показан у пациентов с выраженной почечной недостаточностью и нарушением функции печени. Амбизом вводится внутривенно капельно в суточной дозе 1-3 мг/кг в зависимости от тяжести препарата.

Длительность курса лечения амфотерицином В (амбизомом) определяется клиническими проявлениями заболевания, но составляет не менее 2-х недель.

4. Висцеральный и генерализованный кандидоз.

А. Кандидоз ЦНС.

Лечение кандидоза ЦНС основано на назначении флуконазола. Препарат назначается внутривенно в суточной дозе 12-15 мг/кг массы тела однократно в сутки. Внутривенное введение препарата продолжается 10-14 дней, затем переходят на введение препарата внутрь в той же дозе. Длительность курса терапии определяется клинической картиной и результатами исследования ликвора.

При неэффективности терапии дифлюканом в течение 7-10 дней, при заболевании, вызванном устойчивыми к флуконазолу штаммами *Candida*, показано назначение амфотерицина В (внутривенно и интратекально). Амфотерицин В вводится внутривенно капельно 1 раз в 2-3 дня в зависимости от переносимости препарата. Начальная доза для амфотерицина В составляет 100 ЕД/кг массы тела, затем ее повышают на 50-100 ЕД/кг/сут и доводят до 500-1000 ЕД/кг/сутки. Препарат разводят в 5% растворе глюкозы и вводят капельно со скоростью 0,2-0,4 мг/кг/час.

Амфотерицин В в незначительном количестве проходит через гематоэнцефалический барьер. В связи с этим при кандидозе ЦНС внутривенное введение препарата сочетают с интратекальным введением (во время люмбальной, цистернальной и вентрикулярной пункций). Разовая доза для интратекального введения составляет 125-250 ЕД (или 0,025-0,1 мг).

Для снижения токсического эффекта амфотерицина В возможно сочетанное использование флуконазола с амфотерицином В, последний при этом назначается в меньшей дозе.

Б. Другие проявления висцерального кандидоза и генерализованный кандидоз.

Показано назначение флуконазола внутривенно в суточной дозе 15 мг/кг однократно в сутки. Курс составляет не менее 14-28 дней, при необходимости после этого возможен переход на применение препарата внутрь.

При неэффективной терапии флуконазолом в течение 7-10 дней, при заболевании, вызванном резистентными к флуконазолу штаммами грибов, показано назначение амфотерицина В или амбизома. Начальная доза амфотерицина В составляет 100 ЕД/кг массы тела, затем ее повышают на 50-100 ЕД/кг/сут и доводят до 500-1000 ЕД/кг/сутки. Препарат разводят в 5% растворе глюкозы и вводят внутривенно капельно.

Амбизом показан пациентам с выраженной почечной и печеночной недостаточностью. Препарат вводят внутривенно, ежедневно. Суточная доза составляет 1-3 мг/кг (до 5 мг/кг) в зависимости от тяжести заболевания.

пренатальными поражениями, вызванными другими вирусами (энтеровирусами, вирус краснухи и др.). Внутритрубноое ЦМВИ - инфицирование значительно реже сопровождается тератогенным эффектом.

Рождение ребенка с клиническими признаками врожденной ЦМВИ указывает на пренатальный характер инфицирования и всегда свидетельствует о перенесенной матерью во время беременности первичной ЦМВИ.

Таблица 6. Характеристика внутриутробных поражений при ЦМВИ.

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

Таблица 7. Наиболее типичными симптомокомплексами клинической картины врожденной ЦМВИ (инклюзионная болезнь).

1. Тромбоцитопеническая пурпура	(76%)
2. Желтуха	(67%)
3. Гепатоспленомегалия	(60%)
4. Микроцефалия	(53%)
5. Гипотрофия	(50%)
6. Недоношенность	(34%)
7. Гепатит	(20%)
8. Энцефалит	
9. Хориоретинит	

В тех редких случаях, когда вторичная ЦМВИ у беременной сопровождается внутритрубноым инфицированием плода, врожденная ЦМВИ характеризуется бессимптомным течением. Однако, даже при этом у 5-17% детей в дальнейшем могут развиваться различные нарушения здоровья (сенсорная глухота, задержка психомоторного развития, малая мозговая дисфункция и другие неврологические изменения).

При интранатальном инфицировании характер течения заболевания во многом определяется особенностями преморбидного состояния новорожденного (зрелость, доношенность, пренатальные поражения, степень выраженности функциональных изменений в период адаптации, характер вскармливания, сопутствующие заболевания и т.д.).

Микологическому микроскопическому исследованию подлежат кровь, моча, фекалии, ликвор, промывные воды и аспираты из бронхов и желудка, отделяемое из воспалительного очагов, экссудат из полостей, соскоб кожи и слизистых. Посевы выделенных от больных субстратов для выявления грибов проводят на обогащенную среду Сабуро.

Необходимо учитывать, что обнаружение грибов в материале, полученном из ротоносоглотки, с кожи, из кишечника и мочеполовых органов в неактивной форме, не дает оснований для постановки диагноза кандидоза, т.к., являясь условно-патогенной флорой, они могут встречаться в этих локусах тела у некоторого процента здоровых детей.

Положительные высевы из стерильных в норме биосубстратов (кровь, ликвор, экссудат) имеют диагностическое значение для подтверждения кандидоза. Но эффективность этого метода невысокая и составляет 40-50%.

В настоящее время все большее распространение получают серологические методы диагностики: определение антигенов грибов рода *Candida*, который осуществляется латекс-тестом или методом иммуноферментного анализа.

Большое внимание уделяется применению с диагностической целью полимеразной цепной реакции. Диагностическое значение имеют только выявление антигенов и ДНК-фрагментов грибов в стерильных субстратах.

Диагностика неонатального кандидоза должна базироваться в первую очередь на клинической картине. При кожном и кожно-слизистом кандидозе необходимости в лабораторной диагностике нет. При системном и, особенно, висцеральных и генерализованных кандидозах лабораторная диагностика приобретает решающее значение.

#### ЛАБОРАТОРНЫМИ КРИТЕРИЯМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЯВЛЯЮТСЯ:

- выявление грибов рода *Candida* в активном состоянии при микроскопии патологического субстрата
- выделение грибов рода *Candida* в посевах патологического материала из локусов, не являющихся местом обычного сапрофитирования грибов, особенно при повторных исследованиях
- выделение грибов рода *Candida* в количествах, превышающих допустимые значения (более 10<sup>4</sup> или log более 4), при посевах патологического материала из локусов, являющихся местом сапрофитирования грибов, особенно при наличии клинической симптоматики
- выявление антигенов и ДНК-фрагментов грибов в стерильных биосубстратах или локусах, не являющихся местом обычного сапрофитирования грибов
- наличие анамнестических и клинических данных в совокупности хотя бы с одним из вышеперечисленных лабораторных критериев полностью подтверждает диагноз.

#### ЛЕЧЕНИЕ.

1. Лечение кандидоза кожи.

А. Локализованная форма.

Местная терапия противогрибковыми мазями: клотримазол, изоконазол (травоген), кетоконазол (низорал), натамицин (пимафуцин).

В случаях затяжного течения (более 10-14 дней) назначают системный антимикотик – флуконазол (дифлюкан) внутрь в суспензии или капсулах, форкан, мелофлюкон).

При этом для получения достоверных результатов и правильной их трактовки должны соблюдаться следующие правила:

1. Серологическое обследование должно проводиться до введения препаратов крови (плазма, иммуноглобулины и др.).
2. Серологическое обследование новорожденных и детей раннего возраста должно проводиться с одновременным серологическим обследованием матерей (для уточнения генеза иммуноглобулинов – «материнские» или «собственные»).
3. Серологическое обследование должно проводиться методом «парных сывороток» с интервалом 14-21 день, одним и тем же методом в одном и том же диагностическом учреждении.
4. Оценка результатов серологических исследований должна проводиться с учетом возможных особенностей характера и фазы иммунного ответа.

Среди беременных целесообразно выявлять группу высокого риска по внутриутробной передаче вируса цитомегалии плоду и развитию врожденной ЦМВИ. В эту группу должны быть включены женщины, переносящие в период беременности первичную или вторичную ЦМВИ. При этом самое пристальное внимание следует уделять женщинам, которые ранее были серонегативны и во время беременности перенесли первичную ЦМВИ. Поскольку клинические проявления ЦМВИ минимальные и могут быть расценены как банальное ОРЗ, то важную роль в своевременной диагностике заболевания играет адекватное лабораторное исследование и правильная трактовка полученных результатов (табл.4).

В случаях невозможности проведения полноценного комплекса лабораторных исследований для подтверждения этиологии заболевания целесообразно в группу риска включать беременных, переносящих мононуклеозоподобное заболевание, а также имеющих отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (выкидыши, мертворождения, смерть от ВУИ и т.д.) (табл.9).

Таблица 9. Риск инфицирования плода и лабораторные критерии диагностики различных вариантов течения ЦМВИ в период беременности.

Форма инфекции в период беременности	Наличие вирусемии	Антигены ЦМВ	Анти-ЦМВ-антитела	Риск инфицирования плода
Латентная	Нет	Не обнаруживаются	IgG	Крайне низкий
Персистенция	Нет	Обнаруживаются	IgG	До 2%
Реактивированная	Нет	Обнаруживаются	Нарастают IgG, возможно появление IgM	До 8%
Первичная инфекция	Есть	Обнаруживаются	IgM, постепенное нарастание низкоавидных IgG в «парных сыворотках»	До 50%

Абсолютным критерием для включения в группу высокого риска по внутриутробной передаче вируса цитомегалии плоду является обнаружение у женщины во время беременности маркеров активной репликации ЦМВ (виремия, антигенемия, ДНК-емия), даже при бессимптомном течении у нее ЦМВИ (табл.10).

Таблица 10. Женщины с высоким риском внутриутробной передачи ЦМВИ.

## ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА.

Кандидоз – инфекционно-воспалительное заболевание, вызываемое условно-патогенными возбудителями – дрожжеподобными грибами рода *Candida*, среди которых выделено около 10 видов, способных явиться причиной заболевания человека. Наиболее актуальными являются следующие:

*Candida albicans*  
*Candida tropicalis*  
*Candida krusei*  
*Candida parapsilosis*  
*Candida glabrata*.

*Candida albicans* чаще всего обуславливает кандидоз, причем в этом случае он может иметь как внебольничное, так и нозокомиальное происхождение. Кандидоз, вызванный *Candida krusei*, *Candida tropicalis* и *Candida glabrata* в основном является внутрибольничной, нозокомиальной инфекцией. Чувствительность различных видов грибов *Candida* к действию антимикотиков также различается. В частности *Candida krusei* и *tropicalis* высокоустойчивы к антимикотическому действию флуконазола, а *C.albicans*, наоборот, высокочувствительна.

Факторы риска развития кандидоза у новорожденных:

1. Кандидоз органов мочеполовой системы матери, особенно в последнем триместре беременности;
2. Сахарный диабет во время беременности;
3. Недоношенность;
4. Наличие критических ситуаций (реанимация, ИВЛ более 5 дн., катетеризация центральных сосудов более 5-7 дней, парентеральное питание более 7 дней, полостные оперативные вмешательства и др.);
5. Повторные (свыше 3-х) курсы антибактериальной терапии, особенно сочетанной, и интенсивная иммуносупрессивная терапия;
6. Нейтропения и другие нарушения иммунитета (первичные и вторичные);
7. Повышенная пролиферация грибов в кишечнике, т.е. кандидоносительство.

Первые два фактора играют большую роль в возникновении кандидоза, развивающегося в первые 2-3 недели жизни, особенно у доношенных новорожденных. 4 и 5 группа факторов риска имеет особое значение у недоношенных новорожденных, 6 и 7 могут способствовать развитию инфекции во всех случаях.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КАНДИДОЗА.

При постановке диагноза кандидоза учитываются следующие параметры:

1. Время инфицирования.

Выделяются два варианта – врожденный и постнатальный.

Под врожденным кандидозом следует понимать кандидоз, развившийся вследствие интра- или интранатального инфицирования.

При антенатальном инфицировании клиническая картина заболевания проявляется либо сразу после рождения, либо в первые 3 дня после рождения.

При интранатальном инфицировании клиническая картина проявляется на 4-7 день жизни при условии, что ребенку не проводится ИВЛ или другие манипуляции, способствующие быстрому и массивному постнатальному инфицированию.

Постнатальное инфицирование реализуется после 8-10 дня жизни при отсутствии провоцирующих факторов или раньше при массивном экзогенном инфицировании (но-

В тех случаях, когда у новорожденного имеются клинические признаки TORCH-синдрома или анамнестические факторы риска по развитию внутриутробного инфицирования вирусом цитомегалии он должен быть обязательно обследован на ЦМВИ (табл.11).

Целью обследования является верификация возбудителя и уточнение активности заболевания. Абсолютными критериями верификации диагноза «врожденная ЦМВИ» является обнаружение в крови самого возбудителя (виремия) или его генома (ДНК-емия), или его антигенов (антигенемия). Серологические маркеры инфекции являются менее надежными (выявление анти-ЦМВ-антител), но в тех случаях, когда нет возможности проведения ПЦР (полимеразная цепная реакция) или вирусологического обследования, в качестве лабораторных критериев врожденной ЦМВИ могут рассматриваться выявленные у новорожденного анти-ЦМВ-IgM, а также низкоavidные анти ЦМВ-IgG, при нарастании их концентрации в динамике.

Таблица 11. Показания для обследования новорожденных на ЦМВИ.

Клинические	Анамнестические
1. Поражение ЦНС (очаговая неврологическая симптоматика, судороги, синдром угнетения, микроцефалия, гидроцефалия, а также нейросонографические находки – кисты, кальцификаты и др.)	1. Перенесенные матерью в период беременности мононуклеозоподобные заболевания
2. Желтуха, прямая гипербилирубинемия, гепатоспленомегалия, повышение активности аминотрансфераз	2. Выявление у матери во время беременности сероконверсии к вирусу цитомегалии
3. Геморрагический синдром, тромбоцитопения, анемия с ретикулоцитозом	3. Выявление у матери во время беременности маркеров активной репликации вируса цитомегалии
4. Недоношенность, синдром задержки внутриутробного развития	4. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез матери (выкидыши, мертворождения и т.д.)

Для установления тяжести ЦМВИ необходимо провести дополнительные диагностические исследования, включающие нейросонографию, рентгенографию черепа или компьютерную томографию (для выявления внутричерепных кальцификатов), рентгенографию трубчатых костей и грудной клетки, биохимическое исследование функций печени.

## ТЕРАПИЯ ВРОЖДЕННОЙ ЦМВИ.

Эффективной специфической противовирусной терапии нет. Лечение врожденной ЦМВИ складывается из этиотропной и синдромальной терапии.

Показанием к проведению этиотропной терапии врожденной ЦМВИ является активный период клинически манифестной формы заболевания. абсолютным критерием активности ЦМВИ является выявление виремии, ДНК-емии или антигенемии, а при поражении ЦНС-обнаружение ЦМВ, его генома или антигенов в ликворе.

Для уменьшения симптомов виремии можно использовать Цитотект – специфический гипериммунный антицитомегаловирусный иммуноглобулин для внутривенного

Септико-тифоидная форма характеризуется длительной лихорадкой (14-20 дней), увеличением размеров печени и селезенки, кожными высыпаниями. Часто возникают явления паренхиматозного гепатита с желтухой, потемнением мочи и обесцвечиванием кала. На 5-6-й день болезни появляется розеолезная или пятнисто-папулезная сыпь без излюбленной локализации. В процесс могут вовлекаться легкие, ЖКТ, ЦНС.

Нервная форма характеризуется развитием клиники менингита, энцефалита или менингоэнцефалита. Удельный вес листериозного менингита в различные годы составил 2,8-3,5%. Летальность при данной форме достигает 70%.

### ДИАГНОСТИКА.

При постановке диагноза большое значение имеют эпидемиологические и анамнестические данные. Следует учитывать особенности производственной деятельности и быта больных, которые могут оказать влияние на частоту встречи с источником листериоза. При обследовании женщин (особенно беременных) основное внимание уделяется патологии беременности и предшествующих родов, а также наличию гинекологических заболеваний (вагиниты, эндометриты, кольпиты и др.)

С целью установления этиологии заболевания у пациента проводят бактериологическое исследование различных биологических секретов. При листериозе новорожденных исследуют следующие материалы: от матери – цервикальные и вагинальные секреты и лохи, от новорожденных - пуповинную кровь, меконий, спинно-мозговую жидкость и содержимое кожных папул.

В случае позднего выкидыша, мертворождения или смерти в неонатальном периоде необходимо провести морфологическое исследование плаценты плода и трупца ребенка. Для бактериологического исследования берут кусочки мозга, печени, селезенки, лимфоузлы. Материал для исследования направляют в лабораторию в свежем или консервированном виде (в 30% водном растворе глицерина) вместе с сопроводительным документом. В консервированном виде материал может храниться при низкой температуре до 1-3 месяцев.

К прямым высокоспецифическим методам обнаружения *Listeria monocytogenes* относятся также электронная микроскопия, ПШР, ДНК-гибридизация, метод прямой и непрямой иммунофлюоресценции и др. непрямые методы расшифровки этиологии инфекции являются серологические реакции: РА, РСК, РПГА. Диагноз подтверждает РА в разведениях 1:160 и выше, РПГА – в титре 1:80 и выше, РСК – начиная с 1:10 с последующим нарастанием титра. Наиболее широко используется РСК. Рекомендуется одновременная постановка двух указанных выше реакций.

Для диагностики врожденного листериоза рекомендуется серологическое обследование беременных на 3-м и 8-м месяцах. Нарастание титра антител к листериям в 4 раза позволяет диагностировать листериоз с полной уверенностью.

Терапия листериоза основана на раннем использовании антибактериальных препаратов. Листерии чувствительны к пенициллину, ампициллину, карбенициллину, эритромицину, рулиду, левомицетину, вильпрафену и др. при локализованных формах листериоза целесообразно начинать лечение с ампициллина, амоксицилина, эритромицина, вильпрафена, левомицетина. При генерализованных формах, осложнениях и листериозе у новорожденных следует начинать лечение с комбинации ампициллина с аминогликозидами. Есть сообщения об устойчивости листерий к тетрациклинам. Лечение новорожденных с гранулематозно-септической формой должно включать антибиотикотерапию, иммунокоррекцию и дезинтоксикацию. Препаратом первоначального выбора является ампициллин, альтернативным – азлоциллин или пиперацил-

Частота неонатального герпеса составляет от 1:2500 до 1:60 000 живорожденных.

В США специфические антитела к ВПГ-2 выявляются в среднем у 20-30% беременных. Если мать - носитель первичной инфекции, в 50% случаев возможно инфицирование плода. В случае вторичного эпизода инфекции или рецидива этот показатель составляет 8%. 70% детей с неонатальным герпесом рождаются у матерей без выраженной клиники (а первичная инфекция в 65% протекает бессимптомно). При невынашивании герпес-инфекция обнаруживается в 4-8 раз чаще. Наибольшая инфицированность регистрируется у женщин с угрожающим выкидышем (66%) и самопроизвольным абортom (47,3%). Генитальный герпес является причиной самопроизвольных прерываний беременности в связи с инфицированием плода. Герпесвирусы, в т.ч. и ВПГ, по тератогенной значимости занимают второе место после вируса краснухи.

Организм новорожденного иммунодефицитен по обоим звеньям (иммунокомпетентная система сформирована, но высок иммуносупрессивный потенциал). Степень иммунодефицита зависит от срока доношенности. Особенно новорожденные чувствительны к ДНК-содержащим вирусам, вызывающим стойкие рецидивирующие инфекции (ЦМВ, герпес).

Врожденный генитальный герпес наблюдается у 1 ребенка из 30 тыс. живых, однако смертность в этой группе составляет 70%, оставшиеся в живых дети страдают тяжелыми неврологическими последствиями. Здоровыми из выживших остаются 15%. В США каждый год рождается от 400 до 1000 детей с неонатальным герпесом. Атипичное течение генитального герпеса опаснее.

Частота врожденной инфекции, вызванной ВПГ, составляет 54:100 000 живых новорожденных, матери которых являются серонегативными; у женщин, имеющих антитела только к ВПГ-1, этот же показатель снижается до 26, а у серопозитивных в отношении ВПГ-2 - до 22. Отмечено, что наличие у женщины в анамнезе указаний на перенесенную инфекцию, вызванную ВПГ-2, значительно снижает риск передачи ВПГ-2 ребёнку и практически исключает передачу ВПГ-1. Это объясняется действием трансплацентарных антител на оба типа вируса, а также защитным действием ВПГ-2 в отношении развития у беременной генитальной формы ВПГ-1.

Критическим фактором для снижения инфицирования новорожденных является и избранный способ ведения родов. Было отмечено, что родоразрешение путём кесарева сечения снижает риск передачи вируса от инфицированной матери ребёнку с 7,7% до 1,2% (p=0,047). Так, более редкое выявление ВПГ у детей, родившихся у женщин с генитальными проявлениями инфекции, связано с обязательным выполнением в этом случае родоразрешения путём кесарева сечения. (Infectious diseases in children, 2003)

### ПУТИ ПЕРЕДАЧИ ИНФЕКЦИИ:

1. Внутриутробная ВПГ-2-инфекция встречается примерно в 5%. Обычные ее проявления - поражения кожи, хориоретинит и нарушения ЦНС (микро- или гидроцефалия). Внутриутробное инфицирование на поздних сроках беременности проявляется ранним (в первые сутки) развитием клинической картины неонатальной инфекции у детей, рожденных даже в результате кесарева сечения. При инфицировании женщины на сроке 32 недель беременности трансплацентарно поражаются 10% плодов, накануне родов - 40-60%.

Имеются предположения, что внутриутробная инфекция, развивающаяся чаще всего на фоне вiremии при первичном генитальном герпесе во время беременности (на 5 день заболевания), может сопровождаться самопроизвольными выкидышами, прежде-

плацентарной циркуляции крови, т.е. в III триместре беременности. Листерии попадают в кровотоки плода, а затем с мочой и меконием выделяются в амниотическую жидкость, что приводит к инфицированию легких и ЖКТ плода. При антенатальном заражении ребенок чаще всего рождается с пневмонией и септициемией.

Есть сообщения и нозокомиальном инфицировании новорожденных через руки обслуживающего персонала, термометры, средства реанимации – маски, электро- и вакуумные отсосы. Описаны групповые заболевания новорожденных, особенно недоношенных, имевших контакт с больным внутрибольничным листериозным сепсисом в родильном зале и в палате новорожденных.

#### **КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ.**

Инкубационный период при листериозе колеблется от 3 дней до 1,5 месяцев. Инфекция может протекать в виде клинически выраженных, abortивных и бессимптомных форм. Согласно заключению рабочей группы ВОЗ, основные проявления листериозной инфекции – это послепородный сепсис, септициемия у новорожденных и взрослых, менингит и менингоэнцефалит. Считается, что в 50-66% случаев встречается так называемая «висцеральная» форма, связанная с поражением ЖКТ в сочетании с катаральными изменениями в ротоглотке. Клиническая классификация построена на выделении форм в зависимости от ведущего клинического синдрома. Выделяют листериоз у беременных и у новорожденных, ангинозно-септическую, септико-тифоидную, глазожелезистую и нервную формы. Имеются сообщения о редких формах листериоза: пневмония, бронхит, паротит, уретрит, простатит. Листериоз у беременных протекает, как правило, легко, с маловыраженной и полиморфной симптоматикой, поэтому не диагностируется. нередко листериоз проявляется гриппоподобным заболеванием с ознобами, миалгиями, катаральными явлениями со стороны верхних дыхательных путей, конъюнктивитом, умеренной или высокой, но кратковременной лихорадкой. Часто листериоз является причиной привычных самопроизвольных абортов, преждевременных родов, антенатальной гибели плода, пороков развития, гибели новорожденного в раннем неонатальном периоде, отставания психомоторного развития ребенка и др.

Листериоз у новорожденных занимает одно из ведущих мест в структуре перинатальных инфекций и протекает крайне тяжело. Удельный вес листериоза в перинатальной смертности колеблется от 0,7% до 25%. Клиника сводится к различным проявлениям неонатального сепсиса. Сроки возникновения клинической симптоматики обусловлены путем инфицирования.

При антенатальном инфицировании септический процесс развивается в первые 2-4 суток после рождения; при интранатальном заражении первые клинические проявления возникают после 5-7-го дня жизни. Считается, что при интранатальном инфицировании массивность заражения намного ниже, чем при антенатальном.

В тех случаях, когда инфицирование произошло антенатально, ребенок рождается, как правило, недоношенным, иногда с гипотрофией. Через несколько часов после рождения, а чаще через 1-2 суток, возникает внезапное ухудшение состояния: повышается температура тела, появляется беспокойство, возникают одышка, общий цианоз, судороги. Нередко можно наблюдать раннее появление желтухи, обусловленной как повышенной концентрацией прямого, так и непрямого билирубина. Частыми симптомами являются диарея различной степени выраженности, срыгивания. У 25% больных на коже и слизистых оболочках полости рта можно обнаружить гранулемы в виде папулезной сыпи с белым венчиком. В ряде случаев внутриутробный листериоз протекает в виде врож-

личии герпетических проявлений на коже и слизистых оболочках у ухаживающего персонала.

ВПГ проникает в организм человека через поврежденные кожные покровы и слизистые оболочки.

В первой фазе патогенеза вирус внедряется в клетки эпителия (слизистой полости рта, глотки или половых органов), где происходит его размножение. Пораженные клетки гибнут, в очаг воспаления мигрируют лимфоциты и макрофаги, происходит выброс биологически активных веществ, повреждение капилляров и соединительной ткани. На слизистых и коже появляются характерные для ГИ папулы и везикулы.

Во второй фазе патогенеза ВПГ проникает в чувствительные нервные окончания и по центростволочным нервным волокнам в паравертебральные ганглии. В ядрах нейронов происходит репликация вируса, цикл репродукции продолжается около 10 часов с образованием в клетке от 50 до 200 тыс. вирионов. По эфферентным нервным волокнам вирус вновь достигает кожи и слизистых оболочек, где распространяется с появлением новых высыпаний. Может произойти лимфогенная и гематогенная диссеминация возбудителя. ВПГ обнаруживается на эритроцитах, тромбоцитах, лимфоцитах, изменяет хромосомный аппарат и функциональную активность последних. При проницании вируса в ткани и органы возможно их повреждение. ВПГ обладает цитопатическим действием – он разрушает клетки, в которых размножается. Зараженные клетки также приобретают новые антигенные свойства и могут стать объектом атаки Т-киллеров.

В третьей фазе патогенеза (2-4 недели после заражения) при нормальном иммунном ответе происходит разрешение первичного заболевания и элиминация ВПГ из тканей и органов. Однако в паравертебральных ганглиях возбудитель в латентном состоянии сохраняется в течение всей жизни человека. Механизмы нахождения вируса в латентном состоянии и его реактивации до конца не изучены.

В четвертой фазе патогенеза происходит реактивация размножения ВПГ и его перемещение по нервным волокнам к месту первичного вхождения (воротам инфекции) с рецидивом специфического инфекционно-воспалительного процесса и возможной диссеминацией инфекции.

У новорожденных иммунный ответ на ВПГ может быть замедлен или нарушен. Обнаружение антител к герпесвирусу у новорожденных в большинстве случаев являются отражением наличия инфекции у матери.

#### **КЛИНИКА НЕОНАТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА.**

Среди живых родившихся детей число инфицированных вирусом простого герпеса составляет от 1:3000 до 1:20000. Трансплацентарное поражение плода ВПГ может привести к прерыванию беременности, врожденные пороки встречаются редко. Инфицированные дети часто рождаются недоношенными, с малым весом. Бессимптомная инфекция ВПГ, часто встречающаяся у более старших детей, редко наблюдается у новорожденных. При интра- и постнатальном инфицировании инкубационный период в большинстве случаев продолжается 4-21 день.

Неонатальный герпес проявляются в трех клинических формах (табл.13):

1. Локальная, с повреждением кожи и слизистых – наиболее легкая форма герпеса, составляет 20-45% от всех случаев. Поражение глаз включает конъюнктивит, кератит и хореоретинит. При отсутствии специфической противовирусной терапии в 70% переходит в генерализованную форму или в патологический процесс вовлекается ЦНС.

2. Локальная форма с поражением ЦНС – герпетические энцефалиты, менингоэн-

## ЛЕЧЕНИЕ.

При лечении ХИ применяются антибиотики-макролиды.

До последнего времени применялся эритромицин. Однако выяснилось, что использование эритромицина в дозе 40 мг/кг/сут в течение 21 дня для «перекрытия» 6-8 циклов репродукции хламидий дает хороший клинический эффект, но на I году жизни сохраняется персистенция хламидий у 55% доношенных и 75% недоношенных детей.

В то же время использование сумамеда в дозе 10 мг/кг в I сутки лечения и далее 5 мг/кг/сут в последующие 4-7 дней значительно быстрее ведет к нормализации клинического состояния ребенка и полной элиминации возбудителя из организма. При этом не выявлены побочных явлений препарата при наблюдении за детьми до 2-х лет.

Клацид (klarитромицин) также, как и сумамед проникает в ткани организма. Препарат активен не только в отношении хламидий, но и микоплазм, стрептококков, стафилококков. Рекомендовано использовать внутривенное и внутримышечное введение, а также детская суспензия per os в дозе 10 мг/кг/сут в 2 приема в течение 14 дней.

Антибиотикотерапию проводят в сочетании с иммуноглобулинами, витамина А, Е, С, глутаминовой кислотой, интерфероном, бифидумбактерином. В зависимости от клинического состояния ребенка применяют оксигенотерапию, дегидратацию и другие симптоматические средства.

Эффективность лечения новорожденных оценивается по результатам контрольного микробиологического обследования в возрасте 6 месяца. При обнаружении персистенции хламидий необходимы повторные курсы антибактериальной терапии. Матери и отцы детей, у которых установлен диагноз ХИ должны также получить комплексное этиотропное лечение.

## ПРОФИЛАКТИКА.

Самым надежным средством профилактики ХИ у новорожденных является выявление и лечение инфицированных хламидиями беременных. Однако скрининг беременных на хламидиоз в настоящее время практически невозможен из-за высокой стоимости микробиологических исследований. Он необходим в регионах с высокой частотой ХИ и у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и наличием осложнений беременности. Этот подход экономически оправдан.

Профилактику хламидийного конъюнктивита проводят при рождении ребенка у женщин с нелеченным хламидиозом путем 2-кратного закапывания в глаза 30% раствора сульфацила Na в сочетании с 1% тетрациклиновой или эритромициновой глазной мазью. Использование специфической профилактики в 3-5 раз снижает частоту хламидийных конъюнктивитов.

С целью профилактики реализации ХИ новорожденным от матерей с ХИ рекомендуется назначение виферона и бифидумбактерина.

## 5.8. ЛИСТЕРИОЗ.

Листериоз (болезнь реки Тигр, инфекционный моноцитоз, листереллез) – острое инфекционное заболевание, вызываемое *Listeria monocytogenes*, характеризующееся ли-

миастении.

2. ФПН. Часть антител IgG, защищающих плод, не проходят через поврежденную плаценту.

3. Атипичное или бессимптомное течение (70% риск инфицирования - могут быть недоказанные рецидивы) инфекции.

4. Незрелость, гипотрофия плода.

Любой, фактор, вызывающие крактовременное состояние ИД у беременной, приводит к снижению трансплантационного перехода противовирусных антител к плоду и генерализации инфекции.

репродуктивного цикла.

Особенности размножения микроорганизма определяют более длительный, чем при других инфекциях, латентный период между моментом инфицирования и появлением клинической симптоматики.

Хламидийная урогенитальная инфекция протекает, как правило, бессимптомно. Хламидии могут поражать плаценту и оболочки, что ведет к плацентарной недостаточности, задержке развития и гипотрофии плода.

Инфицирование плода происходит антенатально или во время родов, что зависит от локализации и выраженности хламидийного воспалительного процесса. Возбудитель попадает как слизистые оболочки конъюнктивы, вульвы и уретры, а также верхних дыхательных путей, ЖКТ при заглатывании и/или аспирации инфицированных околоплодных вод.

В зависимости от времени и массивности инфицирования плода, его морфофункциональной зрелости и наличия сопутствующей патологии в раннем неонатальном периоде заболевания может иметь острое течение или имеет черты персистирующей или латентной инфекции.

При персистирующей инфекции размножение возбудителя в организме происходит постоянно, но не достигает критической величины, при которой появляются симптомы заболевания, т.е. ребенок считается практически здоровым. При латентно дремлющей инфекции нет постоянного размножения возбудителя, но оно начинается в условиях снижения иммунной защиты (охлаждение, перегревание, искусственное вскармливание, вакцинация BCG и др.), что может вести к появлению симптомов заболевания через несколько дней и недель жизни.

#### **КЛИНИКА.**

Острое течение внутриутробной ХИ имеет следующие клинические формы:

Генерализованная инфекция с поражением легких, сердца, ЖКТ, печени и других органов, заканчивающаяся смертью ребенка в первые часы и дни после рождения;

Менингоэнцефалит с повторяющимися приступами клонико-тонических судорог и апноэ;

Внутриутробная пневмония;

СДР;

Гастроэнтеропатия;

Конъюнктивит.

Симптомы поражения ЦНС – самые ранние признаки заболевания: повышенное беспокойство, расстройство сна, изменение мышечного тонуса, угнетение физиологических рефлексов, тремор конечностей. Дети склонны к быстрому охлаждению. Длительно сохраняется локальный цианоз, мраморность кожных покровов.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы также появляются рано (на 3-4 день жизни) и свидетельствуют о нарушении гемодинамики в легких. Отмечаются приглушенность сердечных тонов, нечистота I тона или систолический шум. На ЭКГ выявлены признаки перегрузки правых отделов, а на рентгенограмме органов грудной клетки усиление прикорневого сосудистого рисунка, вздутие легких, увеличение размеров сердца за счет правых его отделов («шаровидное сердце»).

Дыхательные нарушения в течение 1-ой недели жизни у большинства инфицированных хламидиями доношенных детей отсутствуют или слабо выражены, главным образом, в виде затруднения носового дыхания, незначительной одышки и ослабления дыхательных шумов.

реакция организма на инфекцию. Кесарево сечение. В ситуации, когда роды прошли через естественные родовые пути, обычно достаточно клинического и вирусологического наблюдения за новорожденным, особенно если родовые пути предварительно были дезинфицированы. При наличии факторов риска (преждевременные роды, длительный безводный период, множественные цервикально-вагинальные очаги поражения) применяется ацикловир, как в ситуации 1.

**Ситуация 3.** Наиболее частая акушерская ситуация. У беременной или ее партнера в анамнезе были указания на рецидивы генитального герпеса. Вирусологическое подтверждение инфекции. При отсутствии видимых очагов повреждения и продромальных симптомов к моменту родов риск неонатального герпеса составляет 0,1%. Культуральное исследование генитального отделяемого и дезинфекция родовых путей йодонатом. У новорожденных берутся мазки с конъюнктивы и из носоглотки через 24-36 часов после родов. Возможно применение иммуноглобулина - 3 курса за беременность и ацикловира за 2 недели до родов по 250 мг 4 раза в день 2 недели, тогда интранатальное заражение будет исключено. Специфичекый противогерпетический иммуноглобулин при беременности нельзя. Хорошо ПЦР за 2 недели до родов.

**Ситуация 4.** 2/3 случаев неонатального герпеса. Ни у женщины, ни у партнеров в анамнезе не было проявлений генитального герпеса. Риск неонатального герпеса 0,01%. Неизвестно, является ли это следствием бессимптомной первичной или вторичной инфекцией. (Известно, что около 2/3 случаев первичной генитальной инфекции протекает бессимптомно.) Обычные меры предосторожности против заболеваний, передающихся половым путем (использование презервативов, по крайней мере, в течение последних 2 месяцев беременности).

#### **ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА.**

1. В настоящее время «золотым стандартом» в диагностике герпетической инфекции является выделение вируса и его типирование. Чувствительность - 80-100%, специфичность - 100%. Результаты можно получить через 2-5 дней.

2. Полимеразная цепная реакция - метод быстрой диагностики, он высокочувствителен (95%) и специфичен (90-100%). Необходимое время - 1-2 дня.

3. Обнаружение антигенов производится быстро (1-2 часа), но имеет 70-75% чувствительности и 90% специфичности.

4. Серологические методы диагностики. Большинство доступных коммерческих серологических тестов не точно различают антитела к ВПГ-1 и ВПГ-2 (из-за большого количества перекрестных реакций). Таким образом, подобная серологическая диагностика представляет интерес только при неонатальном герпесе, где необходимо зарегистрировать возрастание IgG в двух последовательных исследованиях при наличии IgM, и при выявлении первичной герпетической инфекции у матери (для которой характерно отсутствие антител в острую фазу заболевания).

В некоторых лабораториях сейчас уже доступны отдельные анализы на антитела к ВПГ-1 и ВПГ-2. Единственный типоспецифический белок на поверхности ВПГ-2 - гликопротеин G-2 - используется в ИФА для обнаружения ВПГ-2 - специфических IgG и IgM. Очень высокая чувствительность (95-99%) и специфичность (100%) были достигнуты с помощью этих типоспецифических серологических тестов. Необходимое время - 4-6 часов.

Рекомендуется проведение повторного исследования (2-4 раза в течение 5-7 дней) материала из различных очагов инфекции (на 18-20 дни менструального цикла) для по-

## 5.6. ФЕТАЛЬНЫЙ ГЕПАТИТ.

### ЭТИОЛОГИЯ.

Заболевание может развиваться у новорожденного при условии наличия инфекции у матери, метаболических болезней, приема матерью во время беременности гепатотоксических препаратов (тетрациклин, новобиоцин и др.)

Инфекции могут быть вирусными (вирусы гепатита А, В, С, D; цитомегалия, герпес, краснуха и др.), бактериальными (листериоз, сифилис, туберкулез, сепсис), паразитарными (токсоплазмоз, микоплазмоз).

Метаболическими причинами могут быть наследственные аномалии обмена веществ (галактоземия, муковисцидоз, тирозиноз, дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина).

В большинстве случаев врожденный гепатит – проявление внутриутробных вирусных инфекций. В настоящее время допускается возможность аутосомно-рецессивной наследственности, т.к. отмечается семейственность в развитии заболевания, а также возможность аутоиммунитетности заболевания посредством антител, проникающих диаплацентарно от матери к плоду и поражающих печень. При неонатальном гепатите очень редко доказывается наличие австралийского антигена.

### КЛИНИКА.

Заболевание новорожденного начинается с продромальной симптоматики: анорексии, рвоты, поноса, падения веса, обезвоживания, повышения температуры, а к концу I-II недели появляется желтуха, которая обычно не усиливается по интенсивности, но различна по продолжительности. Печень и селезенка увеличиваются, живот вздут. Стул обесцвечен, моча темная, проба на билирубин положительная. Часто отмечаются признаки увеличенной кровоточивости из-за тромбоцитопении и ослабленного синтеза поврежденной печенью факторов свертывания крови. Выделены 3 группы больных с доминированием в клинике: 1) явлений холестаза, 2) признаков цитолиза гепатоцитов, 3) печеночной недостаточности вследствие гепатоцеллюлярной дистрофии. В разгаре желтухи клиническая картина может напоминать картину атрезии желчных протоков. При продолжительном течении болезни может развиваться цирроз.

### ДИАГНОСТИКА.

Диагноз подтверждается высоким уровнем в сыворотке крови гепатоспецифических ферментов (аминотрансфераз, глутаматдегидрогеназы),  $\alpha$ -фетопротейна, ферментов, свидетельствующих о холестазах (щелочная фосфатаза, урениназа), пункционной биопсией печени. Гепатит А можно диагностировать по обнаружению антигена в фекалиях или анти-HAV-IgM антител в крови.

Прогноз врожденного инфекционного гепатита неблагоприятен. Около 40% заболевших новорожденных выздоравливают, у 35% развивается цирроз печени, 10-15% быстро погибают и около 20% умирают в возрасте до 24 месяцев после рождения.

Дифференциальный диагноз проводят с атрезией желчных путей, сепсисом, инфекционным мононуклеозом, затяжной желтухой, токсической желтухой или пневмонией.

### ЛЕЧЕНИЕ.

Неспецифическое: грудное вскармливание, назначение жирорастворимых витаминов, мероприятия по уменьшению холестаза (холестирамин, магния сульфат внутрь),

При отсутствии лечения беременной, больной сифилисом, в 20% случаев беременность заканчивается мертворождением; примерно в 35% случаев рождаются дети, больные врожденным сифилисом.

### РАННИЙ ВРОЖДЕННЫЙ СИФИЛИС.

По Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем X пересмотра (МКБ-10), ранний врожденный сифилис (РВС) – это внутриутробная инфекция, проявляющиеся у ребенка в возрасте до 2 лет.

Различают манифестный РВС (с клиническими проявлениями) и скрытый РВС (явлениями не являющийся – это болезнь и проблем, связанных со здоровьем). Скрытый сифилис рождается 80 - 85% беременно (без клинических проявлений).

Алгоритм диагностики РВС приведен в схеме 1.

Схема 1. Алгоритм диагностики РВС.

- Исследование крови из пуповины на комплекс серологических реакций – реакцию преципитации (РМП).
- Осмотр, взвешивание и патоморфологическое исследование плаценты.
- Клиническое обследование (педиатром, дерматовенерологом, невропатологом и окулистом):
  - А) общее состояние (недоношенность, гипотрофия, ОША и т.д.);
  - Б) осмотр кожи и слизистых;
  - В) выявление патологии внутренних органов (гепатоспленомегалия, пневмония и др.);
  - Г) выявление неврологической патологии;
  - Д) изменения глазного дна.
- Исследование спинномозговой жидкости (цитоз, белок, КСР, РИФ).
- Рентгенография трубчатых костей предплечий и голени (остеохондриты, периоститы).
- Серологическое исследование венозной крови ребенка на 7-8 день жизни – КСР (РМП), РИФ, РИБТ (реакция иммобилизации бледных трепонем), при возможности – IgM – ИФА – иммуноферментный анализ.  
Клинические признаки РВС включают:
  - сифилитическая пузырчатка
  - сифилитический ринит
  - диффузная инфильтрация Хохзингера
  - розеолезная и папулезная сыпь
  - остеохондрит 2-степени, периоститы, остеопороз
  - хориоретинит
  - гепатоспленомегалия
  - патология в ликворе специфического характера (цитоз выше 20-25 клеток в 1 мм<sup>3</sup>, преимущественно лимфоцитарный, белок выше 1,5-1,7 г/л, положительные результаты РИФ и КСР)
  - положительные результаты тесты IgM-ИФА
  - макроскопические и микроскопические изменения плаценты (увеличение массы плаценты, патоморфологически - воспалительные изменения плаценты и оболочек).

Ранний врожденный скрытый сифилис (РВСС) – проявляется только серологически и составляет более половины всех зарегистрированных случаев врожденного сифилиса. В первые три месяца его диагностика затруднена в связи с тем, что сложно провести дифференцирование между заболеванием ребенка и трансплацентарной передачей антител от матери. При постановке диагноза учитывается анамнез матери, степень позитивности серологических реакций у ребенка в сравнении с результатами матери (более выраженная позитивность свидетельствует о его заболевании), усиление позитивности у ребенка после начала лечения, позитивные серологические тесты при определении IgM, патология плаценты.

Современный подход предполагает проведение всех необходимых диагностических мероприятий и окончательное установление диагноза в пределах 10 дней от начала лечения, после чего по заключению дерматовенеролога лечение прекращается (как профилактическое), либо в случае установления РВС продолжается до 14 дней как специфическое после перевода новорожденного в ОПН.

Следует иметь в виду, что эпидемиологическую опасность для окружающих (персонала больницы) представляют только нелеченные дети с манифестным РВС, имеющие эрозивные или язвенные наружные проявления сифилиса на коже и слизистых (сифилитическая пузырьчатка). Через сутки после начала лечения такие дети уже не могут представлять опасность инфицировать окружающих, т.к. бледная трепонема в отделяемом наружных проявлений сифилиса дети могут быть переведены в общую палату.

Дети с изменениями внутренних органов и костей (гепатоспленомегалия, пневмония, остеохондрит и др.), а также дети с ранним врожденным скрытым сифилисом эпидемиологически не опасны для ухаживающих еще до лечения.

### **СПЕЦИФИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ РВС.**

Лечение проводится одним из препаратов пенициллина в той же дозировке, что и профилактическое лечение.

Выбор препарата зависит от результатов ликворологического обследования ребенка: при отсутствии патологии в ликворе можно применять любой из упомянутых препаратов; при патологических изменениях спинномозговой жидкости или если исследование ее не проводилось, дюранные пенициллины не применяются.

При отсутствии патологии ликвора:

- Прокаин – пенициллин в суточной дозе, вводимой в одной инъекции в течение 14 дней
- Новокаиновая соль пенициллина в суточной дозе, разделенной на 6 инъекций, каждые 4 часа в течение 14 дней
- Na-соль пенициллина в суточной дозе, разделенной на 2 инъекции в течение 14 дней
- Для доношенных (масса не менее 2 кг) – экстенциллин или ретарин 1 раз в неделю в течение 3 недель.

При наличии патологических изменений в ликворе или при невозможности проведения люмбальной пункции:

- Na-соль пенициллина в суточной дозе, разделенных на 6 инъекций каждые 4 часа в течение 14 дней
- Прокаин-пенициллин в суточной дозе, вводимой в одной инъекции в течение 14

дней

- При непереносимости пенициллина – оксациллин, ампициллин, ампиокс в суточной дозе 100 тыс.ЕД/кг массы тела, разделенных на 4 инъекции в течение 10 дней, цефтриаксон в суточной дозе 50 мг/кг, вводимой в одной инъекции в течение 10 дней.

После окончания лечения ребенок выписывается под наблюдение районного дерматовенерологического диспансера, куда направляется выписка из истории болезни. В детскую поликлинику по месту жительства также направляется выписка с указанием на внутриутробное инфицирование и имевшиеся у ребенка симптомы и лечение. Диагноз РВС в выписке для участкового педиатра указывается только с письменного согласия матери.

Клинико-серологический контроль детей, получивших профилактическое лечение, осуществляется в КВД 1 раз в 3 месяца до возраста 1 год, после чего ребенок снимается с учета. Клинико-серологический контроль детей, перенесших РВС, проводится до 3-х лет: в течение 1 года – 1 раз в 3 месяца, в дальнейшем – 1 раз в 6 месяцев. При благоприятных результатах наблюдения ребенок снимается с учета в возрасте 3 лет.

Постнатальная профилактика врожденного сифилиса заключается в проведении профилактического лечения новорожденных, не имеющих проявлений врожденного сифилиса.

Решение о назначении ребенку лечения принимает дерматовенеролог, который должен проконсультировать ребенка в течение первых 3-х суток после родов. Если это невозможно, то неонатолог может начать лечение, имея в виду нижеперечисленные показания. Коррекция лечения и установление диагноза ребенку осуществляется дерматовенерологом при консультации.

### **ПОКАЗАНИЯ К ПРОФИЛАКТИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ НОВОРОЖДЕННОГО:**

- Отсутствие лечения матери во время беременности
- Недостаточное и неполноценное специфическое лечение матери
- Поздно начатое специфическое лечение матери (после 32 недель беременности)
- Специфическое лечение матери эритромицином
- Отсутствие профилактического лечения матери (если оно было показано)

Профилактическое лечение детей проводится одним из препаратов пенициллина. Суточная доза пенициллина в первые 6 месяцев жизни составляет 100 тыс. ЕД/кг массы, после 6 месяцев – 50 тыс. ЕД; дюранных препаратов – 50 тыс. ЕД/кг.

Для доношенных (масса не менее 2 кг) – экстенциллин или ретарин 1 раз в неделю в течение 2 недель.

- Прокаин-пенициллин в суточной дозе, вводимой в одной инъекции в течение 10 дней
- Na-соль пенициллина в суточной дозе, разделенных на 6 инъекций каждые 4 часа в течение 10 дней
- При непереносимости пенициллина – оксациллин, ампициллин, ампиокс в суточной дозе 100 тыс.ЕД/кг массы тела, разделенных на 4 инъекции в течение 10 дней, цефтриаксон в суточной дозе 50 мг/кг, вводимой в одной инъекции в течение 10 дней.

вышения выявляемости ВПГ.

Для точной диагностики необходимо исследовать как АГ + АТ, так и иммунный статус. Наличие интерферона в сыворотке крови более 2 ЕД говорит об острой инфекции.

#### **ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННОГО ГЕРПЕСА.**

1. Изоляция новорожденного с любой формой герпетической инфекции или с подозрением на герпес.
2. При наличии признаков герпеса у новорожденных незамедлительно проводится лечение новорожденных ацикловиром внутривенно 30-60 мг/кг/сут в 3 введения в течение 21 дня при генерализованной форме и менингоэнцефалите, в течение 10-14 дней при локальной форме.
3. При офтальмогерпесе одновременно с парентеральным введением целесообразно использовать глазную мазь, содержащую ацикловир.
4. Повышению эффективности лечения неонатального герпеса ацикловиром может способствовать использование иммуноглобулинов: Цитотект, пентаглобин и препаратов генно-инженерного интерферона. Из препаратов генно-инженерного интерферона могут быть использованы: реаферон ( $\alpha$ -2-интерферон) в свечах – 100-150 тыс. МЕ/кг 2 раза в сутки каждые 12 часов в течение 5 дней интравектально или виферон (содержит  $\alpha$ -2-интерферон и антиоксиданты – витамин С и Е) в свечах в дозе 250 тыс. МЕ/кг 2 раза в сутки в течение 5 дней интравектально.
5. С целью подавления активизирующейся флоры назначаются антибиотики: нетромицин, роцефин.
6. Иммуноглобулины с высоким титром противогерпетических антител (1:320 000 и более). Ежедневно внутривенно, внутримышечно в течение первых 5 дней заболевания (на фоне терапии ацикловиром).
7. Грудное вскармливание продолжается, так как даже при первичной инфекции у матери проникновения ВПГ в молоко маловероятно. Исключением является наличие герпетических высыпаний на груди у матери.

#### **5.5. ВРОЖДЕННЫЙ СИФИЛИС.**

В связи с эпидемическим ростом заболеваемости сифилисом в последние десятилетия отмечается повышение заболеваемости врожденным сифилисом.

Врожденный сифилис в настоящее время можно предупредить путем выявления и своевременного лечения инфицированных матерей в период беременности. Решающим фактором благоприятного исхода беременности является полноценное специфическое лечение беременных.

Возбудителем сифилиса является бледная спирохета – *Treponema pallidum*.

Внутриутробное заражение плода наиболее вероятно при раннем скрытом и вторичном сифилисе у матери. Эти стадии сифилиса составляют до 85% в структуре сифилиса беременных, у женщин с этими формами сифилиса рождается 80-85% детей с врожденным сифилисом. Бледная трепонема проникает в организм плода через пупочную вилку (в виде эмбола), через лимфатические щели пупочных сосудов, либо с током крови матери через плаценту, поврежденную токсинами бледных трепонем (нормальная плацента непроницаема для возбудителя сифилиса).

улучшению глюкуронирования билирубина (фенобарбитал), симптоматические средства. Глюкокортикоиды показаны лишь при подостром фиброзирующем поражении печени с холестазом из расчета 2-3 мг/кг веса в сутки в течение 10 -15 дней.

Новорожденные от HBsAg- положительных матерей или от необследованных матерей из групп высокого риска должны получить 0,5 мл в/м специфического иммуноглобулина (НВІg) в первые часы жизни. Если у матери HBsAg –положительная кровь, новорожденному должна быть введена вакцина гепатита В (0,5 мл в/м) в течение первых 7 дней, а также в 1 и 6 месяцев. Новорожденных с подтвержденным гепатитом В следует изолировать, а при работе с кровью и секретами инфицированного ребенка должны соблюдаться меры предосторожности. Использование НВІg и вакцины позволяет предотвратить до 90% случаев гепатита В у новорожденных.

#### **5.7. ХЛАМИДИЙНАЯ ИНФЕКЦИЯ.**

Внутриутробное инфицирование плода на современном этапе является одной из наиболее важных проблем перинатологии. Частота ее колеблется от 6 до 53%, достигая 70% среди недоношенных.

В структуре перинатальной смертности удельный вес внутриутробной инфекции составляет от 2 до 65,6%.

Хламидийная инфекция (ХИ) у беременных женщин имеет тенденцию к увеличению и встречается с частотой от 10 до 30-40%. Вероятность передачи ребенку составляет 40-70% и, следовательно, 6-7 детей уже при рождении могут оказаться инфицированными хламидиями. В последующем у 40% из них возникают конъюнктивиты, 15-20% - назофарингиты, 10-20% - бронхиты, пневмонии, у 5% - гастроэнтериты, проктиты, 15% - вульвиты, уретриты. Описаны хламидийные менингиты, миокардиты, реактивные артриты и хронические фарингиты.

Однако, диагноз ХИ далеко не всегда устанавливается своевременно, что ведет к неадекватной терапии и формированию персистирующей или латентной инфекции, способствует развитию вторичного иммунодефицита и аутоиммунных заболеваний. Это все указывает на необходимость выявления ХИ и проведения лечения в период новорожденности, когда еще не теряется из вида явная связь заболевания ребенка с внутриутробным инфицированием.

#### **ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ.**

Возбудителем ХИ являются хламидии. В настоящее время известны 3 вида возбудителей, относящихся к роду *Chlamydiae*:

- Chlamydia psittaci*
- Chlamydia pneumoniae*
- Chlamydia trachomatis*

Именно *Chlamydia trachomatis*, передающаяся половым путем, вызывает заболевания урогенитального тракта, ЖКТ, дыхательных путей, нервной системы, глаз и др.

Хламидии занимают промежуточное место между бактериями и вирусами. Являясь облигатными внутриклеточными паразитами, они имеют сходную с бактериальной клеточную стенку, чувствительны к ряду антибиотиков, что сближает их с грамотрицательными бактериями. Попадая в организм и размножаясь внутриклеточно, хламидии одновременно могут существовать в различных стадиях развития, в том числе и в виде персистирующих форм, способных превращаться в любое время в нормальные формы

## **ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ: (ЕДИНЫЕ ОБЩЕМИРОВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ)**

1. Тщательный сбор анамнеза с целью выявления эпизодов генитального герпеса у всех беременных женщин и их партнеров.

2. Вирусологическое подтверждение герпесоподобных генитальных поражений во время хотя бы одного обострения ВПГ-инфекции у всех женщин, планирующих беременность, а также у их партнеров (предпочтителен культуральный метод).

3. Тщательное клиническое обследование родовых путей, промежности и вульвы перед началом родов для выявления возможных герпетических очагов повреждения, о которых не знает пациентка.

4. Госпитализация женщин из группы риска во второе акушерское отделение за 2 недели до родов, исследование содержимого цервикального канала.

5. Изоляция новорожденного от инфицированной матери.

Необходимо иметь в виду, что невозможно исключить передачу ВПГ-инфекции от матери новорожденному. Большинство случаев неонатальной передачи герпесвирусной инфекции (70%) происходит от матерей с бессимптомным течением генитального герпеса.

Безопасность системной терапии беременных ацикловиром, валацикловиром и фамцикловиром полностью не доказана. Назначение ацикловира беременным во время I триместра не повышает риск возникновения врожденных дефектов, по сравнению со средним уровнем в популяции. Результаты применения валацикловира и фамцикловира при беременности носят предварительный характер и не могут быть основанием для их регулярного использования.

Ацикловир может с осторожностью применяться беременными внутрь в обычных дозах как во время первичного эпизода, так и при рецидивах герпеса.

Применение беременным с рецидивирующим генитальным герпесом супрессивной терапии ацикловиром (0,4 г каждые 12 ч) за 4 нед до предполагаемого срока родов может предотвратить обострение и, таким образом, позволить родоразрешение через естественные родовые пути.

### **ТАКТИКА:**

Первый приступ герпеса в I триместре - прерывание беременности. Очередное обострение в I триместре - риск уродств плода остается до 8% .

**Ситуация 1.** Встречается редко. Беременная впервые отмечает проявления генитального герпеса незадолго до родов (за 1 месяц). Риск развития неонатального герпеса - 70%. Родоразрешение путем кесарева сечения по возможности до разрыва плодных оболочек. Примерно в 10% это не удастся, тогда вероятно внутриутробная восходящая инфекция. При герпетическом поражении шейки матки оперативное родоразрешение не предупреждает заражение новорожденного. При этом применяется внутривенное введение ацикловира новорожденным. Ацикловир применяется и при невозможности КС, а также при длительности безводного периода более 4-6 часов (для кесарева сечения уже поздно). Применение ацикловира обязательно и является единственным способом терапии при диссеминированных формах генитального герпеса с развитием гепатита или энцефалита.

**Ситуация 2.** Встречается более часто. За неделю до родов возникает рецидив генитального герпеса. Риск неонатальной инфекции 2-5%, т.к. имеется небольшое количество очагов поражения, короче период выделения вируса и уже существует иммунная

Лишь у детей, аспирировавших околоплодные воды, и у недоношенных дыхательные расстройства в клинической картине заболевания на первый план выступают одышка, участие вспомогательной дыхательной мускулатуры в акте дыхания, мелкопузырчатые хрипы в легких. У наиболее незрелых недоношенных (масса менее 1500 гр.) заболевание протекает по типу СДР, требующего длительного интенсивного курса оксигенотерапии. В наиболее тяжелых случаях присоединяются геморрагические явления по типу мелены и ДВС-синдрома.

Поражение ЖКТ проявляются в виде срыгивания, рвоты, вздутия живота, появление опрелостей при нормальном стуле. Гепатоспленомегалия наблюдается у каждого третьего ребенка. Выраженная желтуха при ХИ наблюдается лишь у недоношенных.

Конъюнктивит в раннем неонатальном периоде жизни наблюдается у 60-70% детей. Заболевание проявляется на 3-15 день жизни, вначале слезотечением, покраснением, отеком конъюнктивы, затем слизисто-гнойное отделяемое и усиление воспалительной реакции глаз. Характерные для хламидийного конъюнктивита фолликулы появляются у детей позднее – к концу 1-го – началу 2-го месяца жизни.

В периферической крови при ХИ-анемия, увеличение к концу I-на II неделе жизни числа эозинофилов (более 7%) и моноцитов (более 10%).

### **ДИАГНОСТИКА.**

Распознавание ХИ у новорожденных представляет значительные трудности, так как клиническая картина на первых этапах часто расценивается как следствие перенесенной ребенком гипоксии или черепно-спинальной травмы.

Однако заподозрить ХИ у новорожденного можно при сопоставлении клинической картины заболевания с данными соматического и акушерско-гинекологического анамнеза матери и особенностями течения настоящей беременности, родов и послеродового периода.

Диагностика ХИ основывается на сопоставлении анамнестических сведений, клинических и лабораторных данных. Важную роль играет микробиологическое обследование матери и ребенка.

Новорожденных и их матерей обследуют в I и III сутки после родов, и в случае отрицательного результата при наличии клинической картины заболевания повторно на 5-7 и 10-14 сутки. У беременных и родильниц материалом для исследования служат соскобы со слизистой оболочки цервикального канала, а у детей – отделяемое конъюнктивы нижнего века, задней стенки глотки, вульвы. Наиболее распространенным является метод прямой иммунофлуоресценции (ПИФ), который основан на выявлении в первичном мазке – препарате включений в клетках эпителия или свободных от клеток элементарных телец. Высокой специфичностью обладает культуральный метод диагностики.

Серологическая диагностика хламидиоза основана на выявлении в сыворотке крови ребенка и матери антихламидийных антител классов M и G с помощью непрямого микроиммунофлуоресценции или иммуноэнзимного метода.

Титр 1:64 свидетельствует об активном инфекционном процессе, особенно при нарастании титра в динамике. Отсутствие у новорожденных антихламидийных антител не означает отсутствие ХИ. Наличие их, титр которых имеет тенденции к снижению, указывает на их материнское происхождение.

При выявлении у новорожденных *Chlamydia trachomatis* лечение должно быть комплексным, даже при отсутствии выраженных клинических проявлений заболевания.

цефалиты. Составляет около 30% всех случаев. Чаще при герпетических энцефалитах поражается височная и лобная доли с быстрым развитием кист и некрозов. У новорожденных детей при энцефалитах преимущественно наблюдается диффузное поражение мозга. Клинические симптомы появляются на 2-3 неделе жизни. Ликвор вначале может быть нормальным, а в дальнейшем отмечается увеличение белка и цитоза с превалированием лимфоцитов.

3. Диссеминированная форма герпетической инфекции с поражением ЦНС, печени, легких, надпочечников, ДВС-синдромом.

Таблица 13. Клинические формы неонатального герпеса

Клинические формы	Частота выявления, %	Смертность	
		Без лечения	При применении ацикловира в/в
Локальная форма с поражением кожи и слизистых	45	18	—
С поражением ЦНС (энцефалиты)	35	56	15
Диссеминированная форма	25	90	57

Наиболее неблагоприятен прогноз диссеминированной инфекции. У недоношенных детей летальность достигает 90–95%. Симптомы заболевания появляются на 4–5 день после рождения. В патологический процесс вовлекается несколько органов: печень, легкие, кожа, надпочечники (TORCH-синдром). Летальность без лечения - 90%, при лечении - 57%. Несмотря на проводимое лечение, риск отдаленных неврологических нарушений остается высоким (50%). Частота выявления - 25%.

Поражение печени проявляется желтухой, гепатоспленомегалией, иногда кровотечениями.

У 75% новорожденных имеется герпетический энцефалит, отмечается при этом повышение внутричерепного давления, повышенная возбудимость, двигательная гиперактивность, судороги. Пневмония проявляется диспноэ, полипноэ, цианозом. В процесс также могут вовлекаться гортань, трахея, пищевод, желудок, кишечник, селезенка, почки, сердце.

На коже могут быть кровоизлияния и характерные для герпетической инфекции везикулярные высыпания, однако в большинстве случаев при диссеминированной форме они отсутствуют.

При инфицированности плода в ранние сроки беременности могут формироваться пороки развития. При выздоровлении возможны остаточные явления в виде микроцефалии, микрофтальмии и хориоретинита.

При клинической диагностике герпетической инфекции у новорожденных учитывается, что примерно у 1/3 больных поражения кожи, глаз и слизистой полости рта являются первыми признаками инфекции; у 1/3 — признаки системного заболевания или развитие энцефалита регистрируется до появления указанных симптомов; и еще у 1/3 новорожденных с системной инфекцией или локализованным энцефалитом поражения кожи, глаз, слизистой полости рта не наблюдается.

#### УСЛОВИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ГЕНЕРАЛИЗАЦИИ ИНФЕКЦИИ:

1. Гормональная иммуносупрессия. ГКС при гиперандрогении, невынашивании,

хордаккой, общей интоксикацией, полиморфизмом клинической симптоматики с преимущественным поражением лимфоидных органов, ЦНС и развитием моноклеарной реакции в периферической крови. врожденный листериоз в 30-70% приводит к летальному исходу, а у недоношенных – в 100% случаев.

#### ЭТИОЛОГИЯ.

*Listeria monocytogenes* принадлежит к семейству коринебактерий, морфологически представляет собой мелкую подвижную кокковидную палочку длиной 0,5-2,0 мкм и шириной 0,4-0,5 мкм, с одним или несколькими жгутиками, является факультативным аэробом, грамположительна, спор и капсул не образует.

Листерии достаточно устойчивы к факторам окружающей среды. В воде и почве при низких температурах они могут сохраняться длительное время. В зараженном молоке они могут размножаться при температуре холодильника, но при кипячении быстро погибают. Считается, что листерии высокочувствительны к обычным дезинфицирующим средствам.

#### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.

Истинная распространенность листериоза в человеческой популяции достоверно не известна. Среди населения Европы противолистерийные антитела обнаруживаются в 22-24% случаев. Выявлен довольно высокий (от 5 до 15%) удельный вес бессимптомного носительства возбудителя среди здорового населения отдельных регионов. Носительство листерий среди беременных женщин достигает 40%. Последнее обстоятельство связано с тропизмом листерий к тканям матки и плаценты.

На сегодня установлено, что листериоз относится к новому классу инфекционных болезней – сапронозам, для которых источником возбудителей является субстрат внешней среды (почва, вода естественных и искусственных водоемов).

Пути передачи листериозной инфекции: контактный (при контакте с больными животными и птицами), пищевой, аэрогенный, в том числе внутрибольничный, трансмиссивный, вертикальный (антенатально и интранатально), половой.

Заражение человека происходит преимущественно алиментарным путем, через продукты на любом этапе их получения и обработки. Листерии регистрируются в течение всего года с максимумом заболеваемости в весенне-летний период.

#### ПАТОГЕНЕЗ.

Входными воротами инфекции могут быть слизистые оболочки и поврежденная кожа. На месте первичного внедрения листерии вызывают воспалительную реакцию с вовлечением лимфатического аппарата. Из места первичной локализации они быстро распространяются лимфогенным, гематогенным или нейрогенным путями во внутренние органы, вызывая сосудистые и дистрофические изменения в них. Возбудитель и его эндотоксин проявляют гепато- и нейротропность. В пораженных органах происходит накопление возбудителя, с формированием гранулем-листериом.

Патогенез инфекции у новорожденного сводится к развитию септико-гранулематозного процесса, проявления которого зависят от пути инфицирования. При интранатальном инфицировании листериоз чаще проявляется менингитом, возникающим лишь после 7-го дня жизни.

Острая фаза инфекции у беременных может сопровождаться бактериемией с накоплением листерий в межворсинчатом пространстве плаценты и образованием листериозных гранулем. Но проникновение листерий к плоду происходит при интенсивной

временными родами, задержкой развития плода. Однако точно установить риск развития этих осложнений не представляется возможным на основании литературы.

2. Редко наблюдается и восходящий путь инфицирования плода при преждевременном разрыве плодных оболочек.

3. В 85% инфицирование новорожденного происходит при его прохождении по родовому каналу. При этом передача инфекции возможна даже при бессимптомном ее течении.

4. Возможно и постнатальное инфицирование новорожденного при наличии активных герпетических проявлений у матери и медперсонала в 5-10%.

Передача инфекции и развитие неонатального герпеса зависят от ряда обстоятельств: уровня материнских нейтрализующих антител, перешедших к плоду трансплацентарно, или местных антител, связывающих вирус непосредственно в генитальном тракте, длительности безводного промежутка, применения при родоразрешении различных инструментов, приводящих к повреждению кожи ребенка (наложение электродов на головку и т.д.).

При тяжелой герпетической инфекции повреждения плода могут возникнуть без передачи вируса плоду, а в связи с общими нарушениями в организме беременной (лихорадка, интоксикация).

Источником герпетической инфекции являются люди, инфицированные ВПГ как при манифестной, так и при латентной инфекции (вирусоносители). При манифестной форме вирус обнаруживается в крови и моче (в период вирусемии), в различных биологических жидкостях в зависимости от локализации поражения: содержимом везикул, отделяемом эрозий и язв, носоглоточной слизи, конъюнктивальном секрете, слезе, менструальной крови, околоплодных водах, вагинальном и цервикальном секретах, сперме. При латентной форме ВПГ также может присутствовать в биологических материалах, но в меньшем количестве.

Механизмы передачи герпетической инфекции:

- перкутанный,
- вертикальный (от матери к плоду),
- аэрозольный.

Вертикальный механизм передачи (от матери плоду) ВПГ реализуется различными путями. При генитальном герпесе у женщин инфицирование чаще происходит интранатально во время прохождения плода по родовым путям, также вирус может проникнуть в полость матки восходящим путем через цервикальный канал с поражением последа и плода. При любой острой форме герпетической инфекции (даже лабиальной) или обострении хронической у беременной, если имеется вирусемия, возможно инфицирование плода трансплацентарно. Если у матери во время родов имеются первичные проявления генитального герпеса, риск инфицирования ВПГ ребенка составляет 40-50%; если у матери обострение герпетической инфекции, риск инфицирования ребенка ниже - менее 5%. Число случаев инфекции ВПГ у новорожденных составляет от 1 на 3000 до 1 на 20000 рожденных живыми.

### **ПАТОГЕНЕЗ.**

Плод и новорожденный ребенок могут приобрести герпетическую инфекцию в ante-, интра- и неонатальном периодах. Антенатальное инфицирование является причиной неонатального герпеса не более, чем в 5% случаев. В 75-80% случаев заражение происходит в процессе родов посредством контакта плода с выделениями ВПГ из половых путей матери. Не исключена возможность постнатального инфицирования при на-

денной пневмонии нередко в сочетании с ринитом и конъюнктивитом. Первыми симптомами являются признаки синдрома дыхательных расстройств в сочетании с признаками нарастающего инфекционного токсикоза и наличием гранулем на коже и слизистых оболочках. Рентгенологически выявляется очаговая или сливная пневмония. Дальнейшее течение болезни у новорожденных отличается очень быстрой динамикой. Уже на следующие сутки появляются различные другие клинические симптомы сепсиса: поражение сердечно-сосудистой системы, печени и селезенки. На коже обнаруживаются узелковые высыпания или папулезная, розеолезная, реже геморрагическая сыпь, похожая на высыпания при менингококкемии. Смерть наступает обычно в течение 2-4 суток после рождения.

При интранатальном заражении заболевание нередко проявляется симптомами локализованного гнойно-воспалительного заболевания - энтерита, энтероколита, пневмонии, менингита или менингоэнцефалита. Возможно развитие сепсиса, особенно у недоношенных детей, хотя и значительно реже, чем при антенатальном инфицировании.

При внеутробном заражении заболевание может развиваться в течение первых месяцев жизни. Энтерит и энтероколит листериозной этиологии не имеют специфических черт. Они характеризуются острым началом с учащением стула, появлением лихорадки до 38 - 39°C. Диарея у ребенка, как правило, выраженная, частота стула достигает 10-20 раз в сутки, стул водянистый, при энтероколите с примесью слизи, зелени. Выявленная диарея, сопровождающаяся снижением аппетита вплоть до полного отказа от груди, срыгиваниями, иногда рвотой, приводит к быстрому развитию токсикоза с эксикозом.

Пневмония листериозной этиологии также практически не имеет характерных особенностей, за исключением тенденции к развитию сливного, быстро распространяющегося процесса.

Развитие менингита листериозной этиологии чаще наблюдается после 5-9-го дня жизни ребенка. Инфицирование новорожденного происходит чаще через ротоглотку и ЖКТ. Развитию клинической картины менингита нередко предшествует появление диспепсического синдрома. Ликвор при листериозном менингите даже при значительных цифрах цитоза редко становится явно мутным. Чаще он представляет собой вязкую опалесцирующую жидкость. Содержание белка в ликворе резко повышено. Цитоз имеет нейтрофильный характер.

Ангинозно-септическая форма начинается остро, с подъема температуры тела до 39-40°C, общей слабости, головной боли, снижения аппетита, нередко насморка, покашливания, миалгий и болей при глотании. При фарингоскопии обнаруживаются изменения в зеве по типу катаральной, язвенно-некротической или пленчатой ангины. Регионарные лимфатические узлы увеличены и болезненны. Увеличиваются размеры печени. На высоте заболевания возможно появление полиморфной сыпи. Температура тела нормализуется на 5-7-й, реже 10-14-й день. В тяжелых случаях возможно развитие сепсиса, менингита или менингоэнцефалита.

Глазожелезистая форма возникает при проникновении возбудителя через конъюнктиву глаз. Начало острое, с подъема температуры тела до умеренных цифр, головной боли, недомогания и конъюнктивита на стороне поражения. В углах глаза - гнойное отделяемое. На гиперемированной отечной конъюнктиве видны яркие фолликулы, представляющие собой узелки - гранулемы. Характерно увеличение и болезненность регионарных лимфоузлов. Заболевание протекает длительно, выздоровление наступает через 1-2 месяца.

введения (фирма «Биотест фарма», Германия).

Цитотект – иммунобиологическое лекарственное средство, действие которого основано на нейтрализации вируса цитомегалии специфическими анти-ЦМВ-антителами класса IgG, содержащихся в препарате. Кроме этого, он активизирует антигенозависимую цитотоксичность анти-ЦМВ-Т (CD8) лимфоцитов. Специфические анти-ЦМВ-антитела нейтрализуют внеклеточно расположенные вирусы цитомегалии, а также вирусы, связанные с цитомембранами инфицированных клеток. На внутриклеточные вирусы эти антитела не действуют (табл.12).

Цитотект обладает хорошей переносимостью. Противопоказанием к применению Цитотекта является непереносимость человеческого иммуноглобулина, а также наследственные Иммунодефицитные состояния, сопровождающиеся отсутствием или резким снижением концентрации IgA в связи с возможным наличием аутоантител к IgA в сыворотке крови ребенка.

Таблица 12. Цитотект – гипериммунный антицитомегаловирусный иммуноглобулин.

Форма выпуска	10% раствор, готовый к применению
Способ применения	Внутривенно при помощи перфузатора со скоростью не более 5-7 мл/час
Режим дозирования	При манифестных формах ЦМВИ: 1. по 2 мл/кг/сут. с введением через 1 день, на курс 3-5 введений 2. по 4 мл/кг/сут. через каждые 3 дня-I, V, IX день. В дальнейшем суточная доза снижается до 2 мл/кг/сут и в зависимости от клиники и активности инфекционного процесса вводится еще 1-3 раза с тем же интервалом.

## 5.4. НЕОНАТАЛЬНЫЙ ГЕРПЕС.

Герпетическая инфекция – это группа инфекционных заболеваний, вызываемых вирусами семейства Herpesviridae. Но «Неонатальный герпес» - это заболевание, вызванное вирусами простого герпеса (ВПГ) 1 и 2-го типов, которые относятся к подсемейству Alphaherpesviridae, для которых являются характерными короткий репродуктивный цикл, высокая цитопатическая активность и способность существовать в нервных ганглиях в латентной форме.

Формирование патологии плода и новорожденного, Неонатальный герпес, вызывается ВПГ 2-го типа (3/4 случаев). Оба типа ВПГ имеют размер 120-300 нм., состоят из трех основных компонентов: нуклеотида, капсида и липид-содержащей оболочки. Это ДНК-вирус, родственник цитомегаловирусу.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.

Среди взрослых ВПГ-инфекция широко распространена (до 98%). ВПГ-2 в 80% является возбудителем генитального и неонатального герпеса, в 20% – ВПГ-1. Многие исследователи демонстрируют значительное увеличение частоты генитального герпеса с 60-х по 90-е гг. Причинами являются как улучшение качества диагностики, так и возрастание неонатального инфицирования (за последние 25 лет – в 10-20 раз). Заболеваемость растет, опережая темпы прироста населения Земли (с 1972 по 81г – на 16%).

лин. Ампициллин назначают в суточной дозе 200-400 мг/кг внутривенно или внутримышечно на 4 введения. Средняя продолжительность лечения составляет 3 недели, при менингите – 4 недели и более. Возможно назначение ампициллина в комбинации с гентамицином в суточной дозе 4-5 мг/кг. К числу альтернативных препаратов относится левомицетин, применяемый у новорожденных первых недель жизни в дозе 25 мг/кг.

При выделении листерий из мекония, но при отсутствии клинических проявлений у новорожденного следует назначить антибиотик для санации организма ребенка и предупреждения у него развития клинически выраженной формы листериоза.

Эффективность антибактериальной терапии зависит от формы болезни. При ангинозной, глазожелезистой и тифоидной формах назначение антибиотиков приводит к быстрой обратной динамике симптомов и выздоровлению. Антибиотики назначают в возрастной дозировке в течение всего лихорадочного периода и еще 3-5 дней нормальной температуры. При тяжелых формах, протекающих с поражением нервной системы, печени и других висцеральных органов, помимо комбинации антибиотиков, показано назначение кортикостероидных гормонов из расчета 1-2 мг преднизолона на кг массы тела в сутки в течение 7-10 дней.

При тяжелых поражениях ЦНС, сепсисе, а также при врожденном листериозе летальность без своевременного лечения достигает 50-80%.

В связи с отсутствием вакцинации профилактика сводится к общегигиеническим, противозидемическим и санитарно-просветительным мероприятиям. Общегигиенические мероприятия включают, прежде всего, личную гигиену, особенно лиц, работающих с животными, занимающихся производством и переработкой пищевых продуктов. Противозидемические мероприятия включают борьбу с загрязнением пищевых продуктов листериями и бактериологическое обследование лиц из групп риска. Борьба с загрязнением пищевых продуктов и воды состоит из выделения и идентификации микроорганизмов, разделения загрязненных и незагрязненных продуктов, а также обязательной термической обработки мяса и молока.

Особое место занимает профилактика листериоза у новорожденных. Все беременные женщины с неблагоприятным акушерским анамнезом подлежат обследованию на листериоз. В случае обнаружения у них листерий необходимо дифференцировать носительство от хронически протекающего заболевания. Хронический листериоз является показанием для прерывания беременности и последующего специфического лечения. Беременные – носители листерий и с диагностированным листериозом должны рожать в инфекционных (боксовых) родильных домах для предупреждения интра- и постнатального инфицирования, а также своевременного обследования новорожденного.

## 5.9. КАНДИДОЗ НОВОРОЖДЕННЫХ.

Частота инфекционно-воспалительных заболеваний, обусловленных грибами рода Candida, неуклонно возрастает, начиная с конца 70-х годов, и в настоящее время достигает 15-30% в общей этиологической структуре инфекционно-воспалительных болезней новорожденных и детей первых месяцев жизни. Причем в 40-60% случаев кандидоз остается нераспознанным или поздно диагностированным заболеванием, что значительно усугубляет его прогноз. В ряде случаев отсутствие своевременной диагностики становится причиной летального исхода или причиной тяжелого хронического страдания, приводящего к раннему формированию инвалидности.

**1. Переносящие первичную ЦМВИ в период беременности.** Обязательные критерии диагностики: маркеры активной репликации ЦМВ (виремия или антигенемия или ДНК-емия) и иммунологические маркеры активности инфекционного процесса (в меньшей степени) - сероконверсия – у ранее серонегативных женщин даже при бессимптомном течении заболевания.

**2. Переносящие вторичную ЦМВИ в период беременности.**

Обязательные критерии диагностики: маркеры активной репликации ЦМВ (виремия, антигенемия или ДНК-емия) и, в меньшей степени, иммунологические маркеры активности инфекционного процесса (возможно появление анти-ЦМВ-антител IgM, нарастание концентрации низкоавидных анти-ЦМВ-антител IgG в «парных сыворотках») у ранее серопозитивных женщин даже при бессимптомном течении заболевания.

**3. Переносящие в период беременности мононуклеозоподобные заболевания, даже в тех случаях, когда отсутствуют возможности лабораторного обследования.**

**КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ВНУТРИУТРОБНОЙ ЦМВИ.**

Обследованию на ЦМВИ подлежат дети, имеющие симптоматику врожденной инфекции, а также без клинических признаков TORCH-синдрома (toxoplasma, other: rubra, cytomegalia, herpes), если они рождены женщинами из группы риска по внутриутробной передаче ЦМВ.

У новорожденных в раннем неонатальном периоде при подозрении на ЦМВИ (клинико-anamnestические данные) следует проводить идентификацию возбудителя любым из доступных методов. Материалом при этом может служить любым из доступных методов. Материалом при этом может служить любая биологическая среда организма (пуповинная кровь, слюна, моча, смывы трахеи, мазки из конъюнктивы, уретры). Однако только в том случае, когда у новорожденных геном ЦМВ обнаруживается в крови и ликворе, это можно трактовать как признак активного периода внутриутробной ЦМВИ.

Если ДНК вируса обнаруживается в клетках других биологических сред, то однозначную оценку периоду заболевания дать нельзя. В данном случае необходима оценка характера иммунного ответа на антигены возбудителя.

Для уточнения остроты процесса показано серологическое исследование методом иммуноферментного анализа с количественным определением анти-ЦМВ-антител классов М и G. Обязательно повторное исследование уровней специфических антител в динамике, через 3-4 недели («парные сыворотки») в сопоставлении с результатами серологического обследования матери. Выявление антител класса IgM в пуповинной крови и крови ребенка первых недель жизни является одним из важных критериев диагностики внутриутробной ЦМВИ.

При исследовании детей в постнатальном возрасте у детей в возрасте до 4-6 месяцев жизни серологическое обследование проводится с обязательным одновременным исследованием матери и последующим сопоставлением титров специфических антител.

У детей старше 6 месяцев может исследоваться только кровь ребенка с контролем в динамике через 3-4 недели без обязательного сопоставления с напряженностью материнского анти-ЦМВ иммунитета.

зокомиальный кандидоз). В возрасте более 2-3 недель кандидоз может развиваться как результат активизации эндогенной флоры при воздействии провоцирующих факторов у кандидоносителей, так и при массивном экзогенном обсеменении.

2. Локализация процесса (табл.14).

А. Кандидоз кожи включает как поражение собственно кожи, так и ее придатков.

Б. Кандидоз видимых слизистых оболочек включает поражение слизистых оболочек полости рта, наружных половых органов и конъюнктивы.

В. При системном кандидозе поражается один или несколько органов, составляющих единую систему. К этой группе относится кандидоз органов, имеющих сообщение с внешней средой: ЖКТ, органов дыхания и мочеполовых органов.

Г. Висцеральный кандидоз включает поражение внутренних органов и других систем, не имеющих сообщения с внешней средой. К висцеральным (органным) кандидозам относятся: кандидоз ЦНС, кардит, гематогенную пневмонию, гепатит, нефрит. Кроме того, может быть поражение костной системы.

Д. Генерализованный кандидоз включает изолированную кандидемию или сочетание ее с признаками поражения внутренних органов и других систем, не имеющих контакта с внешней средой.

Е. Кандидоносительство подразумевает наличие в локусах естественного пребывания грибов рода Candida в высокой концентрации (более 10<sup>4</sup> в 1 г) без клинических проявлений кандидоза.

*Таблица 14. Локализация кандидоза.*

- |  |
|--|
| А. Кандидоз кожи                       |
| Б. Кандидоз видимых слизистых оболочек |
| В. Системный кандидоз                  |
| Г. Висцеральный кандидоз               |
| Д. Генерализованный кандидоз           |
| Е. Кандидоносительство                 |

3. Распространенность процесса. Эта градация относится только к кандидозу кожи и видимых слизистых оболочек. Выделяют локализованное и распространенное поражение. При локализованной форме имеется один или несколько единичных небольших размеров очагов поражения. При распространенном процессе имеется несколько отдельных очагов или тотальное поражение.

4. Тяжесть процесса. Выделяют легкую и тяжелую формы заболевания в зависимости от локализации и объема поражения, нарушения функции пораженного органа, изменения общего состояния и наличия признаков инфекционного токсикоза.

5. Течение заболевания: острое и затяжное течение. При остром течении кандидоза кожи и видимых слизистых оболочек обратное развитие клинических симптомов происходит в течение 7-14 дней. При висцеральных и системных поражениях и генерализованном кандидозе клинико-лабораторное выздоровление наступает через 4-6 недель. При затяжном течении признаки заболевания сохраняются 6-8 недель и более.

**ДИАГНОСТИКА КАНДИДОЗА.**

Лабораторная диагностика кандидоза включает микроскопическое исследование нативного материала, посев материала из патологического очага на грибы, серологические газохроматографические методы и определение генома ДНК-полимеразную цепную реакцию (ПЦР).

при этом у недоношенных, ослабленных детей с отягощенным пренатальным анамнезом клиническая манифестация ЦМВИ возможна уже к 3-5 недели жизни. Наиболее часто при этом отмечается интерстициальная пневмония, возможно развитие затяжной желтухи, гепатоспленомегалии, анемии и других гематологических расстройств. Постнатальная ЦМВИ протекает бессимптомно или в виде нетяжелого катара верхних дыхательных путей, либо в форме мононуклеозоподобного синдрома и не сопровождается развитием у детей нейросенсорных и психомоторных дисфункций.

### ДИАГНОСТИКА ЦМВИ.

Цитомегаловирус может проходить через плаценту в любой период беременности. Первичное инфицирование матери во время беременности вызывает наиболее тяжелое течение врожденной ЦМВИ. Популяционный скрининг беременных не дает желаемых результатов в диагностике ЦМВИ, т.к. современные лабораторные методы не дифференцируют первичную и вторичную инфекцию.

Беременность может быть фактором риска для реактивации латентной ЦМВИ. Серонегативные беременные женщины имеют высокий риск развития первичной ЦМВИ с последующим внутриутробным инфицированием плода. Даже если имеются антитела к ЦМВ это не предотвращает развития внутриутробной инфекции.

Для определения активности ЦМВИ используются вирусологические и молекулярные методы диагностики, а также выявление с помощью моноклональных антител антигенов ЦМВ.

**Вирусологическое исследование** мочи и слюны с определением цитопатического эффекта является «золотым стандартом диагностики» вирусных инфекций. Однако из-за трудоемкости и длительности исследования, а также вследствие появления в настоящее время новых методик, классическое вирусологическое исследование в практическом здравоохранении используется все реже.

Наиболее признанным методом диагностики в настоящее время является **выявление генома ЦМВ** при помощи ДНК-гибридизации и полимеразной цепной реакции. Материалом исследования является кровь: обнаружение в крови самого возбудителя (вирусемия), или его антигенов (антигенемия), или его генома (ДНК-емия) достоверно указывают на клинически значимую активность репликации ЦМВ.

### ПРИНЦИПЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ.

Лабораторная диагностика должна основываться на применении комплекса методов, включающих не только верификацию этиологического агента (идентификация самого возбудителя, его генома или антигенов) и обнаружение серологических маркеров иммунного ответа (специфические антитела), но и определение остроты инфекционного процесса (табл.8).

Таблица 8. Лабораторные критерии активности ЦМВИ.

1. Маркеры активной репликации ЦМВ: Вирусемия Антигенемия (pp 65 (UL 83) и др.) ДНК-емия
2. Иммунологические маркеры активной ЦМВИ: Сероконверсия (выявление анти-ЦМВ-IgM и/или низкоавидных анти-ЦМВ-IgG у ранее серонегативных лиц) 4-х кратное и выше нарастание титров анти-ЦМВ-IgG в «парных сыворотках»

Суточная доза 5-8 мг/кг однократно в сутки. Длительность курса определяется клинической картиной. Препарат отменяют через 1-2 дня после исчезновения клинических проявлений. Флуконазол назначается в виде монотерапии или в сочетании с местными антимикотиками.

Б. Распространенный кандидоз кожи.

Флуконазол (дифлюкан в суспензии или капсулах, форкан, медофлюкон) в суточной дозе 8-10 мг/кг массы однократно в сутки. Длительность курса определяется клинической картиной. Флуконазол назначается в сочетании с местными антимикотиками.

2. Кандидоз слизистых оболочек.

А. Локализованный кандидоз слизистой полости рта.

Обработка пораженных участков 0,1% раствором гексорала или 2% раствором бикарбоната натрия 2-3 раза в сутки. При рецидивировании внутрь флуконазол в суточной дозе 5-8 мг/кг массы тела однократно в сутки.

В амбулаторных условиях или в стационаре у новорожденных без дополнительных факторов риска возможно применение нистатина внутрь по 75-100 тыс. ЕД/кг в сутки в 3-4 приема.

Б. Распространенный кандидоз.

Флуконазол внутрь в суточной дозе 8-10 мг/кг массы тела однократно в сутки. В амбулаторных условиях и в стационаре у новорожденных без дополнительных факторов развития кандидоза возможно применение нистатина внутрь из расчета 75-100 тыс. ЕД/кг в сутки в 3-4 приема.

Местное лечение слизистых орошением 0,1% раствором гексорала или 2% раствором бикарбоната натрия.

В. Кандидоз видимых слизистых оболочек мочеполовых органов.

Местная терапия антимикотическими кремами: 1% клотримазол, 1% травоген.

3. Системный кандидоз.

А. Кандидоз ЖКТ.

При изолированном и нетяжелом кандидозе ЖКТ возможно использование флуконазола и нистатина. Флуконазол назначается внутрь в суточной дозе 8-10 мг/кг массы однократно в сутки.

Нистатин 75-100 тыс. ЕД/кг в сутки в 3-4 приема. Длительность курса терапии определяется клинической картиной, но не менее 10-14 дней.

У детей группы риска, при тяжелом кандидозе ЖКТ, при сочетании его с кандидозом кожи и/или слизистых показано назначение флуконазола внутрь или внутривенно (при тяжелой степени поражения). Возможно использование ступенчатой терапии: в течение первых 3-5 дней внутривенное введение флуконазола, затем перевод на введение препарата внутрь в той же дозе. Суточная доза 8-10 мг/кг массы однократно в сутки. Длительность курса терапии определяется клинической картиной, но не менее 10-14 дней.

Одновременно проводится коррекция нарушений микрофлоры кишечника назначением, по соответствующим показаниям, пробиотиков и пребиотиков.

Б. Кандидоз дыхательной и мочеполовой системы.

Лечение начинается с назначения флуконазола внутрь или внутривенно в зависимости от тяжести заболевания. Суточная доза 10-12 мг/кг массы однократно в сутки. При использовании ступенчатой терапии длительность внутривенного введения препарата может составлять от 7 до 14 дней. Общий курс терапии не менее 2-х недель.

при которых возможна реактивация латентно-персистирующей ЦМВИ.

3. Незрелость иммунитета плодов и новорожденных.

### **ПАТОГЕНЕЗ ВРОЖДЕННОЙ ЦМВИ.**

ЦМВИ считается первичной в том случае, если инфицирование вирусом цитомегалии и развитие инфекционного процесса происходит у ранее серонегативного пациента.

В период беременности происходит физиологическая перестройка иммунитета – снижение клеточного звена и постепенное нарастание активности гуморального (поликлональная анамнестическая стимуляция). Эта физиологическая перестройка иммунитета способствует более интенсивной репликации вируса цитомегалии. Отсутствие специфического гуморального иммунитета на начальных этапах заболевания и низкая функциональная активность клеточных иммунных механизмов не могут сдерживать интенсивное размножение вируса. Активная репликация ЦМВ при этом сопровождается виремией. Виремия способствует трансплацентарной передаче вируса - инфекции. При этом вирус активно реплицируется и распространяется в организме, т.к. не встречает должного иммунного сопротивления. Оно обусловлено отсутствием трансплацентарных материнских анти-ЦМВ-антител, а с другой – незрелостью иммунитета плода.

Степень поражения плода при этом зависит от интенсивности размножения вируса и от периода гестации, в который происходит развитие инфекции. При этом возможны как минимальные проявления заболевания (бессимптомные, субклинические формы), так и тяжелые поражения – эмбрио- и фетопатии, генерализованные воспалительные изменения. Таким образом, первичная ЦМВИ, развившаяся у женщины во время беременности, потенциально опасна для плода. Так, установлено, что если женщина переносит первичную ЦМВИ во время беременности, то риск инфицирования плода вирусом цитомегалии составляет 30-50%. При этом у 5-18% инфицированных плодов выявляются тяжелые формы врожденной ЦМВИ с высоким риском развития серьезных соматических и психоневрологических осложнений (до 80%).

Вторичная инфекция во время беременности значительно реже – только в 0,2-2% случаев – приводит к внутриутробному инфицированию. Это объясняется тем, что репликация ЦМВ при вторичной инфекции происходит в условиях «иммунологического пресса». Так как в организме серопозитивной беременной в момент заражения новым штаммом ЦМВ имеют видо- и типоспецифические анти-ЦМВ-антитела, то интенсивность вирусной репликации и степень виремии при этом существенно сдерживаются. Это и определяет значительно меньший риск передачи инфекции плоду при вторичной инфекции. В тех редких случаях, когда вторичная ЦМВИ у беременных все же сопровождается внутриутробным инфицированием, заболевание и плода, и новорожденного протекает легко, без клинической манифестации. Это связано с тем, что инфицированный плод одновременно с ЦМВ получает от серопозитивной матери и анти-ЦМВ антитела, которые препятствуют активной репликации вируса и ограничивают его распространение. Все это сдерживает интенсивность инфекционного процесса и переводит ЦМВ в латентное или латентно-персистирующее состояние.

### **КЛИНИКА ЦМВИ.**

В зависимости от сроков гестации, на которых произошло инфицирование вирусом цитомегалии, различные инфекционные blastopatii, эмбрио- и фетопатии. В таблице 6 приводится их краткая характеристика. Следует отметить, что по сравнению с

Антимикотическая терапия должна сочетаться с инфузионной, иммунокорригирующей (в частности, показана стимуляция макрофагально-моноцитарного звена ликопидом по 1 мг 2 раза в день per os за 20 мин. до кормления в течение 7-10 дней) и другой патогенетической терапией.

5. Профилактика кандидоза.

Проведение профилактики показано в следующих случаях:

длительное и, особенно, комбинированное применение антибактериальной терапии (более 2-3 недель).

1. длительное проведение парентерального питания (более 7 дней).

2. длительное проведение ИВЛ (более 5 дней).

3. катетеризация центральных сосудов (более 5-7 дней).

4. при проведении хирургических вмешательств.

5. при нейтропении (число нейтрофилов менее 1,5-109/л).

С целью профилактики показано назначение внутрь флуконазола в дозе 5-8 мг/кг массы тела в сутки.

При проведении длительной антибактериальной терапии в амбулаторных условиях, особенно при назначении полусинтетических пенициллинов и цефалоспоринов, возможно использование как препаратов флуконазола (дифлокан, форкан, мефлокан) из расчета 5-8 мг/кг массы тела в сутки, так и нистатина из расчета 75-100 тыс. ЕД/кг/сут в 3-4 приема. Длительность профилактического курса определяется длительностью антибактериальной терапии.

- 1) история болезни матери
- 2) наличие стигм дизэмбриогенеза
- 3) подсчет лейкоцитов и тромбоцитов
- 4) радиграфия длинных трубчатых костей
- 5) офтальмологическое обследование
- 6) аудиологическая оценка
- 7) компьютерная томография головы
- 8) люмбальная пункция.

Диагноз может быть подтвержден выделением вируса из носового секрета, мазка из глотки, крови, мочи.

Определение rubella – специфических IgM антител может оказаться полезным при диагностике врожденной краснухи.

#### **ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА.**

Специфической противовирусной химиотерапии нет. Проводится поддерживающая и симптоматическая терапия выявленных симптомов, аномалий.

Детей с синдромом врожденной краснухи следует изолировать.

### **5.3. ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ.**

#### **ВНУТРИУТРОБНАЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ.**

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) типичный представитель оппортунистических инфекционных заболеваний человека, клинические проявления при которых манифестируют только на фоне иммунодефицитных состояний.

ЦМВИ-актуальная проблема перинатологии, т.к. является одной из наиболее частых врожденных инфекций и встречается у 0,2-2,5% новорожденных детей (G.J.Demmler, 1994; R.J.Whitley et al., 1997).

Высокая частота внутриутробного инфицирования вирусом цитомегалии обусловлена целым рядом факторов, основным среди которых являются эпидемиологические особенности заболевания, а также особенности иммунитета у беременных женщин, плодов и новорожденных (табл.1)

Актуальность данной проблемы в педиатрии обусловлена не только возможностью развития тяжелых форм врожденного заболевания у новорожденных и детей первых месяцев жизни, но и потенциальным риском формирования прогностически неблагоприятных последствий как при тяжелых, так и при субклинических вариантах врожденной ЦМВИ.

#### **ХАРАКТЕРИСТИКА ВРОЖДЕННОЙ ЦМВИ.**

**Этиология.** Возбудитель – Cytomegalovirus *nominis*. Согласно классификации, предложенной Международным комитетом по таксономии вирусов (1995), цитомегаловирус относится к группе «Human Herpesvirus - 5». Он термолabile, инактивируется при t - 56°C и быстро теряет вирулентность во внешней среде.

Снижение влажности воздуха приводит к высушиванию вирусной оболочки и потере infectивности вируса. Воздействие 20% раствора эфира, 70% раствора этилового спирта и других растворителей жиров сопровождается полной инактивацией вируса.

Напротив, частота инфекций мочевыводящих путей снизилась в 90-х гг., по-видимому, за счет улучшения мониторинга и профилактики, а также более тщательного ухода за уретральными катетерами [11]. Однако до сих пор инфекции мочевыводящих путей занимают, наряду с пневмониями, ведущее место среди нозокомиальных инфекций и являются источником тяжелой вторичной бактериемии. Например, в США они составляют около 40% всех нозокомиальных инфекций и ежегодно приводят к 7500 летальным исходам [11].

За последние 15–20 лет отмечается рост частоты ангиогенных инфекций [12]. В частности, в США частота первичной и вторичной бактериемии увеличилась за период с 1979 по 1987 гг. в 2,4 раза [13]. В зависимости от размеров лечебного учреждения, контингента больных и длительности пребывания в стационаре она составляет 1,3–14,5 на 1000 госпитализированных больных [14].

Рост вторичной бактериемии связывают с широким применением инвазивных процедур, противоопухолевой химиотерапии и иммунотерапии, способствующих развитию сепсиса и септического шока [7]. Однако наиболее часто вторичная бактериемия развивается у больных с нозокомиальной пневмонией. Частота первичной бактериемии остается относительно стабильной и находится на уровне 15% [7–9].

Бактериемия, наряду с пневмонией, относится к наиболее тяжелым нозокомиальным инфекциям, часто приводящим к летальным исходам, причем за последние 40 лет отмечен экспоненциальный рост частоты летальных исходов вследствие бактериемии [16].

К числу распространенных нозокомиальных инфекций относится также раневая инфекция. Так, по данным многоцентрового исследования, включавшего 231 больницу в США, в период с октября 1986 по апрель 1996 гг. раневая инфекция занимала второе место среди всех микробиологически подтвержденных нозокомиальных инфекций (17,4%), уступая по частоте лишь инфекциям мочевыводящих путей (34,5%) [17]. По данным других исследований, частота нозокомиальной раневой инфекции и инфекции кожи и мягких тканей составляет в отделениях хирургического профиля и ожоговых центрах в среднем 8–15% [18, 19].

К более редким инфекциям относят вторичный нозокомиальный менингит и гастроэнтерит. У пациентов с факторами риска возможно развитие псевдомембранозного энтероколита, вызванного *Clostridium difficile*. В последние годы в Северной Америке и Европе наблюдается рост частоты нозокомиального туберкулеза [6, 8, 11].

Средняя частота развития нозокомиальных инфекций составляет в экономически развитых странах примерно 5–6 на 100 госпитализаций [3]. Их распространенность значительно варьирует в разных стационарах и отделениях больниц. Она наиболее высока в крупных городских больницах, особенно в отделениях интенсивной терапии.

#### **ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

Нозокомиальные инфекции могут иметь эндогенное и экзогенное происхождение. Более 80% из них являются эндогенными. В этом случае колонизация пациента микроорганизмами происходит ещё до его поступления в лечебное учреждение. Передача экзогенной инфекции происходит уже в стационаре при непосредственном контакте с пациентом или через контаминированные диагностические и терапевтические устройства и материалы.

Основными факторами, способствующими возникновению и распространению нозокомиальных инфекций, являются необоснованно широкое и нерациональное использование антибактериальных средств в лечебных учреждениях, несоблюдение правил

уродствами. Именно через 5 лет после этой эпидемии, в 1969г., в США был принят закон об обязательной вакцинации детей против этой инфекции.

Односторонняя или двусторонняя катаракта (поражение хрусталика глаза) представляет собой самый характерный клинический признак поражения органа зрения детей при развитии у них врожденной краснухи. Катаракта может иметь место сразу после рождения или постепенно развиваться в период новорожденности в первые 2 нед жизни. Она нередко сопровождается развитием глаукомы – повышением внутриглазного давления и помутнением роговицы.

Пороки сердца при врожденной краснухе чаще всего связаны с незаращением боталлового протока, сочетающимся с сужением легочной артерии. Кроме того, при врожденной краснухе одновременно могут быть найдены и сужение аорты или поражение ее клапанов, а также дефекты межжелудочковой или межпредсердной перегородки. Все эти дефекты могут вызвать очень тяжелые расстройства кровообращения и кровоснабжения организма ребенка, что закончится его гибелью в течение первого полугодия жизни.

Потеря слуха – самый частый порок развития при врожденной краснухе. Она может быть одно- или двусторонней и характеризоваться различной степенью выраженности. Этот порок нередко сочетается с расстройством органа равновесия – вестибулярного аппарата.

Врожденная краснуха может сопровождаться и другими аномалиями развития. У таких детей может развиваться анемия, тромбоцитопения, увеличение печени и селезенки, гепатит, пневмония, менингоэнцефалит, гастроэнтерит, возможны отставание в физическом развитии, пониженная масса тела. Не менее разнообразными и тяжелыми оказываются признаки поражения центральной нервной системы: повышенная возбудимость или, наоборот, сонливость, судороги, параличи, снижение интеллекта, иногда до полной идиотии.

Новорожденные дети с типичной клиникой врожденной краснухи выглядят маленькими по сравнению со здоровыми новорожденными. Это связано с задержкой клеточного деления у них в процессе внутриутробного развития. Как правило, выявляется незаращение родничка и поражение трубчатых костей в виде чередования участков уплотнения и разрежения костной ткани.

Дети с врожденной краснухой могут быть источниками заболеваний длительное время. Из их организма вирус краснухи может выделяться с мочой, калом до 1,5-2 лет.

Дети, родившиеся от матерей, переболевших в детстве краснухой, обладают врожденным иммунитетом к ней в течение первого полугодия (постепенно угасающего и полностью исчезающего к концу первого года жизни). Дети, родившиеся от матерей, восприимчивых к краснухе, редко, но все-таки могут заболеть краснухой в первые месяцы и даже в первые дни жизни.

### **ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ И ПАТОГЕНЕЗ.**

Обширный анализ наблюдений и исследований, посвященных врожденной краснухе, позволил ученым представить следующую схему развития этого заболевания: попадание вируса краснухи в организм матери – вирусемия у матери – заражение плаценты – заражение плода – возникновение хронической инфекции. Поражение сосудов плаценты приводит в результате к хронической недостаточности кровоснабжения тканей и органов плода.

При врожденной краснухе вирус располагается практически во всех органах и

стоящее время вызываются антибиотикорезистентными микроорганизмами [29].

Частоты выделения основных возбудителей нозокомиальных инфекций в Северной Америке и Европе существенно не отличаются. Следует отметить лишь более высокую распространенность энтерококков в США и *Acinetobacter spp.* в европейских странах [5].

### **ЭМПИРИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

Нозокомиальные инфекции часто имеют тяжелое течение, особенно у иммунокомпрометированных больных, лиц пожилого возраста, пациентов с нейтропенией и тяжелыми сопутствующими заболеваниями. В связи с необходимостью неотложного лечения антибиотикотерапию обычно назначают эмпирически. Выбор антибиотика основывается на клинической картине заболевания, знании основных возбудителей, характерных для инфекции определенной локализации, и их распространенности, состоянии локальной антибиотикорезистентности.

Спектр антибактериальной активности эмпирически назначаемого антибиотика должен быть достаточно широким и включать большинство грамотрицательных бактерий, в т.ч. резистентные *P. aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae* и *A. baumannii*, особенно при нозокомиальной пневмонии [5]. Обычно рекомендуют комбинации антисинегнойного пенициллина или цефалоспорины с аминогликозидом. Однако в ситуациях, когда можно предположить грамположительную этиологию, например MRSA (в медицинских учреждениях, где этот микроорганизм является эндемичным), эмпирическая терапия должна включать гликопептид [5].

Активность в отношении стафилококков обладают также рифампицин, клиндамицин, фузидиевая кислота и стрептограмин. Однако комбинации фузидиевой кислоты и рифампицина с другими препаратами способны приводить к селекции резистентных мутантов, поэтому их следует применять только под тщательным контролем теста на чувствительность [5].

Во время вспышек нозокомиальных инфекций, когда существует высокая вероятность перекрестной передачи мультирезистентного микроорганизма, такого как *P. aeruginosa*, следует назначать карбапенемы (имипенем/циластатин, меропенем) в комбинации с аминогликозидом (амикацин) или фторхинолоном (ципрофлоксацин) [30].

Клинический ответ на назначенную терапию оценивают через 2–3 дня. При необходимости лечение корректируют в соответствии с результатами микробиологического исследования. В ситуациях, когда позволяет клиническое состояние, пациента можно перевести на менее дорогие и менее токсичные антибактериальные средства [5].

При подозрении на смешанную анаэробно-аэробную флору, например, в случае хирургической полимикробной инфекции брюшной полости или аспирационной пневмонии, рекомендуется добавление клиндамицина, цефокситина или метронидазола [31]. Альтернативным препаратом для лечения смешанной аэробноанаэробной инфекции является имипенем [5].

У больных с атипичной пневмонией при подозрении на легионеллез, антибиотиками выбора являются внутривенный эритромицин и рифампицин в виде моно- или комбинированной терапии [32].

Крайне важным является выявление ранних стадий сепсиса и нарушения функции органов. В данной ситуации массивное высвобождение микробного эндотоксина может привести к синдрому недостаточности или дисфункции сразу нескольких органов [30, 33]. Микроорганизмы, способствующие ухудшению состояния, происходят преимуще-

3	Сочетанные варианты острого токсоплазмоза и инфицированности с другими: А) перинатальными инфекциями Б) постнатальными вирусно-бактериальными инфекциями	Клиническая картина, высокие и средние титры антител класса IgM, затем низкоavidные IgG.	Выбор первоочередной, а также комплексной терапии с учетом клинико-лабораторных показателей.
4	Острое субклиническое инфицирование	Учесть акушерский анамнез. Антитела класса IgM у матери и ребенка	Лечение.
5	Инфицированность в сочетании с неинфекционными заболеваниями: А) наследственными Б) онкогематологическими В) аллергическими Г) экопатологическими Д) гипертонического-гидроцефальным синдромом и др.	Антитела класса IgG. Достоверно установлен диагноз неинфекционного заболевания.	Специфическая терапия не показана.
6	Инфицированность у практически здоровых детей.	Чаще низкие и средние титры антител класса IgG. Могут быть высокие!	Лечение не проводится.

Профилактика внутриутробного токсоплазмоза проводится с учетом того факта, что только первичное заражение женщины во время беременности может привести к инфицированию плода. Методы профилактики подразделяют на санитарные и специальные.

Санитарные методы включают в себя информацию о предупреждении первичной инфекции путем соблюдения следующих правил: не пробовать сырой фарш, употреблять только термически хорошо обработанное мясо, тщательно вымытые фрукты и овощи, следить за чистотой рук.

Специальные методы состоят в обследовании с использованием диагностического алгоритма всех женщин перед и во время беременности. Группу риска составляют неиммунные женщины. Женщинам, инфицированным во время беременности, назначают терапию.

За инфицированными, но «практически здоровыми детьми», родившихся от матерей с точно установленным первичным инфицированием во время беременности, необходимо диспансерное наблюдение до 10-летнего возраста, включающее регулярное клинико-иммунологическое обследование для выявления возможной трансформации инфицирования в заболевание.

Европейской организацией по исследованию и лечению рака (The European Organisation for Research and Treatment of Cancer), цефтазидим в сочетании с длительным применением амикацина оказывал терапевтический эффект у 81% больных, в то время как короткий курс амикацина был эффективен у 48% пациентов. Кроме того, после проведения короткого курса амикацина чаще развивались повторные инфекции, в т.ч. бактериемия, вызванная *P. aeruginosa* [36].

По данным ретроспективных исследований, частота выживания у пациентов с грамотрицательной бактериемией составила 77% при применении двух антибиотиков по сравнению с 50% среди больных, получавших один антибиотик. Однако это различие имело недостоверный характер [37]. В то же время у больных с раком и гранулоцитопенией не наблюдалось различий в эффективности меропенема и стандартной комбинации цефтазидима и амикацина. Аналогичные результаты были получены в сравнительном исследовании цефтазидима и комбинации цефтриаксона с тобрамицином или амикацином [38, 39]. Результаты ряда исследований показали, что монотерапия нозокомиальной пневмонии цефалоспорином III поколения, имипенемом или фторхинолоном в целом не уступает по эффективности комбинированной терапии [5]. Однако у пациентов с тяжелой инфекцией, вызванной мультирезистентными *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, более эффективным оказалось применение комбинации антисинегнойного бета-лактамного антибиотика с аминогликозидом [32].

Литературные данные об эффективности разных комбинаций антибиотиков достаточно противоречивы. Например, в одних публикациях утверждается, что пенициллины в сочетании с гликопептидом оказывают синергический эффект в отношении высокорезистентных к ванкомицину энтерококков [40]. Однако в других работах не продемонстрировано синергического эффекта у комбинации ампициллина с ванкомицином в отношении ванкомицинрезистентного *E. faecium* [41]. Поэтому синергизм антибиотиков, входящих в комбинацию, в каждом случае необходимо подтверждать результатами микробиологического исследования [5].

#### ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ

Для монотерапии грамотрицательных нозокомиальных инфекций используют цефалоспорины III–IV поколения (цефтазидим, цефпиром, цефепим) или монобактам азтреонам [5]. Последний имеет узкий спектр активности, включающий грамотрицательные микроорганизмы. Цефалоспорины, обладающие широким спектром действия, имеют некоторые недостатки, в частности, вызывают депрессию цефалоспориноз класса I [42]. Важным достоинством цефалоспоринов IV поколения (цефпиром, цефепим) по сравнению с цефотаксимом/цефтазидимом является повышенная антистафилококковая активность и быстрое проникновение внутрь клетки.

Для лечения грамотрицательных инфекций, особенно тяжелой пневмонии или инфекций мочевыводящих путей, применяют также комбинации бета-лактамного антибиотика с ингибитором бета-лактамаз, например амоксициллин/клавуланат или пиперациллин/тазобактам. В связи с высокой частотой цефалоспоринозу продуцирующих возбудителей нозокомиальных инфекций среди, например, *Enterobacter* spp. или аэробных мультирезистентных бактерий, приводящей к неэффективности лечения цефалоспорины III поколения, нередко предпочтение отдают карбапенемам [39, 43]. Для монотерапии нозокомиальной пневмонии может также применяться внутривенный ципрофлоксацин. В сравнительном рандомизированном двойном слепом исследовании не было показано достоверной разницы в эффективности ципрофлоксацина и имипенема [43].

Таблица 3. Перечень симптомов и синдромов, являющихся показанием для обследования на токсоплазмоз.

1. Затянувшаяся желтуха.
2. Гепатоспленомегалия.
3. Судороги, гидроцефалия.
4. Микрофтальм, хориоретинит.
5. Кальцификаты в веществе головного мозга, внутричерепная гипертензия.
6. Олигофрения в сочетании с поражением глаз.
7. Эпилептиформный синдром.
8. Лимфаденит.
9. Лихорадочное состояние с сыпью неясной этиологии.
10. Кардиомиопатия неясного генеза.
11. Подострый и хронический энцефалит, арахноидит.
12. Хориоретинит, увеит.
13. Субфебрилитет.

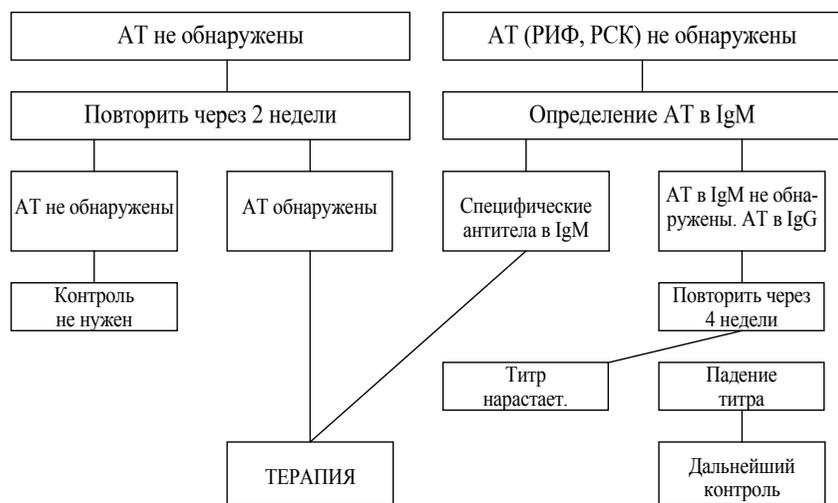


Таблица 4. Схема обследования на токсоплазмоз новорожденных и детей раннего возраста.

Со II триместра беременности назначают комбинации пириметамин или его аналогов (тиндурита, хлорида, дараприма) с сульфаниламидами (сульфадимезином, сульфадиметоксином, сульфадиазином) – в течение 5-7 дней, повторно через 7-10 дней, доза пириметамин 25-50 мг в день, сульфаниламиды – до 1-2 гр 4 раза в день. Циклы пириметамин чередовать с назначением спирамицина.

В III триместре беременности сульфаниламиды отменяются за 2 недели до предполагаемых родов во избежание конкурентно-зависимой гипербилирубинемии.

Индивидуально решаются вопросы о прерывании беременности и предупреждении больной и потенциальной опасности химиотерапии, а также получения от нее письменного согласия на такое лечение.

шинству других бета-лактамов приобрело масштабы серьезной проблемы в большинстве регионов мира [48, 49]. Для лечения пневмонии, вызванной резистентными штаммами *S. pneumoniae*, используют высокие дозы бензилпенициллина или цефалоспорины III–IV поколения (цефтриаксон, цефепим или цефпиром) [5].

В некоторых случаях, например, при тяжелой синегнойной пневмонии или суперинфекции при муковисцидозе, необходимо создание очень высоких тканевых концентраций антибиотика. Их можно достичь при локальной антибиотикотерапии [50]. Хороший эффект оказывают при местном применении аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин и амикацин), карбенициллин и цефтазидим [5]. Применение аминогликозидов может приводить к снижению максимального объема выдоха, но в целом они хорошо переносятся больными.

#### Ангиогенные инфекции

Бактериemia наиболее часто развивается на фоне нозокомиальной пневмонии и инфекций мочевыводящих путей. К другим важным источникам относятся инфекции кожи и мягких тканей, хирургические раны. Основными возбудителями бактериемий являются грамположительные микроорганизмы. Так, в европейских странах их выделяют в 61% случаев [51]. Наиболее распространенными возбудителями бактериемий, развивающихся при применении внутрисосудистых устройств, являются MRSA и коагулазонегативные стафилококки.

Лечение катетероассоциированных стафилококковых инфекций представляет собой серьезную проблему [52]. Коагулазонегативные стафилококки продуцируют экстрацеллюлярную слизистую матрицу, в которой оседают бактерии и которая препятствует проникновению антибиотиков. В этом случае традиционная противомикробная терапия не позволяет достичь эрадикации бактерий. Потенциальным лечебным эффектом обладает продолжающаяся внутривенная инфузия имипенема в сочетании с фосфомицином, ванкомицином или аминогликозидом, однако в большинстве случаев основным терапевтическим мероприятием является удаление внутривенного катетера [5].

Смертность при бактериемии, вне зависимости от источника инфекции, составляет 25–50% [15,53]. Выбор антибиотика должен основываться на данных микробиологического исследования. При назначении лечения следует также учитывать источник инфекции и наличие признаков сепсиса. В большинстве случаев одна антибиотикотерапия, даже адаптированная к выделенному возбудителю, не позволяет достичь терапевтического эффекта. В дополнение к антибиотикотерапии рекомендуют назначение антиэндоксисовых антител или новых схем лечения, включающих антиэндоксисины и антицитокины [15].

#### Инфекции кожи и мягких тканей

Среди тяжелых нозокомиальных инфекций кожи и мягких тканей, которые обычно имеют полимикробную этиологию, особенно трудно поддаются лечению инфекции при ожогах. Наряду с местным применением дезинфицирующих средств (0,5% раствор нитрата серебра, 10% крем мафенида ацетата в сульфадиазине серебра), для профилактики раневой инфекции назначают системные антибиотики [18]. Проведение стандартной системной антибиотикотерапии рекомендуют сразу же после получения ожога, когда снижены защитные силы организма, и во время иссечения колонизированного микроорганизмами ожогового струпа, который является важным источником бактериемии [5].

Для лечения инвазивной инфекции следует как можно раньше назначать мощную

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА ВРОЖДЕННОГО ТОКСОПЛАЗМОЗА У ДЕТЕЙ

Токсоплазменная эмбриопатия маловероятна. Исходом токсоплазмоза плода в раннем фетальном периоде (9-29 недели) часто являются выкидыш, гидроцефалия, недоношенность. С тропизмом паразита к ЦНС связано поражение мозга (менингоэнцефалит) и глаз (хориоретинит). Возможен генерализованный токсоплазмоз и поражение отдельных паренхиматозных органов (гепатит, миокардит). Если воспалительный процесс не приводит к выкидышу, то при рождении наблюдают остаточные явления: фиброзно-склеротические изменения в органах с их деформацией и нарушением функции – ложные пороки развития.

Поздняя фетопатия может проявляться широким спектром клинических проявлений. Клинически выраженные формы характеризуются лихорадкой, лимфаденитом, гепатоспленоомегалией, желтухой, судорогами, анемией, тромбоцитопенией, экзантемой. Манифестный процесс часто сочетается с фиброзом, кальцификацией органов. Есть данные, что бессимптомные и субклинические формы также не проходят бесследно. У ряда детей спустя годы находят неврологические отклонения, последствия хориоретинита, глухоту, отставание в психическом развитии. В любом возрасте возможна активация внутриутробной инфекции, однако такие случаи в манифестной форме (энцефалит, лимфаденит) встречаются очень редко. Исключением является хориоретинит, обострение которого может иметь серьезные последствия в виде потери зрения.

Клинические варианты токсоплазмоза, соответствующие периодам внутриутробного развития и постнатального врожденного токсоплазмоза представлены в таблице 2.

Таблица 2. Клиническая характеристика врожденного токсоплазмоза.

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Генетическая и хромосомная патология.</li> <li>2. Эмбриопатия: прерывание беременности. Пороки развития.</li> <li>3. Ранняя фетопатия: выкидыш, остаточные изменения (фиброз, склероз органов).</li> <li>4. Поздняя фетопатия: преждевременные роды, манифестная органная патология.</li> <li>5. Постнатальный врожденный токсоплазмоз:             <ol style="list-style-type: none"> <li>А. Подострый и персистирующий</li> <li>Б. Поздний врожденный токсоплазмоз (острый, хронический)</li> <li>В. Остаточные явления (потеря слуха, зрения, гидроцефалия, гипоталамический синдром, эписиндром и пр.).</li> </ol> </li> </ol>
--

Перечень симптомов и синдромов, являющихся показанием для обследования ребенка на токсоплазмоз представлен в таблице 3.

Клинические параметры при подозрении на токсоплазмоз у новорожденного и ребенка раннего возраста дополняют серологическими, проведенными в следующей последовательности (таблица 4).

### ЛЕЧЕНИЕ.

Женщине, инфицированной в I триместре беременности назначают макролидные препараты, предпочтительнее спирамицин до 1 гр 3 раза в день в течение 2 – 3 недель, продолжают до конца беременности с перерывами 2 недели. Эти препараты действуют на внутриклеточного возбудителя, накапливаются в плаценте, проникают через плацен-

Klebsiella, проводят специфическую иммунопрофилактику [57]. Кроме того, пациентам, находящимся в палатах интенсивной терапии, рекомендуют проведение селективной деконтаминации кишечника, направленной на профилактику колонизации ротоглотки и кишечника потенциально патогенными бактериями [58]. Однако в последнее время эффективность селективной деконтаминации кишечника у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, вызывает сомнения. Несмотря на то, что она приводит к снижению частоты инфекций нижних дыхательных путей, летальность от них практически не изменяется [58]. Также остается неясным, способствует ли селективная деконтаминация кишечника уменьшению сроков госпитализации больных [5]. Дискутируется вопрос о риске возникновения резистентности при проведении селективной деконтаминации кишечника с повышением частоты выделения аминогликозидорезистентных энтерококков и MRSA [59].

Для местной химиопрофилактики используют плохо всасывающиеся антибиотики: полимиксин Е, тобрамицин (или норфлоксацин) и амфотерицин В (для профилактики колонизации грибами). В большинстве исследований одновременно с местной профилактикой применяли инъекционный цефотаксим. Комбинации антибиотиков могут наноситься на слизистую оболочку полости рта в форме липких паст или вводиться через назогастральный зонд.

Таким образом, нозокомиальные инфекции продолжают оставаться серьезной угрозой здоровью и жизни, особенно у пациентов с факторами риска. Для снижения частоты заболеваемости и смертности, вызванных нозокомиальными инфекциями, необходимо улучшать инфекционный контроль и уход за больными, совершенствовать методы диагностики и внедрять в клиническую практику новые противомикробные средства.

Таблица 1. Основные возбудители нозокомиальных инфекций (%%) [5]

Локализация	Возбудитель	Данные NNIS (138925)*	Европейские страны [EPIC] (1755)	Франция [EPIC] (493)
Инфекции нижних дыхательных путей	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20.8	29.8	34.8
	<i>Staphylococcus aureus</i>	17.1	31.7	36.8
	<i>Enterobacter</i> spp.	11.1	коагулазонегативные стафилококки - 10.6 <i>Acinetobacter</i> - 9.9	<b>5.0</b>
	<i>Acinetobacter</i> spp.	<b>6.4</b>		10.0
Инфекции мочевыводящих путей	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<b>5.6</b>	<i>E. coli</i> - 6.8	<b>4</b>
				<i>Candida</i> - 7.0
	<i>Candida</i> spp.	<b>25</b>	21.2	23.4
	<i>Escherichia coli</i>	17.5	21.2	28.1
	Энтерококки	13.4	15.9	10.9
Бактериемия	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11.3	-	17.2
	<i>Enterobacter</i> spp.	<b>6.1</b>	15.0	-
			<i>Klebsiella</i> 96.8	<b>9.4</b>
Бактериемия	Коагулазонегативные стафилококки	28.2	44.9	49.3
	<i>Staphylococcus aureus</i>	16.1	21.9	21.3

## 5. ХАРАКТЕРИСТИКА ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ

### 5.1. ВРОЖДЕННЫЙ ТОКСОПЛАЗМОЗ

Актуальность проблемы токсоплазмоза определяется высокой инфицированностью населения паразитом *Toxoplasma gondii*: от 10-37% в возрасте 10-20 лет до 60-80% к 50-60-летнему возрасту. Если инфицирование у большинства людей не приводит к заболеванию, то инфицирование плода, а также детей и взрослых с недостаточностью иммунитета может вызвать генерализованный или локальный процесс с необратимыми последствиями.

#### ЭТИОЛОГИЯ

**Токсоплазма** – внутриклеточный паразит из класса Sporozoa, основным хозяином которого является семейство кошачьих. В клетках кишечника кошек происходит половое размножение паразита с образованием ооцист, которые после созревания в земле (около недели) попадают алиментарным путем в кишечник промежуточных хозяев – различных млекопитающих, в том числе и человека. В результате неполового деления образуется тахизоит – паразит размером 4-7 мкм, способный мигрировать и размножаться в клетках различных органов (ЦНС, лимфоидных, мышечных и др.), где быстро формируются псевдоцисты и цисты. В цистах паразит в форме брадиозоида может находиться пожизненно в состоянии *vita minima*, активируясь в случае значительного снижения иммунитета.

Заражение происходит через мясо, пораженное токсоплазмозом, особенно при употреблении свежего (Хорезм-этча), недожаренного (шашлык, бифштекс, котлеты) пораженного мяса.

Патогенез, морфология и клиническая картина токсоплазмоза у взрослых (беременных)

Повреждение клетки паразитом приводит к ограниченному и/или генерализованному воспалению: лимфадениту, энцефалиту, гепатиту, миозиту, миокардиту. Выраженность воспалительных изменений бывает разной и, как правило, незначительной, но во всех случаях преобладает некроз с последующим фиброзом и кальцинацией тканей.

В период острого процесса и цитолиза свободные формы паразита (тахизоиты) находятся вне клеток, циркулируют в жидких средах организма, где атакуются фагоцитами с последующей быстрой элиминацией из крови.

Инфицирование и паразитемия в большинстве случаев бессимптомны, и только приблизительно у 10% инфицированных людей отмечается малосимптомная картина заболевания: головная боль, небольшая лихорадка, локальный лимфаденит, легкий миозит.

Тяжелые варианты заболевания (миокардит, пневмония, увеит, хориоретинит) встречается только у взрослых с иммунодефицитами и внутриутробно инфицированных детей.

Лабораторная диагностика токсоплазмоза базируется на серологических методах определения титра антител против токсоплазмы с помощью РСК (реакции связывания комплемента), РНИФ (реакции непрямой иммунофлуоресценции), ИФА (иммуноферментного анализа).

ESBL (+)	Имипенем или цефепим: фторхинолон (при ИМП)	Имипенем + аминогликозид Пиперациллин + тазобактам +амикацин	Имипенем + ципрофлоксацин
Enterobacter spp.	Имипенем или меропенем Цефпиром/цефепим Пиперациллин/тазобактам	Цефалоспорины III поколения + аминогликозид Азтреонам+ амикацин	Имипенем + фторхинолон Аминогликозид + ципрофлоксацин

Pseudomonas aeruginosa		Тикарциллин, азтреонам или цефтазидим + сульбактам + тобрамицин или амикацин Имипенем + амикацин Цефтазидим + фторхинолон	Антисинегнойный пенициллин + фторхинолон Азтреонам + амикацин Аминогликозид + ципрофлоксацин Фосфомицин + ципрофлоксацин
------------------------	--	---	---

#### Грамположительные микроорганизмы

Staphylococcus aureus	Пенициллины	Пенициллин + аминогликозид (оксациллин + гентамицин)	Фторхинолон + фузидиевая кислота
MSSA	Клоксациллин	Тетрациклин + аминогликозид	Фузидиевая кислота + рифампицин
	Цефазолин	Амоксициллин + клавуланат	Синергистины (стрептограммины)
	Цефалотин	Ампициллин + сульбактам	Оксациллин
	Цефуроксим	Фузидиевая кислота + клоксациллин	Аминогликозиды
MRSA	Ванкомицин	Рифампицин + ванкомицин	Имипенем + ванкомицин
	Имипенем	Фузидиевая кислота + гликопептид	Фузидиевая кислота + рифампицин
	Меропенем	Фосфомицин + аминогликозид	Синергистины
Коагулазонегативные стафилококки	Фузидиевая кислота	Ванкомицин + фторхинолон	Имипенем + фосфомицин Аминогликозид или синергистины
		См. MRSA (более высокая резистентность к фторхинолонам, аминогликозидам, клиндамицину, ко-тримоксазолу)	

ным методам получения материала для бактериологического изучения относятся аспирация хориона в ранние сроки беременности, исследование амниотической жидкости после амниоцентеза и пуповинной крови после кордоцентеза (пункции пуповины).

Уродокоцентез-аспирация мочи из мочевого пузыря плода проводится под контролем УЗИ, когда имеется подозрение на цитомегаловирусную инфекцию. С введением в практику метода амниоцентеза появилась возможность динамического исследования амниотической жидкости во время беременности. Уже внешний вид полученных проб дает некоторые сведения о состоянии плода. При неосложненной беременности амниотическая жидкость светлая, прозрачная; при острой гипоксии плода она приобретает зеленую окраску, а при внутриутробной гибели делается непрозрачной и имеет коричневый оттенок.

Бактериологические исследования должны сочетаться с идентификацией антигена в крови серологическими методами определения IgM и IgG, которые специфичны для того или иного возбудителя. Исследования целесообразно повторять не реже 1 раза в 2 месяца.

Большое значение в настоящее время придается ультразвуковым методам исследования, с помощью которых можно определить косвенные признаки ВУИ плода (многоводие, вентрикуломегалия, микроцефалия, гепатомегалия, увеличение толщины плаценты, мелкодисперсная взвесь в околоплодных водах) и структурные изменения в различных органах, характерные для определенных нозологических форм.

К скрининговым тестам у новорожденных из групп высокого риска развития ВУИ можно отнести исследование мазков околоплодных вод, плаценты, посевы пуповинной крови и содержимого желудка новорожденного. Рекомендуется и исследование крови новорожденного, причем, наиболее целесообразно взятие капиллярной крови, а не пуповинной.

Если при физикальном осмотре новорожденного выявляется TORCH-синдром, то выставляется основной диагноз «Внутриутробная инфекция». Если ребенок по данным анамнестическим и данным обследования матери отнесен к группе риска, а при объективном осмотре TORCH-синдром не выявляется, то до завершения комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования ребенка диагноз ВУИ не выставляется, а в графе «сопутствующие заболевания» после перечисления других заболеваний, необходимо указать отношении ребенка к группе высокого риска по ВУИ. Эти новорожденные и дети с TORCH-синдромом должны наблюдаться в палате интенсивной терапии.

Если состояние ребенка из группы высокого риска в течение раннего неонатального периода стабильное, то он может быть выписан домой под наблюдение участкового педиатра. При ухудшении общего состояния ребенок должен быть переведен в стационар.

Если признаки дезадаптации проявляются в виде TORCH-комплекса, то ВУИ необходимо рассматривать как основное заболевание. Этот пациент должен быть как можно раньше переведен в отделение патологии новорожденных. В структуре диагноза «Внутриутробная инфекция» указываются конкретные клинические проявления и предполагаемая этиология заболевания. Если этиология заболевания неизвестна, выставляется диагноз «Внутриутробная инфекция (указываются конкретные клинические проявления) неясной этиологии». При этом требуется срочная лабораторная диагностика для решения вопроса о возможности специфической терапии.

В неонатологическом стационаре (ОПН) при развитии у новорожденного TORCH-

колонизации кожи и слизистых оболочек микрофлорой окружающей среды.

Апоптоз незрелых В-лимфоцитов новорожденных при массивной микробной инвазии.

Таким образом, применение препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения в комплексной терапии тяжелых неонатальных инфекционных заболеваний бактериальной и вирусной этиологии является патогенетически обоснованным.

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрирован и разрешен к применению в неонатологии целый ряд препаратов иммуноглобулина для внутривенного применения (табл. ).

Для практических целей может быть использована классификация ИГВВ, в основу которой положена особенность антигенового состава препаратов. Принято выделять следующие группы ИГВВ:

- Стандартные (поливалентные) иммуноглобулины. Эти препараты содержат преимущественно антитела класса IgG.

- Препараты, содержащие антитела класса IgG и обогащенные антителами класса IgM и IgA.

- Гипериммунные препараты, содержащие значительно более высокие концентрации специфических антител класса IgG против определенных инфекционных возбудителей.

*Таблица. Иммуноглобулины для внутривенного введения, зарегистрированные и разрешенные к применению в Российской Федерации.*

Стандартные (поливалентные) иммуноглобулины для внутривенного введения:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Интраглобин А («Biotest pharma GMBH», Германия)</li> <li>• Иммуноглобулин нормальный человека для внутривенного введения («Имбио», Россия)</li> <li>• Иммуноглобулин («Biochemie GMBH», Австрия)</li> <li>• Октагам («Oktapharma AG», Швейцария)</li> <li>• Сандоглобулин («Novartis Pharma services», Швейцария)</li> <li>• Эндобулин («Immuno AG», Австрия)</li> <li>• Биавен В.И. («Pharma Biagini Spa», Италия)</li> <li>• Веноглобулин («Paster Merieux Connaught», Франция)</li> <li>• Вигам-ликвид («Bio product laboratory», Великобритания)</li> <li>• Вигам-С («Bio product laboratory», Великобритания)</li> </ul>
Иммуноглобулины для внутривенного введения обогащенных антителами IgA, IgM:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пентаглобин («Biotest pharma GMBH», Германия)</li> </ul>
Специфические (гипериммунные) иммуноглобулины для внутривенного введения:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Цитотект («Biotest pharma GMBH», Германия)</li> <li>• Гепатект («Biotest pharma GMBH», Германия)</li> <li>• Иммуноглобулин антистафилококковый человека для внутривенного введения («Биомед НПО», Россия)</li> </ul>

Стандартные (поливалентные) иммуноглобулины для внутривенного введения. Этим термином обозначают препараты иммуноглобулинов, содержащие пре-

## 4. ДИАГНОСТИКА ВУИ

Для определения групп высокого риска по ВУИ необходимо выявление у матери следующих факторов:

1. Факторы, отягощающие акушерско-гинекологический анамнез (спонтанные аборт, мертворождения, привычное невынашивание, рождение детей с множественными пороками развития или умерших в раннем возрасте, бесплодие).
2. Патологическое течение настоящей беременности и родов (угроза прерывания, невынашивание, неполная или преждевременная отслойка плаценты, многоводие, преждевременное отхождение вод).
3. Заболевания мочеполовой системы (эрозии шейки матки, эндоцервицит, кольпит, вульвовагинит, киста яичников, внутриматочные сращения, салпингит, сальпингоофорит, инфекция мочевыводящих путей).
4. Инфекционные заболевания, проявившиеся во время беременности сыпью, желтухой, гепатоспленомегалией, лимфоаденопатией, катаральными явлениями, длительной гипертермией (в т.ч. ОРВИ).
5. Иммунодефицитные состояния (в т.ч. СПИД).
6. Повторные гемотрансфузии.
7. Состояние после трансплантации, использование иммуносупрессивной терапии.

ВУИ должна быть заподозрена у любого новорожденного, при обследовании которого выявляются следующие клинические, лабораторные или инструментальные признаки:

- Задержка внутриутробного развития (ЗВУР)
- Пороки развития (включая врожденные пороки сердца) или стигмы дизэмбриогенеза
- Неиммунная водянка плода
- Микро- или гидроцефалия
- Кожные экзантемы при рождении
- Ранняя и/или длительная желтуха
- Лихорадка в первые сутки жизни
- Неврологические расстройства (в т.ч. судороги), впервые зарегистрированные через несколько дней после рождения
- Интерстициальная пневмония
- Миокардит или кардит
- Кератоконъюнктивит
- Катаракта или глаукома
- «Воспалительные» изменения в клиническом анализе крови (тромбоцитопения, анемия, увеличение СОЭ, лейкопения, лимфоцитоз, моноцитоз, эритробластоз), выявляемые в первые дни жизни
- Характерные изменения на нейросонограмме (кисты, рассеянные и перивентрикулярные кальцификаты мозга)

Выявление двух или более из указанных признаков позволяет отнести новорожденного в группу высокого риска по ВУИ (особенно у недоношенных).

Диагноз ВУИ является клинико-лабораторным. Отсутствие клинических и инст-

тител на Т- и В-лимфоциты и макрофаги, снижается интенсивность повреждения мембран клеток фрагментами системы комплемента. В результате комплексного иммунорегуляторного действия ИГВВ при иммунных цитопениях не только предотвращается дальнейшее патологическое разрушение форменных элементов крови, но и достигается нормализация ее клеточного состава.

Таким образом, IgG являются важнейшими компонентами врожденного и адаптивного механизмов иммунитета, биологические функции которых направлены на своевременное распознавание чужеродной информации в виде антигена, специфическое взаимодействие с ним и последующую его элиминацию. Важным биологическим свойством IgG является регуляция клеточных эффекторных механизмов иммунного ответа.

Показания к назначению стандартных (поливалентных) иммуноглобулинов для внутривенного введения у новорожденных детей.

В неонатологии препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения обязательны к применению в комплексной терапии:

1. Первичных иммунодефицитов;
2. Идиопатической тромбоцитопенической пурпуры.

Среди допустимых (но не обязательных) показаний к использованию стандартных ИГВВ существует два основных направления:

- Заместительная терапия для обеспечения иммунной защиты детей с тяжелыми инфекционно-воспалительными заболеваниями бактериальной и смешанной этиологии при наличии сниженных уровней антител или их функциональной недостаточности.

- Регуляция или модуляция иммунитета при заболеваниях, в основе которых лежат иммунопатологические механизмы (иммунные тромбоцитопении (аллоиммунные, трансплацентарные, гаптеновые), неонатальная миастения).

Режим дозирования стандартных ИГВВ для использования в лечебных целях:

Суточная доза – 400 мг/кг.

Способ введения – внутривенное введение с помощью инфузионного насоса или капельно.

Скорость введения:

- 1 мл/кг/час в первые 15 минут введения. При отсутствии симптомов анафилаксии дальнейшее введение осуществляется со скоростью:

- 2-3 мл/кг/час у недоношенных детей;

- 4-5 мл/кг/час у доношенных.

Продолжительность курса и кратность введения:

- 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);

При инфекционно-воспалительных заболеваниях, развившихся 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, гемолитическая анемия) ежедневное введение в течение 5 дней (курсовая доза – 2 г/кг).

Своевременное включение препаратов стандартных ИГВВ в комплексное лечение неонатального сепсиса сопровождается выраженным терапевтическим эффектом.

Профилактическое назначение стандартных ИГВВ и режим дозирования:

1. У новорожденных детей с критически низким уровнем содержания IgG в сыво-

### 3. ПАТОГЕНЕЗ ВУИ

Внутриутробное инфицирование плода возможно лишь при условии нарушения барьерной функции плаценты. Риск проникновения инфекции к плоду возрастает с 22-23-й недели беременности и увеличивается к III триместру, становясь высоким за 1-2 недели до родов.

Патогенез КУИ разнообразен и зависит от многих факторов, прежде всего от течения инфекционного процесса у матери. При этом на эмбрион и плод воздействуют не только возбудители, но и токсичные продукты, образующиеся при нарушении метаболизма у матери, при распаде инфекционного агента, гипертермия и гипоксия, возникающие при остром процессе. Важную роль играют вид возбудителя и срок беременности. В преемплантационный период (первые 6 дней после оплодотворения) под влиянием возбудителя инфекции зигота гибнет или полностью дегенерирует. В период эмбрио- и плацентогенеза (с 7 дня до 8 недель) возможны гибель эмбриона, развитие первичной плацентарной недостаточности. В раннем фетальном периоде (с 9-10 до 28 недели) плод и плацента приобретают чувствительность к возбудителю, возможно развитие уродств (так называемые псевдоуродства), а также склеротических изменений в органах и тканях.

ВУИ приводит к нарушению дальнейшего развития уже сформированного органа. Так, инфекция мочевыводящих путей может привести к гидронефрозу, менингоэнцефалит – к гидроцефалии на фоне сужения или облитерации силвиева водопровода мозга. После 28 недели беременности плод приобретает способность специфически отвечать на внедрение возбудителя инфекции лейкоцитарной инфильтрацией, гуморальными и тканевыми изменениями.

Исходом ВУИ могут быть:

1. плацентарная недостаточность;
2. внутриутробная задержка роста плода;
3. интранатальная гипоксия плода;
4. болезнь гиалиновых мембран;
5. желтуха;
6. синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания;
7. антенатальная гибель плода;
8. самопроизвольное прерывание и невынашивание беременности;
9. нарушение адаптации новорожденного;
10. клинические проявления локального и генерализованного инфекционного процесса (врожденная пневмония, менингит, сепсис).

Повышенная восприимчивость плода к инфекциям обусловлена состоянием физиологического иммунодефицита и отсутствие нормальной микрофлоры в момент заражения.

Локализация инфекционного процесса у плода и новорожденного зависит от пути проникновения возбудителя. Классическими путями внутриутробного инфицирования плода являются:

1. восходящий путь – через родовые пути (шейки матки и оболочки плодного яйца) при длительном безводном периоде родов;
2. нисходящий путь – из воспалительно измененных придатков матки через маточные трубы, аппендикса и других органов брюшной полости;
3. трансплацентарный путь – осуществляется при наличии возбудителя в крови у

БИАВЕН В.И. («PHARMA BIALINI SPA», ИТАЛИЯ)	Лиофилизированный порошок для приготовления инъекционного раствора (флаконы): 0,5 г/10 мл, 1,0 г/20 мл, 5,0 г/100 мл в комплексе с растворителем	Хранить при температуре от +2°C до +8°C
ВИГАМ-ЛИКВИД (BIO PRODACTS LABORATORY, ВЕЛИКОБРИТАНИЯ)	Раствор для в/в введения (флаконы): 5,0 г/100 мл	Хранить при температуре от +2°C до +8°C
ВИГАМ-С (BIO PRODACTS LABORATORY, ВЕЛИКОБРИТАНИЯ)	Лиофилизированный порошок для приготовления инъекционного раствора (флаконы): 2,5 г/50 мл, 5,0 г/100 мл в комплексе с растворителем	Хранить при температуре от +2°C до +8°C
ОКТАГАМ («OKTAPHARMA AG», ШВЕЙЦАРИЯ)	5% раствор для инъекций (флаконы): 50 мл; 100 мл; 200 мл.	Хранить в защищенном от света месте. Срок хранения - 2 года при температуре от +2°C до +25°C и 3 года при температуре от +2°C до +8°C. Не замораживать.
САНДОГЛОБУЛИН («NOVARTIS PHARMA SERVICES», ШВЕЙЦАРИЯ)	Лиофилизированный порошок для приготовления инъекционного раствора (флаконы): 0,5 г; 1,0 г; 3,0 г; 6,0 г; 12,0 г в комплексе с растворителем	Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше +25°C. Не замораживать. Срок хранения - 4 года.
ЭНДОБУЛИН («IMMUNO AG», АВСТРИЯ)	Лиофилизированный порошок для приготовления инъекционного раствора (флаконы): 0,5 г/10 мл; 1,0 г/20 мл; 2,5 г/50 мл; 5,0 г/100 мл; 7,5 г/150 мл; 10,0 г/200 мл в комплексе с растворителем	Хранить при температуре от +2°C до +8°C. Срок хранения - 2 года.

Имуноглобулин для внутривенного введения, обогащенный антителами классов IgM (Пентаглобин)

Пентаглобин – единственный представитель данной группы иммуноглобулиновых препаратов для внутривенного введения - содержит антитела всех важнейших циркулирующих классов иммуноглобулина (IgM, IgG, IgA). Пентаглобин – поликлональный и поливалентный иммуноглобулин человека, обогащенный антителами класса IgM. Ус-

3. Отягощенный акушерский анамнез (выкидыши, мертворождения, невынашивание при предыдущих беременностях, рождение детей с множественными пороками развития);

4. Инфекции, перенесенные матерью во время беременности (бактериальные, вирусные, грибковые);

5. Аномалии течения настоящей беременности (невынашивание, многоводие, преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременная отслойка плаценты);

6. Рождение ребенка в асфиксии различной степени тяжести; недоношенного с задержкой внутриутробного развития, дизэмбриогенетическими стигмами, пороками развития, желтухой неясного генеза и лихорадкой в первый день жизни.

Факторы, способствующие реализации ВУИ (В. А. Анохин, 1999):

1. гестоз (80,2%);

2. хронические заболевания матери (74,3%);

3. хроническая внутриутробная гипоксия плода (71,8%);

4. анемия (63,4%);

5. самопроизвольные аборт и мертворождения (62,2%);

6. обострение хронического пиелонефрита (53,6%);

7. хирургическая коррекция истмио – цервикальной недостаточности;

8. длительный безводный промежуток в родах (более 2 часов);

9. широкое применение антибиотиков, формирующее штаммы с множественной лекарственной устойчивостью.

При этом реализация ВУИ в инфекционный процесс отмечается у 1,76% новорожденных от здоровых матерей, у 8,6% новорожденных от матерей с хроническими очагами инфекции, у 21,8% детей от матерей с поздним гестозом.

Возбудителями ВУИ являются 27 видов бактерий, вирусы, паразиты, 6 видов грибов, 4 вида простейших и риккетсий. Особое место занимает урогенитальная инфекция, передаваемая половым путем.

Особенностью этиологической структуры заболеваний в настоящее время являются различные ассоциации – вирусно – бактериальные, вирусно – вирусные и бактериально – бактериальные. Выделена группа вирусных, бактериальных и других инфекций, которые при значительном разнообразии структурных и биологических свойств возбудителей вызывают у детей сходные клинические проявления, а впоследствии и стойкие структурные дефекты многих органов и систем, в особенности ЦНС. Для обозначения инфекций этой группы Андре Намиасом в 1971 г. была предложена аббревиатура TORCH-комплекс. Изначальным концептом TORCH перинатальных инфекций была группа из 5 инфекций со сходными проявлениями, включающими сыпь и окулярные проявления. Этими 5 инфекциями являются: токсоплазмоз (Т), прочие – others (сифилис), краснуха – rubella (R), цитомегаловирус (С), герпесвирусная инфекция – herpes simplex virus (H). Само слово «torch» означает факел, паяльную лампу, горелку. Распознавание in utero и перинатальной инфекции имеет критическое значение, но обоснованность TORCH определения и распространенный скрининг на эти состояния подвергался сомнению. Альтернативными предложениями были расширение TORCH обозначения с включением в него больше патогенов в категорию «прочие» – others или для скрининга детей с подозрением на врожденные инфекции большим числом микроорганизмов. Другими инфекциями, из которых считаются абсолютно доказанными сифилис, хламидиоз, энтеровирусные инфекции, гепатиты А и В, гонококковая инфекция, листериоз; вероятными – корь, паротит; гипотетическими – грипп А, вирус папилломы чело-

не за счет искусственного обогащения препаратов необходимыми иммуноглобулинами. Как уже указывалось выше, в России зарегистрированы и разрешены к применению следующие гипериммунные (специфические) иммуноглобулины для внутривенного введения: противцитомегаловирусный (Цитотект («BIOTEST PHARMA GMBH», германия), против гепатита В (Гепатект («BIOTEST PHARMA GMBH», германия).

Специфический противцитомегаловирусный иммуноглобулин для внутривенного введения (Цитотект)

Долгие годы терапия тяжелых форм внутриутробной цитомегаловирусной инфекции строилась только по синдромологическому принципу, т.к. эффективные анти-ЦМВ виростатики (ганцикловир, фоскарнет, цидофовир) обладают выраженной токсичностью и официально запрещены для использования в неонатологии. Цитотект существенно отличается от виростатиков отсутствием токсичности и хорошей переносимостью, что позволяет использовать его как этиотропное лекарственное средство в комплексной терапии острой ЦМВИ у новорожденных и детей раннего возраста. Показания к назначению Цитотека у детей:

\* Острая цитомегаловирусная инфекция у недоношенных, новорожденных и грудных детей;

\* Профилактика и лечение цитомегаловирусной инфекции у детей с первичными и вторичными иммунодефицитами;

\* Профилактика и лечение цитомегаловирусной инфекции у серонегативных детей-реципиентов после трансплантации костного мозга или внутренних органов. Режим дозирования и форма выпуска Цитотека:

Цитотект выпускается в виде 10% раствора, готового к применению. При манифестных формах цитомегаловирусной инфекции Цитотект назначается из следующего расчета (Н.А.Blacklock et al., 1986)

- по 2 мл/кг/сутки с введением через 1 день, на курс - 3-5 введений или

- по 4 мл/кг/сутки - введение через каждые 3 дня - в 1-й день терапии, на 5-й и на 9-й день терапии. В дальнейшем суточная доза снижается до 2 мл/кг/сутки и в зависимости от клинической симптоматики и активности инфекционного процесса Цитотект вводится еще 1-3 раза с тем же интервалом.

Следует также отметить, что хотя Цитотект считается антицитомегаловирусным гипериммунным препаратом, в его составе содержатся в высоких титрах нейтрализующие антитела и к другим вирусам группы герпеса. Кроме этого, Цитотект содержит приблизительно в 10 раз больше противовирусных антител, по сравнению со стандартными иммуноглобулинами.

Цитотект выпускается в виде 10% раствора в ампулах по 10 20 мл, флаконах по 50 мл.

Хранить его следует в защищенном от света месте при температуре - от +2°C до +8°C. Не замораживать! Срок хранения - 2 года.

Специфический иммуноглобулин для внутривенного введения против гепатита В (Гепатект)

Учитывая высокие темпы роста распространенности гепатита В Всемирная Организация Здравоохранения в 1992 г. поставила задачу включить иммунопрофилактику данного заболевания в национальные программы иммунизации. Решением Всемирной Ассамблеи по Здравоохранению (1994) национальные органы охраны здоровья должны предпринять все необходимые профилактические меры для снижения числа вирусносителей гепатита В среди детей на 80%.

## 1. ВВЕДЕНИЕ

Самым уязвимым этапом развития ребенка является перинатальный период. Факторы риска развития патологии у младенца при этом могут быть самыми различными и наиболее распространенными из них являются инфекции. Инфекция всегда неблагоприятно влияет на течение беременности и развитие плода, является одной из ведущих причин перинатальной заболеваемости и смертности. Частота инфекций варьирует в больших пределах и зависит от многих факторов: вида возбудителя, состояния плода и новорожденного, срока беременности.

В последние годы отмечается неуклонное увеличение частоты случаев инфекционных заболеваний и повышение их роли в структуре акушерско-гинекологической патологии перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности. Ближайшие и отдаленные последствия инфекций и их латентное течение является частой причиной отклонений в состоянии здоровья у детей раннего возраста и инвалидизации в более старших возрастных группах.

Инфекции новорожденных делятся на внутриутробные (ВУИ) и нозокомиальные.

Внутриутробные инфекции – это заболевания плода и новорожденного, возникшие ante- или интранатально в результате инфекционного поражения вирусами или бактериями, источниками которых всегда является мать.

Важным фактором заболеваемости и смертности новорожденных являются нозокомиальные инфекции. Госпитальной инфекцией считается такое местное или системное состояние, которое возникает как результат враждебной реакции и инфекционного агента или его токсинов, и которого не было во время поступления пациента в больницу. Исследования в США и Европе показали, что за последние два десятилетия произошли изменения в частоте, локализации и распределении этиологических факторов нозокомиальных инфекций, частота развития которых составляет в экономически развитых странах в среднем 5-6 на 100 госпитализаций.

Учитывая огромную социально-экономическую и демографическую значимость проблемы ВУИ в нашей республике Узбекистан повсеместно стали проводить скрининг беременных на ВУИ. Это явилось поводом для написания настоящего учебного пособия по наиболее распространенным внутриутробным и госпитальным инфекциям.

## 2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВУИ: ТЕРМИНОЛОГИЯ,

3. Связанные с превышением рекомендуемой дозы:

- гемолитическая анемия;
- ДВС-синдром;
- блокада системы мононуклеарных фагоцитов.

4. Асептический менингит

5. Связанные с риском инфицирования пациента при нарушении технологий приготовления препаратов и инактивации вирусов.

Пирогенные реакции при использовании ИГВВ встречаются, как правило, в изолированном виде. При этом в подавляющем большинстве случаев лихорадка, рвота, головная боль и вазомоторные нарушения связаны либо с индивидуальной непереносимостью компонентов препарата, с увеличением скорости введения или нарушением правил хранения препарата. Описанные анафилактические реакции могут иметь истинный атопический генез (IgE-обусловленная анафилаксия) или быть связанными с анти-IgA антительной реакцией, развивающейся у детей с селективным дефицитом IgA.

В случаях превышения рекомендуемых доз из-за увеличения осмолярности раствора, приготовленного из лиофилизированного концентрата, возможно развитие обратимой почечной недостаточности.

Механизм развития асептического менингита (не путать с инфекционным!) до настоящего времени не уточнен, хотя высказываются предположения о возможном транзитном влиянии на мозговые оболочки содержащихся в препаратах данной группы растворимых молекул HLA-системы, цитокинов или специфических аутоантител (T.D.Martin, 1996 и др.). При использовании сверхвысоких доз ИГВВ описаны гемолитическая анемия и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, в генезе которых предполагают изоиммунные реакции - влияние анти-RhD-АТ или групповых (ABO) гемолизин на эритроциты реципиента.

Как следует из представленных данных, подавляющее большинство серьезных реакций возникает из-за нарушения техники введения препаратов (превышение рекомендуемой дозы, скорости введения или повышение концентрации). Учитывая это, препараты, выпускаемые в форме готовых к применению растворов, имеют существенное преимущество перед препаратами-лиофилизатами.

Неотложная помощь при развитии побочных и нежелательных реакций при использовании препаратов ИГВВ

Во всех случаях необходимо проанализировать соблюдение правил введения препарата, прекратить их введение.

Неотложная помощь при развитии пирогенных реакций

При развитии у новорожденного ребенка пирогенных реакций, связанных с применением ИГВВ необходимо использовать:

\* Физические методы охлаждения (распеленать ребенка, обтереть его спиртовым раствором (соотношение вода : спирт - 1:1), снизить температуру инкубатора.)

\* Фармакологические методы охлаждения:

анальгин (метамизол) 25% - 0,02-0,04 мл/кг;

димедрол 1% - 0,05 мл/кг/сутки.

Неотложная помощь при развитии аллергической сыпи

При появлении на коже новорожденного, получающего препараты ИГВВ, элементов аллергической сыпи необходимо использовать один из перечисленных антигис-

Инфекции новорожденных. Учебное пособие. Самарканд: СамМИ, 2006 г., 84 стр.

В учебном пособии представлены современные данные о внутриутробных и нозокомиальных инфекциях новорожденных. Предназначено для педиатров, неонатологов и студентов медицинских вузов.

*Составитель:*

К. Р. ДИЛЬМУРАДОВА – д. м. н., доцент, заведующий курсом неонатологии факультета усовершенствования врачей СамМИ.

*Рецензенты:*

С. Х. ВАФАКУЛОВ – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней СамМИ,

А. А. АБДУСАЛЯМОВ – к. м. н., доцент, доцент кафедры общей педиатрии СамМИ.

© Самаркандский государственный медицинский институт – 2006 г.

«нейровегетативной блокады» показано введение дроперидола - 0,5-1 мг/кг капельно в течение 6-8 часов.

При развитии гиперкоагуляции - гепарин 100-300 ЕД/кг/сутки. При явлениях гипокоагуляции доза гепарина должна быть снижена до 30-50 ЕД/кг/сутки.

Для ингибирования эффекта эндогенных протеаз - трасилол или гордокс 500-1000- 2000 Ед/сутки.

Коррекция метаболического ацидоза 4% раствором гидрокарбоната натрия из расчета: Количество 4% р-ра гидрокарбоната натрия (мл) = BE x Масса тела : 4.

Противопоказания для применения внутривенных ИГВВ Противопоказаниями для применения внутривенных ИГВВ являются:

– Иммунодефицитные состояния, сопровождающиеся отсутствием или резким снижением концентрации IgA, в связи с возможным наличием аутоантител к IgA в сыворотке крови ребенка.

– Анафилактический шок или тяжелые системные реакции на введение иммуноглобулинов в анамнезе (независимо от способа введения - в/м или в/в).

*Таблица. Алгоритм выбора препаратов ИГВВ в педиатрии*

<i>Клинические показания</i>	<i>Группа ИГВВ</i>	<i>Торговые названия препаратов выбора</i>
• Врожденные и приобретенные иммунодефицитные состояния Имунопатологические заболевания (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Кавасаки и др.)	ИГВВ, содержащие АТ класса IgG	Интраглобин, 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 АТ класса IgG и IgM	Пентаглобин
• Острая цитомегаловирусная инфекция у недоношенных, новорожденных и грудных детей; Профилактика и лечение цитомегаловирусной инфекции у детей с первичными и вторичными иммунодефицитами; Профилактика и лечение цитомегаловирусной инфекции у серонегативных детей-реципиентов после трансплантации костного мозга или внутренних органов.	Специфические ИГВВ, содержащие анти-ЦМВ-АТ класса IgG	Цитотект