



**Библиотека
Практического
Врача**

АКУШЕРСТВО

**Г.Б. БЕЗНОЩЕНКО,
Т.И. Долгих, Г.В. Кривчик**

ВНУТРИУТРОБНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Библиотека Практического Врача

АКУШЕРСТВО

Г.Б. Безнощенко, Т.И. Долгих, Г.В. Кривчик

ВНУТРИУТРОБНЫЕ ИНФЕКЦИИ

(вопросы диагностики и врачебной тактики)



Москва ♦ МЕДИЦИНСКАЯ КНИГА

Н. Новгород ♦ Издательство НГМА

2006

ОГЛАВЛЕНИЕ

Принятые сокращения	4
Введение	5
Глава 1. Цитомегаловирусная инфекция и беременность	8
Глава 2. Токсоплазмоз и беременность	22
Глава 3. Хламидийная инфекция и беременность	33
Глава 4. Герпетическая инфекция и беременность	41
Глава 5. Уреаплазменная инфекция и беременность	52
Глава 6. Акушерские синдромы при внутриутробном инфицировании	55
Глава 7. Алгоритм ведения беременных с оппортунистическими инфекциями	69
Практические рекомендации	75

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВПГ	— вирус простого герпеса
ВУИ	— внутриутробная инфекция
ИА	— индекс авидности
ИФА	— иммуноферментный анализ
КИЗ	— клиническая инфекционная больница
ЛКК	— лечебно-консультативная комиссия
ПН	— плацентарная недостаточность
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
РИФ	— реакция иммунофлюоресценции
СПИД	— синдром приобретенного иммунодефицита
СПН	— синдром плацентарной недостаточности
ЦМВИ	— цитомегаловирусная инфекция
ЦНС	— центральная нервная система
Ig	— иммуноглобулины

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия сформировалась проблема так называемых "оппортунистических инфекций", развивающихся на фоне нарушений иммунной системы. Уникальность этих инфекций заключается как в частоте распространения, так и в особенностях клинического течения, различного ответа на используемую терапию. Из этой группы инфекций наиболее важная роль отводится цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), токсоплазмозу, герпетической и хламидийной инфекциям. Снижению резистентности организма к этим инфекциям способствуют резкое ухудшение экологической обстановки и увеличение психоэмоционального напряжения у людей. Параллельно общему росту инфицированности населения в последние годы наблюдается рост заболеваемости.

Особенностью современных инфекционных заболеваний, связанных с поражением генитального тракта, является сочетанная (комбинированная) или микст инфекция, характеризующаяся увеличением патогенности каждого из возбудителей. Наиболее частыми ассоциантами являются вирусы, хламидии, микоплазмы, гарднереллы (Дроздов В.Н., 1997; Демидова Е.М. и др., 1998; Зуев В.А., 1988; Daffos F. et al., 1988). Известно, что сочетание даже двух инфекций потенцирует клеточную иммунологическую недостаточность, является ее индикатором и характеризуется полиорганными поражениями. При этом тканевые реакции отличаются скудной лимфогистиоцитарной инфильтрацией стромы органов, рассеянными мелкофокусными ареактивными некрозами с дистрофическим обызвествлением и преимущественным поражением ЦНС. При сочетанной инфекции степень генерализации прямо пропорционально коррелирует с выраженностью иммунодефицита (Fletcher T.L., Jordon B.S., 1990). Инфекционная патология крайне негативно отражается на состоянии здоровья женщин, а также затрудняет полноценную реализацию репродуктивной функции (Mc Donald H.M. et al.,

1991). Инфекционное поражение репродуктивной системы, в свою очередь, занимает видное место среди причин невынашивания беременности (Сидельникова В.М., 1999; Барашнев Ю.И. и др., 1994; Бахарев В.А. и др., 1999; Дурова А.А. и др., 1995). Частота плацентарной недостаточности у пациенток с сочетанными оппортунистическими инфекциями составляет в среднем 50–60% (Анастасьева В.Ф., 1998; Федорова М.В. и др., 1997; Cherry T.D., 1987; Sison A.V., 1992; Voghmann C., Ruckhaber B., 1993).

Повсеместно среди перинатальной и неонатальной патологии отмечается значительное увеличение удельного веса внутриутробных инфекций (ВУИ) с опасностью генерализации процесса и развития сепсиса (Гуртовой Б.Л. и др., 1994; Савельева Г.М. и др., 1999). При этом риск ВУИ зависит от типа возбудителя, здоровья беременной женщины, а также от эпидемиологической ситуации в конкретном географическом регионе (Волков Н.А. и др., 1997). Несмотря на специфические особенности различных возбудителей, выявляется определенное сходство вызываемой ими внутриутробной патологии. Это относится к так называемому TORCH-комплексу (включает *Toxoplasmosis*, *Rubella*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus* и другие инфекции), характеризующемуся склонностью к субклиническому течению инфекции у взрослых, возможностью активации латентно текущей инфекции, ранним образованием у плода антител класса IgM и формированием иммунологической толерантности, выраженным тропизмом возбудителя к определенным органам и системам плода, трудностью клинической диагностики и необходимостью использования лабораторных методов.

В соответствии с периодом развития клинических симптомов ВУИ подразделяют на две группы: врожденные, при которых инфицирование и развитие болезни происходит внутриутробно, и перинатальные, при которых инфицирование плода происходит незадолго до родов или во время родов при наличии нарушенного микробиоценоза половых путей матери.

В последние годы в связи с увеличением инфекционно-воспалительных заболеваний частота внутриутробного инфицирования доношенных и недоношенных детей неуклонно растет. Так, если в 1987 г. в структуре перинатальной смертности в России на долю гнойно-септических инфекций плода и новорожденного приходилось 15,7%, то к концу 80-х годов этот показатель увеличился до 42,8–65% (Анкирская А.С. и др., 1989; Бартковская О.И., 1989; Chreistensen K.K., 1982; Quinn R.A., 1985). И

в то же время акушерской аксиомой стало отсутствие параллелизма между тяжестью инфекционного процесса и осложнениями у матери и плода. Этот феномен в значительной степени обусловлен тропизмом возбудителей (особенно вирусных) к определенным эмбриональным тканям, а также тем, что клетки плода с их высочайшим уровнем метаболизма являются идеальной средой для размножения микроорганизмов (Ваупог В.Д., 1993; Hadde W.A., 1994).

Таким образом, в настоящее время одной из актуальных проблем в акушерстве и перинатологии является проблема внутриутробной инфекции плода, особенно возникающая на фоне сочетанного инфицирования. В свою очередь, профилактика перинатальных инфекций плода и новорожденного является существенным резервом снижения перинатальной заболеваемости и смертности, чему способствует совершенствование диагностики и тактики ведения этого контингента беременных.

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (ЦМВИ) И БЕРЕМЕННОСТЬ

По данным ВОЗ, к наиболее распространенным инфекциям человека относится ЦМВИ, которая "во многом будет определять будущее инфекционной патологии". По данным А.В. Цинзерлинга (1994), в России при среднем числе рождений около 5 млн в год можно ожидать примерно 75 тыс. новорожденных, инфицированных внутриутробно цитомегаловирусом (ЦМВ), из них с дефектами психического развития примерно 12 тыс. детей. При этом частота летальных исходов от острой ЦМВИ достигнет 36,4%. Пораженность беременных женщин ЦМВ достаточно высока во всех странах. По данным Н.В. Каражас [1998], у 3–6% беременных вирус обнаруживается в моче и слюне. В Республике Беларусь ЦМВ в различных регионах инфицировано от 88,1% до 100% беременных женщин. У 30–60% детей первая встреча с ЦМВ происходит на первом году жизни.

Источником ЦМВ является больной человек (острой или латентно протекающей формой). Возбудитель цитомегалии обнаруживается в слюне, крови, женском молоке, сперме, цервикальном секрете и секрете влагалища, в испражнениях и моче, что определяет механизмы и пути передачи: воздушно-капельный, контаминационный, половой, трансплацентарный и трансплантационный. Наибольшее значение в формировании врожденной ЦМВИ имеет трансплацентарный путь передачи вируса. Наблюдается 2 пика наибольшего инфицирования ЦМВ — в период новорожденности, что обусловлено передачей вируса внутриутробно, в процессе родов и при грудном вскармливании, а также в возрасте от 16 до 50 лет, что связано с половым путем передачи.

Особую значимость приобретает данная инфекция в связи с распространением в мире ВИЧ-инфекции. Имеются данные, указывающие, что ЦМВ сам по себе индуцирует развитие иммунодефицитных состояний (Лысенко А.Я. и др., 1996), в том числе и ВИЧ-инфекции, и рассматривается в настоящее время как

один из ведущих кофакторов ВИЧ-инфекции. Появление цитомегаловирусной вирусемии при СПИДе расценивается как неблагоприятный прогностический признак. На стадиях пре-СПИДа и СПИДа этот вирус выделяют от 99% больных. Высокая частота индикации маркеров ЦМВ-инфекции позволяет предположить, что по мере прогрессирования иммунодефицита ЦМВ может стать ведущей причиной инфекционных осложнений у пациентов.

ЦМВИ относится к инфекциям, при которых доказана длительная персистенция возбудителя в организме хозяина. ЦМВ — один из самых распространенных вирусов, которые могут сохраняться в организме пожизненно в латентном состоянии. В настоящее время известно, что персистенция является наиболее распространенной формой взаимодействия ЦМВ с хозяином. Вирусная персистенция может проявляться в трех формах: латентной, хронической и медленной — в зависимости от сочетания особенностей течения и длительности пребывания вируса в организме. Активация персистирующего вируса способна привести к развитию острой или хронической инфекции. Персистенция вируса в организме может сопровождаться его выделением в окружающую среду (при скрытой форме персистенции такое выделение носит неконтролируемый характер), что придает этой проблеме эпидемиологический аспект.

В процессе длительной персистенции вируса все чаще обнаруживается изменение его патогенности, что дает повод подозревать вирусную персистенцию в качестве одного из возможных механизмов формирования новых эпидемиологически важных штаммов (Бобкова М.Р. и др., 1998). Персистенция вирусов имеет не только отрицательные, но и положительные последствия, поскольку предохраняет организм от повторного заражения. Некоторые авторы рассматривают вирусную персистенцию с позиции механизма адаптации организма к постоянно меняющимся условиям существования. Вследствие большой инфицированности человеческой популяции данным вирусом эпидемические вспышки для ЦМВИ не характерны.

ЦМВИ занимает особое место в структуре причин, вызывающих угрозу прерывания беременности и преждевременные роды. На долю недоношенных детей приходится 60—70% ранней неонатальной летальности и 65—76% детской летальности. Мертворождаемость при преждевременных родах регистрируется в 8—13 раз чаще, чем при своевременных. Перинатальная летальность недоношенных новорожденных в 33 раза выше, чем доно-

шенных. Однако до сих пор неясно, почему у одних новорожденных, родившихся от матерей с ЦМИ, происходит внутриутробное инфицирование, у других оно отсутствует. В то же время установлено, что цитомегалия относится к тем инфекциям, развитие которых становится возможным лишь в условиях первичного или вторичного иммунодефицита.

"Свежая" ЦМВ-инфекция у беременных встречается относительно редко (в 1—4% случаев), но представляет повышенную опасность, т.к. сопровождается 50%-риском инфицирования плода и новорожденного. При отсутствии антител у матери и наличии вирусемии передача ЦМВ плоду осуществляется значительно легче, чем в организме ранее инфицированной женщины (до наступления беременности). При наличии у матери реактивированной или персистирующей формы инфекции существует высокий риск внутриутробного инфицирования плода вирусом цитомегалии.

Установлено (С.Г. Чешик с соавт., 1995), что среди новорожденных, родившихся от женщин с инфекционной патологией, в том числе с персистирующей и хронической ЦМВИ, врожденная форма цитомегалии диагностирована у 14% с преобладанием субклинической формы. Манифестные формы инфекции характеризуются, прежде всего, поражением ЦНС, печени и легких.

Наиболее типичными симптомами врожденных вирусных инфекций в раннем неонатальном периоде являются: задержка внутриутробного развития плода, гепатоспленомегалия, желтуха, сыпь, нарушения функции сердечно-сосудистой системы и ЦНС. В периоде новорожденности могут отмечаться как типичные признаки генерализованной инфекции, так и воспалительные изменения в отдельных органах: гепатит, миокардит, менингит, меннгоэнцефалит, хориоретинит.

Основными группами риска при ЦМВИ являются: беременные, женщины с угрозой прерывания беременности и/или отягощенным акушерским анамнезом, новорожденные (особенно недоношенные), взрослые и дети с иммунодефицитными состояниями, наркоманы с внутривенным введением наркотических веществ, реципиенты гемотрансфузий и трансплантатов различных органов, а также медицинский персонал родильных домов, инфекционных стационаров, реанимационных отделений и отделений интенсивной терапии, перинатальных центров. Группу повышенного риска по внутриутробному инфицированию плода ЦМВ составляют женщины с активной формой ЦМВИ и персистенцией ЦМВ в крови в период беременности.

ЦМВ, оказывая отрицательное воздействие на процесс гестации, может приводить к самопроизвольному выкидышу, неразвивающейся беременности, преждевременным родам, а также неонатальной гибели и тяжелым порокам развития плода. Частота осложнений беременности (угроза выкидыша, преждевременные роды, хроническая внутриутробная гипоксия и задержка развития плода) достоверно выше у беременных с обострением ЦМВИ, чем в группе беременных без реактивации вирусной инфекции. В I триместре беременности у женщин с обострением ЦМВИ наблюдается высокая частота самопроизвольных выкидышей, выявлены выраженные изменения в функционировании системы иммунитета.

В формировании врожденной ЦМВИ наибольшее значение имеет трансплацентарный путь передачи. Плод может инфицироваться от матери, страдающей латентной или острой формой ЦМВИ. Плацента представляет собой физиологический барьер, препятствующий проникновению вируса к плоду, однако в некоторых случаях вирус способен размножаться в клетках плаценты и вызывать в ней патологические изменения, способствуя тем самым переходу к плоду. Входными воротами для ЦМВ в анте- и интранатальном периодах могут быть повреждения плаценты (вирус можно обнаружить в плаценте), плодных оболочек и внешних покровов плода, дыхательные пути и пищеварительный тракт. Вирус гематогенным путем проникает в плаценту и вызывает ее поражение, затем проникает в кровь и слюнные железы плода, где происходит его размножение с генерализацией процесса. При тератогенном действии вируса возможно рождение ребенка с пороками развития, при заражении в поздние сроки беременности высока вероятность рождения ребенка без пороков развития. Следовательно, для трансплацентарной передачи ЦМВ решающими факторами являются длительная и выраженная вирусемия и синдром плацентарной недостаточности. Вероятность инфицирования плода при латентном течении процесса практически отсутствует, при реактивации и персистенции составляет 0,5—7%, при первичном инфицировании — 40%.

Поражение плода и детей раннего возраста ЦМВ происходит вследствие физиологической иммунологической недостаточности, связанной с созреванием органов иммуногенеза. Организм новорожденного является иммунодефицитным как в клеточном, так и в гуморальном звеньях иммунитета. В обычных условиях В-лимфоциты синтезируют IgM в ограниченном количестве. IgM появляются первыми при развитии плода. Выявле-

ние IgM рекомендуют рассматривать как фактор риска развития фетальной инфекции.

IgG, особенно IgG2, способны проходить через плацентарный барьер и служат главным средством защиты новорожденных, пока те не приобретут иммунокомпетентность. Синтез иммуноглобулинов, скорее всего, является защитной реакцией, направленной на предупреждение у новорожденных развития клинических признаков внутриутробной инфекции. Так как перенос IgG от матери к плоду происходит главным образом в конце беременности, дефицит IgG проявляется прежде всего у недоношенных детей, вследствие чего они более подвержены воздействию различных инфекций. Степень иммунодефицитного состояния зависит от доношенности новорожденного. Клинически иммунодефицитные состояния проявляются повышенной чувствительностью к вирусам. Особенно чувствителен организм новорожденного к ДНК-содержащим вирусам, в том числе к ЦМВ, представляющего угрозу жизни ребенка.

Инкубационный период при заражении ЦМВ длится от 15 дней до 3 месяцев. Несмотря на специфичность морфологической картины (клетки цитомегалии), ЦМВИ характеризуется чрезвычайным многообразием клинических проявлений.

Выделяют врожденную и приобретенную ЦМВИ. Врожденная ЦМВИ может протекать в виде острой, генерализованной формы (с поражением многих органов и систем) и хронической. Приобретенная ЦМВИ может протекать в виде латентной, острой мононуклеозной и генерализованной форм. У детей раннего возраста инфекция протекает с преимущественным поражением легких, ЦНС, желудочно-кишечного тракта, почек или печени. Важное значение для диагностики имеет анамнез, позволяющий установить: неблагоприятное течение беременности у матери, наличие врожденных уродств и пороков развития плода, поражение нервной системы ребенка, отставание в психическом развитии, вяло текущие бронхиты, упорный кашель.

Врожденная ЦМВИ. Острая форма ЦМВИ характеризуется выраженным геморрагическим синдромом с геморрагиями на коже и слизистых оболочках, во внутренних органах, в головном мозге. Он обусловлен тромбоцитопенией в результате репродукции ЦМВ в мегакариоцитах или ДВС-синдромом. Отмечается значительная анемия, желтуха, связанная с гемолизом эритроцитов и цитомегаловирусным гепатитом, сплено- и гепатомегалией. Часто развивается специфический энцефалит.

При заражении в поздние сроки беременности высока вероятность рождения ребенка без пороков развития. Заболевание в этих случаях проявляется сразу после рождения. При этом первыми признаками болезни могут быть желтуха, гепатолиенальный синдром, поражение легких, желудочно-кишечного тракта, геморрагические проявления. Отмечаются вялость, плохой аппетит, срыгивания, нарушено нарастание массы тела ребенка; снижен тургор тканей. Повышена температура тела, стул неустойчивый. Характерна триада симптомов: желтуха, гепатоспленомегалия и геморрагическая пурпура.

Хроническая форма врожденной цитомегалии чаще формируется при раннем внутриутробном инфицировании. Она имеет волнообразное течение. При заражении в первые месяцы беременности патологические изменения широко варьируют. Часто формируются пороки развития. Наблюдается выраженный фиброз органов, интерстициальная клеточная инфильтрация и цитомегаловирусный метаморфоз клеток. Поражения ЦНС выражается в развитии гидроцефалии, микроцефалии, увеита с помутнением кристаллика, стекловидного тела, задними синехиями и субатрофией радужки. При цитомегалии по сравнению с другими внутриутробными инфекциями более часто выявляется микроцефалия. Поражения печени при хронической форме врожденной цитомегалии протекает по типу хронического гепатита

Приобретенная ЦМВИ. Выделяют: острую, генерализованную и хроническую формы.

Дети чаще инфицируются во время родов или сразу после рождения от матери или обслуживающего персонала в случае вирусоносительства. Заболевание может протекать с изолированным поражением слюнных желез (чаще околоушных, реже подчелюстных и подъязычной) или с поражением висцеральных органов. Однако в отличие от врожденной цитомегалии процесс редко принимает генерализованный характер, проявляясь обычно преимущественным поражением того или иного органа. Чаще поражаются легкие и почки, реже — ЦНС, желудочно-кишечный тракт и печень.

Острая форма ЦМВИ у детей напоминает инфекционный мононуклеоз и чаще всего возникает после гемотрансфузий. Начинается остро с появления симптомов интоксикации, повышения температуры, увеличиваются шейные и подчелюстные лимфоузлы. Выявляется болезненность при пальпации околоушной области. Печень мягкая, слегка болезненная, край ее

определяется на 2—3 см ниже реберной дуги. В крови — нейтрофильный лейкоцитоз и атипичные мононуклеары.

При генерализованной цитомегалии выявляются увеличенные лимфоузлы, повышается температура тела, появляются симптомы интоксикации. По частоте поражений при этой форме ЦМВИ на первом месте находятся легкие (беспокоят частый, мучительный, коклюшеподобный кашель и одышка смешанного характера). При аускультации в большинстве случаев выявляются сухие и влажные хрипы. Возникающие пневмонии приобретают затяжной характер, что определяет тяжелое течение генерализованной формы. Для генерализованной ЦМВИ в острой стадии характерно повышение активности СДГ и ГДГ как органоспецифических печеночных ферментов. Активность ЛДГ резко повышена, что указывает на интенсивный гемолитический процесс.

Легочная форма проявляется упорным, нередко коклюшеподобным кашлем, постепенным развитием пневмонии. Характерны одышка, цианоз, вздутие грудной клетки. Общее состояние может быть относительно нетяжелым, температура тела часто субфебрильная. Течение болезни длительное, волнообразное. Физикальные данные непостоянны. При рентгенологическом исследовании, кроме измененного сосудистого рисунка, иногда обнаруживаются кисты легких.

Церебральная форма может проявляться в виде менингоэнцефалита, но чаще бывают приступы судорог, спастические диплегии, паразезы, приступы эпилепсии. В последующем выявляется отставание в психическом развитии. На рентгенограмме черепа можно видеть кальцификаты, преимущественно в перивентрикулярных зонах головного мозга.

Почечная форма встречается довольно часто, но проявляется скудно и поэтому диагностируется при жизни ребенка редко. Часто единственным симптомом болезни бывает наличие белка в моче, увеличение количества эпителиальных клеток и обнаружение цитомегалических клеток в осадке мочи.

Желудочно-кишечная форма характеризуется вздутием живота, бледностью кожных покровов, упорной рвотой, учащенным до 10—15 раз в сутки жидким стулом без существенных патологических примесей, отставанием в физическом развитии. В кале большое количество нейтрального жира в связи с поражением поджелудочной железы по типу поликистозного перерождения.

Печеночная форма проявляется картиной подостро протекающего холестатического гепатита. У ребенка длительно сохра-

няется гепатоспленомегалия, слабая иктеричность кожи и слизистых оболочек за счет увеличения в сыворотке крови количества связанного билирубина при незначительном увеличении активности гепатоцеллюлярных ферментов, нормальной тимоловой пробе. Течение приобретенной ЦМВИ длительное, волнообразное. В отдельных случаях болезнь может приобретать генерализованный характер с неблагоприятным исходом. Диагноз ставится на основании клинических, эпидемиологических и лабораторных данных.

Методы лабораторной диагностики ЦМВИ

Цитологический метод. Заключается в обнаружении в исследуемом материале, окрашенном азуран-эозином или гематоксилин-эозином, специфически измененных клеток, которые представляют собой трансформированные по гигантскому типу клетки с крупным ядром и узкой каймой цитоплазмы ("совиный глаз", "птичий глаз") Исследованию данным методом подлежит следующий материал: моча, слюна, спинномозговая жидкость, мокрота, лаважная жидкость, вагинальный и цервикальный секреты. Наличие цитомегалических клеток в биоптате пораженного органа или в патологанатомическом материале является окончательным доказательством ЦМВИ. Диагностическая ценность метода ограничена низкой чувствительностью прижизненной диагностики (лишь у 1/3 детей с клиническими проявлениями врожденной ЦМВИ удавалось обнаруживать эти клетки). В связи с этим рекомендуется проводить многократные исследования мочи и слюны (не менее 3 исследований в день) в течение 3 и даже 5 дней при отрицательных результатах. Обязательно проводят обследование в период клинического ухудшения.

При *гистологическом* исследовании последов обнаруживаются очаговые ишемические инфаркты, кровоизлияния в межворсинчатом пространстве, фибриноидный некроз базальной пластинки и в строме крупных ворсин, признаки гиперплазии плаценты, продуктивно-пролиферативный виллузит и очаговый базальный децидуит, тромбоз сосудов и наличие в тканях плаценты цитомегалических клеток типа "совиный глаз".

Вирусологический метод является "золотым стандартом" для подтверждения прижизненного диагноза ЦМВИ. Вирус можно выделить из слюны, мочи, выделений цервикального канала и др. на культуре фибробластов эмбриона человека или диплоидных клеток легкого эмбриона человека. Имеет значение правильно организованный забор и доставка материала (оптималь-

ными условиями для стабилизации вируса является рН 7,2—8,0 и температура 4°С. Учитывая термолабильность вируса, взятые пробы следует предохранить от замораживания. При первичной инокуляции материала очаги деструкции клеточного пласта появляются в различные сроки (от 3 до 30 дней в зависимости от количества вируса).

При генерализованной форме ЦМВИ вирус связывается лейкоцитами крови, поэтому для его выделения используют *лейкоцитарные культуры*. Использование метода требует специального оснащения и соответствующей квалификации специалиста. Метод занимает много времени, трудоемок и доступен лишь отдельным лабораториям.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) позволяет обнаружить вирусную ДНК непосредственно в исследуемом материале. В качестве проб можно использовать кровь, забранную с антикоагулянтом, и сыворотку крови, а также мочу, слюну, слезную жидкость, спинномозговую жидкость, лизаты клеток, биоптаты. Анализ проводится немедленно после забора проб, или материал должен храниться в замороженном состоянии.

Реакция иммунофлюоресценции (РИФ) позволяет обнаружить антигены вируса в материале. Так как в почках и в слюнных железах наблюдается более выраженная картина десквамации клеток, то специфические клетки с большим процентом вероятности можно найти в осадках слюны и мочи. Поскольку синтез вируса начинается сначала в ядре, затем в цитоплазме, то свечение в цитоплазме наблюдается в более поздние сроки. По количеству светящихся клеток можно делать вывод об интенсивности выделения вируса. Поскольку при ЦМВИ возможна персистенция вируса, то больные могут экскретировать его с мочой долгие годы после приобретения инфекции. В связи с этим обнаружение вируса в моче еще не указывает на активность инфекционного процесса. В последние годы появилась возможность определения методом РИФ ранних белков ЦМВ в лейкоцитах крови, и этот тест следует рассматривать как тест высокой диагностической ценности.

Если при обследовании ребенка, родившегося от ЦМВ-инфицированной матери, в течение первой недели жизни методом РИФ не выделены антигены вируса, но обнаружены в срок от 2-й недели до 6 месяцев после родов, то можно сделать заключение о перинатальной ЦМВИ.

Иммуноферментный анализ (ИФА) используется для определения антител классов IgM и IgG к ЦМВ. Специфические ан-

титела отвечают за лизис внутриклеточного вируса, а также ингибируют его внутриклеточную репликацию или распространение от клетки к клетке.

Наибольшее диагностическое значение имеет детекция IgM как показателя активности процесса, что может свидетельствовать об остро текущем заболевании, реинфекции, суперинфекции или реактивации. Выявление иммуноглобулинов класса G также позволяет определить первичную ЦМВИ, проводить наблюдение в динамике за лицами с клиническими проявлениями инфекции и оказывать существенную помощь при ретроспективной диагностике. Следует помнить, что у многих пациентов с выраженным иммунодефицитом и тяжелой ЦМВИ, а также у беременных и детей раннего возраста выработка антител к ЦМВ замедлена. Это проявляется обнаружением специфических антител в низкой концентрации или отсутствием положительной динамики антител. В данном случае решающее значение имеет детекция "ранних" IgG-антител (низкоавидных антител) и/или "ранних" антигенов ЦМВ.

Ввиду того, что ЦМВ-IgM регистрируются не только при острой инфекции, но и при реинфекции или реактивации, для дифференциации различных форм ЦМВИ используется метод детекции низкоавидных антител, с помощью которого установлено, что у беременных в 2,3 раза чаще выявляется реактивация, чем первичное инфицирование а при угрозе прерывания беременности низкоавидные антитела выявляются в 3,1 раза чаще, чем при нормально протекающей беременности. В определении активности инфекционного процесса, наряду с определением IgM и авидности антител, существенную роль оказывает нарастание титра (концентрации) специфических антител класса IgG, однако, поскольку чаще заболевание развивается у лиц с иммунологической недостаточностью, то нарастание титра регистрируется далеко не всегда, особенно у недоношенных новорожденных. В связи с длительным выделением ЦМВ из организма в результате персистенции выявление вируса в моче не всегда свидетельствует об острой инфекции. Детекция ДНК ЦМВ в лейкоцитах или сыворотке крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) может свидетельствовать как о персистенции, так и об активной репликации. Для определения активности инфекционного процесса наибольшее значение имеет определение антигена ("ранних белков") в лейкоцитах крови в реакции иммунофлюоресценции (РИФ).

Первичная "свежая" ЦМВИ у беременных возникает реже, чем обострение хронической инфекции, но представляет повышенную опасность для плода и новорожденного, поэтому определение первичной инфекции имеет исключительно важное клиническое значение.

Комплексный подход к диагностике ЦМВИ с использованием перечисленных лабораторных тестов позволяет рассматривать в качестве диагностических критериев **острой ЦМВИ** следующие показатели: наличие ЦМВ-IgM, низкоавидных антител (индекс авидности (ИА) до 30%) и определение ДНК или антигена вируса в лейкоцитах крови. Учитывая, что ЦМВ часто находится в латентном состоянии, качественный положительный результат ПЦР не всегда свидетельствует об активности инфекционного процесса. Прогностическая значимость теста может быть повышена при количественной оценке копий фрагментов ДНК.

О **реактивации ЦМВ** свидетельствует обнаружение ЦМВ-IgM, пограничный уровень IgG (ИА от 30 до 40%) или обнаружение высокоавидных антител (ИА более 40%), детекция антигена ЦМВ в клетках крови. Выявление ДНК ЦМВ на фоне наличия высокоавидных антител и отсутствия IgM указывает на **латентную инфекцию** и не требует интенсивного лечения, однако необходимо учитывать и возможность активации персистирующего вируса на фоне беременности. В связи с этим рекомендуется использование растительных адаптогенов для повышения иммунорезистентности. При оценке результатов лабораторного исследования на ЦМВИ следует пользоваться данными ранжирования результатов (табл. 1 приложения).

Диагностика врожденной ЦМВИ. В связи с широким уровнем распространенности ЦМВИ и передачей антител через плаценту от матери к ребенку у последнего при рождении обнаруживаются антитела IgG (в последние годы все чаще выявляется высокая концентрация). При инфицировании вскоре после рождения начинает нарастать концентрация IgG-антител, вырабатываемых организмом ребенка, однако это "маскируется" уровнем материнских антител. К 5–6 месяцам после рождения их концентрация резко снижается за счет распада материнских антител. У отдельных детей во втором полугодии жизни уровень антител вновь возрастает, и этот факт можно рассматривать как показатель инфицирования ребенка.

Наиболее точным критерием врожденной ЦМВИ является обнаружение IgM в сыворотке крови. Их концентрация может

быстро нарастать, поскольку инфицированный плод способен продуцировать собственные антитела. В пуповинной крови положительные находки по IgM крайне редки. Детекция IgM дает около 50% ложнонегативных результатов при диагностике неонатальной ЦМВИ. Отсутствие IgM, особенно у детей, родившихся от инфицированных матерей, не является основанием для снятия клинического диагноза, поскольку IgM-ответ может быть "замаскирован" высокой концентрацией IgG-антител, или может иметь место иммунологическая толерантность.

Выявление у детей, имевших гемотрансфузии, IgM отдельно или наряду с IgG, в том числе низкоавидных, а также детекция антигенов вируса в лейкоцитарной взвеси чаще всего свидетельствует об инфицировании при переливании крови и требует осторожности врача, поскольку может проявиться септическим состоянием с летальным исходом.

При обследовании новорожденных детей необходима оперативная диагностика, поскольку возможно быстрое развитие заболевания с летальным исходом. Методом выбора следует признать прямые методы лабораторной диагностики: РИФ (обнаружение "ранних белков" ЦМВ) или ПЦР (обнаружение ДНК ЦМВ). Рекомендуется параллельное исследование сыворотки крови, направленных на выявление ЦМВ-IgM и низкоавидных или пограничных антител. Положительный результат РИФ или ДНК на фоне высокоавидных антител свидетельствуют о персистирующей форме инфекции.

Диагностика приобретенной ЦМВИ. Диагноз свежеприобретенной ЦМВИ ставится по наличию сероконверсии, а также по детекции низкоавидных антител. При заражении взрослого человека в первые недели после инфицирования появляются и быстро нарастают IgM и IgG. Начиная со второго месяца концентрация IgM постепенно снижается и достигает минимума на 10 месяце после инфицирования; концентрация IgG у отдельных лиц может сохраняться на высоком уровне неопределенно долго. В случае суперинфекции другим штаммом ЦМВ концентрация IgM может вновь на время повыситься. Если у инфицированных лиц происходит повышение уровня (нарастание титров) IgM-антител, то можно предположить суперинфекцию тем же штаммом или реинфекцию другим штаммом ЦМВ. При эндогенной реактивации инфекции IgM-антитела образуются нерегулярно (обычно в довольно низких концентрациях) или могут вообще отсутствовать.

О реактивации латентной ЦМВИ судят по нарастанию уровня (титра) IgG-антител по сравнению с ранее выявленным уровнем или изменению индекса авидности. Определение антигена или ДНК ЦМВ оказывает значительную помощь в установлении клинического диагноза. Сопоставление серологических данных и обнаружение антигенов ЦМВ ("ранних белков") или ДНК вируса помогают установить наличие острой, реактивирующей или персистирующей формы инфекции (острая ЦМВИ имеет более тяжелое последствие для плода, чем реактивация). У иммунодефицитных лиц, прежде всего у ВИЧ-инфицированных в терминальной стадии, специфические антитела обнаруживаются в очень низкой концентрации на фоне выделения ЦМВ в большом количестве. При наличии неврологической симптоматики у ребенка для исключения менингоэнцефалита цитомегаловирусной природы целесообразно исследование спинномозговой жидкости на наличие специфических антител (уровень может превышать уровень антител в сыворотке крови), антигенов или ДНК.

С учетом высокой распространенности ЦМВИ (в Омской области частота выявления антител к ЦМВ составляет у взрослого населения 80%) следует изменить стратегию обследования беременных на данную инфекцию, отдав предпочтение прямым методам диагностики (РИФ и ПЦР), направленным соответственно на обнаружение антигенов или ДНК вируса. Это позволит выделить среди беременных группу повышенного риска поражения плода ЦМВ, которая составляет, по нашим данным, 12–15%. Параллельные или дополнительные обследования этих женщин на наличие специфических IgM и низкоавидных антител позволяют установить форму инфекционного процесса. Полученные нами данные позволяют предположить, что для *трансплантационной передачи ЦМВ решающими факторами являются длительная и выраженная вирусемия и синдром плацентарной недостаточности.*

Особое внимание со стороны перинатолога с целью выявления отягощающих факторов позволит выработать тактику ведения беременности в каждом конкретном случае и применить адекватную терапию. У женщин с отягощенным акушерским анамнезом при реактивации ЦМВИ, определяемой клинически и лабораторно, используют следующую схему лечения (табл. 2).

Таблица 2

**Схема лечения цитомегаловирусной инфекции
во время беременности**

Препарат	Режим применения	Срок беременности	Побочные эффекты
Иммуноглобулиновые препараты:			
цитотект	5 мл 2 раза в неделю в течение 14 дней		
интраглобин-Ф	4 мл на 1 кг массы тела 1 раз в 14 дней (всего 3 курса)	После 12 нед. беременности	Аллергические реакции
нормальный человеческий иммуноглобулин	Вводится как при герпетической инфекции		
Свечи с вифероном	По 2 свечи в день per rectum	То же	Нет
Курсы метаболической терапии	Вводится как при герпетической инфекции	«-»	«-»
Озонотерапия	Внутривенное введение физиологического раствора с концентрацией озона 1,5–2,0 мг/л	«-»	«-»

ТОКСОПЛАЗМОЗ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Токсоплазмоз относится к группе паразитарных инвазий. В 1972 г. эксперты ВОЗ включили токсоплазмоз в число зоонозов, наиболее опасных для здоровья человека. У пациентов с иммунодефицитами при первичном инфицировании или обострении латентно протекающей инфекции могут возникать тяжелые формы заболевания с летальным исходом.

В начале 80-х годов токсоплазмоз признан одной из немногих оппортунистических инфекций протозойной этиологии. Этому способствовало прежде всего появление СПИДа: на фоне тяжелого иммунодефицита токсоплазмоз в 30–40% завершал энцефалическую, в 10–12% — легочную, в 6–14% — сосудистую формы СПИДа, приводя к летальному исходу. Различия по регистрации токсоплазмоза у ВИЧ-инфицированных (18–20% в США и Западной Европе и более 40% в других странах) связаны с неодинаковой распространенностью токсоплазмоза в разных географических зонах.

Латентное или хроническое течение токсоплазмозной инвазии опасно своим мутагенным действием на инфицированный организм, формированием аутоиммунных процессов, аутоагрессивного синдрома, имеющего важное патогенетическое значение в формировании патологии беременности. Примерно 5–7% женщин впервые инфицируются в период беременности.

Наибольшее эпидемиологическое значение придается кошкам, у которых происходит половой путь передачи. Источником заражения животных и человека являются домашняя кошка и дикие кошачьи, выделяющие в окружающую среду зрелые ооцисты.

Заражение людей происходит:

— пероральным путем (при употреблении в пищу блюд из недостаточно термически обработанного мяса, воды, загрязненных ооцистами токсоплазм, через грязные руки);

— контаминационным путем (через поврежденную кожу рук при попадании трофозоитов токсоплазм, которые могут нахо-

даться в тканях и выделениях животных и больных людей в острой стадии инфекции);

— трансплацентарным путем (заражение плода токсоплазмами происходит гематогенным путем, причем передача возбудителя плоду при остром токсоплазмозе осуществляется в 40—50% случаев);

— трансплантационным путем (возможность передачи возбудителя при пересадке органов была доказана в 80-е годы).

Токсоплазмоз играет значительную роль в патологии детей и взрослых, вызывая прерывание беременности в ранние сроки, мертворождение, рождение детей с аномалиями развития, поражением ЦНС и других органов. При инфицировании женщин в течение всего периода беременности в среднем рождается 61% здоровых детей и 39% детей с врожденным токсоплазмозом. Инфицирование плода в первом триместре гораздо чаще приводит к возникновению аномалий развития.

До настоящего времени остается дискуссионным вопрос о возможности поражения плода при хроническом токсоплазмозе, однако существует единое мнение об угрожающем влиянии на беременность острой формы токсоплазмоза. При часто встречающемся у беременных инвазивном течении инфекции поражение плода происходит с такой же частотой, как и при манифестном токсоплазмозе. Последние данные (Колесникова-Тартыньских Л.А., 1998) свидетельствуют о том, что токсоплазмозная инвазия может быть одной из причин воспалительных процессов матки и придатков с длительным хроническим рецидивирующим течением и резистентностью к обычной противовоспалительной терапии. Она может приводить к первичному или вторичному бесплодию вследствие воспалительного процесса или гормональных нарушений. В генезе бесплодия при токсоплазмозе играет роль не столько само воспаление, сколько гормональные нарушения. Не исключена возможность одновременного нарушения функции гипоталамо-гипофизарной системы (при токсоплазмозе зачастую поражается головной мозг и особенно диэнцефальная область).

В среднем 10—15% новорожденных, инфицированных во время беременности, проявляют признаки заболеваний. Летальность зараженных новорожденных колеблется от 1 до 6%. Выжившие дети страдают задержкой умственного развития или другими проявлениями нарушений ЦНС. Характерная для врожденного токсоплазмоза триада (гидроцефалия, хориоретинит и внутричерепные кальцификаты) встречается редко. Врож-

денный токсоплазмоз опасен своими поздними проявлениями: симптомы хориоретинита или неврологические признаки регистрируются в 80—90% случаев. Ранние и поздние проявления врожденного токсоплазмоза инвалидизируют детей и подростков, что указывает на большое социальное значение данной проблемы. Единственным методом выявления детей с врожденным токсоплазмозом считается массовое серологическое обследование беременных.

Приобретенный токсоплазмоз у взрослых чаще протекает бессимптомно. Большинство случаев первичного заражения токсоплазмозом приходится на детский и юношеский возраст. Инфицирование плода происходит при заражении женщины в период беременности. При латентной и хронической инфекции плод получает трансплацентарно антитела. Степень поражения плода зависит от длительности и интенсивности паразитемии, вирулентности токсоплазм, степени развития у плода защитных механизмов. Врожденный токсоплазмоз опасен своими поздними проявлениями (поражение ЦНС, органов зрения и слуха). Иммуитет при токсоплазмозе носит нестерильный характер.

В зависимости от механизма инфицирования различают приобретенный и врожденный токсоплазмоз. Он может проявляться в легкой, среднетяжелой и тяжелой форме и иметь острое или хроническое течение.

Приобретенный токсоплазмоз. Инкубационный период длится от 3 до 21 дня, но может удлиняться до нескольких месяцев. Длительность инкубационного периода зависит от вирулентности токсоплазм, массивности инфицирования и состояния преморбидного фона ребенка.

Заболевание обычно начинается остро, с повышения температуры тела до 38—39°C. Иногда выявляются продромальные явления в виде недомогания, слабости, незначительной головной боли. При остром развитии болезни имеются жалобы на общую слабость, сильную головную боль, мышечные и суставные боли. Могут появляться высыпания на коже, обычно имеющие пятнисто-папулезный характер; иногда они сливаются, образуя пятна с фестончатыми краями. Сыпь располагается равномерно по всему телу, однако щадит волосистую часть головы, ладони и подошвы. Характерно увеличение лимфатических узлов, преимущественно шейных, подмышечных и паховых, реже увеличиваются лимфатические узлы брюшной полости и средостения. Обычно лимфатические узлы умеренной плотности, подвижные, чувствительные при пальпации. На высоте клиничес-

ких проявлений увеличены размеры печени и селезенки, возможно сердцебиение, одышка, иногда возникает острый миокардит с нарушением ритма и проводимости, расширением границ сердца. Эти симптомы часто сочетаются с поражением ЦНС, протекающим по типу энцефалита, энцефаломиелита или менингоэнцефалита. Отмечаются резкие головные боли, повторная рвота, менингеальные симптомы, судороги, потеря сознания, поражение черепных нервов, мозжечковые расстройства, гемипарезы. Типичны психические расстройства. Заболевание у новорожденных может закончиться летально.

Наряду с тяжелыми формами, при приобретенном токсоплазмозе встречаются легкие и инаппарантные (субклинические) формы. При легких формах болезнь проявляется общим недомоганием, субфебрильной температурой, болями в мышцах, слабыми диспепсическими расстройствами. Легкие формы приобретенного токсоплазмоза с abortивным течением обычно не диагностируются. При инаппарантной форме клинические симптомы полностью отсутствуют, однако позже могут быть обнаружены очаги кальцификатов, склерозированные лимфатические узлы, остаточные явления перенесенного хориоретинита и др.

Приобретенный токсоплазмоз обычно заканчивается полным клиническим выздоровлением, но иногда процесс принимает хроническое течение. При этом выявляются симптомы длительной интоксикации: общая слабость, быстрая утомляемость, адинамия, снижение аппетита, нарушение сна, похудание, боли в мышцах, суставах, сердцебиение, головная боль. Для хронического токсоплазмоза особенно характерны продолжительный субфебрилитет, лимфаденопатия, явления мезаденита, болезненность при пальпации отдельных мышечных групп с возможным обнаружением уплотненных участков, генерализованные артралгии без видимых изменений суставов, увеличение размеров печени без существенного нарушения ее функций, частое поражение желчевыводящих путей. При хроническом токсоплазмозе нередко поражается нервная система с появлением астенических состояний, различного рода фобий, неврастенических реакций. Иногда возникает хронический вялопротекающий токсоплазмозный энцефалит, проявляющийся эпилептиформным синдромом с периодически возникающими клоническими или клонико-тоническими судорогами. При вовлечении в патологический процесс головного мозга и его оболочек хронический приобретенный токсоплазмоз протекает тяжело. Длительное многолетнее течение с периодическими обострениями при-

водит к снижению интеллекта, формированию джексоновской эпилепсии, стойким психическим расстройствам, тяжелой диэнцефальной патологии.

Весьма характерны изменения со стороны вегетативной нервной системы: акроцианоз, мраморный рисунок кожных покровов, сухость и шелушение кожи, гипергидроз ладоней, трофические изменения ногтей, возможны также приступы потливости, головокружения, тахикардии. У некоторых больных выявляется клиническая картина хронического арахноидита с очаговыми симптомами (снижение остроты зрения и сужение полей зрения). Частым проявлением хронического токсоплазмоза является поражение глаз (хориоретинит, увеит, прогрессирующая близорукость). Хроническое токсоплазмозное поражение глаз может привести к атрофии зрительного нерва и полной потере зрения.

Врожденный токсоплазмоз — острое или хроническое заболевание новорожденных, возникающее при инфицировании плода токсоплазмами во время внутриутробного развития. При остром токсоплазмозе состояние ребенка с первых дней болезни тяжелое. Выражены симптомы интоксикации. Температура тела чаще бывает высокой, но может быть и субфебрильной. На коже обильная пятнисто-папулезная или геморрагическая сыпь, реже бывают кровоизлияния в слизистые оболочки и склеры. Часто отмечается желтуха, характерно увеличение печени и селезенки, всех групп лимфатических узлов, возможны диспепсические расстройства, пневмония, миокардит. В особо тяжелых случаях болезнь сопровождается энцефалитом или менингоэнцефалитом (рвота, судороги, тремор, дрожание, параличи, парезы, поражение черепных нервов и др.). В ликворе повышено содержание общего белка, лимфоцитарный цитоз, ксантохромия. При прогрессировании болезни может наступить летальный исход. В других случаях патологический процесс постепенно переходит в хроническую форму. Клинически длительно сохраняется субфебрильная температура, увеличенные размеры печени и селезенки, лимфаденопатия, желтуха и др. Постепенно прогрессируют признаки поражения ЦНС: задержка умственного и физического развития, нарушение развития речи и двигательных функций, повышение мышечного тонуса, появление патологических рефлексов. Формируются гидроцефалия или микроцефалия с олигофренией, а также тяжелые необратимые изменения со стороны глаз в виде микрофтальмии, хориоретинита, атрофии зрительного нерва. Реже встречаются тугоухость и глухота.

При врожденном токсоплазмозе могут встречаться легкие и стертые формы болезни. В этих случаях последствия токсоплазмозного вялотекущего энцефалита проявляются в более старшем возрасте (после 5 лет). Дети жалуются на повышенную утомляемость, головные боли, иногда возможны судороги, явления хориоретинита. Болезнь может продолжаться долгие годы, приводя в ряде случаев к инвалидности (первично-хронический врожденный токсоплазмоз).

Окончательный диагноз токсоплазмоза устанавливается только при учете результатов лабораторного исследования. Широкое распространение возбудителя и его роль в патологии обуславливают необходимость проведения дифференциальной диагностики между инаппарантным токсоплазмозом и носительством. До настоящего времени единственным критерием активного инфекционного процесса считали наличие токсо-IgM. В последние годы показано, что их циркуляция возможна при токсоплазмозе до 1,5 лет и даже более. Дифференцировать различные формы инфекции можно только при комплексном подходе к обследованию пациента с использованием спектра лабораторных тестов.

В последние годы появились данные о важности определения антител класса IgA при остром и подостром токсоплазмозе. Этот тест себя хорошо зарекомендовал при ранней диагностике врожденного токсоплазмоза.

Диагностика приобретенного токсоплазмоза. Диагноз свежеприобретенного токсоплазмоза, как правило, ставится по наличию сероконверсии. В первые две недели после заражения появляются и быстро нарастают IgM, количество их достигает максимума через 4–8 недель и в течение нескольких месяцев они исчезают. Антитела класса IgG появляются медленнее, достигают максимума через 1–2 месяца и могут оставаться на стабильно высоком уровне месяцами. В период генерализации процесса их уровень у большинства иммунокомпетентных лиц резко нарастает. При иммунодефицитных состояниях и поражении ЦНС (особенно при наличии симптомов энцефалита) пробы на сывороточные антитела менее результативны. Поскольку у большинства этих больных происходит реактивация латентного возбудителя, уровень токсо-IgG низкий и подъема IgG-антител не отмечается.

Невысокий уровень IgG выявляется обычно при хориоретинитах; при изучении серологического профиля в динамике повышения уровня антител не отмечается, что можно объяснить

поздним обследованием пациента. В ряде случаев выявляется высокий уровень антител. При обследовании пациента на высоте антителообразования нарастания антител не будет.

Следует с осторожностью относиться к положительным результатам обследования беременных. При выявлении даже низкого уровня антител нельзя оставлять пациентку без внимания, поскольку на фоне низкого уровня токсоантител у беременных (особенно при сочетанном инфицировании токсоплазмами и ЦМВ) исход беременности может быть неблагоприятным. В низких титрах IgG-ответ может оставаться положительным в течение многих лет. Однократное выявление IgG имеет низкое диагностическое значение для определения формы инфекции. При наблюдении в динамике за серологическим профилем исследование следует повторять через 3—4 недели.

Существенную помощь в определении активности инфекционного процесса оказывает детекция IgA, положительный результат которой свидетельствует об остром или подостром течении токсоплазмоза. Наряду с этим тестом хорошо себя зарекомендовал метод изучения avidности поликлонального IgG-ответа. Этот тест получил название "avidity-Elisa". При ранних сроках беременности он помогает в определении сроков начала токсоплазмозной инфекции (в случаях выявления IgG и положительном результате IgM). Это необходимо для выбора тактики ведения беременности, так как первичная токсоплазмозная инфекция у матери в первом триместре беременности наиболее опасна для плода.

На фоне лечения или в ближайшие месяцы после применения этиотропной и иммуномодулирующей терапии с целью лечения (особенно хронического токсоплазмоза) во многих случаях отмечается подъем уровня специфических антител, что следует расценивать как положительный фактор. Однако он не является основным критерием для назначения многократных повторных курсов лечения. При лечении острого токсоплазмоза обычно уровень антител снижается довольно быстро (в ближайшие месяцы после отмены препаратов).

Диагностика врожденного токсоплазмоза. В связи с передачей антител через плаценту от матери к ребенку у последнего при рождении обнаруживаются антитела IgG. К 4 месяцу после рождения их концентрация резко снижается за счет распада материнских антител. При инфицировании вскоре после рождения концентрация IgG-антител, вырабатываемых организмом ребенка, нарастает, однако в первом полугодии жизни "маскируется"

уровнем материнских антител. Повышение уровня IgG во втором полугодии жизни можно рассматривать как показатель инфицирования ребенка, но обычно даже при появлении симптомов (чаще со стороны ЦНС) резкого подъема антител не наблюдается.

Наиболее точным критерием врожденной ЦМВИ является обнаружение IgM в сыворотке крови; их концентрация может быстро нарастать, поскольку инфицированный плод способен продуцировать собственные антитела. В то же время отсутствие токсо-IgM у новорожденных и детей раннего возраста на фоне IgG, а также у рожденных от инфицированных матерей, не дает основания исключить внутриутробное заражение.

В пуповинной крови положительные находки по IgM также крайне редки. У плодов находки антител этого класса составляют всего 25%; у новорожденных положительные результаты IgM являются непостоянными и утрачивают диагностическую ценность для подтверждения врожденной инфекции спустя 3 месяца (практически не определяются) после начала инфекции. Выявление токсо-IgA помогает установить факт инфицирования ребенка. Значительную помощь оказывает тест на avidность IgG-антител.

Наиболее тяжелые последствия для плода и новорожденного возникают при сочетанном инфицировании токсоплазмами и ЦМВ и/или вирусом герпеса, причем такие сочетания нередки (возможно обнаружение у мертворожденного обоих внутриклеточных организмов в альвеолярных и интраальвеолярных макрофагах: включения токсоплазм обнаруживались в цитоплазме, а ЦМВ — в ядрах).

Единственным методом выявления детей с врожденным токсоплазмозом считается массовое серологическое обследование беременных с целью выявления специфических антител классов IgM и IgG. Длительные серологические исследования с определением профиля антител во время беременности осуществляются во Франции и Австрии, где показано, что проспективные исследования дают значительный экономический эффект.

В последние годы появилась возможность определения антигена токсоплазм в крови и в другом клиническом материале методом РИФ. Положительный результат лабораторного исследования подтверждает диагноз токсоплазмоза. С учетом сложности диагностики врожденного токсоплазмоза и наличия "фактора времени" для оперативной диагностики наряду с серологическими исследованиями крови и/или ликвора (при явлениях

менингоэнцефалита) рекомендуется использовать прямые методы: РИФ или ПЦР. В данном случае оптимальным методом является ПЦР, направленная на детекцию ДНК токсоплазм в крови и/или ликворе.

Оценивая результаты лабораторного исследования на токсоплазмоз, целесообразно пользоваться данными ранжирования результатов, разработанными для региона (табл. 3 приложения).

Об остром процессе свидетельствуют: наличие специфических IgM, увеличение IgG в динамике и детекция низкоавидных антител. При высокой концентрации IgG антитела класса IgM могут не выявляться, что не исключает острую инфекцию. В данном случае высокое диагностическое значение приобретает определение индекса авидности. Выявление сывороточных IgA (синтез начинается с конца первого месяца заболевания и продолжается до тех пор, пока антиген доступен иммунокомпетентным клеткам) свидетельствует о подостром процессе, а также определяется при врожденном токсоплазмозе.

Данные иммуноферментного анализа (ИФА) по определению антител в сыворотке крови беременных женщин являются довольно информативными методами, определяющими не только факт инфицирования токсоплазмами, но и дающие возможность предположить вероятные сроки инфицирования и активность патологического процесса в динамике прогрессирования беременности. С целью установления паразитемии используется РИФ для выявления антигенов токсоплазм. В настоящее время внедрена ПЦР, позволяющая обнаружить ДНК токсоплазм. Оба метода имеют высокое диагностическое значение.

Считается общепринятым положение о том, что заражение плода от матери возможно только во время паразитемии, т.е. в течение 5—7 дней острого токсоплазмоза, однако при инфицировании женщин с выраженным иммунодефицитом возможна более длительная паразитемия. Иными словами, женщина может инфицировать плод лишь однажды, в период острого заболевания токсоплазмозом при данной беременности. Женщины, родившие ранее больного токсоплазмозом ребенка, женщины с наличием противотоксоплазменных антител во время предшествующих беременностей не нуждаются в повторном обследовании на токсоплазмоз в ходе данной беременности.

Группу риска по токсоплазмозу составляют женщины, не имеющие антител к возбудителю (серонегативные), или, напротив, имеющие очень высокие или нарастающие титры специфических антител, которые могут свидетельствовать о недавнем, во

время текущей беременности, заражении токсоплазмами. Для подтверждения необходимо определение специфических IgM-антител острой фазы инфекции. Показателен и тест для детекции низкоавидных IgG-антител.

Терапия больных токсоплазмозом должна быть комплексной с включением этиотропных, иммуностимулирующих, патогенетических и симптоматических средств. В качестве этиотропной терапии используют хлоридин (более предпочтителен тиндурин) в сочетании с сульфаниламидными препаратами (сульфадимезин, сульфацидазин, бактрим и др.). Рекомендованы различные схемы лечения. Чаще этиотропное лечение проводится циклами по 5–10 дней с перерывами между ними в 7–10 дней. Суточная доза хлоридина, тиндурина, дараприма — в среднем 50 мг. На цикл дается по 250 мг, на курс — 500–750 мг. Сульфаниламиды назначаются по 2–4 г в сутки. Сочетанное действие этих препаратов усиливает лечебный эффект. По показаниям, с учетом клиники и динамики титров антител, курс можно повторить через 1,5 месяца. Не следует назначать более 3 курсов в год.

При непереносимости группы пириметамина или сульфаниламидов можно сочетать тот или другой с антибиотиками (ровамицин, метациклин, линкомицин, эритромицин), которые назначаются в средних терапевтических дозах по 5–10 дней. Бисептол, бактрим, потесептил назначают 2 раза в день капельно внутривенно (бисептол вводится по 10–20 мл в день). В перерывах между циклами этиотропной терапии назначается фолиевая кислота, в среднем до 0,01 г в сутки. При врожденном токсоплазмозе длительность курса лечения может быть продолжительной (до 1 года в зависимости от клинической картины и динамики серологического профиля). Из препаратов растительного происхождения применяют хлорофиллипт от 5 до 20 капель 3 раза в день до еды в течение 1–1,5 месяцев.

При хронических формах токсоплазмоза этиотропная терапия малоэффективна, ее целесообразно проводить только при наличии у больной паразитемии, т.е. в начальной стадии обострения болезни. Основное внимание в этих случаях необходимо уделить повышению неспецифических факторов резистентности и нормализации функции организма. Обязательно назначают поливитамины (С, В₁, В₂, Р, никотиновая кислота и др.). Используют препараты крови (иммуноглобулины, альбумин), стимуляторы кроветворения (пентоксил, алоэ и др.). Назначают десенсибилизирующие (тавегил, супрастин), седативные, желчегонные и другие лекарственные препараты.

Поскольку при хроническом токсоплазмозе развивается вторичный иммунодефицит, курс этиотропной терапии, проводимый вне беременности женщинам с невынашиванием, рекомендуется дополнить иммуномодулирующими препаратами. При лечении хронической формы приобретенного токсоплазмоза успешно применяют плаферон (в виде инъекций по 5000 МЕ/сут, курс лечения 8—10 дней), который вызывает активацию системы интерферона.

Профилактика врожденного токсоплазмоза направлена на выявление беременных с первичной инфекцией. С этой целью проводится двукратное серологическое обследование в начале беременности и на 20—24-й неделе. Переход отрицательной (при первом обследовании) реакции в положительную (сероконверсия), а также высокие и нарастающие титры специфических антител указывают на то, что женщина заразилась в период между обследованиями. Для предотвращения передачи инфекции плоду женщину необходимо лечить.

Кровь новорожденного исследуют на наличие специфических IgM и при их обнаружении (внутриутробное заражение) ребенку проводится специфическое лечение. Подобная терапия применяется и при хроническом токсоплазмозе у женщин. Однако у части детей, родившихся от матерей, получавших такое лечение, все же развивались, хотя и в поздние сроки, проявления врожденного токсоплазмоза — отставание в психическом развитии, судорожный синдром, хориоретинит. Представляет более надежной система профилактики заражения беременных токсоплазмозом, основанная на знании источников заражения и факторов передачи токсоплазменной инвазии. Потенциальными факторами риска заражения токсоплазмозом являются проживание в сельской местности и работа в овощеводстве, т.е. контакт с почвой, где длительно сохраняют жизнеспособность ооцисты токсоплазм; работа на мясокомбинатах; ветеринария; контакт с кошкой; употребление недоваренного мяса; пробование сырого фарша.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ХЛАМИДИЙНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Хламидийные инфекции — это группа этиологически родственных инфекций антропонозной и зоонозной природы, вызываемых патогенными облигатными внутриклеточными бактериями рода *Chlamydia*. В течение последнего десятилетия отмечается рост хламидиозов. Последствия невыявленной и нелеченной хламидийной инфекции наносят большой экономический и демографический ущерб и оцениваются астрономическими цифрами. Например, в США экономические потери от хламидиоза оценены в 1 млрд долларов в год.

Хламидийные инфекции вызываются хламидиями — уникальной группой мелких грамотрицательных неподвижных бактерий, являющихся возбудителями различных заболеваний человека и животных. Они относятся к порядку *Chlamydiales*, семейству *Chlamydiaceae*, роду *Chlamydia* и могут существовать в виде двух основных форм — элементарных телец (инфицирующая форма) и ретикулярных телец.

Из известных 4-х видов хламидий наибольший интерес вызывают 2 вида, обуславливающие наиболее частое формирование патологических процессов:

1. *C. trachomatis* (открыта в 1907 г.). Является основным возбудителем урогенитальных хламидиозов, венерической лимфогранулемы, трахомы, конъюнктивитов и пневмоний новорожденных.

2. *C. pneumoniae* (открыта в 1965 г.). Обладает выраженным тропизмом к эпителию дыхательных путей. Вызывает преимущественно бронхиты и пневмонии, является повсеместным возбудителем острых респираторных заболеваний. Спектр хламидийной инфекции распространяется на атеросклероз и его клинические проявления. Серозэпидемиологические исследования связывают *C. pneumoniae* с поражением коронарных и сонных артерий, инфарктом миокарда.

Урогенитальный хламидиоз является самым частым заболеванием, передающимся преимущественно половым путем. При этой инфекции поражаются не только мочеполовые органы, выстланные цилиндрическим и переходным эпителием, но и прямая кишка, задняя стенка глотки, конъюнктивы, а также эпителиальные и эпителиоидные клетки различных органов, клетки ретикулоэндотелиальной системы, лейкоциты, моноциты, макрофаги (при генерализованных хламидиозах). Хламидийная инфекция встречается в несколько раз чаще, чем гонорея, значительно труднее поддается лечению, ассоциируется с другими заболеваниями, преимущественно передающимися половым путем.

На уровень диагностики влияет особенность хламидийной инфекции, течение которой чаще малосимптомное (40%) или бессимптомное (7%), а также нередкая ассоциация её с другими инфекциями. Считают, что лишь у 33% женщин воспалительный процесс гениталий обусловлен хламидийной моноинфекцией, у 67% инфекция регистрируется как смешанная (с вирусами простого герпеса или цитомегаловирусом, уреаплазмами, микоплазмами, грибами рода *Candida*) и не имеет характерных клинических особенностей. Важная роль принадлежит хламидиям в формировании патологии плода и новорожденного. При внутриутробном инфицировании плода в 60% развивается недоношенность. Кроме того, имеются косвенные доказательства роли хламидий в развитии гиперпластических процессов в шейке матки. При неоплазии они обнаруживаются в 8% случаев, при цервикальном раке — в 18%. Хламидийная инфекция обуславливает серьезные нарушения репродуктивной функции и инфекционные осложнения. Примерно у 50% женщин, страдающих бесплодием, этиологическим фактором заболевания является хламидийная инфекция. Частота выявления хламидиоза у беременных женщин колеблется от 10 до 40% в зависимости от контингента обследованных. Вероятность передачи плоду оценивается в 40—70% (в зависимости от отягощающих факторов). Хламидии могут поражать плаценту и оболочки, вызывать образование иммунных комплексов, что способствует развитию плацентарной недостаточности, задержке развития и гипотрофии плода.

Главными экологическими нишами хламидий является человек и другие млекопитающие, а также птицы. Инкубационный период составляет 20—30 дней.

Пути передачи: половой (*Chlamydia trachomatis*); воздушно-капельный (*Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae*); трансплацентарный (через плаценту, преимущественно *Chlamydia*

trachomatis); контактный (при прохождении через родовые пути — *Chlamydia trachomatis*).

С учетом рекомендаций группы экспертов ВОЗ и отечественных исследователей рекомендуется проводить обследование на хламидиоз следующих групп населения: женщин с воспалительными заболеваниями мочеполовой сферы; женщин с акушерской патологией; контактных; лиц, ведущих беспорядочную половую жизнь с частой сменой партнера; пациентов при наличии реактивного артрита; лиц с недиагностируемыми персистирующими лихорадочными состояниями; пациентов с атипичной пневмонией; женщин перед искусственным прерыванием беременности; женщин перед введением, замещением или удалением внутриматочных контрацептивов; беременных женщин; взрослых и детей с продолжительными воспалениями глаз, всех лиц с наличием других инфекций, передаваемых половым путем; новорожденных с конъюнктивитом.

Больные, не имеющие выраженных симптомов болезни, представляют наибольшую эпидемиологическую опасность. Основными факторами риска реализации хламидийной инфекции является наличие активного процесса (в том числе и обострение урогенитального хламидиоза у беременной женщины). Клинически это проявляется в развитии острого хориоамниотита, появлении патологических выделений из влагалища обычно в 3-м триместре беременности (после 32-ой недели). Обострение воспалительного процесса, возможно, связано с изменением нейроиммуноэндокринного фона беременной в этот период. Острая инфекция или обострение хронического хламидиоза в первой половине беременности обычно приводит к невынашиванию, выкидышам или рождению недоношенных детей, что обуславливает тяжесть их состояния. Урогенитальный хламидиоз у 17—30% беременных протекает латентно или с незначительной симптоматикой.

Инфицирование плода может происходить антенатально и интранатально в результате аспирации инфицированных околоплодных вод. При нормальном течении родового акта, отсутствии тяжелой внутриутробной гипоксии плода риск аспирации инфицированных околоплодных вод невелик; в то же время длительный контакт с инфицированной средой во время беременности или при затяжных родах может привести к тяжелым последствиям.

При микроскопическом исследовании последа гистологическая картина характеризуется увеличением объема клеток эпителия амниона, в цитоплазме которых обнаруживаются вакуоли,

содержащие хламидии, с участками некроза эпителия на большом протяжении; сходные изменения обнаруживаются в трофобласте клеток стромы ворсин, эндотелии сосудов и децидуальных клетках. В базальной пластине и межворсинчатом пространстве определяется скопление лимфоцитов с примесью лейкоцитов. В сосудах ворсин разного калибра отмечаются набухание и вакуолизация эндотелия, фибриноидный некроз стенки, в терминальных ворсинках — признаки нарушения созревания, фиброз стромы и редукция капиллярного русла, кровоизлияния.

Дети, рожденные женщиной с острой хламидийной инфекцией, инфицированы в 63,0% случаев. Различают следующие клинические формы внутриутробной хламидийной инфекции: генерализованная инфекция, менингоэнцефалит, внутриутробная пневмония (в 20%), синдром дыхательных расстройств, гастроэнтеропатия, конъюнктивит (40—45%), вульвовагинит у девочек; возможны локальные проявления инфекции (везикулез, омфалит, ринит). Перинатальная смертность при хламидиозе достигает 15,0%, причем доля новорожденных, погибших в постнатальном периоде, составляет больше половины всех перинатальных потерь.

При хламидийной инфекции не срабатывает такое важное звено неспецифической резистентности как фагоцитоз. Взаимодействие хламидий с лимфоцитами и макрофагами не всегда завершается лизисом. Это способствует циркуляции возбудителя с кровью и лимфотокком, а также его персистенции, нередко приводящей к многоочаговости с преобладанием подострых и хронических форм. При инфекции вырабатываются специфические антитела классов IgM, IgA, IgG. Быстрая наработка антител связана с липополисахаридом. На стадии ретикулярного тельца хламидии недоступны для антител, лимфоцитов и макрофагов, доступность этих факторов защиты обеспечивается лишь на стадии элементарных телец (внеклеточное расположение). Антитела нейтрализуют антилизосомальную активность паразита и предотвращают его адгезию к клеткам.

Высокие уровни IgG2-антител защищают плод от инфекции, а также женщин от возникновения сальпингита после искусственного прерывания беременности; кроме того, обеспечивают кратковременную защиту (до 6 месяцев) от повторного заражения хламидиями. Установлено, что антитела к поверхностным эпитолам хламидий обладают определенным защитным эффектом. Велика роль местного иммунитета: при наличии специфических секреторных IgA (sIgA). При их достаточном уровне в случае попадания невысокой инфицирующей дозы и слабовирулентного

штамма хламидий на слизистую инфекционный процесс может в секретах не развиваться; у женщин снижается выделение хламидий из цервикального канала. Однако нейтрализующие антитела обеспечивают низкий уровень защиты от колонизации хламидиями (хотя это и способствует уменьшению тяжести заболевания). При массивной инфекции уrogenитального тракта они не способны предотвратить развитие инфекционного процесса.

Важное значение имеет клеточный иммунитет. Решающую роль в выздоровлении от хламидийной инфекции играют Т-хелперы. При индукции иммунного ответа имеет значение продукция интерлейкина-2, интерлейкина-6 и гамма-интерферона.

Для диагностики хламидийной инфекции в практическом здравоохранении используются следующие методы: иммуноферментный анализ (ИФА — серологический метод), иммунофлюоресцентный метод (реакция иммунофлюоресценции — РИФ), полимеразная цепная реакция (ПЦР).

ИФА используется чаще для определения антител различных классов в сыворотке крови: IgM, IgG, IgA имеют высокую чувствительность и специфичность. Данные ранжирования результатов методом ИФА представлены в табл. 4 приложения.

Обнаружение высокого титра антител свидетельствует о наличии активного инфекционного процесса и обычно подтверждается клинической симптоматикой. IgM-антитела выявляются в начале заболевания (в первые недели), а также в первые дни обострения и свидетельствуют в пользу активного процесса. Их высокий титр наряду с низким уровнем IgG может говорить о ранней стадии заболевания. Средние и низкие титры характерны для хронических процессов, а также встречаются при микстинфицировании.

При иммунодефицитных состояниях, а также у новорожденных синтез антител снижается; они могут выявляться в низком титре и не нарастать в динамике. Динамика антител обычно отражает события 2—3-недельной давности. Значительную помощь в диагностике врожденной и приобретенной форм может оказать детекция специфического IgA. Длительное определение антител данного класса свидетельствует о хронизации процесса. Кроме того, уровень IgA значительно поднимается при специфических полиартритах (на фоне низкого уровня IgG или даже их отсутствия).

По окончании лечения у большинства пациентов наблюдается быстрое снижение титра антител (через 1—1,5 месяца после отмены препаратов могут не выявляться). Однако у отдельных

лиц в случае включения в комплекс этиотропных и иммуномодулирующих средств отмечается значительный подъем антителообразования (детектируются IgM и/или IgG, нередко на высоком уровне), снижение уровня антител происходит медленно (до 9—10 месяцев после лечения) и они могут длительно (месяцы и даже годы) оставаться на уровне низких титров. При обследовании беременных, получавших лечение по поводу хламидийной инфекции, могут выявляться IgM- или IgG-антитела (преимущественно на низком уровне). Следует осторожно оценивать данный факт для назначения специфического лечения (провести определение других маркеров инфекции или наблюдение в динамике наряду с оценкой показателей фетоплацентарной системы данными функционального исследования).

У отдельных лиц с высоким иммунным ответом после лечения хламидийной инфекции при клиническом выздоровлении IgM к хламидиям определяются до 9—10 месяцев (на фоне быстрого снижения антител других классов и антигенов возбудителя), что чаще свидетельствует о неспецифическом результате (наличие IgM-ревматоидного фактора). При лечении хронической инфекции повышение уровня специфических антител классов IgM и особенно IgG следует рассматривать как положительный фактор (отражает эффективность лечения за счет элиминации антигена и стимуляции иммунной системы). С другой стороны, низкий уровень IgG-антител в течение длительного времени характеризует персистирующую форму инфекции, которая трудно поддается лечению специфическими препаратами и требует иммуномодулирующей терапии.

У новорожденных гораздо чаще обнаруживаются IgG (материнские антитела), уровень которых, как правило, быстро снижается к возрасту 4—5 месяцев жизни, если ребенок не инфицирован. IgM-антитела выявляются редко. Сероконверсия (детекция антител различных классов или одного класса у ранее серонегативного ребенка) указывает на наличие инфекционного процесса. Использование дополнительных тестов дифференциации IgA и IgG позволяет одновременно отличить хламидийную инфекцию, вызванную *Chl. trachomatis* или *Chl. pneumonia*.

РИФ — основан на выявлении светящихся иммунных комплексов. Исследованию подвергают различные образцы в зависимости от подозреваемого очага инфекции: чаще — отделяемое (соскобы) из уретры, вагины, цервикального канала или конъюнктивы, при этом возможна дифференциация ретикулярных и элементарных телец. Поскольку тотального пораже-

ния практически не встречается, то в основном результат зависит от правильности забора материала (из патологического очага). При малом распространении инфекции, неточном взятии мазка-отпечатка можно получить ложноотрицательный результат (особенно при персистирующей форме). В последние годы на фоне интенсивного использования антибактериальной терапии все чаще определяются тельца со слабым специфическим свечением, что может привести к получению ложноотрицательного результата.

При замедленном выведении из клеток деструктурированных телец результат анализа может оставаться определенное время положительным (до 1,5 месяцев после отмены препаратов, пока не произойдет смена слизистой, в которой находятся разрушенные хламидийные клетки), поскольку по специфическому свечению трудно отдифференцировать целое ("живое") хламидийное тельце от поврежденного ("неживого"). Поэтому в данном случае не следует расценивать положительный результат как критерий недолеченности и назначения повторного курса.

ПЦР — позволяет обнаружить ДНК хламидий в исследуемом материале (урогенитальные, конъюнктивальные и др. образцы). Является высокочувствительным и специфичным методом, однако следует осторожно интерпретировать положительные результаты ПЦР при отсутствии клинических проявлений, а также после проведенного лечения и не спешить с назначением очередного курса лечения. При стертости клинической картины заболевания, невыраженности иммунного ответа метод имеет достаточно высокое диагностическое значение.

Сопоставление результатов ПЦР с серологическим методом (ИФА) позволяет выбрать правильную тактику в отношении конкретного пациента.

Таким образом, для эффективной диагностики хламидийной инфекции необходимо использование ряда лабораторных тестов, позволяющих определить форму и активность инфекционного процесса. Острая форма хламидийной инфекции подтверждается обнаружением антигенов или ДНК хламидий в клетках уретры или чаще цервикального канала и определении антител классов IgM и IgA.

Лечение. При выявлении инфицирования хламидиями проводится первый курс лечения после 12 недель беременности; повторные курсы назначают при появлении клинических и ультразвуковых признаков инфекции у плода и перед родоразрешением в случае манифестного течения заболевания (табл. 5).

Схема лечения хламидийной инфекции во время беременности

Препарат	Режим применения	Срок беременности	Побочные эффекты
Антибиотики:			
сумамед	0,5 г 1 раз в день, 5 дней	После 32 недель	
эритромицин	0,5 г 2 раза в день, 7 дней	После 14 недель беременности	Тошнота, рвота, аллергические реакции
ровамицин	0,3 г 3 раза в день, 10 дней	После 14 недель беременности	То же
джозамицин (вильпрафен)	2 г 3 раза в день, 10 дней	После 14 недель беременности	То же
амоксциллин	1 г 3 раза в день, 7 дней	После 14 недель беременности	То же
клиндамицин	0,3 г 2 раза в день, 7 дней	После 14 недель беременности	То же
Нистатин	500 000 ЕД 4 раза в день, 7–10 дней	То же	Нет
Свечи с вифероном	По 2 свечи в день per rectum	То же	Нет
Вобэнзим	По 5 драже 3 раза в день, 3 нед	То же	Нет
Озонотерапия	Внутривенное введение или местно	То же	Нет

Восстановление биоценоза влагалища следует проводить ацилактом, свечами с бифидобактерином.

Новорожденные, родившиеся от матерей с хламидийной инфекцией, обследуются (соскобы с конъюнктивы и кровь) в 1–3-и сутки после родов, в случае отрицательного результата при наличии клинической картины рекомендуется повторное обследование — на 5–7-е и 1–14-е сутки. С целью профилактики хламидийной инфекции новорожденным рекомендуется назначение виферона и бифидумбактерина. При наличии клинической картины заболевания у ребенка проводится специфическая антибактериальная терапия.

ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Герпетическая инфекция имеет широкое распространение (антитела к ВПГ регистрируются до 80% в странах с низким уровнем жизни), встречается повсеместно. В настоящее время отмечается рост герпетической инфекции, представляющей серьезную угрозу для репродуктивного здоровья населения. Она имеет большое значение в развитии акушерской патологии (нарушение эмбриогенеза, спонтанные аборт, преждевременные роды, врожденная патология новорожденных и др.). Возбудителем являются вирусы простого герпеса (ВПГ) 1- и 2-го типов. ВПГ-1 клинически проявляется в виде поражения кожи лица, слизистых оболочек полости рта, глаз, гениталий, может вызывать неонатальный герпес. ВПГ-2 вызывает генитальный герпес, генерализованный герпес новорожденных, менингоэнцефалит. Инфицирование одним типом вируса не препятствует инфицированию другими вирусами. ВПГ-2 в настоящее время относят к возбудителям заболеваний, передаваемым половым путем. ВПГ занимает второе место после вируса краснухи по тератогенности; он способствует формированию привычного невынашивания беременности.

Учитывая, что генитальный герпес относится к пожизненно персистирующим инфекциям, существует несколько видов клинических проявлений. По особенностям клинической картины выделяют типичное, атипичное и бессимптомное течение. Атипичная и бессимптомная формы являются наиболее опасными, так как происходит активное выделение вируса без ярких клинических проявлений. При рождении детей с герпетической инфекцией в 60–80% случаев у их матерей выявлялась атипичная или бессимптомная форма инфекции.

Первичное инфицирование или рецидивы во время беременности наиболее опасны для плода, поскольку приводят к самопроизвольным выкидышам, мертворождению, формированию пороков развития (у женщин с тенденцией к бессимптомному

течению генитального герпеса наблюдаются более частое заражение плода новорожденного). Иммунная перестройка организма женщины в период беременности обуславливает возникновение рецидивов заболевания, а также в ряде случаев создает предпосылки для генерализации процесса.

Заражение плода происходит трансплацентарно в случае вирусемии у матери или при прохождении через родовые пути (последнее встречается в 85% случаев). Риск развития неонатального герпеса крайне высок (75%), когда беременная впервые отмечает проявления генитального герпеса за 1 мес до родов. При возникновении рецидива генитального герпеса за неделю до родов риск неонатальной инфекции значительно снижен. Вирусемия во время беременности вызывает до 30% спонтанных аборт на ранних сроках, более 50% поздних выкидышей; при заражении на 20–34-й неделе беременности в 30% случаев наступают преждевременные роды.

Наличие генитальной герпетической инфекции у беременных приводит к выраженным изменениям в последе, особенно при ассоциации с другими вирусами или бактериальной флорой, что в свою очередь способствует развитию инфекционных заболеваний у новорожденных. Женщины с герпетической инфекцией относятся к группе высокого риска по развитию осложнений течения беременности и плацентарной недостаточности. Развитие хронической плацентарной недостаточности и степень ее тяжести зависят от времени, частоты и длительности рецидивов заболевания. Изменения в плаценте характеризуются наличием как деструктивных, так и компенсаторных процессов, степень сохранности которых определяет дальнейшее развитие и состояние плода. Обнаружение задержки развития или внутриутробной гипоксии плода в связи с недостаточностью фетоплацентарной системы в ряде случаев позволяет провести корригирующую терапию, а у некоторых женщин и досрочное родоразрешение, чтобы получить жизнеспособного новорожденного.

Новорожденный может приобрести герпетическую инфекцию внутриутробно, во время родов или постнатально. Преимущественно заражение происходит во время родов (в 75–80% случаев), вследствие чего развиваются тяжелые неонатальные и постнатальные заболевания новорожденных. Процент новорожденных детей, имеющих противогерпетические антитела, колеблется от 40 до 90% в зависимости от наличия антител у матери. В первые месяцы после рождения количество антител снижается (материнские антитела разрушаются), и во втором полугодии

жизни они определяются гораздо реже, но в дальнейшем, с возрастом, частота инфицирования увеличивается. Часто инфицирование происходит в первые три года жизни. Резкий подъем инфицированности регистрируется также в периоды половой и социальной активности. Источником инфекции являются больные и вирусоносители. Важным фактором, определяющим тяжесть и течение герпетической инфекции у плода и новорожденного, является иммунный статус как матери, так и плода, в том числе снижение или нарушение трансплацентарного перехода противогерпетических антител.

Воротами инфекции служат слизистые оболочки и кожа. После инфицирования ВПГ восходит по периферическим нервам до ганглиев, где и сохраняется пожизненно. При латентной форме ВПГ-1 персистирует в ганглиях тройничного нерва, ВПГ-2 — в ганглиях крестцового сплетения. При активации вирус распространяется по нерву к первоначальному очагу поражения.

Основными путями передачи вируса являются: воздушно-капельный; половой (является основным в передаче ВПГ-2, однако в последнее время увеличивается число пациентов, у которых при поражении гениталий выделяется ВПГ-1); трансплацентарный; контактный (чаще при поцелуе).

Не исключена возможность передачи вируса бытовым путем. Заражение происходит при поцелуе, а также через игрушки и предметы обихода, одежду, но реализуется гораздо реже. Встречаются случаи инфицирования при лечении зубов и выполнении медицинских процедур. Медицинский персонал может инфицироваться при осмотре и проведении оперативных вмешательств (установлено, что ВПГ сохраняет жизнеспособность на резиновых перчатках и инструментах в течение нескольких часов).

Генитальный герпес облегчает передачу ВИЧ (язвы и другие повреждения кожи и слизистых), последний в свою очередь облегчает передачу других заболеваний, передающихся половым путем ("эпидемиологический синергизм"). Рецидивы заболевания чаще встречаются после первичной инфекции ВПГ-2, чем ВПГ-1. Сроки рецидивов варьируют, но у половины пациентов рецидив развивается в течение последних 6 месяцев. Рецидивы могут быть спровоцированы физическими или эмоциональными факторами и связаны с менструальным циклом.

Заболевания, вызванные ВПГ, подразделяют на *первичную* и *вторичную (рецидивирующую)* инфекцию.

Первичный герпес возникает при первом контакте человека с вирусом. Инкубационный период длится от 2 до 14 дней. Заболевание наблюдается преимущественно в возрасте от 6 месяцев до 5 лет, реже — у взрослых. У 80—90% первично инфицированных детей заболевание протекает в латентной форме и только у 10—20% зараженных имеются клинические проявления. Первичное поражение сопровождается репликацией вируса в месте инвазии. Наиболее частой формой первичного герпеса является острое респираторное заболевание, этиология которого, как правило, не расшифровывается. Другая распространенная форма — афтозный стоматит. Для первичного герпеса, протекающего с клиническими проявлениями, характерен выраженный общинфекционный синдром, сопровождающийся лихорадкой и признаками интоксикации ввиду отсутствия специфических антител. Вследствие гематогенной диссеминации развивается генерализованная форма с поражением внутренних органов или головного мозга (нередко со смертельным исходом).

Рецидивирующая (вторичная) герпетическая инфекция регистрируется в любом возрасте у лиц, которые ранее перенесли бессимптомную или клинически выраженную форму герпеса. Рецидивы чаще возникают на фоне циркулирующих противовирусных антител и проявляются умеренно выраженной лихорадкой и симптомами интоксикации. Высыпания могут возникать на фоне острого респираторного заболевания, менингококковой, стафилококковой и др. инфекций. Причиной рецидива могут быть и эндокринные нарушения.

Реактивация вируса является процессом, при котором снимается регуляторная блокировка, и репликация вируса возвращается на обычный активный уровень. Реактивируется ВПГ относительно часто и переходит вновь в слизистую оболочку. Механизм реактивации вируса точно неизвестен, но предполагается включение деметилирования ДНК (А. Whitby и соавт., 1987). Иногда вирусная репликация прерывается на долгий период. Первичная и возвратная инфекции внутри нервной системы могут изредка вызывать быстро протекающие фатальные энцефалиты.

Рецидивирующий герпес — очень частое СПИД-индикаторное заболевание, т.к. из-за поражения иммунной системы происходит активация ВПГ с манифестацией латентной инфекции. Рецидивы герпеса возникают с различной частотой. Появление герпетических поражений 1 раз в несколько лет или не чаще 2-х раз в год можно расценивать как благоприятный прогностический признак, если высыпания фиксированы на одном и том же

месте и умеренно выражены. Рецидивы, возникающие чаще (1 раз в 3 месяца, ежемесячно или даже каждые 2 недели), свидетельствуют о недостаточности иммунной системы.

Клинические проявления герпетической инфекции чрезвычайно многообразны как по локализации, так и по тяжести поражений. При типичных клинических проявлениях диагноз герпетической инфекции трудностей не вызывает. Большие сложности возникают при атипичных формах. В данном случае предположить герпетическую природу поражений позволяет анамнез (зуд, жжение), указание на рецидивирующий характер заболевания, резистентность к антибиотикам. Кроме того, отмечается склонность к простудным заболеваниям, общая слабость, недомогание, субфебрильная температура. Для рецидивирующего герпеса, независимо от места локализации процесса, характерно волнообразное течение. Постановка диагноза нередко осложняется наличием других возбудителей (ЦМВ, хламидий, уреа- и микоплазм, стафилококков, стрептококков, гонококков и др.).

Внутриутробная инфекция у большинства тяжело болеющих детей может выявляться при рождении и характеризуется *триадой признаков*: пузырьки или рубцы на коже, заболевание глаз и микроцефалия или гидроцефалия. У небольшого процента детей сразу после рождения обнаруживаются повреждения кожи или глаз (чаще они рождаются от матерей, у которых был длительный безводный период в родах). Однако нередко клинические проявления, особенно неврологическая симптоматика, появляется и начинает нарастать с 3–6-месячного возраста (особенно при микст-инфицировании с ЦМВ, хламидиями, микоплазмами).

Выделяют следующие клинические формы герпетической инфекции.

1. *Локализованные формы*, которые дифференцируют прежде всего по локализации очагов поражения (кожа, слизистые оболочки, глаза и т.д.).

Поражение кожи — наиболее распространенная форма герпетической инфекции. Пузырьковые высыпания имеют фиксированный характер и при первичной инфекции располагаются в месте внедрения вируса, а при вторичной — в зоне иннервации. ВПГ может персистировать у женщин в канале шейки матки (чаще), во влагалище и уретре. Локальная репликация ВПГ в эпителиальных клетках продолжается 1–3 недели.

Клинически выраженный генитальный герпес особенно тяжело протекает при первичном инфицировании, нередко сопро-

вождаясь лихорадкой и признаками интоксикации. Сыпь, как правило, обильная и сопровождается региональным лимфаденитом. Наличие у беременных воспалительных проявлений генитального тракта одновременно с герпетическими высыпаниями является одним из основных факторов риска инфицирования плода, поскольку в данном случае снижается трансплацентарная передача плоду материнских противогерпетических антител.

У женщин с иммунодефицитом, в т.ч. и у больных ВИЧ-инфекцией, рецидивы герпеса могут сопровождаться тяжелыми местными проявлениями эрозивно-язвенного характера, распространением процесса на ближайшие участки кожи, региональным паховым лимфаденитом. Иногда язвы могут сопровождаться некротическими изменениями, а на месте их разрешения остаются рубцы. Репликация ВПГ в сенсорных ганглиях может вызывать невриты, являющиеся причиной сильных болей. Может иметь место болезненное мочеиспускание или его задержка в результате инфекции уретры и слизистой оболочки мочевого пузыря.

У некоторых больных наблюдаются abortивные рецидивы, проявляющиеся незначительной гиперемией кожи или слизистых оболочек, на фоне которой возникают мелкие, быстро вскрывающиеся пузырьки. Везикул может не быть, а все клинические проявления ограничиваются только появлением чувства жжения и зуда, а также незначительным отеком и покраснением кожи или слизистых оболочек половых органов. ВПГ может быть причиной восходящей инфекции в спинной мозг, где его дальнейшая репликация может вызвать миелит или асептический менингит.

2. Распространенная форма. При этой форме заболевания высыпания из места первичного очага распространяются на другие участки кожи и слизистых оболочек, напоминают ветряную оспу. Язвенно-эрозивная форма расценивается как СПИД-индикаторное заболевание. Иногда такой герпес — площадка для присоединения стафилококковой или стрептококковой микрофлоры. Вовлекаются в процесс слизистые полости рта. Герпетические поражения кожи и слизистых оболочек имеют фиксированный характер, при очередном поражении появляются на прежнем месте. Иногда элементы мигрируют, реже приобретают диссеминированный характер. Миграция и диссеминация простого герпеса расценивается как признак нарастающего иммунодефицита.

3. Генерализованные формы (чаще регистрируются у новорожденных), подразделяются на висцеральные и диссеминиро-

ванные. Висцеральные: а) серозный менингит; б) энцефалит; в) хронический диффузный энцефалит; г) герпетические гепатиты; д) пневмонии (интерстициальные). Диссеминированные формы сопровождаются лихорадкой, поражением внутренних органов и имеют наиболее неблагоприятный прогноз. Признаки диссеминированной инфекции появляются обычно на 4—5-й день. Поражаются в основном печень, мозг и надпочечники. У 60—75% новорожденных с этой формой инфекции имеется энцефалит. У 20% кожных пузырьков вообще не бывает. Диагностика затруднена, поскольку напоминает проявления неонатального сепсиса. Сыпь может быть петехиальной, едва заметной, нарастает анемия, дыхательная и печеночная недостаточность. Висцеральные и диссеминированные формы — маркеры иммунодефицита.

Формирование противогерпетического иммунитета происходит как при манифестном, так и при бессимптомном течении. Иммунитет типоспецифичен. При первом контакте антигена и ДНК герпесвируса с клетками иммунной системы в течение 14—28 дней формируется первичный иммунный ответ, который у иммунокомпетентных лиц проявляется: образованием неспецифических альфа-, бета- и гамма-интерферонов; выработкой специфических антител различных классов и разной направленности (иммуноглобулины классов IgM, IgG2 и IgG1); повышением активности естественных клеток-"киллеров" (NK) и формированием мощного пула высокоспециализированных Т-киллеров. Антитела классов IgM, IgG 2 и IgG1 наряду с Т-киллерами играют наиболее важную роль в формировании иммунитета против герпесвирусов.

Рецидивирующий герпес регистрируется у людей с изолированным или сочетанным иммунодефицитом в разных звеньях иммунного ответа (количественной и/или функциональной недостаточностью) и прежде всего связан с дефицитом тех компонентов, которые являются "главной силой" противогерпетической защиты: специфических IgG-антител, гамма-интерферона, типоспецифических Т-киллеров. В этом случае на фоне незавершенного или недостаточно специфического иммунного ответа вирусы получают возможность выживания, мутации и латенции.

До настоящего времени остается непонятной несостоятельность иммунного надзора при рецидивах герпетической инфекции и неонатальном герпесе. При исследовании зависимости тяжести заболевания от уровня антител получены результаты, указывающие на то, что у детей с признаками инфекции титры

были низкими, а у детей, имевших контакт с ВПГ при рождении и не имевших признаков заболевания, отмечались высокие титры вируснейтрализующих антител. У новорожденных с диссеминированной инфекцией в первую неделю часто отсутствуют специфические антитела. Поздние проявления заболевания и более высокие уровни антител при энцефалитах у детей позволили S.Kohl (1990) предположить, что часть случаев вирусных энцефалитов у новорожденных обусловлена реактивацией вируса, а не первичной инфекцией.

Проблема герпетической инфекции состоит в том, что иммунная система реагирует только на свободные вирусные частицы или антигенные детерминанты (внеклеточное расположение), но не на латентные вирусы, "укрывшиеся" в нервных клетках ганглиев периферической нервной системы и фагоцитах, иммунная система не реагирует. Иммунные дефекты выявляются только под антигенной нагрузкой.

Методы лабораторной диагностики герпетической инфекции

Предпочтительны прямые методы диагностики. Серологический метод дает ориентировочный ответ и в большинстве случаев требует использования дополнительных методов.

Цитологический метод. Материалом для исследования служит содержимое везикул, соскоб со дна эрозии, слизистой уретры, стенок влагалища, цервикального канала, конъюнктивы глаз. Метод заключается в обнаружении в исследуемом материале многоядерных гигантских клеток с внутриядерными включениями. Широкого применения метод не получил. В настоящее время наиболее часто используются РИФ и ПЦР.

РИФ позволяет обнаружить антигены вируса с помощью моноклональных антител в различном материале (соскобы со дна эрозии, слизистой уретры, влагалища, цервикального канала, конъюнктивы глаз, а также клетки крови). При оценке результатов обращают внимание на характер и количество антигенсодержащих клеток, локализацию специфического свечения и его интенсивность. По количеству светящихся клеток делают заключение об интенсивности выделения вируса. Для ВПГ-2 характерна локализация в ядре или в ядре и цитоплазме одновременно. Быстрота получения результата исследования (в течение 1—2 часов) и его доступность делают метод основным в клинической лабораторной диагностике, что особенно важно при обследовании новорожденных детей с тяжелой формой заболевания.

Вирусологический метод позволяет наиболее достоверно поставить диагноз герпетической инфекции и предполагает использование культуры клеток фибробластов. Однако метод длителен по времени и мало доступен для практического здравоохранения.

ИФА используется для определения антител классов IgM и IgG к вирусу герпеса (табл. 6 приложения). Появление антител у ранее серонегативного лица (взрослого или ребенка) свидетельствует об инфицировании. Позволяет подтвердить первичную инфекцию детекция низкоавидных IgG-антител (индекс авидности до 30%). Наряду с этим в случае заражения ребенка при прохождении через родовые пути или после родов могут определяться антитела класса IgM, что однозначно указывает на инфицирование ребенка. Выявление антител класса IgM чаще свидетельствует об активности процесса. Однако у новорожденных, и особенно у недоношенных детей, этот тест нередко дает ложноотрицательный результат, поэтому отрицательный результат серологического исследования не может являться основанием для снятия диагноза при подозрении на неонатальный герпес. Нарастание антител класса IgG не всегда свидетельствует в пользу заболевания, поскольку может отражать развитие нормального иммунного ответа, обеспечивающего противовирусную защиту. Напротив, при рецидивирующем течении чаще всего антитела определяются в низком титре. Снижение титра антител возможно у иммунокомпрометированных больных при активной репликации вируса (антитела расходуются на связывание антигена).

При первичной инфекции наблюдается нарастание титра IgM или их постоянство на фоне отсутствия или наличия IgG. С 4-й недели после инфицирования регистрируется подъем титра антител преимущественно за счет синтеза IgG.

В случае *реактивации или реинфекции* возникает повторный контакт с антигеном (формируется вторичный иммунный ответ), в результате чего возбуждается многокомпонентная "иммунная память"; при этом в более короткий срок (от 7 до 14 дней) образуются антитела IgG и Т-киллеры. В случае попадания в организм того же типа вируса, но с измененной антигенной структурой (новый штамм ВПГ), уже имеющийся противогерпетический иммунитет активизируется и блокирует вирусные частицы неспецифическими факторами (прежде всего интерферонами, мембраноатакующими комплексами), однако наработка антител, Т-киллеров и других специфических факторов защиты начинается заново.

При рецидивирующем генитальном герпесе появление IgM не всегда служит надежным маркером рецидива. В основном для больных с частыми рецидивами генитального герпеса характерны более высокие титры антител, чем для больных с редкими рецидивами.

ПЦР — становится все более распространенным в последнее время при диагностике как инфекции, вызванной ВПГ-2, так и ВПГ-1. Исследуемым материалом служат кровь и соскобы из глаз и половых органов. Обладая уникальной чувствительностью и специфичностью, метод оказывает значительную помощь, особенно в диагностике неонатального герпеса. При подозрении на неонатальный герпес исследуется кровь ребенка, а при признаках поражения ЦНС дополнительному исследованию подвергается ликвор.

Поскольку ВПГ является персистирующим вирусом, то возможно обнаружение ДНК (ПЦР) или антигенов вируса (РИФ) в клетках крови без выраженной клинической картины, однако эти беременные требуют повышенного внимания со стороны перинатолога, поскольку длительная антигенемия неблагоприятно влияет на течение беременности, повышает риск развития фетоплацентарной недостаточности и внутриутробного поражения плода.

Оценивая клиническую эффективность лабораторных методов, следует признать низкую диагностическую значимость серологических тестов и высокую — прямых: РИФ и ПЦР. С учетом фактора времени, особенно при подозрении на неонатальный герпес, они должны быть методами выбора.

В настоящее время признано, что назначение противовирусных препаратов при персистирующих формах инфекции эффекта не дает. При заболеваниях, вызываемых вирусами группы герпеса, оправдано назначение иммуномодуляторов, так как активизируется сниженная функция иммунной системы и повышается продукция интерферона (табл. 7).

Наиболее высок риск врожденного герпеса при впервые проявившихся симптомах инфекции незадолго до родов. Рекомендуют местное лечение: оксацилиновую, реафероновую мазь, ацикловир-крем и за 10—14 дней до родов — нормальный иммуноглобулин человека 1,25 г через день 3 раза, лазеротерапию.

Кесарево сечение при целых водах проводится только при свежих высыпаниях на слизистой родового канала. При наличии даже высокого титра IgG-антител роды ведут через естественные родовые пути. При самопроизвольных родах в случае позднего распознавания герпетических высыпаний рекомендуется у ново-

Схема лечения герпетической инфекции во время беременности

Препарат	Режим применения	Срок беременности	Побочные эффекты
Нормальный человеческий иммуноглобулин	По 3 мл внутримышечно № 5 каждые 3 дня или по 25 мл внутривенно капельно на 200 мл физиологического раствора 3 раза в неделю (3 курса за беременность)	После 12 недель	Аллергические реакции
Свечи с вифероном	По 2 свечи в день per rectum	То же	Нет
Комплекс метаболической терапии*			
1-й курс (7 дней)		2-й курс (7 дней)	
Кокарбоксилаза (100 мг)	0,3 г 3 раза в день, 10 дней	Рибоксин	по 0,2 г 3 раза в день
Рибофлавин	По 1 таблетке 3 раза в день	Пиридоксаль-фосфат	по 0,02 г 3 раза в день
Липоевая кислота	по 0,0025 г 3 раза в день	Фолиевая кислота	по 1 таблетке 3 раза в день
Кальция пантотенат	по 0,2 г 3 раза в день	Калия оротат	по 1 таблетке 3 раза в день
Витамин Е	По 1 капсуле в день	Троксевазин	По 1 капсуле 2 раза в день
Троксевазин	По 1 капсуле в день	с 36 нед. — ацикловир 200 мг 5 раз в день — 5 дней	

рожденного взять мазки из глаз, рта и с кожи (при наличии участков поражения). Показано применение противовирусных препаратов у новорожденных, матери которых перенесли первичный генитальный герпес незадолго до родов и которым невозможно было произвести кесарево сечение или операция была произведена через 4—6 часов после разрыва плодного пузыря. Во всех остальных случаях рекомендуется взять мазки с конъюнктивы и из носоглотки через 24—36 часов после рождения.

Вирус герпеса не содержится в грудном молоке, поэтому запрещать кормление нецелесообразно.

УРЕАПЛАЗМЕННАЯ ИНФЕКЦИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Широкое распространение урогенитальных микоплазм (*Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*) и их частое выявление у практически здоровых женщин затрудняют решение вопроса о роли этих микроорганизмов в этиологии и патогенезе заболеваний урогенитального тракта. Микоплазмы и уреаплазмы относят к факультативным патогенам урогенитального тракта, способным в определенных условиях (стресс, беременность, иммунодефицит) вызывать инфекционно-воспалительные процессы мочеполовых органов, чаще в ассоциации с другими патогенными и условно-патогенными микроорганизмами. Частота выделения *Ureaplasma urealyticum* у беременных составляет 50–75%, *Mycoplasma hominis* — 20–25%. Во время беременности высеваемость уреамикоплазм увеличивается в 1,5–2 раза, что объясняется изменением иммунного и гормонального статуса женщин.

Факторами, обуславливающими патогенность микоплазм, являются их большая подвижность и способность прикрепляться к различным клеткам (эпителию, лейкоцитам, сперматозоидам), оказывая токсическое и деструктивное воздействие. Структурное сходство мембран клеток человека и мембран микоплазм, их тесное соседство способствуют обмену антигенами, что ведет к "маскировке" антигенов микоплазм, слабому распознаванию их как чужеродных агентов. В связи с этим существует возможность аутоиммунизации организма; при этом все реакции антиген-антитело происходят в непосредственной близости к поверхности клеток эпителия, что ведет к их повреждению.

Наибольшую опасность уреаплазменная и микоплазменная инфекция представляют для беременных. Во всех случаях у инфицированных женщин беременность протекает с осложнениями, к которым относятся преждевременное прерывание беременности в разные сроки (этиологическая роль микоплазм при этом составляет 70–80%), многоводие, аномальное прикрепле-

ние плаценты, преждевременное излитие околоплодных вод, хориоамнионит, послеродовый эндометрит; возможно возникновение латентных форм вагинита, уретрита, пиелонефрита, очагового эндометрита.

Частота внутриутробного инфицирования при уреамикоплазмозе составляет 45%, при микоплазмозе — 3—20%. Чаще реализуется восходящий путь инфицирования, чему способствует большая подвижность микоплазм. Плод инфицируется в результате заглатывания и аспирации инфицированных околоплодных вод. Повышенная восприимчивость плода к данной инфекции обусловлена иммуносупрессией и отсутствием нормальной микрофлоры в момент заражения.

Клинические проявления уреамикоплазменной инфекции у новорожденного — генерализованная форма, проявляющаяся поражением глаз, печени, почек, кожных покровов, лимфатических узлов. При поражении ЦНС возникают энцефалопатии и отставание психомоторного развития. Возможно развитие внутриутробной пневмонии, геморрагического синдрома, гепатоспленомегалии и остеомиелита. Микоплазмы способны оказывать тератогенное влияние на плод, вызывая необратимые изменения в хромосомном аппарате клеток.

Используются следующие методы лабораторной диагностики: микробиологический (посев на питательные среды), иммунофлюоресценция (прямая и непрямая РИФ), ПЦР, серологический метод. Последний метод малоинформативен, поскольку к микоплазмам не развивается стойкого иммунитета и существует большое количество серотипов возбудителей.

Новорожденных, рожденных женщинами с урогенитальным микоплазмозом, рекомендуется обследовать в течение первых часов после рождения, поскольку происходит быстрая элиминация микоплазм в постнатальном периоде.

При морфологическом исследовании плаценты наблюдается своеобразная трансформация ее клеток: они увеличиваются в размерах, в цитоплазме имеются мелкие участки просветления с наличием в них микоплазм. В базальной пластинке видны оптически пустые децидуальные клетки, иногда участки некроза и очаговая лимфоцитарно-нейтрофильная инфильтрация. Эндотелий сосудов набухает и слущивается, что сочетается с облитерацией просвета сосудов. В синцитиотрофобласте ядра располагаются в несколько рядов. Цитоплазма клеток цитотрофобласта имеет "пенистый" вид. В амнионе наблюдается очаговая пролиферация амниоцитов с вакуолизацией их цитоплазмы. В экс-

траплацентарных оболочках и интервиллезном пространстве обнаруживаются очаговые скопления лимфоцитов, плазмоцитов и нейтрофилов.

Антибактериальная терапия при уреамикоплазменной инфекции назначается после 12 нед беременности; контрольное обследование осуществляется через 4 нед после завершения курса лечения (табл. 8). Кормление грудью допустимо.

Таблица 8

Схема лечения уреаплазменной и микоплазменной инфекции во время беременности

Препарат	Режим применения	Срок беременности	Побочные эффекты
Антибиотики:			
Эритромицин (при уреаплазмозе)	По 0,5 г 2 раза в день, 7 дней		
Клиндамицин (при микоплазмозе)	По 0,3 г 2 раза в день, 7 дней	После 12 нед. беременности	Тошнота, рвота. Аллергические реакции
Далацин С-крем	Интравагинально, 7 дней	То же	нет
Нистатин	500 000 ЕД 4 раза в день, 7–10 дней	То же	нет
Эубиотики: ацилакт, жлемик флорадофилус	По 1 свече 2 в день per vaginam, 10 дней По 1 капсуле 2 раза в день, 14 дней	То же	нет
Вобэнзим	По 5 драже 3 раза в день, 3 нед	То же	нет

Примечание: *Mycoplasma hominis* устойчива к антибиотикам группы макролидов.

АКУШЕРСКИЕ СИНДРОМЫ ПРИ ВНУТРИУТРОБНОМ ИНФИЦИРОВАНИИ

Внутриутробная инфекция (ВУИ) является одной из ведущих причин перинатальной заболеваемости и смертности. Частота ВУИ варьирует в больших пределах и зависит от многих факторов: вида возбудителя, состояния плода и новорожденного, срока гестации и др.

Различают внутриутробную инфекцию и инфицирование. При внутриутробных инфекциях и инфицировании плода заражение происходит в антенатальном периоде или в родах (Федорова М.В. и др., 1997). ВУИ — это заболевание, при котором источником заражения плода является организм инфицированной матери и которое имеет разнообразные проявления в виде пiodермии конъюнктивита, ринита, гепатита, гастроэнтерита, пневмонии, отита, менингоэнцефалита, вплоть до сепсиса. Инфицирование не имеет клинических проявлений у плода и выражается лишь в проникновении в организм плода возбудителя. Заболевание у плода при этом возникает в результате мобилизации иммунитета и защитных механизмов в системе мать-плод.

Риск развития плода допускают, как правило, при выражении серологических реакций (ИФА и др.) у беременной женщины, т.е. в тех случаях, когда серонегативность (отсутствие антител к возбудителю инфекции) сменяется серопозитивностью, что указывает на недавнее инфицирование. Маркером острого процесса при многих заболеваниях рассматривают специфические IgM (чаще обнаруживаются от 2-х недель до 4-х месяцев с момента инфицирования). Однако установлено, что при некоторых инфекциях они могут обнаруживаться длительное время: при токсоплазмозе могут определяться до 10 мес с момента заражения; при ЦМВИ и герпетической инфекции обнаруживаются при реинфекции, суперинфекции и реактивации.

Влияние ВУИ на течение беременности и состояние плода реализуется двумя механизмами:

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

2) косвенное влияние в виде лихорадки, нарушения общего гемостаза вследствие тяжелого течения инфекции, нарушения функции фетоплацентарного барьера, иммунного и гормонального дисбаланса.

Следует помнить о двух моментах: 1) при инфекционном заболевании матери плод может не поражаться; 2) инфекционное поражение плода не происходит, если плацента не инфицирована.

Существует 3 основных пути инфицирования плода:

1) восходящий, или трансцервикальный. Вирус проникает из слизистой оболочки влагалища или цервикального канала через плодные оболочки в околоплодные воды ввиду снижения защитных свойств цервикальной слизи или в связи с медицинскими манипуляциями;

2) гематогенный, или трансплацентарный. Находящийся в материнской крови вирус проникает через плаценту к плоду по пупочной вене;

3) трансвариальный. Вирус проникает из брюшной полости по маточным трубам.

Нисходящий путь возникновения ВУИ возможен у женщин с очагами хронического воспаления в яичниках и маточных трубах, обусловленными, в частности, гонорейной, микоплазменной или хламидийной инфекцией. В подобных наблюдениях обычно имеют место соответствующие патологические процессы в области наружных половых органов и шейки матки, которые представляют первоочередную опасность для беременности.

Контактное инфицирование плода нередко развивается в ходе родов, когда ребенок непосредственно соприкасается с инфицированными тканями родового канала. Подобным образом у новорожденных могут возникать гонорейные и хламидийные конъюнктивиты, хламидийные и микоплазменные вульвовагиниты, герпетические дерматиты, а также аспирационные бактериальные пневмонии.

Стадии развития ВУИ. Существование единой биологической системы мать-плацента-плод служит основанием для выде-

ления в патогенезе ВУИ "материнской", "последовой" и "плодной" стадий развития.

"Материнская стадия" отражает начальный этап инфекционной агрессии, формально ограниченной пределами наружных отделов уrogenитальной системы беременной женщины, включая шейку матки. Развивающиеся при этом воспалительные процессы в виде вульвагинита или цервицита могут служить источником последующего восходящего инфицирования плодных оболочек или обуславливают контактное заражение плода в ходе родов. Кроме того, в случае бактериальных вульвовагинитов возникает угроза прерывания беременности в связи со стимулирующим влиянием бактериальной фосфолипазы А₂ на синтез арахидоновой кислоты в плодных оболочках с последующим разворачиванием механизма простагландиновой стимуляции сократительной деятельности матки.

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

"Последовая стадия" ВУИ служит закономерным продолжением прогрессирующего воспалительного процесса в мочеполовой системе беременной женщины или возникает при общих инфекционных заболеваниях, сопровождающихся вирусемией или бактериемией. На этом этапе развития ВУИ появляется дополнительная опасность для плода в связи с реальной угрозой развития плацентарной недостаточности и обусловленной этим внутриутробной гипоксией. Известно, что послед обладает высокой антибактериальной устойчивостью в связи с накоплением в амниотической жидкости и плодных оболочках лизоцима, трансферрина, IgG, а также обширным запасом компенсаторно-приспособительных реакций, позволяющих оберегать плод от непосредственного заражения и вторичной метаболической недостаточности, обусловленной воспалительной редукцией маточно-плацентарного кровотока.

"Плодная стадия" ВУИ означает распространение инфекционного агента на органы плода, что свидетельствует о несостоятельности не только маточно-плацентарного, но и плацентарно-

плодного антимикробного барьера. Формальной границей последнего служит слой хориального эпителия, входящий в состав плодных оболочек и образующий внешний покров ворсин хориона. В связи с этим обнаружение воспалительной патологии в пределах тканей, отграниченных хориальным эпителием, может свидетельствовать о вовлечении в инфекционный процесс не только матери и последа, но и самого плода.

Принято считать, что "плодная стадия" ВУИ при любом пути распространения начинается в последе и обычно документируется выраженными в той или иной мере морфологическими признаками воспаления в амниотической оболочке, стромах ворсин хориона или пуповине. В то же время при некоторых инфекциях, в основном вирусной этиологии, микроскопические изменения в тканях последа могут полностью отсутствовать или определяются в минимальном объеме.

При генерализованном инфицировании плода нередко возникают комплексные патологические изменения в виде синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), отечно-геморрагического синдрома, кровоизлияний в желудочки мозга, пневмопатий, печеночно-почечной и надпочечниковой недостаточности, которые могут быть непосредственной причиной внутриутробной или ранней постнатальной гибели плода.

Вполне закономерным является разграничение ВУИ в соответствии с этапами развития беременности, которые в нормальных условиях включают в себя эмбриональный, фетальный и антенатальный триместры. Каждый из них характеризуется существенными различиями в состоянии матки, последа и плода, что находит соответствующее отражение в патогенезе ВУИ.

В частности, в эмбриональном триместре беременности (до 8 недель) возникновение любого инфекционного процесса в организме матери является серьезной угрозой для еще незрелой плаценты и развивающегося эмбриона. В связи с незавершенным формированием маточно-плацентарного барьера эта угроза может легко реализоваться путем восходящего или гематогенного инфицирования плодного пузыря, что ведет к тяжелым воспалительным осложнениям и раннему выкидышу или лежит в основе дальнейшей патологии беременности, обусловленной различными эмбриопатиями и пороками развития последа.

При этом в первом случае в качестве этиологического фактора обычно выступает различная бактериальная инфекция, во втором — вирусные агенты.

Во II (фетальном) триместре беременности основные проявления ВУИ включают в себя:

- со стороны матери — признаки хронического цервицита и прогрессирующего эндоцервикоза;
- со стороны последа — признаки воспалительной патологии в плодных оболочках и тканях плаценты;
- со стороны плода — признаки аспирационной бронхопневмонии или генерализованного инфекционного процесса, а также различные виды фетопатии.

Отмеченная патология может завершиться поздним самопроизвольным выкидышем или же служит причиной дальнейшей плацентарной недостаточности.

В III триместре беременности сохраняется высокая опасность трансплацентарного распространения многих бактериальных и особенно вирусных агентов, что может быть обусловлено инволюционными изменениями и повышением проницаемости фетоплацентарного барьера. Отмеченная опасность многократно возрастает, когда инфекционная патология матери и последа формируется в более ранние сроки беременности — во II и особенно I триместре.

Одним из критических периодов беременности являются роды, в ходе которых возможно контактное инфицирование плода даже той условно-патогенной микрофлорой, которая нередко содержится во влагалище роженицы без каких-либо клинических проявлений вульвовагинита. В таких случаях у новорожденных иногда разворачивается картина воспалительной патологии со стороны легких, желудочно-кишечного тракта, кожных покровов, слизистой оболочки глаз и среднего уха при отсутствии соответствующих изменений в плодных оболочках и последе.

Генерализованные формы ВУИ чаще развиваются в раннем фетальном периоде (I триместр беременности), так как плод еще не способен локализовать воспалительный процесс. В поздний фетальный период (III триместр) воспалительные изменения пролиферативного характера вызывают сужение или обтурацию каналов и отверстий, что ведет к аномальному развитию уже сформировавшегося органа — псевдоуродствам (гидроцефалия, гидронефроз).

При инфицировании плода незадолго до рождения проявления ВУИ зависят от стадии болезни. Если на момент родов заболевание находится в начальной фазе, то инфекция манифестирует в первые 3 сут. раннего неонатального периода; если ро-

ды приходится на конечную стадию болезни, чаще наблюдается синдром дезадаптации в раннем неонатальном периоде; в дальнейшем возможны хронизация процесса, персистирующая латентная инфекция. При этом в первом случае в качестве этиологического фактора обычно выступает различная бактериальная инфекция, во втором — вирусные агенты.

Основными акушерскими синдромами при ВУИ являются:

- синдром инфицирования околоплодных вод (маловодие или многоводие);
- синдром плацентарной недостаточности;
- хориоамнионит;
- привычное невынашивание (в 25%);
- преждевременный разрыв околоплодных оболочек;
- преждевременные роды;
- инфекционно-токсический синдром;
- дородовое излитие околоплодных вод (ДИОВ);
- синдром задержки развития плода (СЗРП);
- рецидивирующее невынашивание беременности.

Плацентарная недостаточность (ПН) — синдром, обусловленный морфофункциональными изменениями и представляющий собой результат сложной реакции плода и плаценты на различные патологические состояния материнского организма. В его основе лежат нарушения компенсаторно-приспособительных механизмов фетоплацентарного комплекса (ФПК) на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях. При этом наблюдаются нарушения транспортной, трофической, эндокринной, метаболической, антиоксидантной функций плаценты, лежащие в основе патологии плода и новорожденного.

ПН сопровождает практически все осложнения беременности. Его частота у пациенток с вирусной и бактериальной инфекцией составляет в среднем 50—60% (Орджоникидзе Г.Н., 1999). Хроническая плацентарная недостаточность (ХПН) имеет мультифакторную природу. Особое место в ее этиологии занимают острые и хронические инфекции, число которых сегодня превышает 2500. Теоретически в период беременности женщина может заболеть любой инфекцией, и каждая из них может оказать неблагоприятное воздействие на плод. Часто встречаются острые респираторные заболевания, обострения хронических очагов инфекции в глотке, миндалинах, трахее и легких, в половых органах, инфекции мочевых путей. Спектр возбудителей перинатальных инфекций обширен. К безусловным возбудителям относят вирусы краснухи, цитомегалии, простого герпеса, Кок-

саки, гепатита В, аденовируса, ВИЧ и бактерии — листерии, трипонемы, микобактерии туберкулеза (редко), хламидии. ХПН может развиваться и на фоне инфекций, вызванных некоторыми видами условно-патогенной микрофлоры (стрепто- и стафилококки, кишечная палочка, клебсиелла, микоплазмы и др.) и простейшими (токсоплазма, плазмодии — возбудители малярии), а также грибами рода *Candida*.

Акушерской аксиомой стало отсутствие параллелизма между тяжестью инфекционного процесса у матери и плода. Легкая, мало- или даже бессимптомная инфекция у беременной может привести к выраженной ПН вплоть до гибели плода или тяжелой инвалидизации ребенка. Этот феномен в значительной степени обусловлен тропизмом возбудителей (особенно вирусных) к определенным эмбриональным тканям, а также тем, что клетки плода с их высочайшим уровнем метаболизма и энергетики являются идеальной средой для размножения микроорганизмов. Этим можно объяснить большое сходство эмбрио- и фетопатий, вызванных различными инфекционными агентами.

Несмотря на полиэтиологичность, в развитии ПН имеются определенные закономерности. На раннем этапе под влиянием одного или нескольких патологических факторов происходят активация функций плаценты, повышение компенсаторно-приспособительных процессов. При длительном или повторном воздействии повреждающих факторов (например, при хронической, часто рецидивирующей инфекции) чрезмерная активация деятельности плаценты и напряжение всех компенсаторных механизмов сменяются угнетением, дезорганизацией основных функций с развитием необратимых деструктивных процессов в плацентарной ткани.

В результате ультразвуковой плацентографии у беременных группы высокого риска выявляются следующие эхографические признаки ВУИ: варикозное расширение сосудов плаценты, гиперэхогенные включения в структуре плаценты, отек плаценты и контрастирование базальной пластинки. В то же время у беременных с установленным инфицированием амниотической жидкости (по данным посева околоплодных вод, полученных путем амниоцентеза) эхографические и клинические признаки ВУИ встречаются гораздо чаще: угроза прерывания — 90%, многоводие — 82%, задержка внутриутробного развития плода — 27%, варикозное расширение сосудов плаценты — 100%, гиперэхогенные включения в структуре плаценты — 68%, отек плаценты — 63%, контрастирование базальной пластинки — 23%.

Диагностическую ценность в установлении инфекционного процесса плода имеют следующие показатели: снижение тонуса плода, выраженный пневмотоз кишечника, ареактивный нестрессовый тест, запоздалое созревание плаценты, уменьшение объема и характера околоплодных вод. При этом выявление двух-трех признаков свидетельствует о высокой степени вероятности развития ВУИ у плода.

По результатам доплерографии, у беременных с активацией латентной герпетической инфекции в 17,5% случаев определяются тяжелые нарушения фетоплацентарного кровообращения. При изучении кривых скоростей кровотока (КСК) у беременных женщин накануне инфицированного выкидыша выявлено достоверное снижение скорости кровотока в маточных и радиальных сосудах на стороне мышечного гипертонуса.

При установлении ХПН проводится комплексная терапия антибиотиками группы А (пенициллины, цефалоспорины). Противовирусные препараты (зовиракс, валтрекс и др.) назначают в III триместре гестации и строго по показаниям (при остром процессе или обострении хронического). Используют препараты, вызывающие расширение сосудов маточно-плацентарно-плодового комплекса, релаксацию маточной мускулатуры и влияющие на маточно-плацентарный кровоток, улучшающие реологические свойства крови, нормализующие функцию плаценты.

Особо следует отметить применение человеческого иммуноглобулина и человеческого рекомбинантного альфа-2 β -интерферона (виферона). Иммуноглобулин назначают беременной по 250 мг/кг через день внутривенно капельно; всего на курс лечения 3 введения. Желательно провести 3 курса иммуноглобулинотерапии в I, II триместрах беременности за 10–14 дней до предполагаемого срока родов. С 28-й по 34-ю неделю беременности применяют виферон, содержащий 150 000 МЕ альфа-2 β -интерферона, по 2 ректальные свечи в сутки через день; курс лечения 5 дней (на курс 10 свечей). С 35-й по 40-ю неделю беременности применяют виферон, содержащий 500 000 МЕ альфа-2 β -интерферона по 2 свечи в сутки ежедневно; курс лечения 5 дней. Всего проводят 7 курсов в течение 12 нед. Перерыв между курсами 7 дней.

Помимо лекарственных средств, для лечения ХПН предложены и немедикаментозные (иглорефлексотерапия, лазеропунктура, применение лазеромагнита, "бегущего" импульсного магнитного поля; лазерное облучение крови, плазмаферез и др.).

При определении срока и метода родоразрешения беременных с ХПН следует оценить срок беременности, степень декомпенсации плаценты, выраженность гипоксии плода и синдрома ЗВУР. Для этого необходимы как минимум эхография, доплерометрия кровотока в маточной и пуповинной артериях, кардиотокография плода. Своеобразным прогностическим тестом становится комплексная терапия. Положительные изменения на гемостазиограмме, при кардиотокографии и доплерометрии позволяют пролонгировать беременность и отдать предпочтение родоразрешению через естественные родовые пути. Отсутствие выраженного эффекта лечения, стабильность или нарастание признаков страдания плода требуют, как правило, абдоминального родоразрешения.

Хориоамнионит (ХА) — это воспаление хориоамниотических оболочек, которое начинается с лейкоцитарной инфильтрации хориона, а затем распространяется на плодовую поверхность амниона и плаценты. Для определения инфекционного процесса в матке и ее содержимом при беременности используют несколько терминов: амнионит, ХА, интрапаритальная инфекция, интраамниальная инфекция (ИАИ). Под ХА понимают клинические проявления инфекции и гистологические изменения в плаценте. ИАИ подразумевает клинически выраженное инфицирование плодных оболочек и амниотической жидкости.

ХА, или ИАИ, наблюдают в 1—5% доношенных беременностей. У пациенток с преждевременными родами, особенно при преждевременном разрыве плодных оболочек, частота клинического или субклинического ХА достигает 25%. Общая частота ХА колеблется от 0,5 до 10,5%. В родах ХА диагностируют у 2—4% пациенток. Гистологический ХА возникает чаще, чем клинический, и проявляется воспалением экстраплацентарной мембраны. Он наблюдается в 19—74% преждевременных родов и в 4—16% своевременных родов. Даже при отсутствии клинических симптомов ХА у новорожденных нередко развивается сепсис с летальным исходом.

ХА является полимикробной инфекцией. ХА может быть вызван различными микроорганизмами, составляющими флору влагалища. Чаще всего из амниотической жидкости выделяют более двух микроорганизмов, причем у половины женщин одновременно изолируют аэробы и анаэробы. Наиболее часто встречается уреоплазма, микоплазма, стрептококки группы В, энтерококки, гарднереллы. Роль хламидий в генезе ХА неясна.

При проникновении условнопатогенных микроорганизмов в амниотической жидкости накапливаются микробные фосфолипиды, которые стимулируют синтез простагландинов F2a и E2 из тканевых фосфолипидов. Это приводит к началу родовой деятельности. При заглывании плодом инфицированной амниотической жидкости происходит его внутриутробное заражение. Кроме этиологических, существуют и другие факторы, способствующие развитию ХА. Инфицирование амниотической жидкости происходит при истмико-цервикальной недостаточности, поэтому рекомендуется перед наложением шва на шейку матки производить амниоцентез и исследовать амниотическую жидкость. Развитие ХА нередко происходит после преждевременного разрыва плодных оболочек и особенно при длительном безводном промежутке. Кроме того, факторами риска развития ХА являются длительность родов и использование амниоскопии, амниоцентеза, а также внутреннего мониторинга для диагностики состояния плода и характера родовой деятельности.

ХА возникает у 1–2% пациенток, подвергшихся наложению шва на шейку матки, а если перед операцией имелось раскрытие шейки матки и пролабирование плодного пузыря, — в 39% случаев. Частота инфицирования зависит больше от микробной инвазии амниона перед операцией, чем от самой операции.

Существует несколько механизмов развития ХА, но главный путь — восходящий. Цервикальная слизь и интактные плодные оболочки являются эффективным барьером против бактериальной инвазии. При разрыве оболочек патогенная микрофлора из влагалища восходящим путем попадает в полость амниона. ХА может возникнуть трансплацентарно при бактериемии, особенно при инфицировании стрептококками группы В и листериями. Инвазивные процедуры также могут быть причиной амниальной инфекции (амниоцентез, кордоцентез, фетоскопия). У 70% женщин из группы повышенного риска развития внутриутробной инфекции (ВУИ), родивших детей с клиническими ее проявлениями, установлена высокая степень микробной колонизации амниотической жидкости (более 10³ колониеобразующих единиц в миллилитре). С инфицированной амниотической жидкостью возбудитель инфекции может проникать в организм плода разными путями: при заглывании, аспирации, через кожу и слизистые оболочки глаз.

Диагностика ХА, особенно ранняя, затруднена, так как клинические симптомы появляются относительно поздно, а клини-

ческие критерии нечувствительны и неспецифичны. Следовательно, необходимо учитывать симптомы, подозрительные на ИАИ: лихорадку, тахикардию у матери и плода, повышенный тонус матки, лейкоцитоз, бактериемию.

Исследование амниотической жидкости может помочь диагностике. Однако окраска мазков по Граму — недостаточно чувствительный тест, так как после преждевременного разрыва плодных оболочек даже у неинфицированных беременных можно обнаружить бактерии и лейкоцитоз. Более информативным является определение энзимов лейкоцитов (в частности, эстераз), которые являются маркерами активности лейкоцитов. Достаточно чувствительным и специфичным методом диагностики является посев амниотической жидкости (при получении положительного результата), определение уровня интерлейкина-6.

При преждевременном разрыве плодных оболочек до 33 недель беременности риск ХА составляет 16 %; в 4 раза увеличен риск неонатальной смертности и в 3 раза риск респираторного дистресс-синдрома новорожденных, неонатального сепсиса и внутрижелудочковых кровоизлияний.

Инфицирование амниотической жидкости является фактором риска преждевременных родов, и неблагоприятный исход беременности чаще наблюдается при положительных результатах бактериологического исследования амниотической жидкости, чем при отрицательных (50% и 12% соответственно).

Имеются три доказательства связи инфекции и преждевременных родов: 1) увеличение частоты послеродового сепсиса после преждевременных родов (в 3 раза чаще, чем после своевременных родов); 2) увеличение частоты инфекционных заболеваний у недоношенных детей по сравнению с доношенными (5% и 0,1—0,5% соответственно); 3) эпидемиологическая связь между преждевременными родами и патологической колонизацией половых путей или гистологическим ХА.

Так как ХА является полимикробной инфекцией, целесообразнее применять антибиотики широкого спектра действия (комбинированное применение ампициллина и гентамицина или пенициллина и гентамицина). Обнаружено, что через 2 ч после введения антибиотиков концентрация ампициллина в крови плода была такой же, как у матери, а пенициллина — $1/3$ дозы. Хороший эффект получен от применения цефалоспоринов и пенициллина в комбинации с ингибиторами β -лактамазы.

При предполагаемом кесаревом сечении рекомендуется дополнительное применение клиндамицина для профилактики по-

слеоперационного эндометрита, а также (учитывая его антианэробное действие) послеоперационных абсцессов и тазового тромбофлебита. При выжидательной тактике ведения беременных после преждевременного разрыва плодных оболочек следует проводить антибактериальную терапию для профилактики инфекционных заболеваний матери и плода.

Парентеральное введение антибиотиков должно продолжаться до тех пор, пока у беременной в течение 24 ч будут отсутствовать повышение температуры и клинические симптомы ХА. Оральный прием антибиотиков в дальнейшем обычно не требуется, так как эффективность лечения не увеличивается, а риск побочных эффектов повышается.

Если диагностирован ХА, роды должны произойти как можно быстрее, независимо от степени зрелости плода. Это связано с риском осложнений как для матери (послеродовой эндометрит, инфекционно-токсический шок, ДВС-синдром, гипотонические маточные кровотечения), так и для плода (неонатальный сепсис и гибель новорожденных). Однако существует мнение о том, что при своевременных родах ХА не влияет на показатели перинатальной смертности и инфекционной заболеваемости новорожденных. Некоторые авторы утверждают, что при своевременной и интенсивной антибактериальной терапии интервал между диагностикой ХА и родами не имеет существенного значения для матери и плода.

Дискутируется вопрос и о том, является ли ХА причиной нарушения сократительной активности матки в родах. Установлено, что у пациенток с высокой вирулентностью микроорганизмов в амниотической жидкости раскрытие шейки матки происходит более медленно, чем у пациенток с низкой вирулентностью. Показано, что у пациенток с ХА частота кесарева сечения по поводу дистонии шейки матки в родах увеличена.

Нет единого мнения о методе кесарева сечения. Высказывается мнение о необходимости экстраперитонеального кесарева сечения, которое позволяет избежать инфицирования брюшной полости, хотя и представляет значительные технические трудности. Некоторые авторы считают возможным производить трансперитонеальное кесарево сечение под "прикрытием" антибиотиков.

При своевременных родах ХА не влияет на показатели перинатальной смертности и инфекционную заболеваемость новорожденных. В отличие от доношенной беременности, при недоношенной частота неонатальной заболеваемости и смертности,

связанная с ХА, повышается, особенно у детей с массой при рождении менее 2500 г.

Развитие ВУИ в ранние сроки беременности часто сопровождается наличием выраженной деформации плодного яйца вследствие повышения тонуса миометрия. С 3 по 8 неделе гестации эта патология по УЗИ в виде "песочных часов" отмечена у 70% больных с ВУИ. С 9 по 14 неделе деформация плодного яйца, обусловленная гипертонусом миометрия, выявляется у 76% женщин с ВУИ. Другим характерным признаком ВУИ является частичная отслойка плодного яйца с образованием ретрохориальных и ретроплацентарных гематом.

Начиная с 9 недели беременности эхоскопическими признаками наличия ВУИ (по УЗИ) являются:

— увеличение толщины ворсинок хориона или плаценты в сочетании с её характерной гиперэхогенностью, связанной с выраженными отеком паренхимы;

— многоводие;

— маловодие;

— наличие амниотических тяжей.

Во всех случаях обнаружения при УЗИ в ранние сроки гестации маловодия беременность заканчивается гибелью плода или самопроизвольным выкидышем в I триместре. У больных с ВУИ и многоводием количество околоплодных вод в динамике беременности постепенно уменьшается и к середине II триместра нередко развивается выраженное маловодие или полное отсутствие околоплодных вод (ангидрамнион), на фоне которых часто происходит антенатальная гибель плода.

Патогномичным ультразвуковым признаком ВУИ, определявшимся при УЗИ на 9—14 неделе беременности, является так называемый "базальный децидуит"; на 15—22 неделе гестации наличие утолщенной плаценты определяется у 42% женщин с ВУИ. При восходящем инфицировании (В.Г.Анастасьева, 1999) плацента представляется неоднородной за счет гипоехогенной, расширенной хориальной пластинки и "ожерелья" из гипоехогенных треугольников. При гематогенном инфицировании плацента неоднородна за счет наличия в ее структуре гипо- или анэхогенных "черных дыр" — участков расширения межворсинчатого пространства в центре, имеется значительное её утолщение.

Синдром инфицированной амниотической полости характеризуется многоводием или маловодием, наличием в водах гиперэхогенной взвеси, шероховатостью плаценты и наличием внутриамниотических тяжей. О развитии ВУИ следует думать в

случаях обнаружения у пациенток, начиная с 20—22 недели беременности, проявлений внутриутробного инфицирования плода, на которые указывает наличие гепатомегалии, спленомегалии, кардиомегалии, картины "гиперэхогенных легких". После 25—26 недели признаками ВУИ могут явиться: расширение желудочков мозга, пиелозктазии, выпот в перикарде и плевральной полости, асцит, водянка плода, возникающая вследствие развития локализованных или генерализованных полисерозитов.

akusher-lib.ru

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С ОПОРТУНИСТИЧЕСКИМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Исходя из приложения 5 к приказу ГУЗО от 20.01.1999 №9 по Омской области, определены:

А. Показания для обследования беременных на оппортунистические инфекции (группа риска по ВУИ плода).

1. Осложненный акушерский анамнез :
 - невынашивание беременности.
2. Сугубоосложненный акушерский анамнез:
 - рождение детей с врожденными пороками развития;
 - прерывание беременности по медицинским показаниям по поводу врожденных пороков развития плода;
 - рождение нежизнеспособных детей;
 - внутриутробная гибель плода в различные сроки беременности;
 - рождение детей с психомоторными нарушениями, включая родовые травмы.
3. Многократная угроза прерывания беременности
4. Длительный субфебрилитет в анамнезе и во время настоящей беременности.
5. Лимфаденопатии, хореоретиниты в анамнезе.
6. Бесплодие.
7. Женщины с клиникой длительно текущих мочеполовых инфекций.
8. Антенатальная гибель плода.
9. Мертворождение.

Б. Показания для обсуждения вопроса на КЭК о прерывании беременности в связи с высоким риском развития внутриутробной инфекции у плода (цитомегаловирусной, герпетической, хламидиоза, токсоплазмоза) по результатам иммунологического исследования крови матери.

1. Нарастание титра антител класса IgG.
2. Наличие низкоавидных антител.
3. Появление антител класса IgM.

Ведение беременных групп риска по внутриутробным инфекциям проводится по следующей схеме:

1) до 12 недель — обследование на оппортунистические инфекции и инфекции, передающиеся половым путем (первичный скрининг и уточняющая диагностика), решение вопроса о возможности вынашивания беременности;

2) после 12 недель — антибактериальная терапия на фоне приема растительных адаптогенов (при хламидиозе — эритромицин или ровамицин в течение 14 дней). Контрольные лабораторные исследования: РИФ — через 8 недель, ПЦР — через 3—4 недели, культуральный метод — через 2—3 недели после окончания антибактериальной терапии. При позитивных результатах проводится второй курс терапии в 36 недель.

До 14 недель беременности с целью повышения неспецифического иммунитета назначаются растительные адаптогены. После 15—16 недель, в случае выявления специфических антител класса ИГМ ("острых"), многоводия, угрозы прерывания беременности, нарушения маточно-плацентарного кровотока, используется методика внутривенного введения нормального человеческого иммуноглобулина по 25 мл через день трехкратно. При локализации вирусного антигена в шейке матки, отсутствии признаков поражения околоплодных вод, плаценты, удовлетворительном состоянии плода препарат вводится внутримышечно по 1,5 мл один раз в 3 дня 10 инъекций в сочетании с вифероном.

В основе рациональной акушерской тактики при плацентарной недостаточности на фоне ВУИ лежат следующие положения:

— при гемодинамических нарушениях I степени (нарушение кровотока только в маточных или только в пупочной артерии) возможно пролонгирование беременности до срока нормальных родов и родоразрешение через естественные родовые пути под кардиомониторным контролем;

— при нарушениях II степени (патологические значения маточного и плодового кровотока, не доходящие до критических) кардиотокографию плода и доплерометрию проводят 1 раз в 2 дня. При обнаружении патологических кривых скоростей кровотока в обеих маточных артериях и дикротической выемки на спектрограмме своевременно решают вопрос о досрочном родо-

разрешении. Если на КТГ есть признаки выраженной гипоксии плода (с децелерациями), то после 32 недель беременности необходимо срочное родоразрешение путем кесарева сечения. До 32 недель беременности этот вопрос решается индивидуально;

— нарушения гемодинамики III степени (патологические значения маточного и плодового кровотока, достигающие до критических) являются декомпенсированной формой плацентарной недостаточности, при которой единственно правильным становится досрочное родоразрешение (после 32 недель — кесарево сечение). Учитывается срок беременности, жизнеспособность плода, возможности и квалификация неонатологов родовспомогательного учреждения.

Показания к экстренному кесареву сечению: критические значения показателей кровотока как в маточных артериях, так и в артериях пуповины; синдром ЗВУР плода III степени; ретардация плода II степени при неэффективности лечения в течение 5—7 дней и нарушениях маточно- и фетоплацентарного кровотока.

Большое значение при ведении беременных с сочетанными оппортунистическими инфекциями имеет преемственность между службами в рамках АТПК и координация их деятельности. Беременные с признаками активной инфекции (острой и рецидивирующей), при хроническом токсоплазмозе госпитализируются в наблюдательное отделение с обязательным обследованием новорожденного на внутриутробные инфекции (взятие крови из пуповины). Выписка детей из акушерского стационара осуществляется под наблюдение педиатра с обязательным обследованием узкими специалистами для выявления поздних форм сочетанной ВУИ. Женщинам в послеродовом периоде проводится вторичная профилактика последствий оппортунистических инфекций.

Нами предложен следующий алгоритм ведения беременных при оппортунистических инфекциях и программа мероприятий по подготовке женщин к беременности и при наступлении гестации (схемы 1, 2, 3, 4).

I. Прегравидарный этап:

— в женских консультациях — первичная диагностика оппортунистических инфекций у женщин фертильного возраста при планировании беременности, особенно в группе риска (невынашивание и недонашивание, рождение детей с врожденными пороками развития, нежизнеспособных детей, внутриутробная гибель плода в различные сроки беременности, рождение детей

с психомоторными нарушениями, исключая родовые травмы, длительный субфибриллитет в анамнезе, лимфоаденопатии, хориоретиниты в анамнезе, бесплодие, хронические мочеполовые инфекции, частые респираторные инфекции);

— при выявлении любых форм инфекции — направление к инфекционисту по месту жительства для стационарного и амбулаторного лечения (дневные стационары поликлиник, инфекционные больницы);

— лечение экстрагенитальной патологии и реабилитация больных в период завершения курсов специфической терапии оппортунистических инфекций;

— коллегиальное решение вопроса о возможности вынашивания беременности.

II. Гестационный этап:

— при первой явке беременной группы риска в женскую консультацию: обследование на оппортунистические инфекции; направление нуждающихся в прерывании беременности в 1 триместре на медицинский аборт с их последующей диспансеризацией у акушера-гинеколога;

— ведение беременных с хроническими формами инфекций на фоне беременности на спецприемах по невынашиванию беременности с обязательной консультацией инфекциониста.

— во втором триместре (до 22 недель) при наличии показаний для прерывания беременности — направление на КЭК женских консультаций;

— при наличии активных форм (или острого заражения) оппортунистическими инфекциями в сроке от 22 до 27 недель и клинических проявлений ВУИ — направление на КЭК городского Центра профилактики невынашивания беременности (ЦПНБ);

— ведение и лечение беременных после 28 недель с различными проявлениями и формами оппортунистических инфекций в женских консультациях по месту жительства;

— консультативная помощь по ведению беременных с проявлениями оппортунистических инфекций на спецприеме в городском ЦПНБ;

— роды следует проводить в наблюдательных отделениях родильных домов (лучше в специализированном по невынашиванию беременности родильном доме города);

— забор крови из пуповины на оппортунистические инфекции с последующей диспансеризацией новорожденных в городском неонатальном центре (ГНЦ);

— после родоразрешения женщин с активными формами инфекции — специфическая терапия в условиях observationalного отделения родильных домов с последующим долечиванием в инфекционных кабинетах поликлиник (естественное вскармливание новорожденных допускается).

III. Постнатальный этап:

— в группу риска должны быть отнесены новорожденные от женщин с латентной и острой формами оппортунистических инфекций, новорожденные с низкой массой при рождении (различные проявления ЗВУР), недоношенные дети, новорожденные с гематологическими нарушениями, хориоретинитами, васкулитами, желтухами, с высокими показателями прямого билирубина, наличием стигм дисэмбриогенеза или врожденных аномалий развития, а также с любыми септическими состояниями, фебрилитетом, при обнаружении отклонений в состоянии головного мозга (по УЗИ), мочеполовой, сердечно-сосудистых систем, при слепоте и глухоте;

— при рождении новорожденного группы риска первое исследование проводится методом ИФА пуповинной крови на наличие антител и антигена оппортунистических инфекций;

— при наличии клинических проявлений оппортунистических инфекций или подозрении на них ребенок переводится из родильного дома в городской неонатальный центр;

— при отсутствии клинической картины заболевания на этапе роддома новорожденный может быть выписан на участок и направлен в консультативную поликлинику неонатального центра для всестороннего обследования;

— второй забор крови на исследование методом ИФА проводится не ранее 3—4 недель после первого исследования. Повторное исследование проводится амбулаторно по месту жительства или, в случае его нахождения в ЛПУ, по месту госпитализации;

— новорожденные с клинически выраженными формами инфекции госпитализируются в Городской неонатальный центр (ГНЦ) до 28 дней жизни;

— последующая реабилитация должна проводиться в специализированных стационарах или консультативной поликлинике ГНЦ;

— дети, перенесшие клиническую или латентную форму оппортунистической инфекции, являющиеся вирусоносителями (без клинических проявлений инфекции), подлежат диспансерному наблюдению в ГНЦ до завершения младенческого возраста.

Внедрены и рекомендованы для целей снижения перинатальных потерь наиболее целесообразная, на наш взгляд, модель структуры управления репродуктивной функцией женщин с оппортунистическими инфекциями (схема 3), алгоритм акушерской тактики по ведению беременных с ВУИ (схема 4).

Женщин со всеми видами инфекции следует относить к группе высокого риска развития осложнений во время беременности и плацентарной недостаточности. Проведение своевременно комплексной поэтапной реабилитации приводит к снижению частоты осложнений у матери и плода, способствуя улучшению перинатальных исходов (Шарыпова Л.В., 2000).

akusher-lib.ru

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Следует выделять в группу высокого риска по развитию акушерских осложнений и хронической фето-плацентарной недостаточности беременных, в сыворотке крови которых определяются сочетания специфических антител к инфекциям TORCH-комплекса: IgM (положительный), IgG (отрицательный); IgM (положительный), IgG (повышение титра); IgM (отрицательный), IgG (повышение титра или высокотитражный результат); низкоavidные IgG (IgG – ИА); положительный антиген).

2. Учитывая, что при ВУИ имеется высокий риск развития хронической фето-плацентарной недостаточности, являющейся причиной перинатальных осложнений, целесообразно проводить комплексную функциональную оценку состояния фето-плацентарного комплекса с применением доплерометрии, эхографии и определения гормонов и белков ФПС.

3. Маркерами ВУИ (по УЗИ) в первой половине беременности являются: стойкий гипертонус матки с деформацией плодного яйца и образованием ретрохориальных и ретроплацентарных гематом, многоводие, маловодие и синдром амниотических тяжей. Эти женщины должны быть отнесены в группу высокого риска по развитию хронической плацентарной недостаточности, синдрому задержки развития плода, недонашиванию беременности.

4. Вопрос о сохранении беременности или необходимости ее прерывания у данной категории женщин решается комиссионно (КЭК при базовой женской консультации) на основании динамического наблюдения за показателями лабораторных исследований на TORCH-инфекции, результатов УЗИ, УЗДГ, показателей гормонов и белков ФПС, пренатальных исследований (амниоцентез, кордоцентез).

I ТРИМЕСТР. Если до беременности IgM и IgG к ЦМВ были отрицательными, а в I триместре появились IgM и/или высокие титры IgG (выше 1:3200), следует предполагать наличие свежей первичной инфекции. При подтверждении по УЗИ децидуита, многоводия, маловодия, замершей беременности рекомендуется беременность прервать путем медаборта.

Пролонгирование беременности считаем допустимым при хроническом латентном течении инфекции и отсутствии активации процесса в последние 6 месяцев, после проведения специфического лечения до наступления настоящей беременности, при сочетании с благоприятными результатами скрининговых исследований (УЗИ, гормоны и белки ФПС).

II ТРИМЕСТР. Тактика в зависимости от срока беременности должна быть дифференцированной.

14–22 НЕДЕЛИ. Если в I триместре IgM были отрицательными, а во II – высокие титры IgM, можно полагать наличие сероконверсии; при подтверждении по УЗИ внутриамниональной инфекции (водянка плода, признаки диссоциированного развития плаценты) целесообразно ставить вопрос о прерывании беременности путем амниоцентеза с превентивной интра- и послеоперационной антибактериальной терапией. При хориоамнионите целесообразна тактика прерывания беременности (позднего искусственного аборта) путем подготовки шейки, возбуждения сократительной деятельности матки.

23–27 НЕДЕЛИ. При лабораторном подтверждении активного ЦМВ-процесса, отсутствии клинических и ультразвуковых маркеров ВУИ вопрос решается строго индивидуально в зависимости от активности процесса и степени риска для плода. Показана профилактика и лечение СПН, при необходимости – антибактериальное лечение и санация родовых путей. Роды – в наблюдательном отделении. Обязательным является взятие крови из пуповины на группу TORCH-инфекций.

При наличии манифестных признаков внутриутробной инфекции по УЗИ рекомендовано прерывание беременности, при отказе женщины – адекватная курация в условиях дневного стационара или родового отделения родильного дома. Роды в наблюдательном отделении.

III ТРИМЕСТР. Даже при микст-инфицировании (при отсутствии врожденных пороков развития плода) прерывание беременности не показано, необходима профилактика ВУИ и синдрома плацентарной недостаточности (СПН), санация родовых путей. При активном процессе (свежая первичная инфекция, ре-

цидив в течение последних 3—6 месяцев) — медикаментозная терапия, особенно после 36 недель, при одновременной комплексной подготовке к родам.

Решение вопроса о сроках и методе родоразрешения при ВУИ следует принимать на основании постоянного динамического контроля показаний УЗИ, доплерометрии и кардиотокографии в III триместре беременности.

Роженицам с TORCH-инфекциями показано проведение мероприятий по профилактике кровотечения и аномалий родовой деятельности.

5. Успешное ведение беременных с осложненным и сугубо-осложненным акушерским анамнезом и сочетанными оппортунистическими инфекциями во многом зависит от преемственности в работе акушеров-гинекологов женских консультаций и родильных домов, неонатологов, участковых педиатров, узких специалистов (инфекционистов, невропатологов, окулистов), а также от организации медицинской помощи женщинам на этапе планирования беременности.

Таблица 1

Ранжирование результатов исследований методами ИФА на ЦМВИ

Цитомегаловирусная инфекция (предпочтительнее прямые методы – РИФ и/или ПЦР; серологические методы в большинстве требуют подтверждения)			
Класс иммуноглобулинов (Ig)	Результат	Показатель в иммуноферментных единицах (EIU) на тест-системах фирмы "Labsystems"	Титр антител при исследовании на отечественных тест-системах
IgM	Отрицательный	Специфические антитела не выявлены (< 30 EIU)	Специфические антитела не выявлены
	Слаболожительный	30–40 EIU	1/100 (у беременной возможна рецидивирующая инфекция; у новорожденных и детей раннего возраста – острая инфекция, не исключено внутриутробное инфицирование)
	Положительный	> 40 EIU	1/200 и более – не исключена острая инфекция
IgG	Отрицательный	Специфические антитела не выявлены < 10 EIU	Специфические антитела не выявлены
	Слаболожительный	10 – 30 EIU	1/100 – 1/400
	Положительный	> 30 EIU	1/800 и более
<p>Определение avidности Ig G для дифференциации низкоавидных "ранних" вирусспецифических антител Ig G от антител класса Ig G, обладающих высокой avidностью</p>			
Индекс avidности (ИА) IgG	Свежая первичная инфекция	Выявлены низкоавидные антитела ИА < 30 %	
	Завершение острого процесса*, возможность рецидива ЦМВИ	Показатель avidности 30–40 %	
	Инфекция в прошлом	Выявлены высокоавидные антитела ИА>40%	
<p>Определение ДНК или антигена ЦМВ ("ранних" белков вируса) в лейкоцитах крови указывает на репликацию вируса и является тестом подтверждения активного процесса. Наличие ДНК/антигена ЦМВ на фоне отсутствия антител говорит о персистенции вируса. Сероконверсия (появление положительного результата у ранее серонегативного пациента) свидетельствует о первичной инфекции.</p> <p>Об активном инфекционном процессе свидетельствуют также: наличие IgM; наличие низкоавидных антител. Увеличение IgG EIU на 20 единиц или нарастание титра Ig G в 4 раза не всегда свидетельствует об активном процессе. На высоте антителообразования, а также у новорожденных детей и детей раннего возраста, иммунодефицитных лиц указанного нарастания титра IgG может не наблюдаться. При высокой концентрации Ig G антитела класса IgM могут не определяться, что не исключает острую инфекцию. В данном случае высокое диагностическое значение приобретает определение индекса avidности, ДНК и/или антигена ЦМВ.</p> <p>* – при наличии высокой оптической плотности сыворотки свидетельствует о завершении острого процесса</p>			

**Ранжирование результатов исследований методами
ИФА на токсоплазмоз**

Токсоплазмоз (метод выбора – серологический метод)			
Класс иммуноглобулинов (Ig)	Результат	Показатель в иммуно-ферментных единицах (EIU) на тест-системах фирмы "Labsystems"	Показатель в международных единицах (МЕ/мл) на отечественных тест-системах
IgM	Отрицательный	<20EUI	Специфические антитела не выявлены
	Сомнительный	20–40 EUI	–
	Положительный	> 40 EUI	–
IgG	Отрицательный	<8EUI	< 25 МЕ/мл
	Сомнительный	8–15 EUI	25–40 МЕ/мл
	Слабopоложительный	16–49 EUI	–
	Положительный	50–160 EUI	>40МЕ/мл
	Высокоположительный	> 160 EUI	–
<p>Определение avidности Ig G для дифференциации низкоavidных "ранних" специфических антител Ig G от антител класса Ig G, обладающих высокой avidностью.</p>			
Индекс avidности (ИА) IgG	Свежая первичная инфекция	Выявление низкоavidных антител ИА < 15 %	
	Возможность инфицирования в течение последних 6-ти месяцев	Показатель avidности 15–30 %	
	Исключено инфицирование в течение последних 6-ти месяцев	Выявление высокоavidных антител ИА >30%	
<p>Сероконверсия (появление положительного результата у ранее серонегативного пациента) свидетельствует о первичной инфекции. Об активном инфекционном процессе свидетельствуют: наличие IgM; увеличение Ig G EUI на 20 единиц или нарастание уровня Ig G в МЕ/мл в 3 раза; наличие низкоavidных антител. На высоте антителообразования, а также у новорожденных детей и детей раннего возраста указанного нарастания титра IgG может не наблюдаться. При высокой концентрации Ig G антитела класса IgG могут не определяться, что не исключает острую инфекцию. У серопозитивных лиц высокую эффективность для определения формы и активности процесса имеют определение антигена (РИФ) или ДНК (ПЦР).</p>			

Ранжирование результатов исследований методами ИФА на хламидиоз

Хламидиоз (метод выбора – серологический и/или прямой (РИФ и/или ПЦР) с учетом цели обследования и особенностей клинической картины)			
Класс иммуноглобулинов (Ig)	Результат	Показатель в иммуноферментных единицах (EIU) на тест-системах фирмы "Labsystems"	Титр антител при исследовании на отечественных тест-системах
IgM	Отрицательный	–	специфические антитела не выявлены (1/100)
	Сомнительный	–	1/100
	Слабopоложительный	–	1/200
	Положительный	–	> 1/400
	Резкоположительный	–	1/400
IgA ** (качественная оценка)	Отрицательный	Специфические антитела не выявлены	–
	Положительный	Выявлены	–
IgG	Отрицательный	Специфические антитела не выявлены < 10 EIU	Специфические антитела не выявлены (< 1/10)
	Сомнительный	10-19 EIU	1/10
	Слабopоложительный	20–59 EIU	1/20
	Положительный	60–110 EIU	1/40
	Резкоположительный	> 110 EIU	> 1/40
<p>Сероконверсия (появление положительного результата у ранее серонегативного пациента) свидетельствует о первичной инфекции. Об активном инфекционном процессе свидетельствуют: наличие IgM; увеличение Ig G EIU на 20 единиц. О ранней стадии процесса свидетельствуют наличие IgM и низкий уровень IgG. На высоте антителообразования, а также у новорожденных детей и детей раннего возраста, у беременных, у иммунодефицитных пациентов указанного нарастания титра IgG может не наблюдаться. При высокой концентрации Ig G антитела IgM могут не определяться, что не исключает острую инфекцию. Высокий уровень антител указывает на заболевание и подтверждается клинической картиной, средний и низкий – характерен для хронических процессов и микст-инфекции. Важную информацию дают обнаружение ДНК или антигена в биоматериале из предполагаемого очага.</p> <p>**Определение сывороточных Ig A (синтез начинается с конца первого месяца заболевания и продолжается до тех пор, пока антиген доступен иммунокомпетентным клеткам) свидетельствует об остром или подостром процессе, подтверждает диагноз врожденного хламидиоза. Уровень IgA может значительно повышаться при поражении суставов (болезнь Рейтера) на фоне низкого уровня или отсутствия IgG. Может проводиться полуколичественная оценка (1/8 – слабopоложительно; 1/16 – положительно; 1/32 – резкоположительно) или количественная – в EIU или ME/мл</p>			

Ранжирование результатов исследований методами ИФА на герпетическую инфекцию

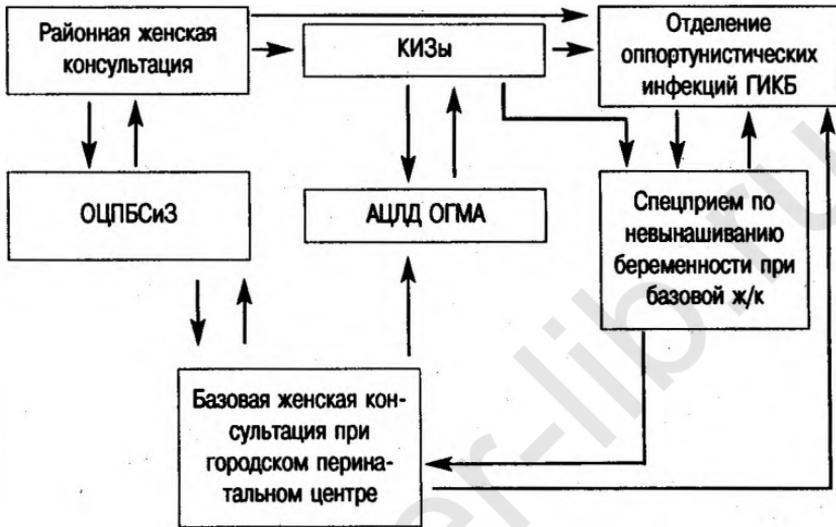
Герпетическая инфекция (ввиду высокой распространенности и особенностей персистенции предпочтение следует отдать прямым методам диагностики – РИФ и/или ПЦР. Определение серологических маркеров имеет низкую эффективность и в большинстве случаев требует дополнительных (прямых) методов)		
Класс иммуноглобулинов (Ig)	Результат	Титр антител при исследовании на отечественных тест-системах
IgM	Отрицательный	специфические антитела не выявлены
	Слабоположительный	1/10 (у беременной возможна рецидивирующая инфекция; у новорожденных и детей раннего возраста – острая инфекция, не исключено внутриутробное инфицирование)
	Положительный	1/20 и более – не исключена острая инфекция
	Резко-положительный	1/40 и более – не исключена острая инфекция
IgG	Отрицательный	Специфические антитела не выявлены
	Слабоположительный	1/100–1/400
	Положительный	1/800 и более
<p>Определение avidности Ig G для дифференциации низкоавидных "ранних" вирусспецифических антител Ig G от антител класса Ig G, обладающих высокой avidностью – эффективно лишь в детском возрасте из-за раннего инфицирования населения (до 5 лет).</p>		
IgG индекс avidности (ИА)	Свежая первичная инфекция	Выявлены низкоавидные антитела ИА < 30 %
	Завершение острого процесса*, возможность рецидива	Показатель avidности 30–40 %
	Инфекция в прошлом	Выявлены высокоавидные антитела ИА > 40%
<p>Определение ДНК или антигена вируса герпеса в исследуемом материале является тестом подтверждения инфекционного процесса. Наличие антигена на фоне отсутствия антител говорит о персистенции вируса. Сероконверсия (появление положительного результата у ранее серонегативного пациента) свидетельствует о первичной инфекции. Об активном инфекционном процессе свидетельствуют также: наличие IgM; наличие низкоавидных антител. Нарастание титра Ig G в 4 раза далеко не всегда свидетельствует об активном процессе. На высоте антителообразования, а также у новорожденных детей и детей раннего возраста, иммунодефицитных лиц указанного нарастания титра IgG может не наблюдаться. При высокой концентрации Ig G антитела класса IgM могут не определяться, что не исключает острую инфекцию. В данном случае высокое диагностическое значение приобретает ДНК и/или антигена, а у детей и определение индекса avidности.</p>		
<p>* – при наличии высокой оптической плотности сыворотки свидетельствует о завершении острого процесса</p>		

Алгоритм обследования беременных при первичном обращении

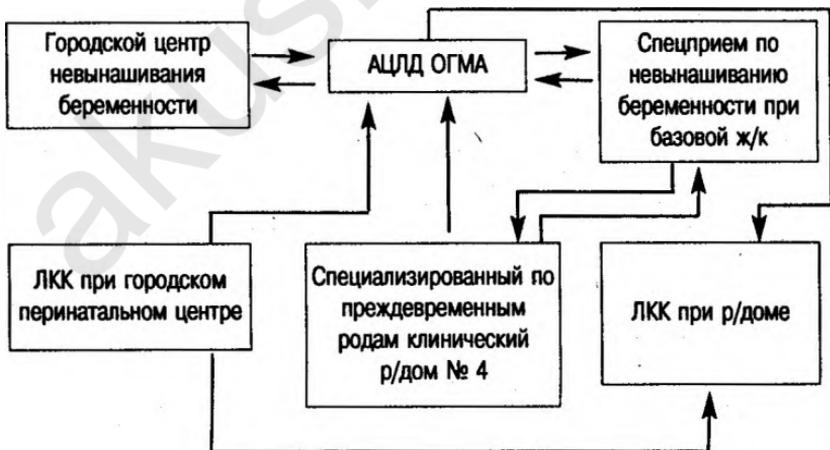


Модель модифицированной помощи беременным с сочетанными оппортунистическими инфекциями

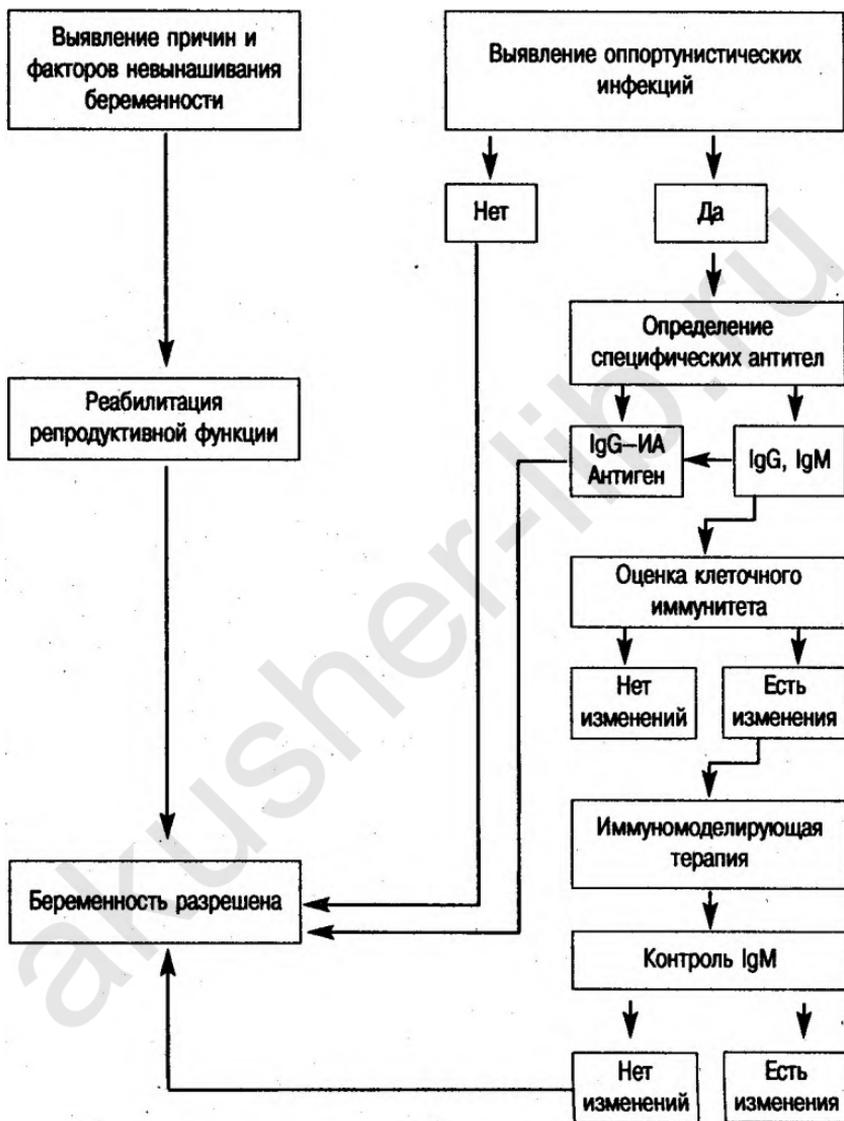
I этап планирования семьи



II этап вынашивания беременности



Алгоритм ведения женщин с оппортунистическими вирусными инфекциями вне беременности

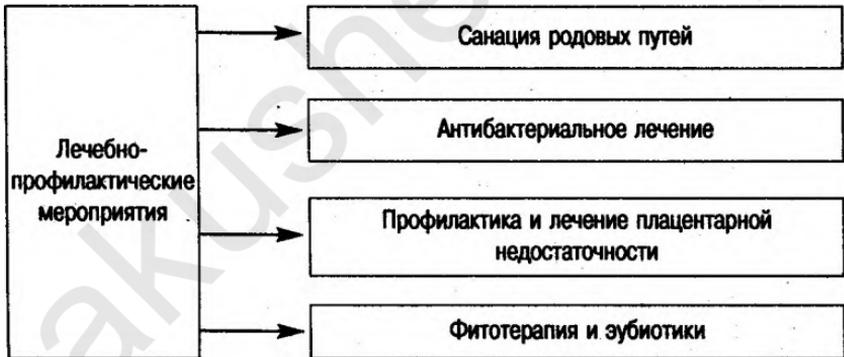


Алгоритм ведения беременных
с оппортунистическими инфекциями

Диагностический комплекс



Лечебно-профилактические мероприятия



БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Анастасьева В.Г. Механизмы развития некоторых осложнений беременности и репродуктивных потерь у женщин с генитальной инфекцией. — Томск. 1999. — 63 с.
2. Анкирская А.С., Гуртовой. Б.Л., Елизарова И.П. Внутриутробная бактериальная инфекция плода и новорожденного // Акушерство и гинекология. — 1989, № 5. — с. 70-77
3. Барашнев Ю.И., Антонов А.Г., Кудашев М.И. Перинатальная патология у новорожденных // Акушерство и гинекология. — 1994, № 4. — с. 26-31.
4. Бартковская О.И. Прогнозирование и ранняя диагностика синдрома внутриутробной задержки развития плода в условиях женской консультации. Автореф. дис. канд. мед. наук., — Ташкент, 1989. — 19 с.
5. Бахарев В.А., Полестов Ю.А. Современные аспекты перинатальной профилактики врожденных и наследственных поражений центральной нервной системы // Мед. журнал. — 1999. — № 2. — с. 34-37.
6. Волков Н.А. Цхай В.Б., Голубцов П.С. Комплексная оценка функционального состояния плода у беременных с внутриутробным инфицированием // Репрод. функция женщин Беларуси в современных экологических условиях. — Гомель, 1997. — с. 205-208.
7. Гуртовой Б.Л., Мартынов К.А., Штыкунова Е.В. Акушерские аспекты цитомега — ловирусной инфекции//Акушерство и гинекология. — 1994. — № 5. — с. 11-13.
8. Демидова Л.А., Кравец Е.Б. Состояние здоровья новорождённых детей первого года жизни от матерей с цитомегаловирусной инфекцией // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. — Томск, 2000. — с. 38-39.
9. Долгих Т.Н., Носкова Ф.В. Оппортунистические инфекции у детей. — Омск, 1999. с. 99.
10. Дроздов В.Н. Очерки инфекционной патологии. В 2-х томах. — Омск, 1997. с. 60-65.
11. Дурова А.А., Симакова М.Г., Смирнова В.С. Этиология и патогенез внутриутробной инфекции//Акушерство и гинекология. — 1995. — № 6. — с. 9-12.
12. Зуев В.А. Медленные вирусные инфекции человека и животных. — М.: Медицина, 1988. 256 с.
13. Каражас Н.В. Цитомегаловирусная инфекция — современная диагностика // Клин, лабор. диагн. — 1998. — № 2. — с. 16-17.
14. Колесникова-Тартыньских Л.А. Роль токсоплазменной инфекции в этиологии бесплодия у женщин // Эпидемиолог, и инфекцион. бол. — 1998. — № 6. — с. 41-43.
15. Лысенко А.Я., Турьянов М.Х., Лавдовская М.В., Подольских В.М. Вич-инфекция и СПИД-классифицируемые заболевания. — М., 1996. — 624с.

16. Нисевич Л.Л., Талалаев А.Г., Каск Л.Н. и др. Значение различных вирусных инфекций в мертворождении, перинатальной и младенческой смерти // Педиатрия. — 1999. — № 1. — с 4-10.
17. Савельева Г.М., Сичинава Л.Г., Панина О.Б. Пути снижения перинатальной заболеваемости и смертности // Росс. мед. журн. 1999. — № 2. — с. 37-41.
18. Сидельникова В.М., Слепцова С.И., Чаклин А.В. Роль инфекции в невынашивании беременности // Акушерство и гинекология. — 1988. — № 2. с. 3-5.
19. Сидорова И.С. Функциональные состояния фотоплацентарной системы у беременных группы высокого риска по ВУИ // Акушерство и гинекология. — 2001. — № 4. — с. 15-19.
20. Сидорова И.С., Макаров И.О., Сидоров А.А. и др. Особенности течения беременности и исходов родов при внутриутробном инфицировании плода // Рос. нести., мерин, и педиатрии. — 1997. — № 1. — с 15-18.
21. Тютюник В.Л. Влияние инфекции на течение беременности, плод и новорожденного // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 2001. — № 1. — с. 20-25.
22. Шарыпова Л. В. Беременность и сочетанные оппортунистические инфекции. // Автореф. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук. — Омск. 2000. — 19 с.
23. Cheistensen K.K. Infection as a predomenant course of perinatal mortality // Obstet. Yynec/ — 1982/ — V. 59. — № 3. p. 499-508.
24. Cherry I.I). The Textbooola of Pediatric Infection Dislases // Eds. B.D. Fcighch. — Philadelphia, 1987. — p. 1729-1751.
25. Fletcher I.L. Gordon B.S. Perinatal transmission of basterial transmillcol discusscol //1. Fam. Prout. — 1990. — v. 30. — № 6. — p. 689-696.
26. Sison A.V. Maternalanal fetalinfections // Curr. — Opin. Obstet. Gynecol. — 1992. — v.4. — №1. p. 48-54.
27. Voghtmann C., Buclrhaber B. Wertighcit perinatalcr cgarakteristikafur dia Diagnostik perinataler Infectionen // Zentr. Gynec. — 1993 — Bol. 115. — № 2. — p. 61-67.