

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ
СПЕЦИАЛИСТОВ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ



Протоколы
диагностики, лечения
и профилактики внутриутробных инфекций
у новорожденных детей
(второе издание, переработанное и дополненное)

Москва

ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ

2002 год

Состав экспертной группы РАСПМ по созданию протоколов и формуляров диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций

1. **Володин Николай Николаевич** – член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неонатологии ФУВ РГМУ, Президент Российской Ассоциации специалистов перинатальной медицины.
2. **Антонов Альберт Григорьевич** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения реанимации, интенсивной терапии новорождённых и выхаживания маловесных детей Научного Центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН.
3. **Базарова Марина Викторовна** – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по санэпидвопросам Инфекционной клинической больницы № 1 г. Москвы.
4. **Байбарина Елена Николаевна** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения реанимации, интенсивной терапии новорождённых и выхаживания маловесных детей Научного Центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН.
5. **Бехало Владимир Андреевич** – кандидат биологических наук, руководитель Учебного Центра «Ниармедик-Плюс».
6. **Буслаева Галина Николаевна** – доктор медицинских наук, доцент кафедры детских болезней № 1 педиатрического факультета РГМУ.
7. **Данченко Ольга Васильевна** – кандидат медицинских наук, Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка.
8. **Дегтярёва Марина Васильевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры неонатологии ФУВ РГМУ.
9. **Дегтярёв Дмитрий Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры неонатологии ФУВ РГМУ, главный неонатолог Комитета Здравоохранения г.Москвы.
10. **Дементьева Галина Михайловна** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела физиологии и патологии новорождённых Московского НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ.
11. **Евтеева Наталья Васильевна** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения реанимации, интенсивной терапии новорождённых и выхаживания маловесных детей Научного Центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН.
12. **Ефимов Михаил Сергеевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неонатологии Российской Медицинской Академии Последипломного Образования.
13. **Заплатников Андрей Леонидович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии РМАПО, заместитель председателя Комитета по этике Национального Органа Контроля по иммунобиологическим препаратам.
14. **Коровина Нина Алексеевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Российской Медицинской Академии Последипломного Образования, главный детский нефролог МЗ РФ.
15. **Кузьмин Владимир Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФПДО МГМСУ.
16. **Куц Алла Александровна** – доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории клеточной инженерии НИИ вирусологии РАМН им. Д.И. Ивановского.
17. **Лосева Ольга Казимировна** – доктор медицинских наук, заведующая отделением сифилидологии ГУ – Центрального Научно-исследовательского Кожно-Венерологического института, заслуженный врач Российской Федерации.
18. **Мороз Борис Васильевич** – главный врач инфекционного корпуса ЦКБ, врач-методист Токсоплазмозного центра г. Москвы, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник.
19. **Никонов Андрей Павлович** – доктор медицинских наук, профессор, кафедры акушерства и гинекологии ММА им.Сеченова.
20. **Рогаткин Сергей Олегович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неонатологии ФУВ РГМУ.
21. **Рюмина Ирина Ивановна** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела физиологии и патологии новорождённых Московского НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, главный неонатолог МЗ РФ.
22. **Самсыгина Галина Андреевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских болезней №1 РГМУ, действительный член МАН ВШ.
23. **Серов Владимир Николаевич** – академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии МГМСУ, главный акушер-гинеколог МЗ РФ.
24. **Талалаев Александр Гаврилович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии педиатрического факультета РГМУ, главный детский патологоанатом КЗ г. Москвы.
25. **Чебуркин Андрей Всеволодович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии РМАПО.
26. **Чешик Святослав Георгиевич** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель клинического отдела НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, главный детский инфекционист КЗ г. Москвы, заслуженный врач Российской Федерации.
27. **Шабалов Николай Павлович** – профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой педиатрии Военно-медицинской академии г. Санкт-Петербург.

Список используемых сокращений

АГ	– антиген
Анти-ЦМВ-АТ	– специфические антицитомегаловирусные антитела
Анти-ЦМВ- IgG	– специфические антицитомегаловирусные антитела класса G
Анти-ЦМВ- IgM	– специфические антицитомегаловирусные антитела класса M
АТ	– антитело
ИДС	– иммунодефицитное состояние
ИФА	– иммуноферментный анализ
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
Т-лимфоциты	– тимус-зависимые лимфоциты
ЦМВ	– цитомегаловирус
ЦМВИ	– цитомегаловирусная инфекция
IgG	– иммуноглобулины класса G
IgM	– иммуноглобулины класса M

Содержание:

ПРЕДИСЛОВИЕ	6
ПРЕДИСЛОВИЕ КО ВТОРОМУ ИЗДАНИЮ	7
I. ВНУТРИУТРОБНАЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ). МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	10
1. ХАРАКТЕРИСТИКА ВНУТРИУТРОБНОЙ ЦМВИ	10
2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЦМВИ	13
3. ДИАГНОСТИКА ЦМВИ	14
4. ТЕРАПИЯ ВРОЖДЕННОЙ ЦМВИ	18
6. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ	19
II. ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НЕОНАТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА	21
1. Этиология	21
2. Эпидемиология	21
3. Патогенез	21
4. Клиническая картина	21
5. Методы диагностики	22
6. Лечение	23
7. Профилактика.	23
8. Исходы неонатального герпеса.	23
III. ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННОГО ТОКСОПЛАЗМОЗА	24
1. Этиология	24
2. Особенности иммунитета при токсоплазменной инфекции	24
3. Патогенез, морфология и клиническая картина токсоплазмоза у взрослых (у беременных женщин)	24
4. Лабораторная диагностика токсоплазмоза	24
5. Показатели риска внутриутробного токсоплазмоза и диагностика инфицирования беременной	25
6. Клиническая картина и диагностика врожденного токсоплазмоза у детей	26
7. Клиническая характеристика врожденного токсоплазмоза	26
8. Перечень симптомов и синдромов, являющихся показанием для обследования на токсоплазмоз	26
9. Лечение	27

10. Лечение детей	27
11. Профилактика внутриутробного токсоплазмоза	29
IV. КАНДИДОЗ НОВОРОЖДЕННЫХ (ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА, ЛЕЧЕНИЕ)	30
1. Введение	30
1. Этиология и факторы риска	30
2. Клиническая характеристика кандидоза	30
3. Диагностика кандидоза	31
4. Лечение	32
4. Висцеральный и генерализованный кандидоз	33
5. Профилактика кандидоза	34
V. ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННОГО СИФИЛИСА.	35
1. Актуальность проблемы	35
2. Антенатальная профилактика врождённого сифилиса	35
3. Клинические проявления сифилиса во время беременности	35
4. Диагностика сифилиса и мониторинг беременности	35
5. Специфическое лечение беременных	36
6. Ранний врождённый сифилис.	38
VI. ФОРМУЛЯР ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ПРЕПАРАТОВ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ В НЕОНАТОЛОГИИ	40
1. Актуальность проблемы.	40
2. Иммуноглобулины для внутривенного введения: историческая справка и современные возможности заместительной и иммунокорректирующей терапии у новорожденных.	40
3. Стандартные (поливалентные) иммуноглобулины для внутривенного введения	42
4. Иммуноглобулин для внутривенного введения, обогащенный антителами классов IgM (Пентаглобин)	44
5. Специфические (гипериммунные) ИГВВ	45
6. Безопасность и переносимость иммуноглобулинов для внутривенного введения, побочные реакции при их использовании.	46
7. Противопоказания для применения внутривенных ИГВВ:	48
VII. ПРОТОКОЛ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК ПРОТИВ ГЕПАТИТА В НОВОРОЖДЕННЫМ И ДЕТАМ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА.	50

Предисловие

11–13 сентября 2000 г. в Москве состоялся 3-й съезд Российской Ассоциации Специалистов Перинатальной Медицины (РАСПМ), посвященный актуальным вопросам профилактики, диагностики и лечения внутриутробных инфекций. В съезде приняло участие более 800 неонатологов, акушеров-гинекологов, педиатров и врачей других специальностей из более чем 60 регионов Российской Федерации.

Заслушав и обсудив доклады делегатов, съезд отметил, что в последние годы отмечается неуклонное увеличение частоты случаев внутриутробных инфекций и повышение их роли в структуре акушерско-гинекологической патологии, перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности. Ближайшие и отдаленные последствия внутриутробных инфекций и их латентное течение является частой причиной отклонений в состоянии здоровья у детей раннего возраста и инвалидизации в более старших возрастных группах. Все это свидетельствует о необходимости внедрения современных методов профилактики и лечения внутриутробных инфекций в практическое здравоохранение.

Учитывая огромную социально-экономическую и демографическую значимость проблемы внутриутробных инфекций, съезд РАСПМ считал необходимым совместно с Российской Ассоциацией Акушеров и Гинекологов разработать и внедрить общероссийские стандарты профилактики и лечения внутриутробных инфекций. С этой целью Исполкомом РАСПМ была создана рабочая группа по доработке проектов протоколов профилактики, диагностики и лечения наиболее значимых внутриутробных инфекций, представленных на съезде.

Вошедшие в данный сборник протоколы, формуляры и методические рекомендации отражают официальную точку зрения РАСПМ и могут быть использованы для внедрения на региональном уровне. Вместе с тем, учитывая быстрое развитие перинатальных технологий, РАСПМ планирует продолжить свою работу по этой чрезвычайно важной проблеме. Предполагается создание еще нескольких протоколов, а также регулярное (не реже 1 раза в год) обновление и (при необходимости) пересмотр методических рекомендаций. Последние изменения и дополнения были внесены в конце 2002 года.

Все замечания и предложения по совершенствованию методов профилактики, диагностики и лечения внутриутробных инфекций будут с благодарностью восприняты членами рабочей группы РАСПМ и учтены при последующей доработке протоколов.

*Президент РАСПМ,
чл.-корр. РАМН, профессор*



Н.Н. Володин

Предисловие ко второму изданию

К вопросу о терминологии, используемой при инфекциях внутриутробного (анте- и интранатального) периода

Частое применения различных терминов («внутриутробная инфекция», «врожденная инфекция», «перинатальная инфекция», «внутриутробное инфицирование») для обозначения одной и той же клинической ситуации вносит определенную путаницу. Поэтому нам представляется необходимым обратить внимание не только на трактовку данных терминов, но и определить сферу их практического использования.

В первую очередь следует отметить различия между такими понятиями как «инфицированность» и «инфекция». Термин «инфицирование» отражает только сам факт попадания инфекционного агента в организм.

***Инфицирование -
(inficío – «напityвание», «заражение») -
попадание микроорганизма в макроорганизм.***

Само инфицирование («попадание») микроорганизмов в макроорганизм не обязательно приведет к развитию патологических изменений. После инфицирования возможно последующее размножение и проявление патогенных свойств возбудителя в самом макроорганизме. При этом в самом макроорганизме активизируются защитные процессы, направленные на элиминацию инфекционных агентов. Развивающийся при этом динамический процесс взаимодействия макроорганизма с возбудителями принято обозначать термином «инфекция».

Инфекционный процесс (инфекция)- динамический процесс, развивающийся в макроорганизме в результате внедрения в него микроорганизма

Таким образом, термин «*инфицирование*» не равнозначен термину «*инфекция*». Эти термины не являются синонимами! Термин «*инфицирование*» несет, в основном, эпидемиологическую нагрузку, тогда как термин «*инфекция*» имеет более широкое толкование – клинко-эпидемиологическое.

В зависимости от вирулентности возбудителя, массивности инфицирования и состояния защитного потенциала макроорганизма инфекционный процесс (инфекция) может протекать в виде нескольких вариантов. Среди них инфекционная болезнь (в виде - манифестной, субклинической или бессимптомной), носительство либо быстрая элиминация инфекционного агента, без развития патологических проявлений.

Варианты инфекционного процесса (инфекции):

1. Быстрая элиминация возбудителя.

- 1. Инфекционная болезнь:***
 - *манифестная;*
 - *бессимптомная (инаппарантная);*
 - *субклиническая.*

- 2. Носительство***

Таким образом, термин «*внутриутробное инфицирование*» отражает временной фактор инфекционного заражения. Тем самым подчеркивается, что проникновение инфекционного агента в организм произошло уже во внутриутробный период (антенатальный или во время родов). Однако констатация самого факта внутриутробного заражения не дает возможности представить характер инфекционного процесса, развивающегося при этом.

Внутриутробное инфицирование свидетельствует только о факте инфекционного заражения плода в период внутриутробного развития или во время родов

Этот термин часто используют в тех случаях, когда у новорожденного нет клинических проявлений инфекционного заболевания, но анамнестические данные свидетельствуют о высокой его вероятности. В данных си-

туациях употребление термина «*внутриутробное инфицирование*» позволяет подчеркнуть потенциальный риск реализации инфекционно-воспалительного процесса у ребенка в постнатальном периоде. Однако термины «*инфицирование*» и «*внутриутробное инфицирование*» не являются отражением нозологических единиц патологии и поэтому **не должны использоваться в качестве диагноза**.

В то же время неонатологи очень часто используют термин «*инфицирование*» в качестве диагноза (!) в тех ситуациях, когда у новорожденного имеются анамнестические факторы риска по развитию инфекции (например, - длительный безводный период, измененные околоплодные воды, лихорадка у матери до и во время родов и т.д.), но клинических признаков инфекционного процесса на момент осмотра нет. Этот термин также нередко ошибочно используют в качестве диагноза и в тех случаях, когда при отсутствии клинических проявлений у новорожденного имеются убедительные данные лабораторного обследования, свидетельствующие о наличии возбудителя в организме (например, - анти-ЦМВ антитела класса IgM, сам цитомегаловирус или его геном и т.д.). На самом деле в данном случае имеет место бессимптомное или субклиническое течение инфекционного процесса и поэтому необходимо использовать термин «*инфекция*», а не инфицирование.

Таким образом, термины «инфицирование» и «внутриутробное инфицирование» не должны использоваться в качестве диагноза.

Внутриутробными инфекциями принято называть те инфекционные заболевания, при которых инфицирование плода произошло в анте- или интранатальный периоды. В подавляющем большинстве случаев плод инфицируется от матери. Однако использование инвазивных методов наблюдения за женщинами в период беременности (амниоцентез, пунктирование сосудов пуповины и др.) и внутриматочное введение (через сосуды пуповины) препаратов крови плоду (эритроцитарная масса, иммуноглобулины) при несоблюдении правил асептики, может привести к ятрогенному инфицированию плода.

Внутриутробные инфекции - инфекционные заболевания, при которых инфицирование плода произошло в анте- или интранатальный период.

Очевидно, что термин «*внутриутробная инфекция*» при использовании в клинической практике в качестве диагноза должен быть конкретизирован не только по этиологии, но и эпидемиологическим позициям – когда, в каких условиях произошло инфицирование (в антенатальный период? интранатальный период?).

Для этого может быть использован термин «*врожденная инфекция*». Данный термин может применяться в тех ситуациях, когда инфицирование плода произошло внутриматочно (т.е. антенатально) и к моменту рождения ребенка имеются клинические признаки инфекции.

***Врожденная инфекция:
инфекционное заболевание при котором инфицирование и клиническая манифестация болезни произошли внутриутробно***

В некоторых ситуациях инфицирование может происходить в интранатальный период. Так при прохождении плода через инфицированные родовые пути матери (например, - герпес, цитомегаловирус стрептококк гр. В и др.) может произойти инфицирование данными возбудителями и развитие инфекционного процесса уже в постнатальный период. К сожалению, предлагаемый некоторыми авторами для использования в данных ситуациях термин «перинатальная инфекция», не может удовлетворять клиницистов, т.к. не отражает только интранатальный период, а включает антенатальный, интранатальный и ранний неонатальный периоды. Очевидно, что этот вопрос должен быть предметом обсуждения заинтересованных сторон (акушеров-гинекологов, неонатологов, эпидемиологов).

В Международной статистической классификации болезней X пересмотра в классе XVI «отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде» в блоках P35-P39 «Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода» и P23 «Врожденная пневмония» в дословном переводе с английского «congenital» означает «врожденный», что относится как к специфическим инфекциям, так и к пневмонии. При этом в понятия включаются специфические инфекции и пневмонии, возникшие внутриматочно (внутриутробно) и в процессе родов, т.е. при прохождении через родовые пути. В последнем случае манифестация болезни может быть отсроченной. Именно поэтому к врожденным инфекционно-воспалительным заболеваниям целесообразно относить таковые, проявившие себя в первые трое суток жизни.

Клиническими симптомами врожденных инфекций, независимо от этиологии, наиболее часто являются задержка внутриутробного развития, желтуха, гепатоспленомегалия, экзантемы, нарушения функций ЦНС и органов кровообращения. Выявление у новорожденного ребенка комбинации из нескольких вышеперечисленных симптомов требует исключения врожденной инфекции, однако отсутствие типичной специфики заболеваний не позволяет клинически расшифровать этиологию заболевания. В этих случаях можно использовать термин «*TORCH-синдром*», предложенный A.Namias в 1971 г.

Термином «*TORCH-синдром*» обозначают врожденные инфекционные заболевания, этиология которых остается нерасшифрованной. «*TORCH-синдром*» - это термин, составленный из первых букв названий наиболее

частых внутриутробных инфекций: **T**(*Toxoplasmosis*), **O**(*Other diseases*), **R**(*Rubella*), **C**(*Cytomegalovirus*), **H**(*Herpes simplex virus*).

TORCH-синдром:
(*A.Namias, 1971*)

НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ ВНУТРИУТРОБНЫЕ ИНФЕКЦИИ	КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ
T (<i>Toxoplasmosis</i>) O (<i>Other</i>) R (<i>Rubella</i>) C (<i>Cytomegalovirus</i>) H (<i>Herpes simplex virus</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Задержка внутриутробного развития плода</i> • <i>Гепатоспленомегалия</i> • <i>Желтуха</i> • <i>Экзантемы</i> • <i>Нарушения ССС</i> • <i>Нарушения ЦНС</i>

Сходство клинической картины при различных внутриутробных инфекциях не позволяет окончательно расшифровать этиологию заболевания без проведения специальных лабораторных исследований. Достоверность этиологической диагностики TORCH-инфекций только по клиническим данным не превышает 10% (*Базаламах А.Г., Серебур Ф.Е. (1988)*).

Список литературы:

Англо-русский медицинский словарь/ под ред. Г.Н. Акжигитова. – М.: Русский язык, 1988. – 608 С.
 Борисов Л.Б., Смирнова А.М. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология, 1994.
 Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции/Под ред А.Гриноу, Дж.Осборна: пер. с англ. – М.: Медицина, 2000. – 288 С.
 Ивановская Т.Е., Леонова Л.В. Патологическая анатомия болезней плода и ребенка.-М.: Медицина, 1989.
 Покровский В.И., Поздеев О.К. Медицинская микробиология. - М.: ГЭОТАР Медицина, 1998. – 1200 С.
 Энциклопедический словарь медицинских терминов: В 3-х т./ Гл. ред. Б.В.Петровский. - М.: «Советская энциклопедия», 1982.

I. Внутриутробная цитомегаловирусная инфекция (клиника, диагностика, лечение). Методические рекомендации

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) - типичный представитель оппортунистических инфекционных заболеваний человека, клинические проявления при которых манифестируют только на фоне иммунодефицитных состояний (ИДС). ЦМВИ - актуальная проблема перинатологии, т.к. является одной из наиболее частых врожденных инфекций и встречается у 0,2-2,5% новорожденных детей (*S.Stagno, 1991; G.J.Demmler, 1994; R.J.Whitley et al., 1997 и др.*).

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

Таблица 1

Основные факторы, способствующие высокой частоте внутриутробного инфицирования вирусом цитомегалии *:

- 1) Эпидемиологические особенности: широкое распространение ЦМВИ в человеческой популяции (в подавляющем большинстве – в виде латентно-персистирующего течения), значительная генетическая вариабельность штаммов ЦМВ, разнообразие механизмов и путей передачи инфекции, преобладание субклинических форм как при первичной, так и при вторичной инфекции.
- 2) Адаптационные иммунные изменения в организме женщины во время беременности (снижение функциональной активности клеточных механизмов иммунитета), при которых возможна реактивация латентно-персистирующей ЦМВИ.
- 3) Незрелость иммунитета плодов и новорожденных.

* - *Н.А.Фарбер и соавт., 1990; В.М.Стаханова и соавт., 1993; В.Н.Серов и соавт., 1998; S.Stagno, 1990; N.Guriena, 1994; W.J.Britt, 1996 и др.*

Врожденная ЦМВИ может протекать как бессимптомно, так и в тяжелой форме, при которой нередко отмечается летальный исход (*C.A. Jones, D.Isaacs, 1995*). При этом у 80% детей, перенесших тяжелую форму внутриутробной ЦМВИ, в дальнейшем отмечаются разнообразные соматические и психоневрологические дефекты развития. При бессимптомном течении внутриутробной ЦМВИ у 5-17% детей впоследствии также имеются различные нарушения здоровья. Чаще - это сенсорная глухота, задержка развития, малые мозговые дисфункции и другие психоневрологические изменения (*S. Stagno et al., 1982*). Кроме этого внутриутробное инфицирование плода ЦМВ создает предпосылки для развития иммунологической толерантности к этому возбудителю с формированием длительной его персистенции и реактивации в постнатальном периоде.

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

1. ХАРАКТЕРИСТИКА ВНУТРИУТРОБНОЙ ЦМВИ

1.1. Этиология

Возбудитель *Cytomegalovirus hominis* – ДНК-содержащий вирус семейства *Herpesviridae*, подсемейства *Betaherpesvirinae*. Согласно классификации, предложенной Международным комитетом по таксономии вирусов (1995), цитомегаловирус (ЦМВ) относится к группе “Human Herpesvirus-5”.

ЦМВ термолабилен, инактивируется при $t=56^{\circ}\text{C}$ и быстро теряет вирулентность во внешней среде. Снижение влажности воздуха приводит к высушиванию вирусной оболочки и потере инфективности вируса. Воздействие 20% раствора эфира, 70% раствора этилового спирта и других растворителей жиров сопровождается полной инаktivацией вируса.

1.2. Эпидемиология.

1.2.1. Распространенность ЦМВИ.

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

В Москве, например, по последним данным, удельный вес серопозитивных (косвенный признак уровня инфицированности) женщин детородного возраста достигает 92,2% (*Ж.Ж. Чабандзе, 1999*). Уровень серопозитивности среди беременных женщин, в зависимости от их возраста и социально-материального статуса, составляет 42,6-94,5% (*K.Gamboratto et al., 1997; B.Gracap-Cavallier et al., 1998 и др.*). В то же время реальная частота врожденной ЦМВИ среди новорожденных детей не превышает 0,2-2,5% (*S.Stagno, 1991; G.J.Demmler, 1994; R.J.Whitley*

et al., 1997 и др.). Объясняется это тем, что риск инфицирования плода, тяжесть и прогноз заболевания при врожденной ЦМВИ зависят не столько от наличия вируса в организме матери, сколько от активности инфекционного процесса в период беременности.

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

1.2.2. Источник инфекции, основные механизмы и пути инфицирования при внутриутробной ЦМВИ.

Внутриутробная ЦМВИ развивается в результате пре- или интранатального инфицирования плода.

Источником внутриутробного инфицирования практически всегда является мать, переносящая во время беременности ЦМВИ. Исключения составляют те редкие случаи, когда имеет место трансфузионная передача ЦМВ при внутриутробном введении плоду препаратов крови, инфицированных вирусом цитомегалии.

При пренатальном инфицировании плода, в подавляющем большинстве случаев, имеет место трансплacentарный путь передачи ЦМВ. При интранатальном инфицировании вирус поступает в организм за счет аспирации или заглатывания инфицированных околоплодных вод и/или инфицированных секретов родовых путей матери.

Наибольший риск внутриутробного ЦМВ-инфицирования плода и развития тяжелых форм заболевания отмечается в тех случаях, когда беременная женщина переносит первичную ЦМВИ. Частота первичной ЦМВ-инфекции у женщин во время беременности не превышает 1%. Внутриутробное инфицирование плодов вирусом цитомегалии у женщин с первичной ЦМВИ во время беременности достигает 30-50%. При этом у 5-18% инфицированных детей отмечается манифестная врожденная ЦМВИ, характеризующаяся тяжелым течением и нередко заканчивающаяся летально. Среди выживших детей - у большинства в дальнейшем сохраняются серьезные осложнения, приводящие к инвалидизации и значительно нарушающие качество жизни.

При вторичной инфекции в период беременности (реактивация латентно-персистирующей ЦМВИ или инфицирование новым штаммом вируса женщин, серопозитивных к ЦМВ) риск инфицирования плода и развития тяжелых форм врожденной ЦМВИ существенно ниже. Это обусловлено тем, что у женщин, перенесших первичную ЦМВИ ранее (еще до беременности) в подавляющем большинстве случаев сформировался эффективный анти-ЦМВ-иммунитет. Поэтому при развитии вторичной ЦМВИ во время беременности факторы специфического иммунитета матери (анти-ЦМВ-АТ и анти-ЦМВ-Т-(CD8)-лимфоциты) обеспечивают действенную защиту плода от инфицирования и развития тяжелой цитомегаловирусной инфекции. В результате этого риск внутриутробного инфицирования вирусом цитомегалии при вторичной ЦМВИ во время беременности не превышает 2%. У инфицированных при этом детей врожденная ЦМВИ протекает преимущественно бессимптомно, манифестные формы заболевания практически не встречаются (*Fowler K.W. et al., 1992*). В то же время даже при бессимптомном течении врожденной ЦМВИ у 5-17% детей в дальнейшем могут отмечаться различные нарушения здоровья (*S.Stagno, 1991*).

1.3. Патогенез и иммунологические особенности ЦМВИ

Вирус цитомегалии, поступивший в ранее неинфицированный организм, проникает внутрь клеток и начинает активно реплицироваться. Внутриклеточное проникновение ЦМВ обусловлено взаимодействием гликопротеинов вирусной оболочки (gp 58, gp 86, gp 116) с рецепторами клетки-мишени. В результате оболочка вируса сливается с клеточной мембраной - вирус «раздевается» и обнажившийся вирусный капсид проникает в клетку. В дальнейшем ДНК вируса достигает ядра инфицированной клетки. Начинается процесс репликации, результатом которого является формирование дочерних вирусных частиц. Последние, выходя из инфицированной клетки, «покрываются» внешней оболочкой. При этом внешняя оболочка вирионов образуется при участии клеточной мембраны поврежденной цитомегаловирусом клетки. Дочерние вирионы, покинув инфицированную клетку, взаимодействуют с рецепторами соседних, еще не поврежденных клеток, повторяя описанный выше процесс. Пораженные ЦМВ клетки гипертрофируются, ядра в них увеличиваются в размерах. В результате этого инфицированные клетки приобретают типичные для цитомегалии признаки в виде «совиного глаза» - увеличенная в размерах клетка, в которой протоплазма из-за большого диаметра ядра визуализируется лишь в виде очень тонкой полоски. Патоморфологические изменения при ЦМВИ могут иметь различную степень выраженности и носят локальный или диффузный характер. Необходимо отметить, что активность процессов репликации вируса, скорость распространения дочерних вирионов в организме, а значит и выраженность воспалительных изменений, зависят от функционального состояния иммунной системы человека.

В формировании противцитомегаловирусного иммунитета принимают участие как неспецифические факторы, так и специфические иммунные механизмы. Неспецифические факторы защиты - система интерферона, комплемента, «естественные-киллеры» («натуральные киллеры») - на первых этапах инфекционного процесса замедляют скорость распространения возбудителя, а в дальнейшем потенцируют активность специфического иммунитета и препятствуют инфицированию непораженных клеток. Однако наиболее действенной защитой от ЦМВИ является формирование специфического иммунитета: образование специфических анти-ЦМВ-АТ и специфических «клеток-киллеров» (специфических анти-ЦМВ Т-лимфоцитов CD 8).

Следует отметить, что цельные вирионы являются слабым сигналом для иммунной системы, т.к. при этом основной набор антигенов возбудителя «спрятан» под вирусной оболочкой (*Хахалин Л.Н., 1997*). Более эффективно иммунная система распознает антигены вируса, «обнажающиеся» при его разрушении. Антигены возбудителя презентуются (представляются) иммунной системе только при содружественном взаимодействии факторов

неспецифической защиты и, в первую очередь, - фагоцитоза. В результате презентации лимфоцитам информации об антигенных особенностях возбудителя формируются клоны В-лимфоцитов (CD19), синтезирующие анти-ЦМВ-АТ, и клоны специфических Т-лимфоцитов (CD8), цитотоксическая активность которых направлена против конкретных антигенов вируса цитомегалии.

Специфический иммунный ответ при первичном контакте с вирусом цитомегалии формируется в течение 14-28 дней. При повторном контакте организма с тем же штаммом вируса «защитный уровень» специфического иммунитета как антительного, так и цитотоксического формируется в более короткие сроки – до 7-14 дней.

ЦМВ характеризуется значительным антигенным разнообразием. Поэтому при инфицировании серопозитивного человека другим штаммом ЦМВ формирование специфического иммунитета против данного возбудителя будет происходить, как и при первичном контакте. Следует, правда отметить, что, наработанные ранее тип- и группоспецифические анти-ЦМВ-АТ к другим штаммам ЦМВ будут сдерживать активную репликацию вируса. Однако действенная иммунная защита (достаточный уровень специфических анти-ЦМВ-АТ и специфических «клеток-киллеров») сформируется только к 14-28 дню от момента инфицирования данным штаммом вируса.

Под воздействием «иммунологического пресса» вирус цитомегалии «прячется» в клетках, т.к. внутриклеточное расположение защищает его от иммунного воздействия. Замедляются или полностью прекращаются процессы репликации – вирус «засыпает». При этом дальнейшее его распространение в организме прекращается или резко уменьшается. Этот период инфекционного процесса характеризуется состоянием **латенции** и/или **персистенции** вируса. Активизация возбудителя в последующем возможна только в тех случаях, когда снижается активность специфического иммунитета. При этом вполне вероятно индукция или усиление процессов репликации вируса и его дальнейшее распространение в организме (**реактивация ЦМВИ**).

Становление и развитие иммунной системы на начальных этапах онтогенеза человека происходит в условиях сложного динамического равновесия между процессами толерантности и стимуляции иммунитета плода собственными фетальными антигенами. **Иммунологическая толерантность** – невозможность организма вырабатывать иммунный ответ на строго определенный антиген при сохранении иммунологической реактивности к другим антигенам. Феномен внутриутробно индуцированной иммунологической толерантности к «своим» и «чужим» антигенам известен давно. Предполагается, что в некоторых случаях внутриутробного инфицирования (в том числе и при ЦМВИ) иммунная система плода воспринимает АГ-детерминанты возбудителя как свои собственные, что сопровождается развитием к ним иммунологической толерантности. В то же время конкретные вопросы о возможности, вариантах и последствиях толерантности к возбудителям перинатальных инфекций, в том числе к вирусу цитомегалии, находятся в стадии изучения.

Есть основания считать, что иммуноадаптивный период, т.е. период формирования толерантности к антигенам цитомегаловируса в процессе созревания иммунологической реактивности, весьма длителен и продолжается и в постнатальный период жизни ребенка. Этот факт подтверждает обнаружение у ряда детей антигенов вируса без каких-либо показателей формирования специфического анти-ЦМВ-гуморального иммунитета. Подобные соотношения имеют место у 7-15% детей, обследуемых по поводу подозрения на внутриутробную инфекцию. Недостаточность иммунного ответа констатируют и в случаях одновременной персистенции вируса с незначительной динамикой нарастания титра анти-ЦМВ-АТ.

У детей раннего возраста процессы развития и созревания иммунной системы, характеризующиеся нелинейным, строго индивидуальным характером, находятся в состоянии функционального напряжения и легко могут нарушаться под действием различных средовых факторов (Stiehm E.R., 1989). Это создает предпосылки для развития различных вторичных иммунодефицитных состояний, что в свою очередь может привести к реактивации латентно протекающей до этого времени внутриутробно приобретенной ЦМВИ (период латенции и/или персистенции ЦМВ сменяется фазой активной репликации вируса).

Таким образом, патологические изменения при ЦМВИ могут иметь различную степень выраженности и носить локальный или диффузный характер. При этом выраженность и глубина воспалительных изменений при ЦМВИ зависят, в первую очередь, от функционального состояния иммунной системы заболевшего. Только в тех случаях, когда ЦМВИ протекает в условиях неадекватного иммунного ответа (у иммунодефицитных пациентов, у плодов и новорожденных) могут возникать генерализованные поражения с развитием интерстициального воспаления, васкулитов, острых дистрофических изменений и лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрации в поврежденных органах и тканях.

1.3.1. Патогенез внутриутробной ЦМВИ

В период беременности происходит физиологическая перестройка иммунитета - снижение функций клеточного звена и постепенное нарастание активности гуморального (поликлональная анамнестическая стимуляция). Физиологическая перестройка иммунитета в период беременности может способствовать более интенсивной репликации вируса цитомегалии при первичной или при реактивации вторичной ЦМВИ.

ЦМВИ считается первичной в том случае, если инфицирование вирусом цитомегалии и развитие инфекционного процесса происходит у ранее серонегативного пациента. Если серонегативная беременная женщина инфицируется вирусом цитомегалии, то из-за транзиторных особенностей иммунитета в этот период возможна более активная репликация ЦМВ. Отсутствие специфического гуморального иммунитета на начальных этапах заболевания и низкая функциональная активность клеточных иммунных механизмов не могут сдерживать интенсивное размножение вируса. Активная репликация ЦМВ при этом сопровождается вiremией. Виремия, особенно при состояниях, приводящих к нарушению плацентарного барьера, способствует трансплацентарной передаче

инфекции. Поступивший в организм плода вирус активно реплицируется и распространяется в организме, т.к. не встречает должного иммунного сопротивления. Последнее обусловлено с одной стороны отсутствием трансплacentарных материнских анти-ЦМВ-АТ (т.к. на ранних этапах заболевания мать продолжает оставаться серонегативной), а с другой - незрелостью иммунитета плода. Степень поражения плода при этом зависит от интенсивности размножения вируса и от периода гестации, в который происходит развитие инфекции. При этом возможны как минимальные проявления заболевания (бессимптомные, субклинические формы), так и тяжелые поражения - эмбрио- и фетопатии, генерализованные воспалительные изменения. Таким образом, **первичная ЦМВИ, развившаяся у женщины во время беременности потенциально опасна для плода.** Так, установлено, что если женщина переносит первичную ЦМВИ во время беременности, то риск инфицирования плода вирусом цитомегалии составляет 30-50%. При этом у 5-18% инфицированных плодов выявляются тяжелые формы врожденной ЦМВИ с высоким риском развития серьезных соматических и психоневрологических осложнений (до 80%).

Вторичная инфекция (реактивация латентной ЦМВИ или реинфекция новым штаммом ЦМВ) в период беременности значительно реже – только в 0,2-2% случаев - приводит к внутриутробному инфицированию (*S.Stagno, 1982, 1991*). Это объясняется тем, что репликация ЦМВ при вторичной инфекции происходит в условиях «иммунологического пресса». Т.к. в организме серопозитивной беременной в момент заражения новым штаммом ЦМВ имеются видо- и типоспецифические анти-ЦМВ-АТ, то интенсивность вирусной репликации и степень виремии при этом существенно сдерживаются. Это и определяет значительно меньший риск передачи инфекции плоду при вторичной инфекции. В тех редких случаях, когда вторичная ЦМВИ у беременных все же сопровождается внутриутробным инфицированием, заболевание у плода и новорожденного протекает легко, без клинической манифестации. Это связано с тем, что инфицированный плод одновременно с ЦМВ получает от серопозитивной матери и анти-ЦМВ-АТ, которые препятствуют активной репликации вируса и ограничивают его распространение. Все это сдерживает интенсивность инфекционного процесса и переводит ЦМВ в латентное или латентно-персистирующее состояние. Доказано, что тяжелые внутриутробные ЦМВ-поражения крайне редко связаны со вторичной материнской ЦМВИ. Практически все случаи врожденной ЦМВИ, развившейся в результате вторичной инфекции у матери во время беременности, характеризуются бессимптомным течением. Однако даже при этом у 5-17% детей впоследствии имеются различные нарушения здоровья (сенсорная глухота, задержка психомоторного развития, малая мозговая дисфункция и другие неврологические изменения). Считается, что латентное и латентно-персистирующее течение ЦМВИ (неактивный период заболевания – отсутствие активной репликации вируса) в период беременности, как правило, не сопровождается внутриутробным инфицированием (*S.Stagno, 1982; K.W.Fowler, 1995*).

2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЦМВИ

В зависимости от сроков гестации, на которых произошло инфицирование вирусом цитомегалии, различают инфекционные бластопатии, эмбриопатии и фетопатии. В таблице 2 приводится их краткая характеристика.

Таблица 2.

Характеристика внутриутробных поражений при ЦМВИ.

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

Следует отметить, что по сравнению с пренатальными поражениями, вызванными другими вирусами, такими как энтеровирусы, вирус краснухи и др., внутриутробное ЦМВ-инфицирование значительно реже сопровождается тератогенным эффектом.

Рождение ребенка с клиническими проявлениями врожденной ЦМВИ указывает на пренатальный характер инфицирования и практически всегда свидетельствует о перенесенной матерью во время беременности первичной ЦМВ-инфекции. Ниже приведены наиболее типичные симптомокомплексы клинической картины врожденной ЦМВИ (Л.Н.Хахалин, 1997; А.В.Чебуркин, 1999; S.Stagno., R.Whitley, 1990):

- Тромбоцитопеническая пурпура (76%),
- Желтуха (67%),
- Гепатоспленомегалия (60%),
- Микроцефалия (53%),
- Гипотрофия (50%),

- Недоношенность (34%),
- Гепатит (20%),
- Энцефалит,
- Хориоретинит

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

При интранатальном инфицировании характер течения заболевания во многом определяется особенностями пренатального состояния новорожденного (зрелость, доношенность, перинатальные поражения, степень выраженности функциональных изменений в период адаптации, характер вскармливания, сопутствующие заболевания и т.д.). При этом у недоношенных, ослабленных детей с отягощенным перинатальным анамнезом клиническая манифестация ЦМВИ возможна уже к 3-5 недели жизни. Наиболее часто при этом отмечается интерстициальная пневмония, возможно развитие затяжной желтухи, гепатоспленомегалии, анемии и др гематологических расстройств.

Клинически манифестное течение ЦМВИ у детей первого года жизни встречается редко и связано либо с реактивацией внутриутробно приобретенной инфекции, находящейся до поры в латентном состоянии, либо обусловлена первичным инфицированием. Обязательным условием для реактивации ЦМВ, находящегося в латентном состоянии, а также для интенсивной репликации вируса с клинически манифестным течением заболевания при первичном инфицировании является снижение функциональной активности иммунитета. Постнатально приобретенная ЦМВИ, в подавляющем большинстве случаев, протекает бессимптомно или в виде нетяжелого катара верхних дыхательных путей, либо в форме мононуклеозоподобного синдрома. Доказано, что постнатально приобретенная ЦМВИ не сопровождается развитием у детей нейросенсорных и психомоторных дисфункций.

3. ДИАГНОСТИКА ЦМВИ

3.1. Методы диагностики.

Для определения активности ЦМВИ используются вирусологические и молекулярные методы диагностики, а также выявление с помощью моноклональных антител антигенов ЦМВ, экспрессированных в клетках крови во время репликации. Для обнаружения маркеров специфического анти-ЦМВ иммунного ответа в последние годы наиболее часто используют иммуноферментный анализ (ИФА).

Вирусологическое исследование с определением цитопатического эффекта является «золотым стандартом диагностики» вирусных инфекций (*В.И.Покровский, О.К.Позднеев, 1998*). Однако из-за трудоемкости и длительности исследования, а также вследствие появления в настоящее время новых прогрессивных методик классическое вирусологическое исследование в практическом здравоохранении используется все реже.¹

Выявления генома ЦМВ при помощи ДНК-гибридизации и полимеразной цепной реакции (ПЦР) – является в настоящее время наиболее признанным методом диагностики. Следует отметить, что для определения клинически значимой репликации ЦМВ важно происхождение взятого для обследования образца (*М.С.Долгих, 1997*). Считается, что в качестве материала для исследования должна использоваться кровь, т.к. именно **обнаружение в крови самого возбудителя (вирусемия) или его антигенов (антигенемия), или его генома (ДНК-емия)** достоверно указывают на клинически значимую активность репликации ЦМВ (*М.Р. Landini, 1993; D.O.White, 1994; G. Germa, 1995* и др.)².

Серологическое обследование. Наиболее принятым среди всех серологических тестов, используемых для диагностики ЦМВИ, является иммуноферментный анализ (ИФА). При помощи серологических методов исследования выявляют анти-ЦМВ-АТ IgM и анти-ЦМВ-АТ IgG, являющиеся маркерами специфического иммунного ответа на ЦМВ. Выявление анти-ЦМВ-АТ IgM свидетельствует об активной ЦМВИ, чаще – первичной. Обнаруже-

¹ К модифицированным методам вирусологического исследования относят т.н. быстрый культуральный метод (shell vial assay). При этом после непродолжительного культивирования культуры клеток, в которую был внесен материал от обследуемого, проводится определение ранних антигенов ЦМВ с помощью моноклональных антител (*Н.Е.Макарова и соавт., 1996; М.Р.Landini, 1993*).

² Изучается возможность использования методики выявления непосредственно в клетках периферической крови тех антигенов ЦМВ, которые обнаруживаются только в период репликации вируса. В качестве таких антигенов рассматриваются белок вирусного тегумента - фосфопротеин pp65 (ppUL83) и главный белок сверхранней фазы репликации IE1 (UL123) (*А.Р.Berg et al., 1989; Т.Н.The et al., 1993; Т.Meyer et al., 1994*).

ние только анти-ЦМВ-АТ IgG не позволяет охарактеризовать период заболевания. Антитела данного класса, появляясь вслед за IgM в острой фазе инфекционного процесса, продолжают синтезироваться и после выздоровления в течение длительного времени. При ИФА с параллельным определением avidности АТ серологическое обследование может существенно дополнить результаты вирусологических и молекулярных методов диагностики ЦМВИ (Н.А. Коровина, А.Л. Заплатников, 1999). Определение avidности анти-ЦМВ-АТ IgG повышает диагностическую ценность метода (Blackburn et al., 1991). Avidность АТ в течение иммунного процесса постепенно повышается (Eisen et al., 1964). По степени avidности IgG можно косвенно охарактеризовать период и остроту инфекционного процесса (Eisen et al., 1964; Siskind et al., 1969 и др.): выявление низкоавидных анти-ЦМВ-АТ IgG свидетельствует о текущей или недавно перенесенной ЦМВИ, а обнаружение высокоавидных антител позволяет исключить активную фазу заболевания (N.K.Blackburn et al., 1991; V.Lafacga et al., 1997).

3.2. Принципы лабораторной диагностики ЦМВИ.

Лабораторная диагностика должна основываться на применении комплекса методов, включающих не только верификацию этиологического агента (идентификация самого возбудителя, его генома или антигенов) и обнаружение серологических маркеров иммунного ответа (специфические антитела), но и определение остроты инфекционного процесса (изучение активности репликации вируса и раздельное определение анти-ЦМВ-АТ классов IgM и IgG с их avidностью) (табл.3). При этом для получения достоверных результатов и правильной их трактовки должны соблюдаться следующие правила:

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

Особо следует подчеркнуть, что сероконверсия (появление специфических АТ у ранее серонегативного пациента) появляется позже клинических проявлений инфекции и выявления прямых маркеров репликации вируса (виремии, ДНК-емии или АГ-емии). Целесообразно также отметить, что у некоторых детей с врожденной ЦМВИ, из-за развития иммунологической толерантности к АГ вируса цитомегалии, возможен неадекватный специфический анти-ЦМВ иммунный ответ (инфицирование ЦМВ не сопровождается эффективным синтезом анти-ЦМВ-АТ)

Таблица 3

Лабораторные критерии активности ЦМВИ*

<p>1. Маркеры активной репликации ЦМВ:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Вирусемия; ➤ Антигенемия (pp 65 (UL83) и др.); ➤ ДНК-емия; <p>2. Иммунологические маркеры активной ЦМВИ:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Сероконверсия (выявление анти-ЦМВ-IgM и/ или низкоавидных анти-ЦМВ-IgG у ранее серонегативных лиц); ➤ 4-х кратное и выше нарастание титров анти-ЦМВ-IgG в “парных сыворотках”.

* - Н.Е.Макарова и соавт., 1996; Blackburn et al., 1991; M.P.Landini, 1993; G.Germa et al., 1995; A.P.Berg et al., 1993; T.H.The et al., 1993.

Первичная ЦМВИ в период беременности возможна только среди женщин, серонегативных к ЦМВ. При этом у беременных с адекватным иммунным ответом, в основном, отмечается бессимптомное течение инфекции либо легкий катар верхних дыхательных путей. Значительно реже, как правило, на фоне иммунодефицитных состояний, выявляются клинически манифестные формы ЦМВИ в виде мононуклеозоподобного синдрома и/или гепатита. Следует отметить, что, независимо от клинических вариантов заболевания, при первичной ЦМВИ выявляются прямые (виремия, ДНК-емия или АГ-емия) и косвенные (анти-ЦМВ-АТ IgM и/или низкоавидные анти-ЦМВ-АТ IgG) лабораторные маркеры активной репликации вируса цитомегалии.

Под реактивацией ЦМВИ подразумевают период активной репликации вируса при персистирующем течении заболевания у ранее серопозитивных лиц (т.е. у ранее инфицированных). Следует отметить, что общедоступные лабораторные методики не позволяют дифференцировать непосредственно реактивацию латентно-персистирующей ЦМВИ, реинфекцию и суперинфекцию другим штаммом вируса цитомегалии.

Клинически реактивация ЦМВИ чаще протекает бессимптомно, либо проявляется в виде иннапарантных форм, напоминающих легкое течение ОРВИ (субфебрилитет, ринофарингит, кашель, озноб, быстрая утомляемость

и др.). Значительно реже встречаются мононуклеозоподобный синдром или поражение внутренних органов. Лабораторными критериями реактивации ЦМВИ являются обнаружение в крови самого вируса (виремия) или его генома (ДНК-емия), или его антигенов (АГ-емия), наряду с выявлением серологических маркеров (анти-ЦМВ-АТ класса IgM и/или низкоавидных анти-ЦМВ-АТ класса IgG) у ранее серопозитивных женщин.

Следует подчеркнуть, что лабораторное подтверждение реактивации ЦМВИ в период беременности не может основываться только на выявлении повышенных титров анти-ЦМВ-АТ класса IgG. Изолированное выявление у беременной высокого уровня анти-ЦМВ-АТ класса IgG, может быть проявлением поликлональной активации анамнестического иммунитета у серопозитивной женщины. Поэтому **диагностическое значение определения специфических АТ в период беременности имеет крайне низкую роль, если оно проводится изолированно, без одновременного уточнения индекса авидности специфических АТ и, главное (!), - без выявления прямых маркеров репликации вируса (виремии, ДНК-емии, АГ-емии).**

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

Таблица 4

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

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

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

Таблица 5

Женщины с высоким риском внутриутробной передачи ЦМВИ:

<p>1. Переносящие первичную ЦМВИ в период беременности. Обязательные критерии диагностики: Маркеры активной репликации ЦМВ (виремия или АГ-емия, или ДНК-емия) и иммунологические маркеры активности инфекционного процесса (в меньшей степени) - сероконверсия - у ранее серонегативных женщин даже при бессимптомном течении заболевания.</p> <p>2. Переносящие вторичную ЦМВИ в период беременности. Обязательные критерии диагностики: Маркеры активной репликации ЦМВ (виремия или АГ-емия, или ДНК-емия) и, в меньшей степени, - иммунологические маркеры активности инфекционного процесса (возможное появление анти-ЦМВ-АТ IgM, нарастание концентрации низкоавидных анти-ЦМВ-АТ IgG в «парных сыворотках») у ранее серопозитивных женщин даже при бессимптомном течении заболевания.</p> <p>3. Переносящие в период беременности мононуклеозоподобные заболевания, даже в тех случаях, когда отсутствуют возможности лабораторного обследования на ЦМВИ.</p>

Абсолютным критерием для включения в группу высокого риска по внутриутробному инфицированию плода вирусом цитомегалии, является обнаружение у женщины во время беременности маркеров активной репликации ЦМВ (виремия, АГ-емия, ДНК-емия), даже при бессимптомном течении у нее ЦМВИ.

В настоящее время единой тактики по ведению беременных, переносящих ЦМВИ, нет. Лечение беременных с ЦМВИ также не разработано. Следует отметить, что беременность является официальным противопоказанием для применения ганцикловира и фоскарнета – эффективных анти-ЦМВ виростатических препаратов. Для снижения риска инфицирования плода при первичной ЦМВИ в период беременности может быть эффективным введение женщине специфического анти-ЦМВ-иммуноглобулина для внутривенного введения (Цитотект). Обсуждаются вопросы о возможности терапии ЦМВИ в период беременности препаратами интерферонов и другими иммуномодуляторами разных групп, однако, с позиций «доказательной медицины» убедительных данных об эффективности и безопасности данных методов лечения до настоящего времени не получено. Изучаются вопросы разработки эффективной ЦМВ-вакцины для иммунизации серонегативных женщин детородного возраста.

3.3. Критерии диагностики внутриутробной ЦМВИ.

Обследованию на ЦМВИ подлежат дети, имеющие симптоматику врожденной инфекции, а также без клинических признаков TORCH-синдрома, если они рождены женщинами из группы риска по внутриутробной передаче ЦМВ.

У новорожденных детей в раннем неонатальном периоде при подозрении на ЦМВИ (клинико-анамнестические данные) следует проводить идентификацию возбудителя любым из доступных методов (вирусологическим, ПЦР или выявление АГ вируса). В последние годы для детекции возбудителя все чаще используется ПЦР. Материалом при этом может служить любая биологическая среда организма (пуповинная кровь, слюна, моча, смывы трахеи, ротоглотки, мазки с конъюнктивы, из уретры и т.д). Однако только в том случае, когда у новорожденных геном ЦМВ обнаруживается в крови и ликворе это можно трактовать как признак активного периода внутриутробной ЦМВИ. Если ДНК вируса обнаруживается в клетках других биологических сред, то однозначную оценку периоду заболевания дать нельзя. В данном случае необходима оценка характера иммунного ответа на АГ возбудителя.

Для уточнения остроты процесса показано **серологическое исследование** методом ИФА с количественным определением анти-ЦМВ-АТ классов М и G. Обязательно повторное исследование уровней (титров) специфических антител в динамике через 3-4 нед («парные сыворотки») в сопоставлении с результатами серологического обследования матери.

Выявление АТ класса IgM в пуповинной крови, а также в крови ребенка первых недель жизни является одним из важных критериев диагностики внутриутробной ЦМВ-инфекции (Н.М. Чаплыгина, В.Я. Кицак, 1996). Подтверждением активного периода врожденной ЦМВИ служит также выявление, наряду с анти-ЦМВ IgM, низкоавидных анти-ЦМВ-IgG с нарастанием их титров в динамике.

Особо следует отметить, что выявление антицитомегаловирусных иммуноглобулинов G в сыворотке крови новорожденного без сопоставления с материнскими титрами не является диагностически значимым вследствие возможности их трансплацентарного переноса из организма матери. Только при динамическом (с интервалом в 14 — 21 день) сравнении уровня анти-ЦМВ-IgG новорожденного ребенка с уровнем анти-ЦМВ-IgG в крови матери можно судить об их природе. Если титры анти-ЦМВ-АТ класса IgG при рождении равны материнским, а при повторном исследовании через 3-4 недели - снижаются приблизительно в 1,5-2 раза, то определяемые у ребенка IgG являются материнскими.

При исследовании детей в постнеонатальном возрасте показано исследование, направленное на выявление возбудителя (вирусологическим (классический или модифицированный) или молекулярным (ПЦР) методами) и специфических анти-ЦМВ-АТ (ИФА с определением авидности АТ). У детей в возрасте до 4-6 месяцев жизни серологическое обследование проводится с обязательным одновременным исследованием матери и последующим сопоставлением титров и авидности специфических АТ. При серологическом обследовании ребенка в возрасте старше 6 месяцев может исследоваться только кровь ребенка с контролем в динамике через 3 – 4 недели без обязательного сопоставления с напряженностью материнского анти-ЦМВ иммунитета. При этом порой трудно провести дифференциацию между пре- и постнатальным характером инфицирования вирусом цитомегалии. Косвенным признаком может служить характер авидности выявленных анти-ЦМВ-АТ. В тех случаях, когда в этом возрасте выявляются высокоавидные анти-ЦМВ IgG, то с большей степенью достоверности можно предполагать внутриутробный характер инфицирования. Если же анти-ЦМВ IgG имеют низкую авидность, то нельзя исключить постнатальное инфицирование, особенно при одновременном обнаружении и анти-ЦМВ IgM.

Независимо от возраста детей обнаружение специфических анти-ЦМВ-АТ класса IgM, а также выявление 4-х кратного прироста титра в «парных сыворотках» анти-ЦМВ-АТ класса IgG, либо обнаружение низкоавидных анти-ЦМВ-АТ класса IgG свидетельствует об активном (остром) периоде инфекции (Blackburn et al., 1991).

В тех случаях, когда у новорожденного ребенка имеются клинические признаки TORCH-синдрома или анамнестические факторы риска по развитию внутриутробного инфицирования вирусом цитомегалии он должен быть обязательно обследован на ЦМВИ (табл. 6). Целью обследования является верификация возбудителя и уточнение активности заболевания. **Абсолютными критериями верификации диагноза врожденная ЦМВИ является обнаружение в крови самого возбудителя (виремия) или его генома (ДНК-емия), или его антигенов (АГ-емия).** Серологические маркеры инфекции (выявление анти-ЦМВ-АТ) являются менее надежными, но в тех случаях, когда нет возможности проведения ПЦР или вирусологического обследования в качестве лабораторных критериев

риев врожденной ЦМВИ могут рассматриваться выявленные у новорожденного анти-ЦМВ IgM, а также низкоавидные анти-ЦМВ IgG, при нарастании их концентрации в динамике.

Таблица 6.

Показания для обследования новорожденных на ЦМВИ

Клинические:

- ✓ Поражение ЦНС (очаговая неврологическая симптоматика, судороги, синдром угнетения, микроцефалия, гидроцефалия, а также нейросонографические находки - кисты, кальцификаты и др.);
- ✓ Желтуха, прямая гипербилирубинемия, гепатоспленомегалия, повышение активности аминотрансфераз;
- ✓ Геморрагический синдром, тромбоцитопения, анемия с ретикулоцитозом;
- ✓ Недоношенность, синдром задержки внутриутробного развития

Анамнестические:

- ✓ Перенесенные матерью в период беременности мононуклеозоподобные заболевания;
- ✓ Выявление у матери во время беременности сероконверсии к вирусу цитомегалии;
- ✓ Выявление у матери во время беременности маркеров активной репликации вируса цитомегалии;
- ✓ Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез матери (выкидыши, мертворождения и т.д.)

4. ТЕРАПИЯ ВРОЖДЕННОЙ ЦМВИ

Лечение врожденной ЦМВИ складывается из этиотропной и синдромальной терапии.

Показанием к проведению этиотропной терапии врожденной ЦМВИ является активный период клинически манифестной формы заболевания. Критериями активности ЦМВ-инфекционного процесса являются лабораторные маркеры активной репликации вируса (виремия, ДНК-емия, АГ-емия). Серологические маркеры активности ЦМВИ (сероконверсия, анти-ЦМВ-IgM и/или нарастание в динамике концентрации низкоавидных анти-ЦМВ-IgG) менее надежны. Это связано с возможностью ложноположительной трактовки, когда выявленные у новорожденного анти-ЦМВ-IgG являются материнскими, переданными трансплацентарно. Кроме этого в случаях развития иммунологической толерантности к ЦМВ серологическое исследование новорожденного может быть ложноотрицательным. Таким образом, **абсолютным критерием активности ЦМВИ является выявление виремии, ДНК-емии или АГ-емии, а при поражении ЦНС – обнаружение ЦМВ, его генома или АГ в ликворе.**

Из-за высокой токсичности виростатических препаратов анти-ЦМВ-направленности (ганцикловир, фоскарнет) они не применяются для лечения неонатальной ЦМВИ³.

Препаратом выбора для этиотропного лечения врожденной ЦМВИ является **Цитотект**. Цитотект - специфический гипериммунный антицитомегаловирусный иммуноглобулин для внутривенного введения.

Цитотект - иммунобиологическое лекарственное средство, действие которого основано на нейтрализации вируса цитомегалии специфическими анти-ЦМВ-АТ класса IgG, содержащимися в препарате. Кроме этого Цитотект активизируют антителозависимую цитотоксичность анти-ЦМВ-Т(СD8)-лимфоцитов. Цитотект обладает высокой анти-ЦМВ активностью, благодаря содержанию в эффективных концентрациях нейтрализующих антител, комплементарных гликопротеинам оболочки вируса (gp58, gp86, 116). Поскольку именно данные гликопротеины ответственны за связывание ЦМВ с клеточными рецепторами и последующее проникновение внутрь клетки, то их нейтрализация предотвращает инфицирование вирусом неповрежденных клеток. Следовательно, сдерживается распространение ЦМВ в организме и снижается дальнейшая его репликация. Специфические анти ЦМВ-АТ нейтрализуют внеклеточно расположенные вирусы цитомегалии, а также вирусы, связанные с цитомембранами инфицированных клеток. На вирусы, находящиеся внутриклеточно, анти-ЦМВ-АТ не действуют.

Форма выпуска и режим дозирования Цитотека:

Форма выпуска: Цитотект выпускается в виде 10% раствора, готового к применению.

Способ применения: новорожденным Цитотект вводится внутривенно при помощи перфузионного насоса со скоростью – не более 5-7 мл/час

Режим дозирования*:

При манифестных формах цитомегаловирусной инфекции Цитотект назначается:

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

* - Н.А.Blacklock et al., 1986

Цитотект обладает хорошей переносимостью.

³ В настоящее время рассматривается возможность использования ганцикловира (Цимевен) для перорального применения для лечения неонатальной ЦМВИ.

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

Вопрос о необходимости этиотропного лечения новорожденных с бессимптомным течением врожденной ЦМВИ окончательно не решен. Целесообразность использования при этом различных иммуномодуляторов также признается не всеми.

6. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

1. Поскольку новорожденный ребенок с врожденной ЦМВИ является источником инфекции, к уходу за ним не должны допускаться серонегативные беременные.

2. В случае развития ЦМВИ у серопозитивной лактирующей женщины, грудное кормление ее ребенка не должно прекращаться. Это обусловлено тем, что возможное инфицирование ребенка ЦМВ происходит на фоне анти-ЦМВ-АТ, трансплацентарно переданных ему от серопозитивной матери. Кроме этого при грудном вскармливании ребенок получает с молоком анти-ЦМВ-АТ. Таким образом пассивная специфическая анти-ЦМВ иммунизация новорожденного (анти-ЦМВ-АТ переданные матерью трансплацентарно и с грудным молоком) препятствует активной репликации вируса и способствует развитию бессимптомной формы заболевания, не сопровождающейся осложнениями.

Не допустимо кормление серонегативного новорожденного донорским молоком от серопозитивной женщины.

Список литературы:

1. Борисов Л.Б., Смирнова А.М. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология, 1994, с. 202-208.
2. Дегтярев Д.Н., Дегтярева М.В., Ковтун И.Ю., Шаламова Л.В. Принципы диагностики внутриутробных вирусных инфекций у новорожденных и тактика ведения детей группы риска/ Перинатология сегодня. – 1997.- №3. - С.18-24.
3. Диагностика и лечение внутриутробных инфекций/ Метод. рекоменд. для врачей – неонатологов/ Под. ред. Володина Н.Н., Дегтярева Д.Н. - Москва, 1998.
4. Государственный реестр лекарственных средств: МЗ РФ, 1996.
5. Длин В.В. Патогенетическое значение персистирующей вирусной инфекции при гломерулонефрите у детей в обосновании противовирусной и иммуномодулирующей терапии. Автореф. дис. ... д-ра мед наук. - М., 1993. – 47 с.
6. Ивановская Т.Е., Леонова Л.В. Патологическая анатомия болезней плода и ребенка.-М.: Медицина, 1989. - С.266-272.
7. Исаков В.А., Борисова В.В., Хахалин Л.Н. 1997, Неизвестная эпидемия: герпес, Смоленск, с. 21 – 31
8. Каражас Н.В. Цитомегаловирусная инфекция — типичный представитель оппортунистических инфекций/ Российские медицинские вести. -1997. - № 2. - С. 35 — 38.
9. Козлова С.Н., Хрущева Н.А., Плеханов О.Б. и др. Проблемы диагностики torch-ассоциированного поражения почек у матери и ребенка и перспективы терапии цитотектом и гипериммунными иммуноглобулинами.// Материалы конгресса “Современные методы диагностики и лечения нефро-урологических заболеваний у детей”.-М.-1998. - С.35.
10. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Чебуркин А.В., Захарова И.Н. Цитомегаловирусная инфекция у детей раннего возраста (клиника, диагностика, современные возможности терапии) - Руководство для врачей. – М.: Посад, 1999. – 56 с.
11. Клиническая иммунология./ Под ред. Е.И.Соколова. – М.: Медицина, 1998. – 272 с.
12. Клембовский А.И. Диспластические основы развития нефропатий// Педиатрия. - 1989. - №1. - С.53-60.
13. Матвеев М.П. Нефротический синдром у детей.// Автореф. Дис. ... докт.мед.наук. - М. - 1973.
14. Нисевич Л. Л., Талалаев А. Г., Каск Л.Н. и др. Значение различных вирусных инфекций в невынашивании, мертворождении, перинатальной и младенческой смерти. - Педиатрия, 1999. - № 1. - С. 4 — 10
15. Покровский В.И., Поздеев О.К. Медицинская микробиология. - М., 1998. - С. 659 – 667.
16. Профилактика внутрибольничных инфекций. Руководство; под. ред. Ковалевой Е. П., Семиной Н. А. — М.: ТОО “Парогь”, 1993. — 228 с.
17. Ройт А. Основы иммунологии. Пер. с англ. – М.: Мир, 1991 – 328 с.
18. Самохин П. А. Цитомегаловирусная инфекция у детей (клинико - морфологические аспекты). – М., “Медицина”, 1987. — 160 с.
19. Столяренко Е.А., Вербицкий В.И., Чугунова О.Л. Заболевания почек в условиях инфицированности цитомегаловирусом. // Материалы конгресса “Современные методы диагностики и лечения нефро-урологических заболеваний у детей”. – М., 1998. - С.27.
20. Сидорова И. С., Черниенко И.Н. Внутриутробные инфекции: хламидиоз, микоплазмоз, герпес, цитомегалия / Российский вестник перинатологии и педиатрии. -1998. - N 3. - С. 7 — 13.
21. Сидорова И. С., Черниенко И. Н., Сидоров А. А. Особенности течения и ведения беременности при внутриутробном инфицировании плода / Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1998. – 4. - С. 13- 18.
22. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. - М.: АстраФармСервис, 1999. - 1520 с.
23. Стефани Д.В., Вельтишев Ю.Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста. – М.: Медицина, 1996. – 384 с.
24. Таболин В. А., Володин Н.Н., Гераскина В. П. и др. Диагностика, клиника и лечение цитомегаловирусной инфекции у детей/ Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1994. - т. 39, № 3. - С. 16 — 18.
25. Хахалин Л.Н. ВВЗ- и ЦМВ-инфекции у беременных и новорожденных/ Неизвестная инфекция: Герпес. – Смоленск: Фармаграфикс, 1997. - С.93-99.
26. Хахалин Л.Н. Патогенетические обоснования и принципы профилактики и лечения герпесвирусных инфекций/ Неизвестная инфекция: Герпес. – Смоленск: Фармаграфикс, 1997. - С.32-57.
27. Чаплыгина Н.М., Кицак В.Я. Рос. Вестн. Перинатологии и педиатрии 1996, с 31 – 34
28. Чебуркин А.В., Чебуркин А.А. Перинатальная инфекция (пособие для врачей). - Москва, 1999. - 50 с.
29. Шабалов Н.П. Неонатология (в 2-х т.). - Санкт-Петербург: “Специальная литература”, 1995.
30. Шабалов Н.П., Маркова И.В. Иммунотерапия и иммунопрофилактика в периоде новорожденности// Антибиотики и витамины в лечении новорожденных. – Санкт-Петербург: “Сотис”, 1993. – С. 133-146.

31. Шлыкова А. Б. Клиническая и иммунологическая диагностика и терапия цитотектом цитомегаловирусной инфекции у детей/ Авт. дис. ... к.м.н. - Екатеринбург, 1997. – 34 с.
32. Щербо С.Н. Роль метода полимеразной цепной реакции в диагностике внутриутробных инфекций /Перинатология сегодня. – 1997.- N3. – С.9-12.
33. Энциклопедический словарь медицинских терминов: В 3-х т./ Гл. ред. Б.В.Петровский. - М.: «Советская энциклопедия», 1982.
34. Blackburn et al., Journal of Medical Virology, 1989, 33: 6-9.
35. Blacklock H.A., Griffiths P.D., Watkins P. Cytotect treatment of cytomegalovirus pneumonitis in premature neonates with heperimmune CMV spesific immunoglobulin// 4th International Symposium on Infections in the Immunocompromised Host, Ronneby, Sweden, 1986.
36. Blau E.B., Gross J.R. Congenital cytomegalovirus infection after recurrent infection in a mother with a renal transplant. *Pediatr Nephrol*; 1997; 11; 3: 361-362.
37. Britt W.J. Human cytomegalovirus infection during pregnancy. *Herpes*; 1996; 3(2): 37-43.
38. Britt W.J. Cytomegalovirus. New-York: Raven Press, 1996: 2493-2523.
39. Evans D.,Lion.A. Fatal congenital cytomegalovirus infection acquired by an intra-uterine transfusion.// *Eur.J.Pediatr.*-1991.- V.150.P.780-781.
40. Filler G., Lampre D., von Bredow M.A. et al. Profylactic oral ganciclovir after renal transplantation-dosing and pharmacokinetics. *Pediatr Nephrol*; 1998; 12; 1: 6-9
41. Fowler K.W., Stagno S., Pass R.F. et al. The outcome of congenital cytomegalic virus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med*; 1992; 326: 663-667.
42. Jones C.A., Isaacs D. Predicting the outcome of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr Child Health*; 1995; 31: 70-71.
43. Hanna T.// *Journal of Medical Virology*, 1995, 45:306-311.
44. Murphy F.A., Fauquet C.M., Bishop D.H.L. Sixth report of the International Committee of Taxonomy of Viruses. *Arch.Virol*, 1995; 510 (Suppl. 10): 114-127.
45. Morris D.J., Sims D, Chiswick M. et al. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection after maternal recurrent infection. *Pediatr.Infect. Dis. J.* 1994; 13(1): 61-64.
46. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 23rd Ed\ ELK Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 1994, 687 p.
47. Schwebke K., Henry K., Balfour H.H. et al. Congenital cytomegalovirus infection as a result of nonprimary cytomegalovirus disease in a mother with acquired immunodeficiency syndrome. *J.Pediatr*; 1995; 126(2): 293-295.
48. Smiley L., Huang E. Sh. Cytomegalovirus as a sexually transmitted infection// *Sexually transmitted diseases/ Ed. K.Holmse. – N.Y., 1990. – P. 415-424.*
49. Snyderman D.R., Falagas M.E. Prevention of cytomegalovirus disease in transplant recipients. *Lancet*; 1996; 347: 268-269.
50. Stagno S., Whitley R. Herpes infection in the neonate and children// *Sexually transmitted diseases/ Ed. K.Holmse. – N.Y., 1990. – P. 863-888.*

II. Профилактика, диагностика и лечение неонатального герпеса

1. Этиология

Герпетическая инфекция – это группа инфекционных заболеваний, вызываемых вирусами семейства *Herpesviridae*. Однако термин “неонатальный герпес” употребляется только применительно к заболеваниям, вызванным вирусами простого герпеса (ВПГ) 1- и 2-го типов, которые относятся к подсемейству *Alphaherpesvirinae*. Несмотря на то, что оба типа вируса могут приводить к формированию патологии плода и новорожденного, неонатальный герпес, чаще вызывается ВПГ 2-го типа. ВПГ-1 и ВПГ-2 имеют размер от 120 нм до 200 нм. Состоят из трех основных компонентов: нуклеоида, капсида и липидсодержащей оболочки. Геном представлен линейной двухнитчатой ДНК с достаточно большой молекулярной массой и способен кодировать свыше 60 генных продуктов. В состав вирионов входят более 30 полипептидов, основными иммуногенами из которых являются gB, gC и gD. У ВПГ 1 и 2 типов общими антигенами являются gB и gC, а типоспецифическими – gC и gD.

2. Эпидемиология

ВПГ-инфекция имеет широкое распространение среди взрослых (антитела к ВПГ1,2 выявляются с частотой от 7 до 40%). Наиболее часто ВПГ-1 является возбудителем лабиального герпеса, ВПГ-2 - возбудителем генитального герпеса. Клинические проявления генитального герпеса наблюдаются только у 5% инфицированных, в остальных случаях он протекает субклинически или бессимптомно. В настоящее время во всех странах отмечается рост герпетической инфекции, передаваемой половым путем.

Наиболее высокий риск развития герпетической инфекции у новорожденного ребенка наблюдается в случаях проявления генитального герпеса у беременной женщины незадолго до родов (в пределах 1 месяца).

Частота неонатального герпеса по разным данным составляет от 1:2500 до 1: 60000 живорожденных.

3. Патогенез

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

3.2. Развитие вирусной инфекции идет по определенной схеме. После адсорбции вируса на клетку-мишень происходит его освобождение от оболочек и внутрь клетки, в ее ядро, проникает ДНК вируса, которая индуцирует продукцию нуклеиновых кислот и протеинов «дочерних» вирионов. Синтез вирусных белков в клетке начинается через 2 час после заражения, максимальное их количество накапливается через 8 час. Вирионы появляются через 10-15 часов. Через 18 часов эти вновь образовавшиеся вирионы покидают клетку. При прохождении через ядерную мембрану в эндоплазматический ретикулум он приобретает глико-протеино-липидную оболочку. Вирион является инфекционной формой ВПГ, обнаруживаемой внеклеточно. В инфицированных клетках вирус образует внутриядерные включения, вызывает слияние клеток, оказывает выраженное цитопатическое действие, проявляющееся в округлении и образовании многоядерных клеток. В процессе формирования латенции, проходя путь от внешнего везикулярного элемента к нервным клеткам регионарного ганглия, герпесвирусы трансформируются в безоболочечные частицы и в таком виде длительное время персистируют в нервных клетках. Для ВПГ характерна пожизненная персистенция в виде двунитчатых кольцевых форм ДНК в нейронах чувствительных ганглиев и в коже (в провоцировании рецидива заболевания наибольшее значение имеют вирусы, сохраняющиеся в ганглиях).

3.3. Иммунный ответ при герпетической инфекции. В случае инфицирования герпесвирусами при нормально функционирующей иммунной системе запускаются последовательные неспецифические и специфические каскадные реакции, приводящие к формированию длительного иммунитета к конкретному типу вируса (иммунитет типоспецифичен). Формирование противогерпетического иммунитета у взрослых происходит как при манифестном, так и при бессимптомном течении инфекции. При первом контакте антигена и ДНК герпесвируса с клетками иммунной системы здорового взрослого в течение 14-28 дней формируется первичный иммунный ответ. У новорожденных детей иммунный ответ на ВПГ может быть замедлен или нарушен.

Несмотря на то, что антитела к вирусу простого герпеса с высокой частотой выявляются у новорожденных детей, в большинстве случаев они являются отражением наличия инфекции у матери, а не у новорожденного ребенка. В то же время у новорожденных с диссеминированной инфекцией специфические антитела в первую неделю заболевания часто отсутствуют.

4. Клиническая картина

Выделяют три клинических формы неонатального герпеса.

4.1. Локализованная форма с поражением кожи и слизистых рта и глаз встречается у 20-40% больных неонатальным герпесом и характеризуется наличием единичных или множественных везикулярных элементов на различных участках тела при отсутствии признаков системной воспалительной реакции.

В типичных случаях – это сгруппированные полусферической формы пузырьки размером 1,5-2 мм на фоне эритемы и отека. Чаще всего они появляются на 5-14 дни жизни. (При антенатальной инфекции эти элементы могут быть выявлены при рождении). При их разрыве образуются эрозии с гладким дном. На месте эрозий остается постепенно исчезающая эритема с буроватым оттенком и может быть нестойкая пигментация. В среднем процесс заживления длится 10-14 дней. Герпетические поражения глаз проявляются в виде кератоконъюнктивита, увеита, хориоретинита, дисплазии ретины. Осложнениями герпетической инфекции глаза является язва роговицы, атрофия зрительного нерва, слепота.

При отсутствии специфического лечения у 50-70% новорожденных локализованная кожная форма может привести к генерализации процесса или поражению ЦНС.

Локализованная кожная форма часто имеет рецидивирующее течение на 1-м году жизни.

4.2. Генерализованная форма составляет от 20 до 50% случаев неонатального герпеса. Начало болезни обычно проявляется на 5-10 день жизни, однако возможно более раннее проявление. Клинические симптомы неспецифичны и напоминают неонатальный сепсис: отмечается прогрессирующее ухудшение клинического состояния ребенка (вялое сосание, срыгивания, повышение или снижение температуры тела, апноэ) выраженное нарушение микроциркуляции. Характерным является вовлечение в патологический процесс печени и надпочечников. Наблюдается увеличение селезенки, гипогликемия, гипербилирубинемия, ДВС. У 50-65% больных отмечаются симптомы герпетического менингоэнцефалита. Специфические высыпания на коже и слизистых появляются на 2-8 дни от начала заболевания, однако у 20% новорожденных с генерализованной формой кожных элементов не выявляется.

4.3. Герпетическое поражение ЦНС (менингоэнцефалит, энцефалит) составляет около 30% случаев. Развитие клинических симптомов заболевания в большинстве случаев наблюдается на 2-3 неделе жизни. Заболевание начинается с подъема температуры, вялости, чередующейся с эпизодами повышенной возбудимости, тремором, снижения аппетита, вслед за которыми быстро развиваются плохо купирующиеся фокальные или генерализованные судороги. Ликвор в начале может быть нормальным, затем обнаруживается увеличение содержания белка и цитоз, лимфоцитарный или смешанный. У 40-60% больных отсутствуют специфические герпетические высыпания на коже и слизистых.

5. Методы диагностики

- 5.1. Важное значение имеет оценка специфического анамнеза матери.
- 5.2. Клинический осмотр больного с использованием клинических лабораторных и инструментальных методов.
 - У детей, родившихся у матерей с острым или рецидивирующим генитальным герпесом, осмотр кожи и слизистых оболочек необходимо проводить с особой тщательностью с целью раннего выявления герпетических элементов.
 - При возникновении у новорожденного судорог неясной этиологии показано проведение люмбальной пункции и обследование на герпетическую инфекцию. При герпетическом менингоэнцефалите в ликворе отмечаются высокая концентрация белка и лимфоцитоз/моноцитоз.
 - При возникновении у новорожденного клиники сепсиса, при котором не удается добиться эффекта от целенаправленной антибактериальной терапии, необходимо проводить лабораторное исследование на герпес.
 - Дополнительные клинико-лабораторные и клинико-инструментальные и методы (клинические и биохимические анализы крови и мочи, нейросонография, компьютерная томография головного мозга и др.) позволяют оценить состояние отдельных органов и степень их вовлечения в патологический процесс.
- 5.3. Герпетическая этиология заболевания должна быть подтверждена специальными лабораторными методами.
 - Среди лабораторных методов «золотым стандартом» является выделение вируса из крови, ликвора, содержимого везикул и других локусов (носоглотки, конъюнктивы) в культуре тканей (чувствительность 80-100%, специфичность 100%). Длительность анализа не менее 5 дней¹.
 - Для подтверждения герпетической этиологии поражения кожи содержимое везикул или соскоб с эрозированных или подозрительных участков кожи можно исследовать прямым иммунофлюоресцентным методом для обнаружения антигена вируса простого герпеса.
 - Для подтверждения герпетической этиологии генерализованной инфекции и менингоэнцефалита осуществляется обнаружение генома вируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) (чувствительность метода составляет 95%, специфичность 90-100%, время анализа 1-2 дня²) или антигена вируса методом иммуноферментного анализа (ИФА) в крови, ликворе, моче, содержимом из носоглотки. Однако неправильная техника забора, нарушение условий хранения и транспортировки биологического материала в лабораторию отрицательно влияют на клиническую информативность метода.
 - Уровень противогерпетических антител в сыворотке крови ребенка, определяемым при иммуноферментном анализе, относящихся к IgG, в неонатальном периоде не имеет диагностического значения. Обнаружение специфических антител, относящихся к IgM, свидетельствует о наличии герпетической инфекции у ново-

¹ - В последние годы в отдельных вирусологических лабораториях для экспресс-диагностики ВПГ-инфекции используется быстрый культуральный метод: через 24-48 после внесения в культуру клеток исследуемого биологического материала клетки фиксируют и окрашивают моноклональными антителами к ВПГ. На основании подсчета окрашенных клеток можно судить о наличии инфекционного агента.

² - Для сертифицированных лабораторий, работающих по стандартной технологии со стандартными праймерами.

рожденного, однако их появление в сыворотке крови нередко отстает от клинических проявлений заболевания.

- Определение уровня противогерпетических антител у матери не имеет диагностического значения для новорожденного.

6. Лечение

- При всех формах неонатальной герпетической инфекции показана специфическая противовирусная терапия, поскольку локализованная форма может предшествовать генерализации инфекции.
- Благоприятный исход заболевания обеспечивается ранним назначением противовирусной терапии.
- У новорожденных при локализованных формах заболевания применяют ацикловир внутривенно в дозе 45 мг/кг/сут, при генерализованной инфекции и менингоэнцефалите – в дозе 60 мг/кг/сут. Энтеральное введение ацикловира у новорожденных детей может быть недостаточно эффективным. Длительность лечения ацикловиром зависит от формы неонатального герпеса: локализованная форма требует лечения в течение 10-14 дней, генерализованная форма и менингоэнцефалит не менее 21 дня.
- При вовлечении в патологический процесс кожи и слизистых оболочек, в случае внутривенного введения ацикловира, дополнительное использование препаратов ацикловира местного действия не является необходимым.
- Вопрос о необходимости и целесообразности лечения неонатального герпеса интерферонами, иммуномодуляторами и иммуноглобулинами является дискуссионным. При генерализованной форме инфекции в комплексной терапии новорожденных, в т.ч. недоношенных детей, могут быть использованы стандартные внутривенные иммуноглобулины и иммуноглобулины с высоким титром антител к вирусу простого герпеса, а также виферон в свечах в дозе 150000МЕ 1 раз в сутки в течение 5 дней.
- Поддержание жизненно важных функций организма ребенка при генерализованной форме неонатального герпеса проводится в соответствии с общими принципами интенсивной терапии. Важное место в лечении герпетического менингоэнцефалита занимает адекватная противосудорожная терапия.
- Прекращать вскармливание грудным молоком не имеет смысла, так как даже при первичной инфекции у матери проникновение ВПГ в молоко маловероятно. Исключения составляют случаи, когда у матери герпетические высыпания располагаются на груди.

7. Профилактика.

В профилактике неонатального герпеса существенная роль принадлежит выявлению беременных высокого риска вертикальной передачи инфекции, их лечению и методам родоразрешения.

7.1. Выявление беременных высокого риска включает:

- вирусологическое подтверждение герпесоподобных генитальных поражений у всех женщин, планирующих беременность, а также у их партнеров;
- тщательный сбор анамнеза с целью выявления эпизодов генитального герпеса у всех беременных и их партнеров;
- тщательное клиническое обследование родовых путей, промежности и вульвы перед началом родов для выявления возможных очагов герпеса

7.2. Ведение беременности и родов должно основываться на клинических принципах и анамнезе:

- у женщин с первичным клиническим эпизодом герпеса менее чем за 6 недель до родов необходимо плановое кесарево сечение;
- если первичный клинический эпизод имел место более чем за 6 недель до родов, возможно родоразрешение через естественные родовые пути; для снижения риска обострения заболевания к моменту родов в таких ситуациях целесообразно применение ацикловира в супрессивных дозах с 36 недели беременности;
- диссеминированная и тяжелая первичная материнская инфекция требуют терапии ацикловиром вне зависимости от срока беременности;

7.3. Вопрос о проведении кесарева сечения при обострении хронической ВПГ-инфекции должен решаться индивидуально. Противовирусная профилактика не рекомендуется.

7.4. При наличии проявлений генитального герпеса у матери и родов естественным путем, новорожденные подлежат дополнительному обследованию и проведению профилактической терапии ацикловиром. При получении отрицательного результата лабораторного обследования на герпес и отсутствии клинических проявлений заболевания противовирусная терапия прекращается.

8. Исходы неонатального герпеса.

При раннем назначении антивирусной терапии летальность при генерализованных формах инфекции составляет менее 50% (тогда как при отсутствии специфического лечения – 90%); при менингоэнцефалитах – 14%, частота неврологических осложнений составляет от 10 до 43%, рецидивы кожных проявлений в первые 6 месяцев наблюдаются у 46% детей.

III. Диагностика, профилактика и лечение врожденного токсоплазмоза

Актуальность проблемы токсоплазмоза определяется высокой инфицированностью населения паразитом *Toxoplasma gondii*: от 10–37% в возрасте 10–20 лет до 60–80% к 50–60-летнему возрасту. Если инфицирование у большинства людей не приводит к заболеванию, то инфицирование плода, а также детей и взрослых с недостаточностью иммунитета, может вызвать генерализованный или локальный процесс с необратимыми последствиями. Уменьшение возникновения подобных вариантов заболевания – **основная цель** предлагаемых рекомендаций, которая включает в себя методы решения задач своевременной диагностики внутриутробного инфицирования и заболевания плода и новорожденного, активации процесса у детей более старшего возраста, а также лечения и профилактики.

Данные методические рекомендации предназначены, в первую очередь, для специалистов в области перинатологии: педиатров-неонатологов, акушеров, а также инфекционистов, гематологов – т.е. врачей, которые наблюдают детей с острыми, рецидивирующими и отдаленными вариантами внутриутробного токсоплазмоза.

1. Этиология

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

2. Особенности иммунитета при токсоплазменной инфекции

Клеточный и гуморальный иммунитет обеспечивает надежную и пожизненную защиту от повторного инфицирования и активации бразидиозитов, находящихся в цисте. Иммуногенез, в частности непрерывная продукция антител, индуцируется за счет контакта клеток иммунной системы с цистными антигенами паразита, такой иммунитет называют нестерильным.

Длительную продукцию антител, вариабельность их количественных значений в различных классах иммуноглобулинов объясняют также наличием долго функционирующих лимфоцитов памяти, феноменами неспецифической стимуляции иммунокомпетентных клеток, сопряженной специфичности и идиотип-антиидиотипических взаимодействий.

Состояние клеточного звена иммунитета учитывают только при манифестных формах заболевания.

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

Повреждение клетки паразитом приводит к ограниченному и/или генерализованному воспалению: лимфадениту, энцефалиту, гепатиту, миозиту, миокардиту. Выраженность воспалительных изменений бывает разной и, как правило, незначительной, но во всех случаях преобладает некроз с последующим фиброзом и кальцинацией ткани. В участках воспаления и фиброза обнаруживают (не всегда!) цисты в стадии обызвествления.

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

Инфицирование и паразитемия в большинстве случаев бессимптомны, и только примерно у 10% инфицированных людей отмечается малосимптомная картина заболевания: головная боль, небольшая лихорадка, локальный лимфаденит, легкий миозит. В редких, более тяжелых случаях, возможна генерализованная лимфоаденопатия, увеличение печени, селезенки, экзантема.

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

4. Лабораторная диагностика токсоплазмоза

Лабораторная диагностика токсоплазмоза, в основном, базируется на серологических методах – определении титра антител против токсоплазмы с помощью РСК (реакции связывания комплемента), РНИФ (реакции непрямой иммунофлуоресценции), ИФА (иммуноферментного анализа). При диагностике учитывают достоверно нарастающие и высокие показатели при повторных исследованиях, динамику титров антител классов IgM и IgG. В последнее время используются тест-системы Токсопласкрин G, Токсопласкрин M и другие (институт им. Н.Ф. Гамалеи)

Известно, что серологические показатели при заболеваниях, вызванных условно-патогенными возбудителями, в том числе токсоплазмой, трактуются, как ориентировочные; так называемые диагностические титры не имеют строгих границ. Тем не менее, для диагноза следует учитывать значения величин титров, представленные Токсоплазмозным центром г. Москвы (см. таблицу 1).

Диагностические значения титров антител против антигенов токсоплазмы

	Низкий уровень (ед. оптич. плот.)	Средний уровень (ед. оптич. плот.)	Высокий уровень (ед. оптич. плот.)
РСК	1:5 – 1:20	1:40 – 1:80	1:160 – 1:640
РНИФ	1:20 – 1:80	1:160 – 1:640	1:1280 и >
ИФА	0,5 – 1	1,0 – 1,5	1,5

В динамике РНИФ становится положительной с первой недели заболевания и может сохраняться до 15 лет и более в низких и средних титрах. РСК становится положительной со 2–3 недели заболевания, но уже через 1–3 года может стать отрицательной или сохраняться в низких титрах.

Интерпретация результатов ИФА более объективна, поскольку ориентирована на Международный стандарт ВОЗ. О положительной реакции свидетельствуют показатели, выраженные в единицах оптической плотности (ОП) > 1,5; иммуноферментных единицах (EIU) >60, международных единицах (МЕ) >125 и в титрах антител (ТА) >1:1600.

Серологические исследования в динамике включают 2 пробы с интервалом в 2–4 недели; 4-х кратное повышение титров или положительные антитела классов IgM и IgA – указывают на свежую инфекцию. Антитела класса IgM остаются до 6 месяца от начала заболевания; а IgG появляются с 6–8 недели и чаще являются показателем нестерильного иммунитета или хронического варианта токсоплазмоза. Редкие случаи активации процесса (чаще хориоретинита) сопровождаются нарастанием антител класса IgG.

Особое значение в тестах на токсоплазмоз имеет протеин мембраны P30 – главный антиген паразита. Антитела, которые образуются против этого протеина, имеют высокую специфичность.

В последнее время в диагностике токсоплазмоза используют полимеразную цепную реакцию (ПЦР).

При оценке серологических проб следует учитывать:

- клинические данные и показатели других лабораторных исследований;
- тот факт, что у здоровых детей и взрослых непрерывная продукция антител свидетельствует о нормальном нестерильном иммунитете;
- возможные несоответствия титров антител и клинических вариантов заболевания (очень высокие титры у здоровых детей, отсутствие антител у новорожденных, недоношенных, детей первых месяцев жизни).

5. Показатели риска внутриутробного токсоплазмоза и диагностика инфицирования беременной

Схема серологического обследования беременных на токсоплазмоз



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

случае возможной реинфекции в периоды беременности – настоящей и последующих, за исключением редко встречающихся иммунодефицитных состояний.

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

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

6. Клиническая картина и диагностика врожденного токсоплазмоза у детей

Токсоплазменная эмбриопатия маловероятна, хотя имеются пока неподтвержденные данные о токсическом нарушении эмбриогенеза в результате плацентита без непосредственного контакта паразита с эмбрионом.

Исходом токсоплазмоза плода в ранний период фетального развития (от 9 до 29 недели) часто является выкидыш, гидроцефалия, недоношенность. С тропизмом паразита к ЦНС связаны поражения мозга (менингоэнцефалит) и глаз (хориоретинит). Возможен генерализованный токсоплазмоз и поражение отдельных паренхиматозных органов (гепатит, миокардит). Если воспалительный процесс не приводит к выкидышу, то при рождении наблюдают остаточные явления: фиброзно-склеротические изменения в органах с их деформацией и нарушением функции – так называемые ложные пороки развития.

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

Клинические варианты токсоплазмоза, соответствующие периодам внутриутробного развития и постнатального врожденного токсоплазмоза представлены ниже.

7. Клиническая характеристика врожденного токсоплазмоза

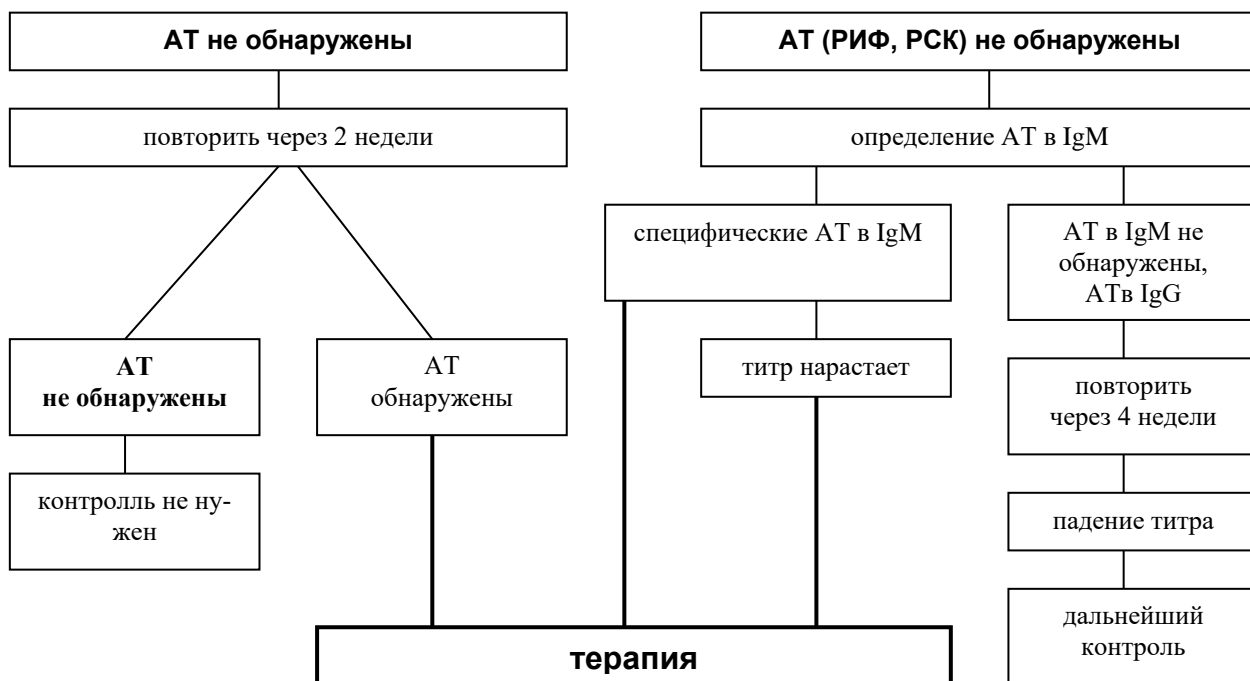
1. Генетическая и хромосомная патология (?)
2. Эмбриопатия: прерывание беременности. Пороки развития (?)
3. Ранняя фетопатия: выкидыш, остаточные изменения (фиброз, склероз органов).
4. Поздняя фетопатия: преждевременные роды, манифестная органная патология.
5. Постнатальный врожденный токсоплазмоз:
 - А. Подострый и персистирующий.
 - Б. Поздний врожденный токсоплазмоз (острый, хронический).
 - В. Остаточные явления (потеря слуха, зрения, гидроцефалия, гипоталамический синдром, эписиндром и пр.).

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

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

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

Схема обследования на токсоплазмоз новорожденных и детей раннего возраста.



В диагностике следует учесть высокую вероятность токсоплазмоза у детей с сочетанным поражением глаз, ЦНС и лимфоузлов в корреляции с типичной динамикой уровня антител.

Диагноз токсоплазмоза сомнителен:

1. При повторном рождении детей с аналогичной патологией.
2. При наличии истинных пороков развития.
3. Аналогичных заболеваний у родственников больного ребенка, что свойственно генетической патологии.
4. При отрицательных пробах на токсоплазмоз у ребенка и матери.
5. При положительных пробах у матери до беременности.

В то же время не исключается сочетанная генетическая и инфекционная патология, так как у детей с наследственными заболеваниями положительные пробы на токсоплазмоз встречаются чаще, чем у детей без наследственного (фонового) состояния.

9. Лечение

Женщине, инфицированной в первом триместре беременности, назначают макролидные препараты, предпочтительнее спирамицин до 1 г 3 раза в день в течение 2–3 недель. Лечение продолжают до конца беременности с перерывами в 2 недели. Указанные препараты действуют на внутриклеточный возбудитель, накапливаются в плаценте, проникают через плацентарный барьер и в то же время не обладают тератогенным эффектом.

Начиная со второго триместра беременности, возможно назначение комбинации пириметамина или его аналогов (тиндурина, хлоридина, дараприма) с сульфаниламидными препаратами (сульфадимезином, сульфадиметоксином, сульфадиазином) – в течение 5–7 дней, повторно – через интервал в 7–10 дней; доза пириметамина 25–50 мг в день, обычных сульфаниламидов – до 1–2 г 4 раза в день. Циклы пириметамина можно чередовать с назначением спирамицина. В III триместре беременности сульфаниламиды отменяют за 2 недели до предполагаемых родов во избежание конкурентнозависимой гипербилирубинемии. Для устранения побочного действия пириметамина и сульфаниламидных препаратов (подавление функции костного мозга) назначают фолиевую кислоту до 10 мг в сутки. Индивидуально решаются вопросы о прерывании беременности и предупреждении больной о потенциальной опасности химиотерапии, а также получения от нее письменного согласия на такое лечение.

10. Лечение детей

Лечение эффективно в периоды циркуляции в крови внецистных форм паразита, внутриклеточного деления тахизоитов с последующей паразитемией при остром и персистирующем процессе; на цистные формы (брадизоиты) препараты не действуют. В полной санации от паразита нет необходимости, так как цистные формы (носительство) обеспечивают нормальный нестерильный иммунитет; важно своевременно обнаружить активацию паразита для назначения повторных курсов терапии.

Наиболее эффективны препараты пириметамина (тиндуриин, дараприм, хлоридин) в комбинации с сульфаниламидами; препараты блокируют функцию ферментов (редуктазы и синтетазы), участвующих в синтезе фолиевой кислоты паразита. Суточная доза тиндурина – 1 мг/кг (в 2 приема), сульфаниламидов короткого действия – 0,1 /кг (в 3–4 приема).

Оправдала себя схема применения препаратов циклами: 5 дней тиндуринов, сульфаниламид на 2 дня больше (7 дней) – 3 цикла с перерывами между ними в 7–14 дней. Такой курс терапии по показаниям (хроническая форма при иммунодефицитном состоянии, обострение хориоретинита и пр.) повторяют через 1–2 месяца.

Имеются комбинированные препараты: фансидар, метакельфин, содержащие в таблетке соответственно по 500 мг сульфадоксина и 25 мг пириметамина; расчет дозы для детей по пириметамину (1 мг/кг –суточная).

Противопаразитарный эффект препаратов ко-тримоксазола (бактрим и др.) также обусловлен действием на метаболизм фолиевой кислоты возбудителя. Детскую форму бактрима (125 мг в таб.) назначают детям 2 лет по 1 таб. 2 раза в день, старше 2-х лет по 2 таб. 2 раза в день в течение 5–7 дней.

Побочные действия всех антифолатов устраняются назначением фолиевой кислоты, активным производным фолиевой кислоты; препарат восполняет дефицит фолиевой кислоты больного и способствует восстановлению биосинтеза нуклеиновых кислот. Официальный препарат лейковорин (кальциумфолиат, США) назначают в дозе 1–5 мг 1 раз в 3 дня (в таб. 0,005) в течение всего курса терапии.

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

Спирамицин назначают в дозе 150000–300000 Ед/кг – суточная доза в 2 приема в течение 10 дней. Рокситромицин (рулид) 5–8 мг/кг в сутки, азитромицин (сумамед) 5 мг/кг в сутки назначают в течение 7–10 дней.

Имеются сообщения о применении клиндамицина (при хориоретините в позднем его проявлении), аминохинола, антикоагулянтного препарата химкокцида; степень эффективности и побочные действия указанных препаратов проверены недостаточно.

Вопрос о целесообразности назначения терапии при различных клинико-лабораторных вариантах токсоплазмоза можно решить, ориентируясь на нижеприведенную схему, которая составлена на основании анализа 420 историй болезни (смотри таблицу 2).

Таблица 2.

Показания для терапии токсоплазмоза.

№	Клинические формы	Клинические и лабораторные показатели	Терапия
1.	Острая (манифестная) форма: а) генерализованная; б) локализованная (гепатит, энцефалит, хориоретинит и пр.)	Симптомы острого воспалительно-дегенеративного процесса. Динамика Ig: IgM→IgG, высокий уровень титров антител.	Лечение назначить как можно быстрее.
2.	Остаточные явления токсоплазмозного: а) хориоретинита; б) менингоэнцефалита и пр.	Хориоретинит: пигментация, фиброз. Энцефалопатия: эписиндром, отставание в психомоторном развитии. Низкие уровни антител (реже средние и высокие) класса IgG.	Специфическое лечение не показано. Осмотр окулиста 1–2 раза в месяц (редко, но возможно обострение хориоретинита).
3.	Сочетанные варианты острого токсоплазмоза и инфицированности с другими: а) перинатальными инфекциями; б) постнатальными вирусно-бактериальными инфекциями.	Клиническая картина; высокие и средние титры антител класса IgM, затем низковоидные IgG.	Выбор первоочередной, а также комплексной терапии с учетом клинико-лабораторных показателей.
4.	Острое субклиническое инфицирование	Учесть акушерский анамнез. Антитела класса IgM у матери и ребенка.	Лечение.
5.	Инфицированность в сочетании с неинфекционными заболеваниями: а) наследственными; б) онкогематологическими; в) аллергическими; г) экзопатологическими; д) гипертензионно-гидроцефальным синдромом и др.	Антитела класса IgG. Достоверно установлен диагноз неинфекционного заболевания.	Специфическая терапия не показана.
6.	Инфицированность у практически здоровых детей.	Чаще низкие и средние титры антител класса IgG. Могут быть высокие!	Лечение не проводится.

11. Профилактика внутриутробного токсоплазмоза

Профилактику проводят с учетом того факта, что только первичное заражение женщины во время беременности может привести к инфицированию плода. Методы профилактики подразделяют на санитарные и специальные. Первые включают информацию о предупреждении первичной инфекции путем соблюдения следующих правил: не пробовать сырой фарш, употреблять только термически хорошо обработанное мясо, тщательно вымытые фрукты и овощи, санировать кошачьи испражнения, следить за чистотой рук, работая в саду.

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

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

Предложенные рекомендации по диагностике, лечению и профилактике врожденного токсоплазмоза базируются на результатах совместной работы сотрудников кафедры педиатрии РМАПО (заведующая – профессор Н.А. Коровина), Городского центра по токсоплазмозу КЗ Правительства Москвы (зав. – Дзудева Ф.К.) и Республиканского диагностического центра (главный врач – Бойда М.В.), а также анализа литературных источников (см. ниже).

Методическое руководство позволит избежать ошибок в трактовке педиатрами понятий «инфицированность», «заболевание», ошибочных рекомендаций, связанных с вопросами проведения терапии, этиологии пороков развития, прерывания беременности, дифференциального диагноза токсоплазмоза с другими внутриутробными заболеваниями. Всем вышеперечисленным будет определяться медико-экономический эффект от внедрения данного методического руководства.

Список литературы:

1. Дзудева Ф.К., Мороз Б.В. и др. «О выявлении и профилактике токсоплазмоза в Москве». // Методич. реком. № 50.- Москва.-1999 г.
2. Мельник М.Н. и соавторы. «Токсоплазмоз».-Киев.-1978.
3. Мороз Б.В., Трякина И.П., Чебуркин А.В. и др. «Клиника, диагностика и лечение приобретенного токсоплазмоза у беременных женщин, профилактика врожденного токсоплазмоза (методич. рекомендации)». - Москва. – 1990.
4. Чебуркин А.В. Клиника и дифференциальная диагностика врожденного токсоплазмоза. // «Медицинская паразитология и паразит. болезни».-№ 5.-1984.-с. 53-57.
5. Kollöffel W.Y., Kaan J.A. Токсоплазмоз. // «Русский медицинский журнал». - Т.1, №5.-1995.-с.37-41.
6. Levine N.D. Taxonomy of Toxoplasma. G. // Protozool 24, 36.-1977. (цит. по Аскерс Д.П. в кн.: «Иммунол. аспекты инф. заболеваний». Москва.-1982.
7. Mass G., Giesing M. Toxoplasma infektion. Untersuchungen zur Häufigkeit in Deutschland. Münch. med. Wschr. 131. 564. 1984.
8. Schrod L., Roos Th. et all. Konnatale Toxoplasmosse. Probleme der Diagnostik und Therapie. Ped. Praxis. 43, 3-13, 1992.

IV. Кандидоз новорожденных (диагностика, профилактика, лечение)

1. Введение

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

Задачей настоящего издания является ознакомление неонатологов, педиатров, невропатологов, дерматологов и врачей других специальностей с современными представлениями о клинической картине различных форм кандидоза у детей раннего возраста, диагностике, терапии и профилактике заболевания.

1. Этиология и факторы риска

1.1. Этиология

Кандидоз – инфекционно-воспалительное заболевание, вызываемое условно-патогенными возбудителями – дрожжеподобными грибами рода *Candida*, среди которых выделено около 10 видов, способных явиться причиной заболевания человека. Наиболее актуальными являются *C. albicans*, *tropicalis*, *krusei*, *parapsilosus*, *glabrata*. Кандидоз чаще всего обусловлен *C. albicans*, причем в этом случае он может иметь как внебольничное, так и нозокомиальное происхождение. Кандидоз, вызванный *C. krusei*, *tropicalis* и *glabrata*, в основном является внутрибольничной, нозокомиальной инфекцией. Чувствительность различных видов грибов *Candida* к действию антимикотиков также различается. В частности, *C. krusei* и *tropicalis* высоко устойчивы к антимикотическому действию флуконазола, а *C. albicans*, наоборот, высоко чувствительна.

1.2. Факторы риска развития кандидоза

К факторам риска развития кандидоза у новорожденных детей относятся:

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

Первые 2 фактора играют большую роль в возникновении кандидоза, развивающегося в первые 2–3 недели жизни, особенно у доношенных новорожденных. Четвертая и пятая группа факторов риска имеет особое значение у недоношенных новорожденных, 2 последних могут способствовать развитию инфекции во всех случаях.

2. Клиническая характеристика кандидоза

При постановке диагноза кандидоза учитываются следующие параметры:

1. Время инфицирования. Выделяются 2 варианта: врожденный и постнатальный.

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

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

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

Постнатальное инфицирование реализуется после 8–10 дня жизни при отсутствии провоцирующих факторов или раньше при массивном экзогенном инфицировании (нозокомиальный кандидоз). В возрасте более 2–3-х недель кандидоз может развиваться как в результате активации эндогенной флоры при воздействии провоцирующих факторов у кандидоносителей, так и при массивном экзогенном обсеменении.

2. Локализация процесса. По локализации выделяют:

- А. Кандидоз кожи.
- Б. Кандидоз видимых слизистых оболочек.
- В. Системный кандидоз.

- Г. Висцеральный кандидоз.
- Д. Генерализованный кандидоз.
- Е. Кандидоносительство.

- А. Кандидоз кожи включает как поражение собственно кожи, так и ее придатков.
- Б. Кандидоз видимых слизистых оболочек включает поражение слизистых оболочек полости рта, наружных половых органов и конъюнктивы.
- В. При системном кандидозе поражается один или несколько органов, составляющих единую систему. К этой группе относятся кандидозы органов, имеющих сообщение с внешней средой: желудочно-кишечного тракта, органов дыхания и мочеполовых органов.
- Г. Висцеральный кандидоз включает поражение внутренних органов и других систем, не имеющих сообщения с внешней средой. К висцеральным (органным) формам кандидоза следует отнести: кандидоз ЦНС, кардит, гематогенную пневмонию, гепатит, нефрит. Кроме того, может быть поражение костной системы.
- Д. Генерализованный кандидоз включает изолированную кандидемию или сочетание ее с признаками поражения внутренних органов и других систем, не имеющих контакта с внешней средой.
- Е. Кандидоносительство подразумевает наличие в локусах естественного пребывания грибов рода *Candida* в высокой концентрации (более 10^4 в 1 г) без клинических проявлений кандидоза.

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

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

5. Течение заболевания. Выделяют острое и затяжное течение.

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

3. Диагностика кандидоза

3.1. Лабораторная диагностика кандидоза

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

Микологическому микроскопическому исследованию подлежат кровь, моча, фекалии, ликвор, промывные воды и аспираты из бронхов и желудка, отделяемое из воспалительных очагов, экссудат из полостей, соскоб кожи и слизистых.

Посевы выделенных от больных субстратов для выявления грибов производят на обогащенную среду Сабуро.

Следует помнить, что обнаружение грибов в биосубстратах, полученных из ротоносоглотки, с кожи, из кишечника и мочеполовых органов в неактивной форме, не дает оснований для постановки диагноза кандидоза, поскольку, являясь условно-патогенной флорой, они могут встречаться в этих локусах тела у некоторого процента здоровых детей.

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

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

Большое внимание уделяется применению с диагностической целью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Эта методика отличается высокой чувствительностью, быстротой, специфичностью, репродуктивностью и широтой ее применения, но она требует для своего проведения сертифицированных тест-систем.

Так же как и при микологическом исследовании, диагностическое значение имеет только выявление антигенов и ДНК-фрагментов грибов в стерильных биосубстратах. Следует также помнить, что при проведении ПЦР на фоне антимикотической терапии или вскоре после ее окончания можно получить ложно положительный результат.

Практически все вышеперечисленные методы так или иначе дополняют друг друга, позволяя подтвердить диагноз кандидоза, идентифицировать вид *Candida*, оценить эффективность проводимой терапии.

3.2. Диагностика неонатального кандидоза

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

Лабораторными критериями заболевания считается следующие:

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

4. Лечение

4.1. Лечение кандидоза кожи

4.1.1. Локализованная форма кандидоза кожи

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

В случаях затяжного течения (более 10–14 дней) – назначение системного антимикотика флуконазола (дифлюкан внутрь в суспензии или капсулах, форкан, медофлюкон). Суточная доза – 5–8 мг/кг массы однократно в сутки. Длительность курса определяется клинической картиной. Препарат отменяют через 1–2 дня после исчезновения клинических проявлений. Флуконазол назначают в виде монотерапии или в сочетании с местными антимикотиками.

4.1.2. Распространенный кандидоз кожи

Флуконазол (дифлюкан в суспензии или капсулах, форкан, медофлюкон). Суточная доза – 8–10 мг/кг массы однократно в сутки. Длительность курса определяется клинической картиной. Флуконазол назначают в сочетании с местными антимикотиками.

4.2. Кандидоз видимых слизистых оболочек

4.2.1. Локализованный кандидоз слизистой полости рта

Обработка пораженных участков слизистой оболочки 0,1% раствором гексорала или 2% раствором бикарбоната натрия 2–3 раза в сутки.

При рецидивировании – назначение внутрь флуконазола (дифлюкан в виде суспензии или в капсулах, форкан, медофлюкон). Суточная доза – 5–8 мг/кг массы тела однократно в сутки.

В амбулаторных условиях или в стационаре у новорожденных без дополнительных факторов риска возможно применение нистатина. Доза – 75000–100000 ЕД/кг в сутки в 3–4 приема.

4.2.2. Распространенный кандидоз слизистой оболочки полости рта

Флуконазол внутрь (дифлюкан в виде суспензии или в капсулах, форкан, медофлюкон) в суточной дозе 8–10 мг/кг массы тела однократно в сутки. В амбулаторных условиях и в стационаре у новорожденных без дополнительных факторов развития кандидоза возможно применение нистатина внутрь из расчета 75000–100000 ЕД/кг в 3–4 приема.

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

4.2.3. Кандидоз видимых слизистых оболочек мочеполовых органов

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

4.3. Системный кандидоз

4.3.1. Кандидоз желудочно-кишечного тракта

При изолированном и нетяжелом кандидозе ЖКТ возможно использование флуконазола и нистатина.

Флуконазол (дифлюкан, форкан, медофлюкон) назначается внутрь в суточной дозе 8–10 мг/кг массы однократно в сутки.

Нистатин – 75000–100000 ЕД/кг в сутки в 3–4 приема.

Длительность курса терапии определяется клинической картиной, но не менее 10–14 дней.

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

Длительность курса терапии определяется клинической картиной, но не менее 10–14 дней.

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

4.3.2. Кандидоз дыхательной и мочеполовой систем

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

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

Амфотерицин В вводится внутривенно капельно, однократно в сутки, 1 раз в 2–3 дня. При тяжелом заболевании ежедневно.

Начальная доза амфотерицина В составляет 100 ЕД/кг массы тела. При необходимости (тяжелое системное поражение органов) доза препарата постепенно увеличивается ее повышением на 50–100 ЕД/кг/сутки до 250–500 ЕД/кг/сутки.

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

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

4. Висцеральный и генерализованный кандидоз

4.1. Кандидоз центральной нервной системы

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

При неэффективности терапии дифлюканом в течение 7–10 дней, при заболевании, вызванном устойчивыми к флуконазолу штаммами *Candida*, показано назначение амфотерицина В (внутривенно и интратекально). Амфотерицин В вводится внутривенно капельно 1 раз в 2–3 дня в зависимости от переносимости препарата.

Начальная доза для амфотерицина В составляет 100 ЕД/кг массы тела, затем ее повышают на 50–100 ЕД/кг/сутки и доводят до 500–1000 ЕД/кг/сутки. Препарат разводят в 5% глюкозе и вводят капельно со скоростью 0,2–0,4 мг/кг/час.

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

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

4.2. Другие проявления висцерального кандидоза и генерализованный кандидоз

Показано назначение флуконазола (дифлюкан).

Препарат вводится внутривенно в суточной дозе 15 мг/кг массы однократно в сутки. Курс составляет не менее 14–28 дней, при необходимости после этого возможен переход на применение препарата внутрь.

При неэффективности терапии флуконазолом в течение 7–10 дней, при заболеваниях, вызванных резистентными к флуконазолу штаммами грибов показано назначение амфотерицина В или амбизома.

Начальная доза амфотерицина В составляет 100 ЕД/кг массы тела, затем ее повышают на 50–100 ЕД/кг/сутки и доводят до 500–1000 ЕД/кг/сутки. Препарат вводят внутривенно капельно в 5% растворе глюкозы.

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

Антимикотическая терапия должна сочетаться с инфузионной, иммунокорректирующей (в частности, показана стимуляция макрофагально-моноцитарного звена ликописом по 1 мг 2 раза в день перорально за 20 минут до кормления в течение 7–10 дней) и другой патогенетической терапией.

5. Профилактика кандидоза

Проведение профилактики показано в следующих случаях:

- ◆ длительное и, особенно, комбинированное применение антибактериальной терапии (более 2–3 недель),
- ◆ длительное проведение парентерального питания (более 7 дней),
- ◆ длительное проведение ИВЛ (более 5 дней),
- ◆ катетеризация центральных сосудов (более 5–7 дней),
- ◆ при проведении хирургических вмешательств,
- ◆ при нейтропении (число нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$).

С целью профилактики показано назначение внутрь флуконазола из расчета 5–8 мг/кг массы в сутки.

При проведении длительной антибактериальной терапии в амбулаторных условиях, особенно при назначении полусинтетических пенициллинов и цефалоспоринов, возможно использование как препаратов флуконазола (дифлюкан, форкан, медрофлюкон) из расчета 5–8 мг/кг массы в сутки, так и нистатина из расчета 75000–100000 ЕД/кг в сутки в 3–4 приема. Длительность профилактического курса определяется длительностью антибактериальной терапии.

V. ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННОГО СИФИЛИСА.

1. Актуальность проблемы

Эпидемический рост заболеваемости сифилисом в России в последнее десятилетие сопровождается повышением заболеваемости врожденным сифилисом. Число беременных, больных сифилисом, за последние 4 года возросло в 2 раза. Показатель заболеваемости врожденным сифилисом на 100 000 детского населения составил в 1998 году 2,8 по сравнению с 0,04 в 1990 году. В 1998 году в России было зарегистрировано 837 детей с врожденным сифилисом; с 1999 года отмечается постепенное снижение заболеваемости, однако, число заболевших детей все еще исчисляется сотнями (в 2001 г. 579 человек).

Врожденный сифилис в настоящее время можно предупредить путем выявления и своевременного лечения инфицированных матерей в период беременности. Решающим фактором благоприятного исхода беременности является полноценное специфическое лечение беременной женщины. Предлагаемый протокол профилактики, диагностики и лечения врожденного сифилиса представляет развитие ранее существовавших подходов и содержит новые положения и современные достижения в этой области.

2. Антенатальная профилактика врождённого сифилиса

1. Первичная:

- Половое воспитание в школе.
- Просвещение подростков в подростковых центрах.
- Просвещение женщин фертильного возраста (в женских консультациях).
- Профилактическая работа в группах повышенного поведенческого риска - среди проституток, наркоманов.

2. Вторичная:

- Трехкратное серологическое обследование беременных на сифилис, в том числе серологическое исследование крови непосредственно перед родами или в родах.
- Полноценное специфическое лечение беременных в случае выявления сифилиса.

3. Клинические проявления сифилиса во время беременности

Возбудителем сифилиса является бледная трепонема - *Treponema pallidum*. Клинические проявления сифилиса во время беременности аналогичны таковым вне беременности. Сифилис имеет инкубационный период длительностью 3-4 недели, после чего возникают первичные проявления - твердые шанкры. Это единичные или множественные эрозии или язвочки на месте проникновения инфекции в организм, чаще на половых органах. Их появление сопровождается регионарным лимфаденитом.

Вторичный период сифилиса начинается через 6-7 недель от начала первичных проявлений, когда происходит генерализация инфекции и появляются обильные пятнисто-узелковые, реже пустулезные высыпания на разных участках кожи и слизистых. Высыпания самопроизвольно исчезают, а затем после некоторого латентного периода (скрытый сифилис) рецидивируют. С каждым рецидивом число элементов сыпи уменьшается, размеры её увеличиваются, цвет теряет интенсивность. Со второго полугодия от начала заболевания может появиться выпадение волос (алопеция), и особое нарушение пигментации кожи (лейкодерма), что также относится к проявлениям вторичного сифилиса. Вторичный период продолжается до 3-4 лет, после чего инфекция неопределенно длительное время носит латентный характер. У части больных развивается в дальнейшем поздний висцеральный и нейросифилис.

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

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

4. Диагностика сифилиса и мониторинг беременности

- 1. Сбор анамнеза.**
- 2. Серологическое обследование.**

В настоящее время проводится трехкратное серологическое обследование всех беременных женщин: при первом обращении по беременности, на сроке 30-32 недели и в родильном доме. Более частое обследование является излишним. Для обследования беременных применяется комплекс серологических реакций (КСП), состоящий из ре-

акции связывания комплемента (РСК) с кардиолипидным антигеном, РСК с трепонемным антигеном и реакции микропреципитации (РМП) с кардиолипидным антигеном.

При получении положительного результата КСР (РМП) беременная направляется в кожно-венерологический диспансер (КВД) по месту жительства, где проводится повторное исследование КСР, а также исследование крови с помощью одного из специфических тестов - реакции иммунофлуоресценции (РИФ), реакции пассивной гемагглютинации (РПГА), иммуноферментного анализа (ИФА). При расхождении результатов тестов пользуются реакцией-арбитром – РИБТ – реакцией иммобилизации бледных трепонем.

В случае отрицательных результатов специфических тестов констатируются ложно-положительные результаты КСР (РМП) и проводится клинико-серологический контроль с ежемесячным исследованием КСР и специфических тестов до родов и в течение трех месяцев после родов.

Ложноположительные реакции имеют временный характер после:

- иммунизации и вакцинации;
- пневмонии;
- других бактериальных и вирусных инфекциях,

а также сохраняются постоянно при:

- системной красной волчанке;
- других аутоиммунных нарушениях;
- тиреоидите;
- наркомании;
- лимфоме;
- проказе.

Сама по себе беременность не влияет на частоту ложноположительных серологических реакций.

3. Диагностика сифилиса, лечение и клинико-серологический контроль у дерматовенеролога.

При выявлении серологических или клинических симптомов сифилиса у беременной акушер-гинеколог направляет женщину для установления диагноза, проведения лечения и последующего клинико-серологического контроля в районный кожно-венерологический диспансер. По окончании лечения выписка из истории болезни направляется акушеру-гинекологу, который продолжает осуществлять наблюдение за течением беременности во время лечения и после его окончания.

4. **Обследование на ВИЧ** (обязательно) и, по показаниям, на наличие других инфекций, передающихся половым путем.

5. **Общий анализ крови и мочи** в соответствии с планом обследования больных.

6. **Биохимический анализ крови** (билирубин, щелочная фосфатаза, аминотрансфераза, альдолаза, холинэстераза) до и после лечения по поводу сифилиса.

7. **Ультразвуковое исследование** (первое – при постановке на учёт, второе – в 18-20 недель беременности, третье – в 35 недель беременности).

8. **Допплерометрия** (при возможности) для определения фетоплацентарного и маточного кровотока.

9. **Кардиомониторный контроль** (при возможности) за состоянием плода с интервалом в две недели.

5. Специфическое лечение беременных

Специфическое лечение беременных представляет основное звено антенатальной профилактики врожденного сифилиса. Ключевой момент – это качество лечения. Лечение беременных назначает дерматовенеролог, который выбирает наиболее подходящую из возможных методик. В то же время акушер-гинеколог должен уметь оценить качество лечения, чтобы правильно представить себе прогноз в отношении исхода беременности и здоровья ребёнка.

Высокое качество лечения сифилиса на современном этапе подразумевает применение у беременных основных, а не резервных препаратов, в соответствующих дозах, при оптимальной длительности лечения.

Дюрантные препараты пенициллина (экстенциллин, ретарпен, бициллины) при лечении беременных применять не целесообразно. Рекомендуется проводить специфическое лечение препаратами средней дюрантности (прокаин-пенициллином, новокаиновой солью пенициллина) или растворимым пенициллином, которые обеспечивают более высокую концентрацию пенициллина в сыворотке крови матери, а, значит, и более высокий уровень пенициллина в тканях и органах плода.

Оптимальными по эффективности и надёжности из препаратов резерва являются полусинтетические пенициллины – ампициллин и оксациллин. Можно использовать цефалоспорины 3 поколения – цефтриаксон.

Иногда беременной назначают эритромицин, который является значительно менее эффективным препаратом, чем пенициллин, и не проникает через плацентарный барьер. Это требует лечения новорожденного пенициллином, поскольку санации плода во время лечения матери не происходит.

Ниже приводятся современные схемы специфического лечения беременных.

Специфическое лечение беременных с диагнозом сифилис первичный

(методики равноценны).

- Прокаин-пенициллин по 1,2 млн ЕД ежедневно, 10 дней.
- Новокаиновая соль пенициллина по 600 000 ЕД 2 раза в сутки в течение 10 дней.

- Натриевая соль пенициллина по 1 млн ЕД 4 раза в сутки в течение 10 дней.

Специфическое лечение беременных с диагнозом сифилис вторичный, скрытый ранний

(методики равноценны).

- Прокаин-пенициллин по 1,2 млн ЕД ежедневно 20 дней.
- Новокаиновая соль пенициллина по 600 000 ЕД 2 раза в сутки в течение 20 дней.
- Натриевая соль пенициллина по 1 млн ЕД 4 раза в сутки в течение 20 дней.

Альтернативные (резервные) методы лечения беременных с диагнозом сифилис первичный.

- Ампициллин, оксациллин по 1,0 x 4 раза в сутки в течение 14 дней.
- Эритромицин по 0,5 x 4 раза в сутки в течение 15 дней. *
- Цефтриаксон по 1,0 ежедневно в течение 10 дней.

Альтернативные (резервные) методы лечения беременных с диагнозом сифилис вторичный, скрытый ранний.

- Ампициллин, оксациллин по 1,0 x 4 раза в сутки в течение 28 дней.
- Эритромицин по 0,5 x 4 раза в сутки в течение 30 дней. *
- Цефтриаксон по 1,0 ежедневно в течение 14 дней.

*) – Эритромицин наименее эффективен. Кроме того, он не проникает через плаценту и не обеспечивает санацию плода. Ребёнок после рождения должен быть пролечен пенициллином.

Профилактическое лечение беременных (после 18 недель).

Показано в том случае, если специфическое лечение проведено до беременности, но комплекс серологических реакций остался положительным, а также, если специфическое лечение проведено во время беременности. Лечение проводят следующими методиками (равнозначной эффективности):

- Натриевая соль пенициллина по 1 млн ЕД 4 раза в сутки в течение 10 дней.
- Прокаин-пенициллин по 1,2 млн ЕД ежедневно 10 дней.
- Новокаиновая соль пенициллина по 600 000 ЕД 2 раза в сутки в течение 10 дней.

Постнатальная профилактика врожденного сифилиса.

Постнатальная профилактика врожденного сифилиса заключается в проведении профилактического лечения новорожденным, не имеющим проявлений врожденного сифилиса. Решение о назначении ребёнку лечения принимает дерматовенеролог, который должен проконсультировать ребёнка в течение первых суток после родов. Если дерматовенеролог выходит на консультацию позже, неонатолог может начать лечение, имея в виду нижеперечисленные показания. Коррекция лечения и установление диагноза ребёнку осуществляется дерматовенерологом при консультации.

Показания к профилактическому лечению новорожденного:

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

Профилактическое лечение детей.

Лечение проводится одним из препаратов пенициллина. Суточная доза натриевой соли пенициллина в первые 6 месяцев жизни составляет 100 000 ЕД/кг массы тела, после 6 месяцев - 50 000 ЕД/кг массы тела; доза на одну инъекцию дюрантных препаратов пенициллина (экстенциллин, ретарпен) и препаратов средней дюрантности (прокаин-пенициллин, новокаиновая соль пенициллина) - 50 000 ЕД/кг массы тела.

- Для доношенных детей с массой тела не менее 2 кг - экстенциллин или ретарпен 1 раз в неделю. На курс - 2 инъекции.
- Прокаин-пенициллин в суточной дозе, вводимой в одной инъекции, в течение 10 дней. Или новокаиновая соль пенициллина - в той же суточной дозе, разделенной на 2 инъекции в течение 10 дней.

- Натриевая соль пенициллина в суточной дозе, разделенной на 4 инъекций каждые 6 часа в течение 10 дней.
- При непереносимости пенициллина - оксациллин, ампициллин, ампиокс в суточной дозе 100 000 ЕД/кг массы тела, разделенной на 4 инъекции, в течение 10 дней; цефтриаксон в суточной дозе 50 мг/кг массы тела, вводимой в одной инъекции, в течение 10 дней.

6. Ранний врождённый сифилис.

Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10), ранний врождённый сифилис (РВС) – это внутриутробная инфекция, проявляющаяся у ребёнка в возрасте до 2 лет. Различают манифестный РВС (с клиническими проявлениями) и скрытый РВС (без клинических проявлений).

6.1 Алгоритм диагностики РВС.

- Исследование крови из пуповины на КСР (РМП).
- Осмотр, взвешивание и патоморфологическое исследование плаценты.
- Клиническое обследование (проводится педиатром, дерматовенерологом, невропатологом и окулистом):
 - А) Общее состояние ребенка (недоношенность, гипотрофия, оценка по шкале Апгар и т.д.)
 - Б) Осмотр кожных покровов и слизистых оболочек.
 - В) Выявление патологии внутренних органов (гепатоспленомегалия, пневмония и т.д.)
 - Г) Выявление неврологической патологии.
 - Д) Изменения глазного дна.
- Исследование спинномозговой жидкости (цитоз, белок, КСР, РИФ с цельным ликвором).
- Рентгенография трубчатых костей предплечий и голени (остеохондриты, периоститы).
- Серологическое исследование венозной крови ребёнка на 7-8-ой день жизни – КСР (РМП), РИФ, РИБТ, при возможности – IgM – ИФА.

Клинико-лабораторные признаки раннего врожденного сифилиса:

- сифилитическая пузырчатка;
- сифилитический ринит;
- диффузная инфильтрация Хохзингера;
- розеолезная и папулезная сыпь;
- остеохондрит 2-3 степени, периоститы, остеопороз;
- хориоретинит;
- гепатоспленомегалия;
- изменения в ликворе (цитоз выше 20-25 клеток в 1 мм³, преимущественно лимфоцитарный; белок выше 1,5-1,7г/л; положительные результаты РИФ и КСР); Для диагноза достаточно 2-х измененных показателей, один из которых серологический. Изолированно положительный КСР также позволяет поставить диагноз.
- положительные результаты КСР, РИФ, РИБТ, ИФА, РПГА в сыворотке крови;
- положительные результаты теста IgM-ИФА в сыворотке крови;
- макроскопические и микроскопические изменения плаценты (увеличение массы плаценты, патоморфологически - воспалительные изменения плаценты и оболочек).

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

Диагностика раннего врожденного сифилиса может быть затруднена при наличии неспецифических клинических симптомов (гепатоспленомегалия, поражение ЦНС), когда необходимо дифференцировать скрытый и манифестный врожденный сифилис. В этих случаях диагностическую ценность имеет терапевтический эффект проводимого специфического лечения. Необходима дифференциальная диагностика с другими заболеваниями, дающими аналогичные симптомы.

Современный подход предполагает проведение всех необходимых диагностических мероприятий и окончательное установление диагноза в пределах 10 дней от начала терапии, после чего, по заключению дерматовенеролога, лечение прекращается (как профилактическое), либо, в случае установления диагноза РВС, продолжается до 14 дней как специфическое. Если лечение ребёнка начато в родильном доме, то для продолжения терапии ребёнок переводится в детскую больницу – отделение патологии новорождённых, отделение недоношенных или другое отделение, определённое в данном регионе для госпитализации детей с врождённым сифилисом.

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

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

6.2 Специфическое лечение детей, больных ранним врожденным сифилисом

Лечение проводится одним из препаратов пенициллина. Суточная доза натриевой соли пенициллина в первые 6 месяцев жизни составляет 100 000 ЕД/кг массы тела, после 6 месяцев - 50 000 ЕД/кг массы тела. Суточная доза препаратов средней дюрантности (прокаин-пенициллин, новокаиновая соль пенициллина) и разовая доза дюрантных препаратов (экстенциллин, ретарпен) - 50 000 ЕД/кг массы тела.

Выбор препарата зависит от результатов ликворологического обследования ребёнка: при отсутствии патологии в ликворе можно применять любой из упомянутых препаратов; при патологических изменениях спинномозговой жидкости или если исследование её не проводилось, дюрантные препараты пенициллина не применяются.

При отсутствии патологических изменений ликвора:

- Натриевая соль пенициллина в суточной дозе, разделенной на 4 инъекции каждые 6 часов, в течение 14 дней.
- Прокаин-пенициллин в суточной дозе, вводимой в одной инъекции, в течение 14 дней.
- Новокаиновая соль пенициллина в суточной дозе, разделенной на 2 инъекций каждые 12 часов, в течение 14 дней.
- Для доношенных детей с массой тела не менее 2 кг - экстенциллин или ретарпен 1 раз в неделю, на курс 3 инъекции.

При наличии патологических изменений в ликворе

или при невозможности проведения люмбальной пункции:

- Натриевая соль пенициллина в суточной дозе, разделенной на 4 инъекции, каждые 6 часов, в течение 14 дней.
- Прокаин-пенициллин в суточной дозе, вводимой в одной инъекции, в течение 14 дней.
- Новокаиновая соль пенициллина в суточной дозе, разделенной на 2 инъекции, каждые 12 часов, в течение 14 дней.
- При непереносимости пенициллина - оксациллин, ампициллин, ампиокс в суточной дозе 100 000 ЕД/кг массы тела, разделенной на 4 инъекции, в течение 14 дней; цефтриаксон в суточной дозе 50 мг/кг/массы тела, вводимой в одной инъекции, в течение 10 дней.

После окончания лечения ребёнок выписывается под наблюдение районного кожно-венерологического диспансера, куда направляется выписка из истории болезни. В детскую поликлинику по месту жительства также направляется выписка с указанием на внутриутробное инфицирование, имевшиеся у ребёнка симптомы и лечение. Диагноз раннего врожденного сифилиса в выписке для участкового педиатра указывается только с письменного согласия матери.

Клинико-серологический контроль детей, получивших профилактическое лечение, осуществляется в КВД 1 раз в 3 месяца в течение первого года жизни, после чего ребёнок снимается с учёта. Клинико-серологический контроль детей, перенесших РВС, проводится до 3 лет: в течение первого года жизни - 1 раз в 3 месяца, в дальнейшем - 1 раз в 6 месяцев. При благоприятных результатах наблюдения ребёнок снимается с учёта в возрасте 3 лет.

VI. Формуляр по использованию препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения в неонатологии

1. Актуальность проблемы.

Имуноглобулины для внутривенного введения (ИГВВ) занимают всё более заметное место в практической педиатрии и, в частности, в неонатологии. Необходимо подчеркнуть, что весьма распространённое мнение, что основная сфера применения ИГВВ – тяжёлая инфекция и первичные иммунодефициты - не исчерпывает их терапевтические возможности. Со времени появления сандоглобулина и интраглобина F, содержащих интактную молекулу с активной Fc-функцией и обладающих иммуномодулирующим эффектом, сфера применения ИГВВ значительно расширилась.

В настоящее время ИГВВ наряду с тяжёлыми гнойно-воспалительными заболеваниями, первичными и вторичными иммунодефицитами также широко используются при тяжёлых, особенно генерализованных, вирусных инфекциях (герпес-вирусная, цитомегаловирусная, Hbs-вирусная), в том числе и врождённых, при иммунных гемопатиях, таких как иммунная нейтропения, тромбоцитопения, анемия, других иммунопатологических состояниях (неонатальная миостения, тяжёлая экссудативная энтеропатия).

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

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

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

1. Малая трансплацентарная передача материнских IgG до 35-36 недели гестации.
2. Неспособность В-лимфоцитов плода и новорождённого к переключению синтеза иммуноглобулинов класса IgM на IgG.
3. Повышенное потребление иммуноглобулинов в раннем периоде адаптации при колонизации кожи и слизистых оболочек микрофлорой окружающей среды.
4. Апоптоз незрелых В-лимфоцитов новорождённых при массивной микробной инвазии.

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

Цель формуляра - сформулировать чёткие показания и правила применения препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения при патологии неонатального периода; повысить эффективность лечения и профилактики тяжёлых инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных и детей раннего возраста посредством включения в комплексную терапию данных заболеваний препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения.

Область применения методических рекомендаций: Неонатология. Данный формуляр может являться частью фармакологического раздела протоколов диагностики и лечения конкретных нозологических форм инфекционно-воспалительных заболеваний бактериальной и вирусной этиологии у новорождённых и детей раннего возраста.

2. Иммуноглобулины для внутривенного введения: историческая справка и современные возможности заместительной и иммунокорректирующей терапии у новорожденных.

Имуноглобулины для внутримышечного введения (старое название – «гамма-глобулины») не нашли широкого применения при лечении новорожденных детей с тяжёлыми формами инфекционно-воспалительных заболеваний и септическим шоком. Это обусловлено тем, что при внутримышечном введении иммуноглобулина невозможно быстро повысить концентрацию антител в сыворотке крови. Причинами этого являются низкая скорость поступления иммуноглобулина в системный кровоток и протеолитическое его разрушение в месте инъекции (табл. 1). Для достижения терапевтического эффекта предпринимались попытки введения высоких доз иммуноглобулина – до 3 мл/кг массы тела на одно внутримышечное введение. Однако это нередко приводило к выраженным негативным реакциям и осложнениям в виде развития асептических или инфекционных абсцессов в месте инъекции (Martin Du Pan R., 1959; K.-D. Tumpner, 1972).

Недостатки иммуноглобулинов для внутримышечного введения*

- 1. Медленное повышение концентрации IgG в крови:**
- ✓ разрушение в месте инъекции 40-60% введенных антител под действием протеолитических ферментов;
 - ✓ медленное всасывание из места инъекции.
- 2. Невозможность введения высоких доз:**
- ✓ болезненность инъекции при введении большой дозы;
 - ✓ высокий риск развития асептических абсцессов и инфицированных повреждений тканей в месте инъекции.

*- J.M.Dwyer, 1987.

Предпринимавшиеся попытки внутривенного введения препаратов гамма-глобулина были признаны неудачными из-за серьезных осложнений и тяжелых побочных реакций. Было установлено, что развитие тяжелых побочных эффектов при внутривенном введении гамма-глобулина связано с выраженной антикомплемментарной активностью иммуноглобулиновых агрегатов, содержащихся в этих препаратах (S.Barandum et al., 1959). Только после открытия технологии специальных методов обработки гамма-глобулина (ферментативной и кислотной), позволяющих избежать образования агрегатов, появилась реальная возможность производства безопасных иммуноглобулинов для внутривенного введения (H.E.Schultze, G.Schwick, 1962; S.Barandum et al., 1962).

Иммуноглобулины для внутривенного введения (ИГВВ) имеют существенные преимущества по сравнению с гамма-глобулинами, т.к. их применение не только позволяет в кратчайшие сроки создавать в крови эффективные концентрации функционально активных антител, но и значительно реже приводит к развитию нежелательных реакций и осложнений. ИГВВ лишены многих побочных эффектов, характерных для внутримышечных иммуноглобулинов.

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрирован и разрешен к применению в неонатологии целый ряд препаратов иммуноглобулина для внутривенного применения. В таблице 2 представлены препараты ИГВВ, зарегистрированные и разрешенные к применению в России и их производители.

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

- ✓ **Стандартные (поливалентные) иммуноглобулины.** Эти препараты содержат преимущественно антитела класса IgG.
- ✓ **Препараты, содержащие антитела класса IgG и обогащенные антителами класса IgM и IgA.**
- ✓ **Гипериммунные препараты,** содержащие значительно более высокие концентрации специфических антител класса IgG против определенных инфекционных возбудителей.

Таблица 2.

Иммуноглобулины для внутривенного введения, зарегистрированные и разрешенные к применению в Российской Федерации¹

<p style="text-align: center;"><u>СТАНДАРТНЫЕ (ПОЛИВАЛЕНТНЫЕ) ИММУНОГЛОБУЛИНЫ ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ ИНТРАГЛОБИН Ф ("BIOTEST PHARMA GMBH", ГЕРМАНИЯ) ➤ ИММУНОГЛОБУЛИН НОРМАЛЬНЫЙ ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ ("ИМБИО", РОССИЯ) ➤ ИММУНОГЛОБУЛИН ("BIOCHEMIE GMBH", АВСТРИЯ) ➤ ОКТАГАМ ("ОКТАРНАРМА АГ", ШВЕЙЦАРИЯ) ➤ САНДОГЛОБУЛИН ("NOVARTIS PHARMA SERVICES", ШВЕЙЦАРИЯ) ➤ ЭНДОБУЛИН ("IMMUNO AG", АВСТРИЯ) ➤ БИАВЕН В.И. ("PHARMA BIALINI SPA", ИТАЛИЯ) ➤ ВЕНОГЛОБУЛИН ("PASTER MERIEUX CONNAUGHT", ФРАНЦИЯ) ➤ ВИГАМ-ЛИКВИД (BIO PRODUCTS LABORATORY, ВЕЛИКОБРИТАНИЯ) ➤ ВИГАМ-С (BIO PRODUCTS LABORATORY, ВЕЛИКОБРИТАНИЯ)
<p style="text-align: center;"><u>ИММУНОГЛОБУЛИНЫ ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ, ОБОГАЩЕННЫЕ АНТИТЕЛАМИ IGM, IGA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ ПЕНТАГЛОБИН ("BIOTEST PHARMA GMBH", ГЕРМАНИЯ)
<p style="text-align: center;"><u>СПЕЦИФИЧЕСКИЕ (ГИПЕРИММУННЫЕ) ИММУНОГЛОБУЛИНЫ ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ ЦИТОТЕКТ ("BIOTEST PHARMA GMBH", ГЕРМАНИЯ) ➤ ГЕПАТЕКТ ("BIOTEST PHARMA GMBH", ГЕРМАНИЯ)

¹ Государственный реестр лекарственных средств, 2000. - Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система): Выпуск 2. , 2002.

3. Стандартные (поливалентные) иммуноглобулины для внутривенного введения

Термином «стандартные (поливалентные) иммуноглобулины для внутривенного введения» обозначают препараты иммуноглобулинов, содержащие преимущественно антитела класса IgG. Эти препараты содержат функционально активные антитела против широкого круга наиболее часто встречающихся инфекционных возбудителей.

3.1. Механизм иммунокорректирующего действия стандартных (поливалентных) иммуноглобулинов для внутривенного введения.

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

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

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

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

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

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

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

Кроме того, антитела обладают выраженным иммунорегулирующим действием. При иммунных цитопениях у новорожденных (например, иммунных тромбоцитопениях, иммунной гемолитической анемии, иммунной нейтропении) терапевтический эффект ИГВВ обусловлен взаимодействием Fc-фрагмента иммуноглобулина и растворимых Fc γ -рецепторов с мембранными Fc-рецепторами на циркулирующих моноцитах и клетках ретикулоэндотелиальной системы. Быстрое купирование ИГВВ иммунной цитопении обусловлено конкуренцией вводимых с препаратом нормальных иммуноглобулинов с "иммунными" за связь с клетками-мишенями (тромбоцитами, эритроцитами или нейтрофилами). Кроме того, применение ИГВВ сопровождается и благоприятными отсроченными эффектами, связанными с иммуномодулирующим действием нормальных антител на Т- и В-лимфоциты и макрофаги, снижается интенсивность повреждения мембран клеток фрагментами системы комплемента. В результате комплексного иммунорегуляторного действия ИГВВ при иммунных цитопениях не только предотвращается дальнейшее патологическое разрушение форменных элементов крови, но и достигается нормализация её клеточного состава.

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

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

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

1. первичных иммунодефицитов;
2. идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (Seidel H.M., Rosenstein B.J., Pathak A., 1993).

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

- ✓ **Заместительная терапия** для обеспечения иммунной защиты детей с тяжелыми инфекционно-воспалительными заболеваниями бактериальной и смешанной этиологии при наличии сниженных уровней антител или их функциональной недостаточности.
- ✓ **Регуляция или модуляция иммунитета** при заболеваниях, в основе которых лежат иммунопатологические механизмы (иммунные тромбоцитопении (аллоиммунные трансплацентарные, гаптенные), неонатальная миастения).

3.2.1. Режим дозирования стандартных ИГВВ для использования в лечебных целях:

Суточная доза – 400 мг/кг.

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

Скорость введения:

- 1 мл/кг/час в первые 15 минут введения. При отсутствии симптомов анафилаксии дальнейшее введение осуществляется со скоростью:
- 2-3 мл/кг/час у недоношенных детей;
- 4-5 мл/кг/час у доношенных.

Продолжительность курса и кратность введения:

- при тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваниях 3-5 введений ежедневно или через день (курсовая доза не более 2-2,5 г/кг для отечественного ИГВВ и 1,5 г/кг – для импортных препаратов);
- при инфекционно-воспалительных заболеваниях, развившихся у новорожденных с критически низким уровнем содержания IgG в сыворотке крови – до достижения концентрации IgG не ниже 4-6 г/л;
- при иммунных цитопениях (тромбоцитопения, нейтропения, гемолитическая анемия) ежедневное введение в течение 5 дней (курсовая доза – 2 г/кг).

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

3.2.2. Профилактическое назначение стандартных ИГВВ может быть патогенетически обоснованным:

1. У новорожденных детей с критически низким уровнем содержания IgG в сыворотке крови (3 г/л и ниже).
2. У недоношенных детей с дыхательными нарушениями неинфекционного генеза (БГМ, ателектазы, массивная аспирация околоплодными водами), составляющими группу высокого риска по развитию бактериальной пневмонии или нозокомиальной инфекции другой локализации, а также генерализации инфекционного заболевания.

Режим дозирования стандартных ИГВВ для использования в профилактических целях:

Суточная доза – 400 мг/кг.

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

Скорость введения:

- 1мл/кг/час в первые 15 минут введения. При отсутствии симптомов анафилаксии дальнейшее введение осуществляется со скоростью:
- 2-3 мл/кг/час у недоношенных детей;
- 4-5 мл/кг/час у доношенных новорожденных детей.

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

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

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

При профилактическом назначении внутривенных иммуноглобулинов детям с массой тела при рождении менее 1500 г, по данным некоторых авторов, отмечается снижение частоты возникновения инфекционно-воспалительных заболеваний на 9-90 % (Kinney J. et al (1991); Magny J.F. et al (1991); Baker C.J. et al (1992); Fanaroff A.A. et al (1994); Sidiropoulos D. et al (1986); Haque K.N. et al (1988, 1992, 1995); Weisman L.E. et al (1992) и др.)

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

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

4. Иммуноглобулин для внутривенного введения, обогащенный антителами классов IgM (Пентаглобин)

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

Установлено, что пентамерная структура антител класса IgM способствует их более сильной агглютинации с бактериальными антигенами. IgM также обладает более выраженной преципитирующей и опсонической активностью. Иммунные комплексы в виде IgM+бактерии значительно легче распознаются фагоцитами и быстрее элиминируются. Установлено, что фагоцитоз при индуцировании IgM в 1000 раз активнее, чем при опосредовании IgG (J.Seifert, 1988). Антитела класса IgM также значительно активнее запускают комплемент-зависимый цитолитический процесс бактерий (Borsos T., 1965). Одна молекула IgM способна уничтожить одну бактерию, тогда как для достижения такого же результата требуется не менее 2000 молекул IgG (W.Opferkuch, 1985). Кроме этого, антитела к грам-отрицательным возбудителям и эндотоксину грам-отрицательных бактерий сконцентрированы в иммуноглобулиновой фракции класса IgM (E.J.Ziegler et al, 1982; J.D.Baumgartner, 1985). Это особенно важно учитывать у ново-

рожденных детей, т.к. в антенатальный период плоду через плаценту от матери передаются только антитела класса IgG. Антитела класса IgM через плаценту не проходят, что наряду с низкой способностью новорожденного синтезировать собственные иммуноглобулины способствует недостаточной его защищенности от грам-отрицательных возбудителей (Д.В. Стефани, Ю.Е. Вельтищев, 1996).

4.1. Показания к назначению Пентаглобина:

- Тяжелые бактериальные инфекции;
- Сепсис у новорожденных и детей раннего возраста;
- Профилактика инфекций у больных с иммунодефицитными состояниями и высоким риском развития гнойно-септических заболеваний;
- Заместительная терапия при первичных и вторичных иммунодефицитах.

4.2. Режим дозирования и форма выпуска Пентаглобина:

Независимо от характера заболевания Пентаглобин назначается из расчета:

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

Продолжительность курса терапии и режим введения:

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

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

Пентаглобин вводится внутривенно со следующей скоростью:

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

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

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

Срок хранения – 2 года.

5. Специфические (гипериммунные) ИГВВ

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

Как уже указывалось выше, в России зарегистрированы и разрешены к применению следующие гипериммунные (специфические) иммуноглобулины для внутривенного введения: противцитомегаловирусный (**Цитотект** (“BIOTEST PHARMA GMBH”, Германия)), против гепатита В (**Гепатект** (“BIOTEST PHARMA GMBH”, Германия)).

5.1. Специфический противцитомегаловирусный иммуноглобулин для внутривенного введения (Цитотект)

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

Показания к назначению Цитотекта у детей:

- Острая цитомегаловирусная инфекция у недоношенных, новорожденных и грудных детей;
- Профилактика и лечение цитомегаловирусной инфекции у детей с первичными и вторичными иммунодефицитами;
- Профилактика и лечение цитомегаловирусной инфекции у серонегативных детей-реципиентов после трансплантации костного мозга или внутренних органов.

Режим дозирования и форма выпуска Цитотекта:

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

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

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

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

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

Срок хранения – 2 года.

5.2. Специфический иммуноглобулин для внутривенного введения против гепатита В (Гепатект)

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

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

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

Показаниями для применения Гепатекта у новорожденных детей являются:

- ✓ профилактика гепатита В у новорожденных, родившихся у матерей-носительниц HbsAg с использованием наряду с иммуноглобулином противогепатитной вакцины (активно-пассивная иммунизация)
- ✓ экстренная профилактика гепатита В в результате ранения инфицированными медицинскими инструментами или непосредственного контакта слизистых с инфицированными биологическими жидкостями (слюна, моча, кровь и т.д).

Режим дозирования и форма выпуска Гепатекта:

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

Гепатект выпускается в виде 10% раствора в ампулах по 2 мл (100 М.Е.) и 10 мл (500 М.Е.)

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

Срок хранения – 2 года.

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

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

Таблица 4.

Побочные реакции при использовании препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения*

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

- вазомоторные реакции;
 - транзиторная почечная недостаточность.
- 3. Связанные с превышением рекомендуемой дозы:**

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

4. Асептический менингит

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

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

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

Механизм развития асептического менингита (*не путать с инфекционным!*) до настоящего времени не уточнен, хотя высказываются предположения о возможном транзиторном влиянии на мозговые оболочки содержащихся в препаратах данной группы растворимых молекул HLA-системы, цитокинов или специфических аутоантител (Т.Д.Мартин, 1996 и др.).

При использовании сверхвысоких доз ИГВВ описаны гемолитическая анемия и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, в генезе которых предполагают изоиммунные реакции - влияние анти-RhD-АТ или групповых (ABO) гемолизинов на эритроциты реципиента.

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

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

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

6.1.1. Неотложная помощь при развитии пирогенных реакций.

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

- Физические методы охлаждения (распеленать ребенка, обернуть его спиртовым раствором (соотношение вода : спирт – 1:1), снизить температуру инкубатора.)
- Фармакологические методы охлаждения:
- анальгин (метамизол) 25% - 0,02-0,04 мл/кг;
- димедрол 1% - 0,05 мл/кг/сутки.

6.1.2. Неотложная помощь при развитии аллергической сыпи.

При появлении на коже новорождённого, получающего препараты ИГВВ, элементов аллергической сыпи необходимо использовать один из перечисленных антигистаминных препаратов:

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

6.1.3. Неотложная помощь при развитии вазомоторных нарушений.

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

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

6.1.4. Неотложная помощь при развитии анафилактического шока.

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

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

Для купирования анафилактического шока показано:

1. Прекращение введения препаратов ИГВВ.
2. Смена инфузионной системы.
3. Одномоментное введение **антигистаминных препаратов** (любой из перечисленных):
 - Димедрол (дифенгидрамин) 1% - 0,05 мл/кг/сутки (в 3 приёма);
 - Супрастин (хлоропирамин) 2% - 0,03 мл/кг - 3 раза в день;
 - Пипольфен (прометазин) 2,5% - 0,05 мл/кг – 3 раза в день;

кортикостероидов (любой из перечисленных):

- гидрокортизон 5-25 мг/кг;
- дексаметазон 0,5-1 мг/кг;
- преднизолон 1-5 мг/кг;

адреналина 0,1% - 0,01 – 0,1 – 0,2 мкг.

4. При нарушениях дыхания – санация верхних дыхательных путей, оксигенотерапия через маску. При неадекватном самостоятельном дыхании – интубация и проведение искусственной вентиляции лёгких (PIP – 20-25 мБ, РЕЕР – 2 мБ, концентрация кислорода – 40%, частота дыхания – 30-40 в минуту) – под контролем сатурации и/или газов крови.
5. Инфузионная терапия для поддержания объёма циркулирующей крови, нормализации микроциркуляции и профилактики сладжирования эритроцитов:
 - Инфгуккол 6% р-р – 15 мл/кг/сутки;
 - Глюкоза 10% или физиологический раствор – 60-80 мл в сутки, если нет другого.

Струйно вводится ¼ - ½ стартового раствора.

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

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

При стабилизации АД, но сохраняющихся микроциркуляторных нарушениях для «нейровегетативной блокады» показано введение **дроперидола** – 0,5-1 мг/кг капельно в течение 6-8 часов.

При развитии гиперкоагуляции – гепарин 100-300 ЕД/кг/сутки.

При явлениях гипокоагуляции доза гепарина должна быть снижена до 30-50 ЕД/кг/сутки.

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

Коррекция метаболического ацидоза **4% раствором гидрокарбоната натрия** из расчета:

Количество 4% р-ра гидрокарбоната натрия (мл) = ВЕ x Масса тела : 4.

7. Противопоказания для применения внутривенных ИГВВ:

Противопоказаниями для применения внутривенных ИГВВ являются:

- ✓ Иммунодефицитные состояния, сопровождающиеся отсутствием или резким снижением концентрации IgA, в связи с возможным наличием аутоантител к IgA в сыворотке крови ребенка.
- ✓ Анафилактический шок или тяжелые системные реакции на введение иммуноглобулинов в анамнезе (независимо от способа введения – в/м или в/в).

Алгоритм выбора препаратов ИГВВ в педиатрии.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАНИЯ	ГРУППА ИГВВ	ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ ВЫБОРА
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Врожденные и приобретенные иммунодефицитные состояния ✓ Иммунопатологические заболевания (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Кавасаки и др.) 	<p>ИГВВ, содержащие АТ класса IgG</p>	<p>Интраглобин, иммуноглобулин нормальный для внутривенного введения и др.</p>
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Сепсис и тяжелые бактериальные инфекции у новорожденных и детей раннего возраста ✓ Профилактика инфекций у больных с иммунодефицитными состояниями и высоким риском развития гнойно-септических заболеваний 	<p>ИГВВ, содержащие АТ класса IgG и IgM</p>	<p>Пентаглобин</p>
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Острая цитомегаловирусная инфекция у недоношенных, новорожденных и грудных детей; ✓ Профилактика и лечение цитомегаловирусной инфекции у детей с первичными и вторичными иммунодефицитами; ✓ Профилактика и лечение цитомегаловирусной инфекции у серонегативных детей-реципиентов после трансплантации костного мозга или внутренних органов. 	<p>Специфические ИГВВ, содержащие анти-ЦМВ-АТ класса IgG</p>	<p>Цитотект</p>
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Новорожденные у матерей-носителей вируса гепатита В (для пассивно-активной иммунизации) 	<p>Специфические ИГВВ, содержащие АТ класса IgG против гепатита В</p>	<p><i>Гепатект</i></p>

VII. Протокол проведения профилактических прививок против гепатита В новорожденным и детям грудного возраста.

В соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ № 229 от 27.06.2001г., Национальный календарь профилактических прививок предусматривает массовую вакцинацию новорожденных детей против гепатита В.

С 1 января 2002 года проведение первой прививки против гепатита В рекомендовано всем новорожденным детям, независимо от риска интранатального инфицирования вирусом гепатита В, в первые 12 часов жизни. Предупреждение инфицирования вирусом гепатита В новорожденных является частью общей программы профилактики и ликвидации вирусного гепатита В. Основы этой программы в приказе №226/79 МЗ РФ и КГСЭН РФ от 03.06.1996г.

Для вакцинации новорожденных используются рекомбинантные вакцины, зарегистрированные и разрешенные к применению в России:

1. *Engerix B* - производства фирм "Смит Кляйн Бичам" (Бельгия) и "Биомед" (Бельгия-Россия).
2. *Rec-HbsAg* - производства республики Куба.
3. *Recombivax HB* - производства фирмы "Мерк Шарп и Доум" (США).
4. *Комбиотех* - производства "Комбиотех - ЛТД" (Россия).
5. *Euvax* - производства Республики Корея.

Для иммунизации новорожденных в большинстве случаев используется детская дозировка вакцины с содержанием 10 мкг HBsAg в 0,5 мл суспензии. Для вакцины *Recombivax HB* имеются указания о необходимости применения 2,5 мг у здоровых новорожденных и 5 мг у детей, рожденных от матерей-носителей вируса.

Вакцина для иммунизации здоровых новорожденных применяется по схеме: 0, 1 и 6 месяцев жизни (табл.1).

Таблица I.

Календарь профилактических прививок против гепатита В новорожденных и детей раннего возраста.

Схема вакцинации	Сроки проведения иммунизация
Первая вакцинация	Первые 12 часов жизни
Вторая вакцинация	1 месяц жизни ребенка.
Третья вакцинация	6 месяцев жизни ребенка.

Первое введение вакцины против гепатита В проводится всем новорожденным при рождении в течении первых 12 часов жизни (перед прививкой БЦЖ). В исключительных случаях возможно продление срока начала иммунизации до 24 часов жизни. Вакцинация БЦЖ проводится на 3-7 сутки жизни ребенка и, таким образом, вакцинация против гепатита В и вакцинация БЦЖ проводятся в разные дни жизни.

Техника введения. Новорожденным и грудным детям вакцина вводится внутримышечно, при сниженной свертываемости крови - подкожно, в передне-боковую поверхность бедра. Побочные реакции при применении вакцины против гепатита В редки, слабо выражены и преходящи. Могут наблюдаться симптомы в месте инъекции вакцины (гиперемия, болевая реакция) и субфебрильная температура.

Сведения о первой прививке, полученной в родильном доме (дата, доза, серия, срок годности) указывается в обменной карте родильницы. В дальнейшем, данные о проведенной вакцинации вносятся в историю развития ребенка - форма 112/у и карту профилактических прививок форма 063/у. В медицинских документах также отражают характер и сроки общих и местных реакций, если они возникли.

Перед выпиской из роддома проводится инструктаж родильницы о дальнейшей вакцинации новорожденного.

Первый опыт реализации нового Национального календаря профилактических прививок в родовспомогательных учреждениях Москвы показал, что, в связи с наличием тяжелых перинатальных заболеваний, около 10% новорожденных имеют объективные противопоказания к вакцинации против гепатита В в первые сутки жизни. Кроме того, результаты научных исследований указывают на недостаточную эффективность активной иммунизации у глубоко недоношенных детей до достижения ими массы тела 1500 г.

В этой связи временным противопоказанием к введению вакцины новорожденным следует считать:

1. Масса тела ребенка при рождении менее 1500г., независимо от состояния ребенка при рождении.
2. Выраженные нарушения ранней неонатальной адаптации, независимо от массы тела, вызванные:
 - клиническими проявлениями врожденной или перинатальной инфекции;
 - синдромом дыхательных расстройств;

- асфиксией новорожденного;
- отечной или желтушной формой гемолитической болезни новорожденного;
- тяжелыми перинатальными поражениями ЦНС;
- другими врожденными и перинатальными заболеваниями, сопровождающимися тяжелой дыхательной, сердечно-сосудистой, острой почечной или полиорганной недостаточностью.

После стабилизации состояния (при нормализации жизненно важных функций), а также при условии, что масса тела ребенка превышает 1500 г., можно проводить первое введение вакцины против гепатита В.

Особо высокую группу риска по инфицированию вирусом гепатита В представляют новорожденные, родившиеся у матерей - носителей вируса гепатита В. Инфекция вирусом гепатита В у матерей может проявляться персистирующей HBs-антигемией, острым гепатитом В в 3-м триместре беременности, хроническим гепатитом В. Для иммунизации новорожденных у матерей - носителей вируса и больных гепатитом В необходимо применять другую схему вакцинации: 0, 1, 2 и 12 месяцев жизни ребенка (табл.2).

Таблица 2.

Календарь вакцинации против гепатита В новорожденных у матерей, инфицированных вирусом гепатита В.

Схема вакцинации	Сроки вакцинации
Первая вакцинация	Новорожденные в первые 12 часов жизни
Вторая вакцинация	1 месяц жизни ребенка
Третья вакцинация	2 месяца жизни ребенка
Четвертая вакцинация (одновременно с противокоревой вакциной)	12 месяцев жизни ребенка

При этом, после завершения курса иммунизации защитный уровень антител в крови 10 МЕ/л и выше достигается у 95% привитых, а заболеваемость гепатитом В снижается в 10 - 12 раз.

В целях повышения профилактической эффективности у лиц особо высокого риска ВОЗ рекомендует *активно-пассивную иммунизацию* - одновременное применение вакцины против гепатита В и специфического иммуноглобулина, содержащего в высоком титре антитела к HBsAg.

Проведение активно-пассивной иммунизации в родильном доме показано:

- новорожденным, родившимся у матерей с острым гепатитом В;
- новорожденным, родившимся у матерей - ранних реконвалесцентов гепатита В;
- новорожденным, родившимся у матерей с наличием в крови HBeAg;

В случаях, когда ребенок, рожденный у матери - носительницы вируса гепатита В, не может быть своевременно вакцинирован из-за тяжести состояния или других временных противопоказаний, показано раннее введение специфического иммуноглобулина против гепатита В (не позднее, чем через 12 часов после рождения) с обязательным проведением активной иммунизации сразу после стабилизации состояния.

Высокая эффективность пассивной иммунизации новорожденных высокого риска была выявлена при использовании препарата **Гепатект** (Нератект). (Гепатект - иммуноглобулин человека против гепатита В для внутривенного введения (производство фирмы БиотестФарма, Германия). Содержание антител против гепатита В в 1 мл раствора для инфузии 50 МЕ. Для профилактики гепатита В у новорожденных непосредственно после рождения вводят 20 МЕ (0,4 мл) Гепатекта на 1 кг массы тела, но не менее 2,0 мл. Гепатект вводится внутривенно медленно. Противопоказанием для применения Гепатекта является повышенная чувствительность к иммуноглобулину человека и другим препаратам крови. Вакцина против гепатита В вводится через 2 часа после введения Гепатекта.

В настоящее время также разработан и разрешен к клиническому применению иммуноглобулин человека против гепатита В отечественного производства. Препарат вводится по тем же показаниям и в те же сроки, что и Гепатект. Новорожденным вводится I доза отечественного препарата внутримышечно (100 МЕ) одновременно с вакциной против гепатита В, но в разные участки тела. Однако эффективность пассивной иммунизации новорожденных детей путем внутримышечного введения иммуноглобулина нуждается в уточнении.

Реакции на введение иммуноглобулина, как правило, отсутствуют. В редких случаях могут развиваться местные реакции в виде гиперемии и повышение температуры до 37,5° С в течение первых суток после введения.

Несмотря на высокую эффективность вакцинации против гепатита В, избежать инфицирования детей в отдельных случаях не удастся. Поэтому дети, рожденные у матерей, носителей вируса гепатита В, нуждаются в дополнительном обследовании и наблюдении на первом году жизни (табл. 3).

При отсутствии маркеров гепатита В и нормальных показателях биохимических анализов крови, а также при наличии антител к HBsAg, определение которых проводится через 1 месяц после завершения курса вакцинации, дети снимаются с диспансерного учета. Если на любом этапе обследования у детей выявляются маркеры HB-вирусной инфекции и изменения в биохимических анализах крови, диспансерное наблюдение продолжается по правилам, которые определены для больных хроническим гепатитом В.

Таблица 3.

Тактика ведения детей с риском инфицирования вирусом гепатита В после выписки из родильного дома.

Дети, подлежащие обследованию	Сроки обследования	Объем обследования	Критерии снятия с учета
Новорожденные, родившиеся у матерей - носителей вируса гепатита В, больных острым гепатитом В в III триместре беременности, больных хроническим гепатитом В.	В 3, 6 и 12 месяцев	Определение HBsAg, АлАТ и АсАТ	Нормальные показатели АлАТ, отрицательные результаты исследования на HBsAg, наличие антител к HBsAg.

Д Л Я З А М Е Т О К

**Протоколы
диагностики, лечения и профилактики
внутриутробных инфекций у новорожденных детей**

Верстка: Н.Н. Иванеко
Р.Х. Мустафин

Лицензия ИД №01379 от 30.03.2000
Подписано в печать 12.02.2001.
Формат бумаги 60х/90/16. Бумага офсетная
Гарнитура Таймс, Ариал.
Усл. печ. л. 6,0 Тираж 2000 экз.

Государственное образовательное учреждение
Всероссийский учебно-научно-методический центр
по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию
Минздрава РФ
125284, Москва, ул. Лосиноостровская, 2.
Тел./факс: (095) 963–83–10, 963–83–03