

ЗАО «ЭКОлаб»
Кафедра инфекционных болезней
Санкт-Петербургской медицинской академии
последипломного образования

С.Г. Марданлы, Г.И. Кирпичникова, В.А. Неверов

Краснуха

Этиология, эпидемиология, патогенез,
клиника, лабораторная диагностика,
вакцинопрофилактика

г. Электрогорск
2011 г.

УДК 616.9.-07-08(075)

ББК 57.335.14

М25

Авторы:

С.Г. Марданлы — президент ЗАО «ЭКОлаб», академик РАМНТ, кандидат медицинских наук;

Г.И. Кирпичникова — доцент кафедры инфекционных болезней СПб МАПО, руководитель курса лабораторной диагностики СПИД, кандидат медицинских наук;

В.А. Неверов — доцент кафедры инфекционных болезней СПб МАПО, кандидат медицинских наук

Марданлы С.Г., Кирпичникова Г.И., Неверов В.А.

М25 Краснуха. Этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика, вакцинопрофилактика / С.Г. Марданлы, Г.И. Кирпичникова, В.А. Неверов. — Электрогорск: ЗАО «ЭКОлаб», 2011. — 24 с.

ISBN 5-8311-0203-3

ББК 57.335.14

ВВЕДЕНИЕ

Краснуха — вирусная инфекция, поражающая преимущественно детей в возрасте от 2 до 10 лет и характеризующаяся у них, как правило, острым, но доброкачественным течением с умеренно выраженными лихорадкой и интоксикацией, лимфаденопатией, мелкопятнистой сыпью; особенностью инфекции является более тяжелое течение у взрослых и высокий риск тяжелых поражений плода при ее развитии у беременных.

Актуальность проблемы

Несмотря на свое доброкачественное в большинстве случаев течение, краснуха представляет в настоящее время серьезную проблему для мирового здравоохранения в силу своей **убиквитарности, высокой частоты внутриутробных поражений плода и их тяжести**.

Краснуха встречается у людей, живущих на всех континентах и, несмотря на впечатляющие успехи программ вакцинации населения в экономически развитых странах, эта инфекция еще далека от ликвидации даже среди цивилизованной части населения Земли [Best, Banatvala, 1990]. Риск развития клинически выраженного поражения плода составляет 60–85% при заражении женщины в первом триместре беременности, 15–20% — во втором и менее 5% в третьем триместре. При этом особая тяжесть поражений различных органов плода наблюдается при его инфицировании в первые 16 недель беременности, а тяжелые тератогенные эффекты развиваются чаще всего в первый ее триместр.

ЭТИОЛОГИЯ КРАСНУХИ

Возбудитель краснухи — РНК-содержащий вирус, относящийся к роду Rubivirus семейства Togaviridae, был впервые выделен в клеточной культуре в 1962 г.

Плеоморфные частицы вируса диаметром около 60 нм включают нуклеокапсид и окружающую его липидную оболочку с гликопротеинами. Геном вируса содержит однонитчатую РНК линейной формы, состоящую из 10000 нуклеотидов [Banatvala, Best, 1990]. На суперкапсиде присутствуют молекулы гликопротеида Е1, который обладает гемагглютинирующими свойствами и Е2, который играет важную роль при проникновении вируса в клетку. Известен всего один серовар вируса.

Репликация возбудителя начинается с прикрепления вируса к чувствительной клетке и заканчивается почкованием нового вируса от мембраны клетки-хозяина. Эти два события разделяют три основных этапа вирусспецифической биологической активности: а) репликация генома, б) синтез и созревание вирусных структурных белков, в) сборка вируса.

В отличие от других тогавирусов вирус краснухи содержит нейраминидазу. Он легко разрушается под действием детергентов, ультрафиолетовых лучей, в кислой (при рН ниже 5,8) и щелочной (рН выше 8,1) среде, неустойчив при комнатной температуре, но хорошо сохраняется при замораживании, особенно при температуре минус 70 °С.

Вирус краснухи патогенен для человека, обезьян (макак) и кроликов, хорошо размножается в культурах клеток амниона человека, почек кролика и почек обезьян.

В пораженных клетках отмечено цитопатическое действие вируса (ЦПД), дегенерация и появление гигантских многоядерных клеток. С цитопатическим воздействием вируса на делящиеся клетки плода и клетки сосудов плаценты связано тератогенное действие и патология плода у инфицированной женщины.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КРАСНУХИ

Источником инфекции являются больные различными формами краснухи — приобретенной и врожденной. Дети с врожденной краснухой остаются заразными от нескольких месяцев до 1,5 лет.

Основной путь передачи инфекции — воздушно-капельный; вирус выделяется во внешнюю среду от больного человека с капельками носоглоточной слизи. Кроме того, инфекция передается вертикально от матери к плоду.

Естественная восприимчивость человека к краснухе высокая; исключения составляют дети первого года жизни, имеющие пассивный иммунитет, переданный от матери. Переболевшие краснухой приобретают стойкий пожизненный иммунитет. Вакцинация против краснухи также способствует развитию продолжительного иммунитета. Однако все же возможна и реинфекция, и инфицирование после вакцинации. В этих случаях краснуха течет, как правило, бессимптомно и выявляется по резкому подъему титров антител после близкого контакта с больным, что может быть документировано с помощью ИФА. При этом отмечено, что такие случаи более часты у лиц с поствакцинальным иммунитетом, чем у людей с естественно приобретенным иммунитетом [Banatvala, Best, 1990].

Иммунный статус населения экономически развитых стран относительно вируса краснухи существенно изменился после введения иммунизации детей дошкольного возраста. Так, если до введения иммунизации антитела к вирусу краснухи обнаруживались у 50% детей в возрасте 9–11 лет и у 80–85% женщин детородного возраста, то в 80-х годах после введения иммунизации они были обнаружены уже у 88% детей в возрасте 10–16 лет, а среди жителей в возрасте 17–30 лет они обнаруживались у 89% мужчин и 96% женщин. В то же время в развивающихся странах Азии и Африки иммунная перестройка была зарегистрирована почти у всех детей школьного возраста [Morgan-Carper et al., 1988].

Краснухе свойственна сезонность. Сезонный подъем заболеваемости наблюдается в марте-июне.

ПАТОГЕНЕЗ КРАСНУХИ

Проникший в организм человека воздушно-капельным путем вирус сначала репродуцируется в шейных лимфатических узлах, через неделю развивается вирусемия, появляется сыпь и возникают поражения внутренних органов. В этот период могут увеличиваться регионарные лимфатические узлы. При тяжелых формах болезни поражается центральная нервная система, что приводит к развитию менингита, энцефалита.

На фоне появления сыпи в крови больных нарастает содержание вируснейтрализующих IgM-антител, через 2–3 недели их титр достигает максимума, а через 2–3 месяца они исчезают. После исчезновения сыпи появляются IgG-антитела, их титр достигает максимума к 8–9 неделе заболевания и сохраняется длительное время.

Краснуха беременной женщины чрезвычайно опасна для плода. Вирус краснухи, проникая через плаценту, повреждает плод, при этом частота и характер повреждения зависит от сроков беременности, в которые произошло инфицирование женщины. Наиболее опасны первые 3 месяца беременности. Заражение женщины в этот срок в 60–85% случаев приводит к развитию генерализованной и персистирующей инфекции плода, которая течет как мультисистемное заболевание с множественными пороками развития в последующем. Более поздние сроки заражения беременной менее опасны, при них поражения плода развиваются реже (в 25–30% случаев) и они менее выражены.

При развитии внутриутробной инфекции у ребенка продуцируются IgM-антитела, которые сохраняются и в постнатальном периоде (до 6 месяцев). Одновременно у ребенка выявляются IgG-антитела, получен-

ные им от матери. Эти антитела через несколько месяцев исчезают, но к этому времени у ребенка появляются собственные IgG-антитела.

После родов вирус краснухи обнаруживается в плаценте. У больных новорожденных он обнаруживается в носоглотке, слюне моче, кале; вирус выделяется и на протяжении следующих 1–2 лет.

КЛИНИКА КРАСНУХИ

В зависимости от характера инфицирования различают *приобретенную* и *врожденную* краснуху.

Приобретенная краснуха

Протекает циклично, как острое инфекционное заболевание. Инкубационный период 11–24 дня. У части больных первым признаком краснухи является мелкопятнистая сыпь розового цвета, возникающая на неизменном фоне кожи, при этом лихорадка, интоксикация отсутствуют. У некоторых пациентов заболевание начинается с недомогания, головной боли, болей в суставах, мышцах, кратковременного повышения температуры тела. Сыпь появляется на 1–3 день болезни и распространяется по всему телу. Она имеет мелкопятнистый характер, появляется, прежде всего, на лице, после чего быстро распространяется на туловище и затем на конечности. На мягком небе можно увидеть точечную энантему (пятна Форхгеймера). В отличие от экзантемы при кори, элементы сыпи почти никогда не сливаются, они значительно бледнее, держатся около 3 дней и исчезают без пигментации и шелушения. Характерный признак краснухи — генерализованная лимфаденопатия. Особенно часто увеличиваются заднешейные и затылочные лимфатические узлы. Лимфаденопатия может возникать за неделю до появления сыпи и наблюдаться в течение 12–14 дней.

У 25–30% людей краснуха протекает без сыпи и сопровождается лишь лимфаденопатией, незначительными лихорадкой и интоксикацией.

Среди осложнений краснухи нередко встречаются мигрирующие артриты. Они возникают после исчезновения сыпи и чаще наблюдаются у женщин (у 60%). Тяжесть таких симптомов варьирует от транзиторной тугоподвижности суставов до артрита, сопровождающегося болями, отечностью и ограничением подвижности. Эти симптомы могут наблюдаться в течение 3–4 дней, иногда дольше. Из других осложнений встречаются отиты, пневмонии, тромбоцитопения, проявляющаяся ге-

моррагической сыпью. Редкими, но чрезвычайно тяжелыми осложнениями, является энцефалит и энцефаломиелит. Они чаще выявляются у взрослых. На фоне экзантемы или после ее исчезновения возникают усиливающаяся головная боль, тошнота, рвота, судороги, нарушение сознания, иногда парезы и параличи. Летальность при энцефалите и энцефаломиелите у взрослых достигает 20–50% [Best, Banatvala, 1990].

Краснуха может протекать в инаппарантной форме, клиническая диагностика которой затруднена, а, часто, невозможна.

Краснуха у беременных женщин. Клиническая картина этой инфекции у беременных женщин не отличается от таковой у небеременных. Следует лишь заметить, что течение краснухи у беременных может осложняться развитием самопроизвольных выкидышей (около 15%), внутриутробной гибелью плода, преждевременными родами и мертворождениями [Daffos et al. 1984].

Врожденная краснуха

Первое представление о врожденной краснухе было сформулировано австралийским офтальмологом Норманном Греггом, который в 1941 году доказал наличие связи между краснухой у беременной и врожденными уродствами плода. Он описал врожденную катаракту и пороки сердца у плодов, матери которых перенесли краснуху в ранние сроки беременности.

Симптомокомплекс *врожденной краснухи* (Congenital Rubella Syndrome – CRS) зависит от срока инфицирования плода. При инфицировании плода на ранних сроках развития, особенно, в первые 8 недель беременности (т.е. в критическую фазу органогенеза), возникают множественные аномалии, являющиеся следствием массивной инфекции. Повреждаются сердце, органы слуха, зрения, кости черепа, конечностей. Среди таких младенцев отмечается очень высокий процент перинатальной смертности.

Наиболее частыми видами врожденных аномалий, обусловленных заражением женщины краснухой после первого триместра беременности, являются глухота и ретинопатия. Несколько реже встречаются увеличение печени и селезенки, геморрагический синдром, признаки гепатита, пневмонии.

Классическая триада дефектов (триада Грегга), связанных с врожденной краснухой, включает катаракту, пороки сердца и нейросенсорную глухоту, однако описаны также многие другие аномалии [Cooper, 1975]. Они приведены в табл. 1.

Таблица 1

Клинические проявления врожденной краснухи

Частые признаки	Редкие признаки
Нейросенсорная глухота	Помутнение роговицы
Незаращение боталлова протока или/и дефект межжелудочковой перегородки	Глаукома
Стеноз легочного ствола	Хориоретинит
Аортальный стеноз	Аномалии дерматоглифики
Коарктация аорты	Генерализованная лимфаденопатия
Тетрада Фалло	Недостаточность гормона роста
Катаракта	Гемолитическая анемия
Ретинопатия	Гепатит
Микрофтальм	Гипотиреоз
Менингоэнцефалит	«Болезнь позднего развития»
Микроцефалия	Патология миокарда
Замедленное умственное развитие	Выраженная миопия
Замедление психомоторных реакций	Пневмония
Нарушение речи центрального происхождения	Патология щитовидной железы
Низкая масса тела при рождении	
Гепатоспленомегалия	
Периферический стеноз бронхиального дерева	
Поражение костной ткани	
Сахарный диабет	
Тромбоцитопеническая пурпура	
Крипторхизм	
Паховая грыжа	

Вся эта патология может быть разделена на *транзиторную, развивающуюся* и *перманентную*. Степень выраженности развивающихся и перманентных проявлений врожденной краснухи может варьировать в разные периоды развития и жизни ребенка и взрослого. Так, глухота, являясь одним из наиболее частых симптомов данного заболевания (возникает у 70–90% детей) может проявиться не сразу, а спустя несколько лет после рождения. Она может являться единственным проявлением внутриутробного инфицирования и быть полной или частичной, уни- или билатеральной [Cutts et al. 1999].

В структуре CRS порокам сердца принадлежит одна из первых позиций. Это связано как с высокой частотой их обнаружения, так и высокой значимостью в витальном прогнозе. Среди них — незаращение ботал-

лова протока, дефект межжелудочковой перегородки, стеноз легочного ствола, аортальный стеноз, коарктация аорты, тетрада Фалло и др.

Поражения глаз также принадлежат к числу наиболее часто встречающихся проявлений CRS. К ним относятся катаракта (дву- или односторонняя), ретинопатия, микрофтальмия, глаукома, хориоретинит.

Среди неврологических проявлений CRS следует указать менингоэнцефалит, микроцефалия, замедленное умственное развитие, замедление психомоторных реакций, нарушение речи центрального происхождения. Кроме двух первых, остальные неврологические проявления относятся к числу, так называемых, отсроченных нарушений со стороны ЦНС.

К отсроченным проявлениям CRS относится и инсулинозависимый сахарный диабет, выявляемый у 20% детей с этим синдромом и обусловленный вирусным и аутоиммунным поражением клеток поджелудочной железы.

К числу редких проявлений CRS относятся помутнение роговицы, аномалии дерматоглифики, генерализованная лимфаденопатия, недостаточность гормона роста, гемолитическая анемия, гепатит, патология щитовидной железы, «болезнь позднего развития», патология миокарда, выраженная миопия, пневмония.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА КРАСНУХИ

Лабораторные методы играют в диагностике краснухи ведущую роль, т.к. клинико-эпидемиологический метод не всегда эффективен из-за большого числа бессимптомных (инаппарантных), стертых и атипичных случаев этого заболевания. Особенно это касается верификации диагноза в первом триместре беременности.

В лабораторной диагностике краснухи используются:

- вирусологические методы;
- молекулярно-генетические методы;
- иммунохимические методы.

Вирусологические методы исследования

Образец клинического материала используется для заражения культуры клеток, чаще всего клеток почек африканских зеленых мартишек (культура *Vero cells*) и кролика (культура РК-13), поскольку они наиболее чувствительны к вирусу краснухи.

Материалом для выделения вируса служит отделяемое носоглотки (при наличии катаральных явлений), кровь, моча, испражнения. Важную роль при диагностике внутриутробной инфекции играет исследование биоптата ворсин хориона, амниотической жидкости.

Цитопатическое действие вируса краснухи наступает после его адаптации, поэтому индикатором размножения является интерференция с каким либо иным цитопатогенным вирусом. Детекцию возбудителя в культуре ткани можно проводить также с помощью иммунофлюоресценции, иммунопероксидазным методом, с помощью реакции торможения гемагглютинации (РТГА).

Вирусологические исследования высокоспецифичны и чувствительны, но требуют наличия специализированного оборудования, дороги и длительны (4–5 дней) и поэтому применяются немногими лабораториями.

Молекулярно-генетические методы исследования (ПЦР-диагностика)

Основаны на способности одноцепочечных комплементарных цепей нуклеиновой кислоты формировать двунитчатые структуры. Реакция может осуществляться на твердой фазе, в растворе, *in situ*. Молекулярно-генетические методы позволяют выявлять последовательности нуклеиновой кислоты в любом биологическом материале.

Эти методы высокочувствительны и высокоспецифичны, однако, возможности широкого практического использования ПЦР-диагностики в лабораторных исследованиях на краснуху существенно ограничивает высокая стоимость соответствующих наборов и необходимого для проведения исследований оборудования.

Иммунохимические методы исследования

Среди методов, основанных на выявлении в исследуемых образцах специфических антител к вирусу краснухи, в настоящее время наиболее отвечает требованиям лабораторной практики иммуноферментный анализ (ИФА). Он достаточно экспрессен, высоко чувствителен и специфичен, прост в исполнении и относительно дешев.

Известно, что IgM-антитела к вирусу краснухи появляются в крови уже через 1 неделю после инфицирования и сохраняются в течение 1–3 месяцев. IgG-антитела появляются вскоре после IgM и сохраняются на всю жизнь. В редких случаях, через 15–20 лет после перенесенной краснухи, специфические IgG-антитела перестают определяться. Реинфицирование приводит в таких случаях к резкому подъему титров антител на фоне бессимптомного течения инфекции.

Поэтому ИФА может быть использован как для ранней диагностики первичной краснухи, так и для диагностики бессимптомно текущей реинфекции. Для ранней диагностики наиболее ценно выявление в крови

пациента IgM-антител. Определение наличия IgG-антител при отсутствии в анамнезе указаний на вакцинацию позволяет однозначно установить факт инфицирования, а динамика их титра позволяет оценить его давность. Кроме того, нарастание титра IgG-антител при отсутствии выраженной симптоматики процесса может быть единственным доказательством наличия реинфекции или развития активного процесса у вакцинированного лица. ИФА незаменим и для окончательной диагностики состояний беременных женщин, сходных по клинике с краснухой, либо для оценки последствий контакта их с больными.

В связи с этим, очевидно, необходимо изначально проводить скрининг женщин детородного возраста, посещающих центр планирования семьи и при отсутствии антител рекомендовать вакцинацию для профилактики инфекции. Обследование беременных женщин на наличие антител методом ИФА позволяет подтвердить или отвергнуть диагноз краснухи в кратчайшие сроки и дать обоснованные врачебные рекомендации.

Для пренатальной диагностики важное значение имеет обнаружение IgM-антител в крови плода, полученной при кордоцентезе.

При врожденной краснухе исследуют обычно кровь пуповины, сыворотку новорожденного на наличие IgM-антител. Отсутствие антител в неонатальный период исключает диагноз врожденной краснухи. Последующие исследования новорожденных до 1 года включают в себя определение IgM- и IgG-антител. Обнаружение специфических IgG-антител указывает на высокую вероятность врожденной инфекции, т.к. инфицирование детей в этом возрасте происходит довольно редко.

Необходимо отметить, что метод ИФА важен также при оценке реактогенных свойств и антигенной активности вакцинных препаратов при иммунизации детей и женщин детородного возраста.

Среди иммуноферментных тест-систем для выявления антител к вирусу краснухи наиболее перспективны те, в которых используются натуральные высокоочищенные антигены вируса, поскольку это существенно повышает их чувствительность и специфичность.

Примером таких тест-систем могут служить тест-системы «ЭКОлаб-Краснуха-IgM-capture» и «ЭКОлаб-Краснуха-IgG», разработанные ЗАО «ЭКОлаб» совместно с фирмой Viro-Immun Diagnostics (Германия).

Тест-система «ЭКОлаб-Краснуха-IgM-capture» предназначена для качественного определения IgM-антител к вирусу краснухи в сыворотке крови. Эта тест-система характеризуется 100%-ной чувствительностью и специфичностью, также близкой к 100%.

В ней реализован capture-метод прямого ИФА на твердой фазе (см. рис. 1). При наличии в образце IgM-антител к вирусу краснухи

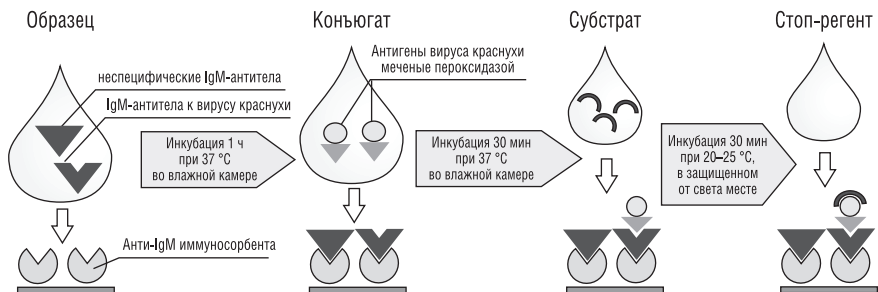


Рис. 1. Схема постановки ИФА с тест-системой «ЭКОлаб-Краснуха-IgM-capture»

они связываются с антителами к IgM человека, сорбированными в лунках планшета, т.е. как бы «захватываются», «фиксируются» иммуносорбентом, что облегчает последующее их связывание с антигеном вируса краснухи, меченым пероксидазой (конъюгат), после добавления его в лунку. Комплекс /анти-IgM иммуносорбента/+IgM к вирусу краснухи образца/+антиген вируса краснухи конъюгата/ выявляется затем по цветной реакции с субстратом пероксидазы (ТМБ).

Эта тест-система была испытана в сравнении с аналогичными тест-системами «Abbott Labs EIA Rubazyme-M» и «Gull Labs ELISA Rubella IgM» на двух сероконверсионных панелях сывороток (№№ 55003 и 57001; в обеих панелях было по 20 сывороток, каждому номеру сыворотки соответствовал свой день наблюдения). Результаты испытаний (см. рис. 2) показали практически идентичную дифференциацию «положительных» ($ОП_{\text{сыв}}/ОП_{\text{Кпор}} \geq 1$) и «отрицательных» ($ОП_{\text{сыв}}/ОП_{\text{Кпор}} < 1$) сывороток в тест-системах «ЭКОлаб-Краснуха-IgM-capture» и «Abbott Labs EIA Rubazyme-M». Несколько ниже оказалась чувствительность тест-системы «Gull Labs ELISA Rubella IgM». Все тест-системы показали практически одинаковую динамику титров IgM-антител.

Аналогичные исследования были проведены также с тест-системой «ВектоРубелла-IgM-стрип» фирмы «Вектор Бест». Их результаты, показанные на рис. 3, дали, в общем, ту же картину динамики IgM-антител, хотя на панели № 57001, тест-система сравнения дала несколько завышенное содержание их, не позволявшее, в отличие от тест-системы «ЭКОлаб-Краснуха-IgM-capture», однозначно оценивать сыворотки, полученные после 1,5 месяцев наблюдения, как «отрицательные».

Тест-система «ЭКОлаб-Краснуха-IgG» предназначена для количественного определения IgG-антител в сыворотке крови.

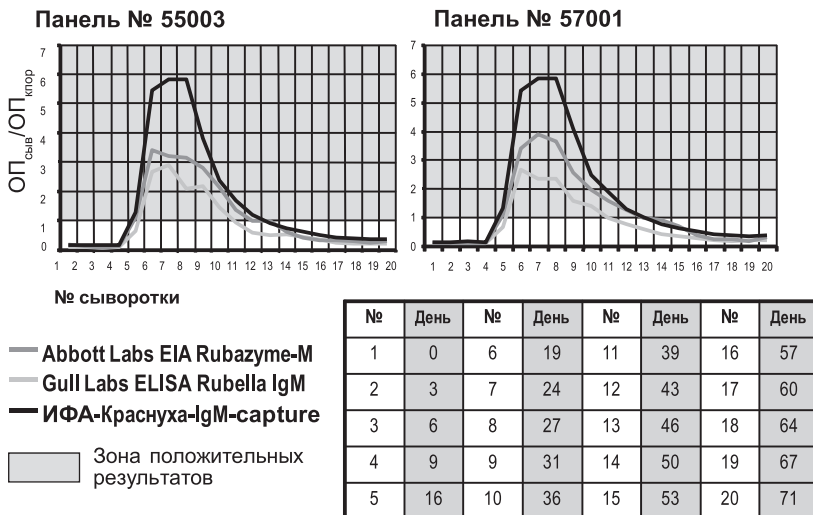


Рис. 2. Результаты сравнительных испытаний тест-систем «ЭКОлаб-Краснуха-IgM-capture», «Abbott Labs EIA Rubazyme-M» и «Gull Labs ELISA Rubella IgM»

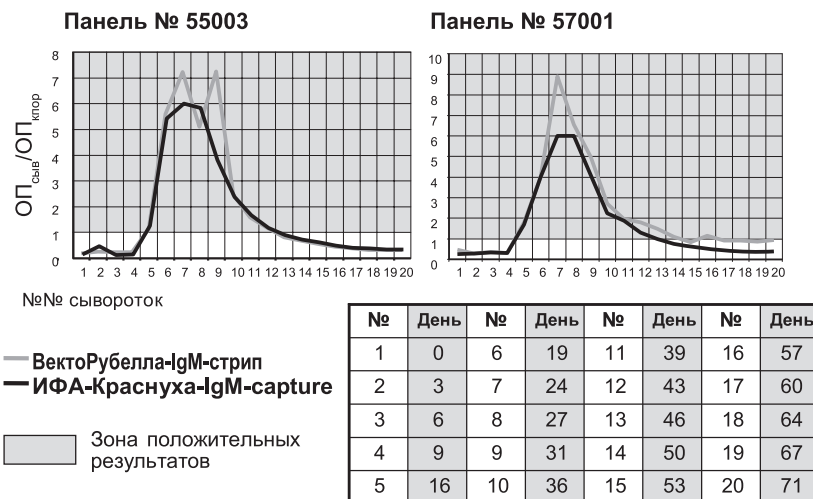


Рис. 3. Результаты сравнительных испытаний тест-систем «ЭКОлаб-Краснуха-IgM-capture» и «ВектоРубелла-IgM-стрип»

В отличие от тест-системы «ЭКОлаб-Краснуха-IgM-capture» она основана на непрямом методе ИФА. В ней в качестве иммуносорбента использованы высокоочищенные антигены вируса краснухи (штамм HPV-77), полученного в культуре клеток Vero.

Тест-система «ЭКОлаб-Краснуха-IgG» комплектуется четырьмя калибраторами — положительными контрольными сыворотками с известным содержанием антител к вирусу краснухи (в МЕ/мл), что позволяет либо строить калибровочный график зависимости оптической плотности от содержания антител и по нему уже определять содержание антител в исследуемых образцах, либо выполнять то же определение расчетно.

Чувствительность и специфичность тест-системы около 100%.

Схема постановки типична для непрямого ИФА (см. рис. 4). При наличии в исследуемом образце IgG-антител к вирусу краснухи они связываются с антигенами возбудителя, сорбированными в лунках планшета. Образовавшийся комплекс после добавления в лунки конъюгата — антител к иммуноглобулинам человека, меченых пероксидазой, связывается с ними. Наличие комплекса /антиген иммуносорбента/+IgG-антитело образца/+анти-IgG конъюгата/ выявляется затем по цветной реакции с субстратом пероксидазы (ТМБ).



Рис. 4. Схема постановки ИФА с тест-системой «ЭКОлаб-Краснуха-IgG»

Эта тест-система была испытана на тех же сероконверсионных панелях сывороток в сравнении с аналогичными тест-системами — «Abbott Labs EIA Rubazyme-G» и «Gull Labs ELISA Rubella IgG». Результаты сравнительных испытаний показаны на рис. 5; на графиках так же, как на рис. 2, приведена динамика значения $ОП_{сыв}/ОП_{Кпор}$, которое в этом случае может быть использовано и как качественная характеристика образца («положительный»-«отрицательный»), и как величина, прямо связанная с содержанием антител в исследуемой пробе; в качестве $К_{пор}$ был использован калибратор с минимальным содержанием IgG-антител.

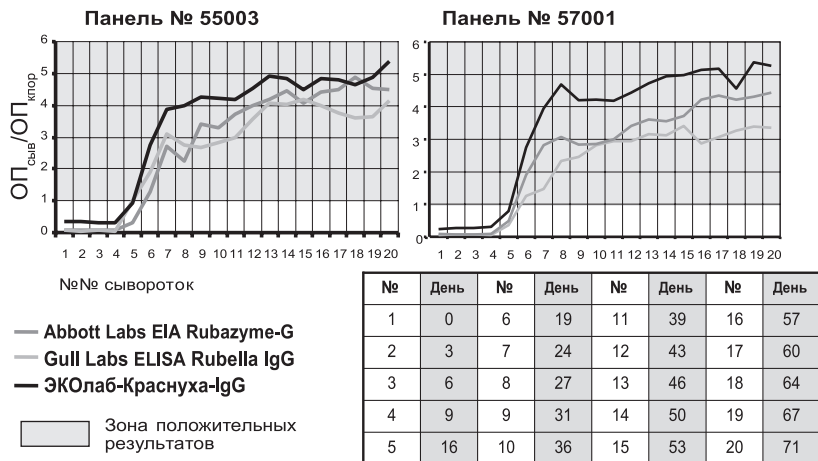


Рис. 5. Результаты сравнительных испытаний тест-систем «ЭКОлаб-Краснуха-IgG», «Abbott Labs EIA Rubazyme-G» и «Gull Labs ELISA Rubella IgG»

Несложно убедиться в том, что все тест-системы дали практически одинаковую картину как дифференциации сывороток на «положительные» и «отрицательные», так и нарастания содержания IgG-антител в сыворотках обеих панелей, т.е. их использование для оценки динамики содержания IgG-антител к вирусу краснухи у одного и того же больного было практически равноценно.

Высокая чувствительность и специфичность тест-систем «ЭКОлаб-Краснуха-IgM-capture» и «ЭКОлаб-Краснуха-IgG» подтверждена также испытаниями, проведенными Экспертной лабораторией МЗ РФ СПб ГУЗ «Городской диагностический центр (вирусологический)» Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, в которых в качестве референсных использовались тест-системы Rubella IgM EIA recomb и Rubella IgG EIA recomb фирмы Roche (Швейцария).

ДИАГНОСТИКА КРАСНУХИ У ЖЕНЩИН, ПЛАНИРУЮЩИХ БЕРЕМЕННОСТЬ

Целесообразность обследования женщин, посещающих Центры планирования семьи, на краснуху очевидна. В связи с наличием большого числа заболеваний сходных по симптоматике с краснухой, а также возможностью перенесения этого заболевания в бессимптомной, стертой

или атипичной форме данные анамнеза должны быть подтверждены (или опровергнуты) лабораторным обследованием.

В этих случаях оптимально исследование крови женщин с помощью ИФА на наличие IgM- и IgG-антител к вирусу краснухи.

При обнаружении IgG-антител (в том числе при обнаружении высокоавидных IgG-антител) и отсутствии антител класса IgM считается, что женщина перенесла краснуху или вакцинирована против нее и имеет иммунитет, напряженность которого в случае реинфицирования достаточна для предупреждения развития плацентита и заражения плода вирусом краснухи. В этом варианте клинико-лабораторный мониторинг по краснухе во время беременности не проводится.

При обнаружении только IgM-антител или IgM- и IgG-антител, а также низкоавидных IgG-антител (как при наличии, так и отсутствии какой-либо клинической симптоматики) данное исследование повторяют или исследуют кровь в ПЦР. Положительный результат повторного исследования является основанием для постановки диагноза «краснуха».

В этом случае проводят терапию в соответствии с формой течения заболевания (бессимптомная или манифестная) и рекомендуют женщине воздерживаться от беременности в течение 3 месяцев. В течение 1 месяца после выздоровления проводится диспансерное наблюдение с посещением врача-инфекциониста, а при необходимости, и других специалистов 1 раз в 2 недели. При этом варианте во время беременности клинико-лабораторный мониторинг по краснухе также не проводится.

При отрицательном результате ИФА женщину необходимо вакцинировать против краснухи, после чего ей рекомендуют воздерживаться от беременности в течение 3 месяцев. При отказе от вакцинации или при невозможности ее проведения после наступлении беременности проводится обязательный клинико-лабораторный мониторинг. При этом кровь беременной исследуют на IgM- и IgG-антитела дважды – в первый и второй триместры беременности. После 20 недель беременности необходимость в мониторинге отпадает.

ДИАГНОСТИКА КРАСНУХИ У БЕРЕМЕННЫХ

При проведении клинико-лабораторного мониторинга по краснухе возможны следующие ситуации:

1. В сыворотке крови в первом триместре беременности отсутствуют антитела к вирусу краснухи. В этом случае повторное обследование проводится во втором триместре (до 20 недели). При отсутствии сероконверсии дальнейший мониторинг не проводится.

2. Антитела класса IgM отсутствуют, но обнаруживаются IgG-антитела (в том числе высокоavidные IgG-антитела). В этом случае делается заключение о наличии у беременной напряженного иммунитета, приобретенного за счет перенесенной в прошлом краснухи или вакцинации. В дальнейшем мониторинг не проводится.

3. Обнаружены IgM-антитела при отсутствии IgG-антител, или выявлены и те, и другие, или только низкоavidные IgG-антитела. В этом случае рекомендуется исследование сыворотки крови в ПЦР или повторная постановка ИФА через 1 неделю на IgM- и IgG-антитела. Положительная ПЦР, или повторное выявление в ИФА IgM-антител, или достоверное (в 4 раза) увеличение содержания IgG-антител являются основаниями для постановки диагноза «краснуха», после чего ставится вопрос о прерывании беременности.

При возникновении у беременной женщины заболевания, сходного по клинике с краснухой, или при ее контакте с больным краснухой необходимо в кратчайшие сроки обследовать и беременную, и бывшего с ней в контакте больного. При этом возможны следующие ситуации:

1. Если в течение первых 10 дней от первого дня контакта или 4 дней от начала заболевания в сыворотке крови беременной обнаружены IgG-anti-Rubella (в том числе высокоavidные) и отсутствуют IgM-антитела, высока вероятность того, что она уже перенесла краснуху в прошлом или была против нее вакцинирована, соответственно, контакт с больным не представляет для нее угрозы, а текущее заболевание не является краснухой. И все же обследование в этом случае повторяют через 7–10 дней, чтобы избежать ошибки вследствие неправильно собранного эпиданамнеза о днях контакта и убедиться в действительном отсутствии реинфекции.

1.1. Если повторное исследование дало те же результаты, делается окончательный вывод об отсутствии у беременной краснухи.

1.2. Если при повторном исследовании обнаружены IgM-антитела и (или) достоверное увеличение содержания IgG-антител, рекомендуется исследование сыворотки крови в ПЦР и еще одно исследование на IgM- и IgG-антитела через 1 неделю после повторного. Отрицательные результаты в ПЦР, отсутствие IgM-антител и по-прежнему высокий уровень IgG-антител позволяют сделать вывод о том, что настоящее заболевание не является краснухой (а у беременной бывшей в контакте — реинфекция).

2. Если в течение первых 10 дней от первого дня контакта или 4 дней от начала заболевания в сыворотке крови беременной не обнаружены ни IgG-, ни IgM-антитела, необходимо через 7–10 дней повторить обследование.

Если при первичном обследовании обнаружены IgM-антитела, необходимо сразу же исследовать сыворотку крови в ПЦР и повторить исследование на антитела через 7–10 дней.

2.1. Если в повторном обследовании также не обнаружены специфические антитела обоих классов, текущее заболевание у беременной не является краснухой. Здоровую беременную, имевшую контакт с соответствующим больным, еженедельно 4 недели подряд обследуют на наличие в крови специфических антител; при отрицательных результатах этого обследования предположение о возможном инфицировании снимается.

2.2. Положительная ПЦР после первичного выявления IgM-антител, или подтверждение при повторном исследовании наличия IgM-антител, или выявление при повторном исследовании антител обоих классов к вирусу краснухи дает основания для вывода о том, что настоящее заболевание у беременной является краснухой (или контакт с больным закончился развитием краснухи у беременной).

Следует заметить, что если кровь беременной, имевшей контакт с больным краснухой, взята для исследования IgM-антител позже 6 недели с момента контакта, антитела этого класса уже могут не определяться, так как период обнаружения их в крови составляет 6–8 недель от инфицирования.

ДИАГНОСТИКА КРАСНУХИ У ПЛОДА

Пренатальная диагностика краснухи у плода может быть целесообразной лишь в тех случаях, когда имеются сомнения в диагнозе у беременной или у нее доказана реинфекция вирусом краснухи. Более того, диагностика краснухи у плода актуальна лишь при развитии заболевания у беременной в первые 17–20 недель гестации.

Для постановки пренатального диагноза врожденной краснухи могут быть использованы следующие методы: обнаружение вируса, вирусных антигенов или нуклеиновой кислоты в амниотической жидкости, в биоптатах ворсин хориона и плаценте, крови плода, полученной при кордоцентезе [Ho-Terry et al, 1988, 1990]. Поскольку известно, что после 16, а особенно, после 20 недель беременности организм плода способен к самостоятельному синтезу противовирусных антител диагноз врожденной краснухи быть поставлен при обнаружении специфических IgM-антител при кордоцентезе. Обнаружение при этом IgG-антител в титре выше материнского также свидетельствует о внутриутробном инфицировании. [De Mazancourt et al., 1986, Daffos et al., 1984].

ДИАГНОСТИКА КРАСНУХИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

У новорожденных с выраженными поражениями предположительный диагноз может быть поставлен на основании клинических данных. При обнаружении вируса, вирусных антигенов или нуклеиновой кислоты в ткани плаценты диагноз врожденной инфекции становится весьма вероятным, но отрицательные результаты исследования не исключают такого диагноза. Лишь в редких случаях инфекция плаценты может прогрессировать без поражения плода.

Диагноз врожденной краснухи может быть верифицирован путем исследования пуповины, а также сыворотки новорожденного или младенца на наличие вируса, вирусных антигенов, нуклеиновой кислоты, специфических IgM-антител. Для выявления последних лучше всего применять capture-метод прямого ИФА, поскольку непрямые методы выявления специфических антител против краснухи могут давать ложноотрицательные результаты. Отсутствие специфических IgM-антител в неонатальный период по существу исключает диагноз врожденной краснухи. Диагноз можно также поставить путем выделения вируса краснухи из глоточных мазков или мочи. При этом вирус может быть выделен у большинства новорожденных с врожденной инфекцией.

Если точный диагноз требуется в тот период, когда уже поздно выявлять специфические IgM-антитела, то сыворотку, полученную после исчезновения материнских антител, можно исследовать на наличие специфических IgG-антител.

Обнаружение специфических IgG-антител в период от 1 года до 2 лет жизни ребенка указывает на вероятность врожденной инфекции, так как инфицирование детей краснухой довольно редко происходит в этом возрасте. Целесообразно также попытаться выделить вирус, так как последний может быть выделен приблизительно у 60% детей с врожденной краснухой в возрасте 3 месяцев, тогда как в возрасте 1 года это удается лишь в единичных случаях [Cooper, Krugman, 1967].

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

Во время беременности необходимо как можно быстрее подтвердить или отвергнуть диагноз краснухи, чтобы можно было дать обоснованную рекомендацию обеспокоенной женщине. Аборт по медицинским показаниям обычно считается целесообразным в тех случаях, когда инфицирование произошло в первые 12 недель беременности. По истечении этого периода риск врожденных дефектов быстро снижается, и у таких пациентов более целесообразно сохранять беременность.

Если неиммунная по краснухе беременная контактировала с больным, имеющим заболевание, сходное по клинике с краснухой, необходимо обследовать его на наличие этой инфекции. Если при этом не выявлено никаких данных в пользу краснухи, то беременную женщину можно убедить в отсутствии опасности. Если неиммунная по краснухе беременная имела тесный контакт с больным краснухой, но считает искусственное прерывание беременности неприемлемым, то целесообразно введение нормального человеческого иммуноглобулина или высокотитражного иммуноглобулина, содержащего антитела против краснухи. Это вряд ли предупредит развитие врожденной инфекции, но может снизить тяжесть поражения плода.

Предупреждение инфекции. Антенатальный скрининг

Согласно принятым правилам, все женщины, посещающие дородовые клиники, должны подвергаться обследованию на наличие антител против краснухи. Это необходимо для того, чтобы выявить восприимчивых женщин, которым следует рекомендовать вакцинацию против краснухи сразу после родов. Такие обследования целесообразны даже у вакцинированных против краснухи женщин или имеющих только один позитивный тест на антитела, поскольку известно, что вакцинация бывает в отдельных случаях неэффективной, а в результате лабораторных ошибок могут быть получены ложно-положительные результаты.

Скрининг на антитела к краснухе следует предлагать женщинам, посещающим центры планирования семьи и охраны здоровья матери после самопроизвольного аборта. Особенно следует поощрять скрининг на антитела к краснухе до беременности. В этом случае может быть проведена своевременная вакцинация (если она необходима), пока применяются контрацептивные средства [Дженнифер М. Бест, 2000].

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА КРАСНУХИ

Иммунизация против краснухи преследует основной целью профилактику заболевания у беременных женщин, которое создает угрозу инфицирования плода и рождения ребенка с синдромом врожденной краснухи. Вероятность же заболевания краснухой во время беременности достаточно высока (особенно для групп риска, — медицинских работников, педагогов, работников детских дошкольных учреждений), поскольку от 10% до 20% женщин детородного возраста не имеют иммунитета против этой инфекции, характеризующейся периодическими подъемами, во время которых заболеваемость повышается в 10 и более

раз. Достаточно упомянуть, что в США во время одного из таких подъемов в 1960–1964 гг. заболело более 50000 беременных, что привело к рождению более 20000 детей с синдромом врожденной краснухи (CRS) и 10000 самопроизвольных аборт и мертворожденных детей.

Существует три стратегии искоренения краснухи и CRS — вакцинация детей, вакцинация девушек-подростков и вакцинация женщин, планирующих беременность. Первая стратегия эффективна против борьбы с самой краснухой, но полностью не решает проблемы CRS, поскольку по имеющимся данным, вакцинация защищает на срок до 20 лет, а значит теоретически — способна сдвинуть заболеваемость краснухой на детородный возраст. Вторая стратегия, вакцинация девушек-подростков в 11–14 лет эффективна в плане искоренения CRS, но не решает проблемы заболеваемости краснухой вообще (в России пик приходится на возраст 7–14 лет). Вакцинация женщин крайне эффективна в плане борьбы с CRS (хотя добиться 100% охвата взрослого населения практически не реально), но так же не решает проблему самой краснухи. Тем не менее, во многих экономически развитых странах проводится лабораторное обследование непривитых беременных с последующей вакцинацией серонегативных — после родов. С учетом вышесказанного ВОЗ рекомендует сочетать, насколько возможно, все три стратегии.

В настоящее время вакцинация против краснухи живой вакциной (на основе аттенуированных штаммов вируса Wistar RA 27/3 и Chendehili) применяется во многих странах мира: (США, Канада, Франция, Великобритания, Германия, Италия, Бельгия, некоторые страны Южной Америки).

Календарь прививок России предусматривает проведение прививок против краснухи в 12–15 мес, 6 лет и 13 лет (девочки).

Для проведения прививок используют как ассоциированные вакцины (корь — паротит — краснуха — MMR), так и моновакцины. При этом первые назначают детям с 12-месячного возраста, а вторые — в основном для селективной иммунизации девочек в возрасте 13 лет и женщин групп риска. В последнем случае вакцинируют лиц, не болевших краснухой.

Важно иметь в виду, что по заключению ВОЗ, проведение вакцинации, как противоэпидемического мероприятия, со 2-го года жизни допустимо только в том случае, если прививками будет охвачено не менее 95% детей. Если же этот показатель будет меньшим, хотя вакцинация и приведет к уменьшению циркуляции вируса, останется много неиммунных детей, и, как следствие этого, многие девочки достигнут детородного возраста, оставаясь восприимчивыми к заражению, и число новорожденных с симптомокомплексом врожденной краснухи может превысить допрививочный уровень.

По этой причине в большинстве стран, применяющих тривакцину, либо поддерживают высокий охват прививками детей раннего возраста, либо дополняют иммунизацию детей серологическим скринингом девочек в препубертатном периоде с последующей прививкой серонегативных. Поскольку эти меры требуют больших финансовых затрат, ВОЗ не рекомендует включать вакцину против краснухи в календарь прививок стран, где невозможно достигнуть и поддержать охват прививками на уровне 100%.

В связи с теоретическим риском опасности вакцинальной инфекции для плода врач должен принять все меры предосторожности с тем, чтобы не провести вакцинацию беременной женщины, а также должен проинформировать вакцинируемых о необходимости осуществления максимально эффективных мер по предупреждению беременности в течение 3 месяцев после прививки.

В России зарегистрированы следующие вакцины: рудивакс (Санofi Пастер, Франция), эрвевакс (СмитКляйн Бичем, Бельгия), вакцина против краснухи (Серум Инститют оф Индия, Индия), вакцина против краснухи (Институт иммунологии, Инк., Хорватия), а также комбинированные тривакцины (корь–паротит–краснуха) MMR-II (Мерк Шарп и Доум, США) и приорикс (СмитКляйн Бичем, Бельгия). Проводятся клинические испытания и отечественных моно- и комбинированных вакцин.

Эти вакцины являются лиофилизированными препаратами, для их производства используется аттенуированный штамм Wistar RA 27/3 вируса краснухи. Препараты хранят и транспортируют при температуре $(5+3)^{\circ}\text{C}$. Срок их годности – 2 года.

Препараты содержат в прививочной дозе не менее 1000 ТЦД50 вируса и следы неомицина. Растворенный препарат вводят однократно подкожно или внутримышечно с 12-месячного возраста.

Специфический иммунитет развивается через 15–20 дней после прививки в среднем у 98% и сохраняется до 20 лет.

Реакции на иммунизацию у детей встречаются редко и характеризуются кратковременной субфебрильной температурой и гиперемией в месте введения, реже лимфаденитом. У подростков и взрослых с 5-го по 12-й день после прививки возможно увеличение шейных и заднеушных лимфатических узлов, появление кратковременной сыпи, артралгии и артритов (чаще коленных и лучезапястных суставов). Как отмечено в руководстве «Бактерийные, вирусные и сывороточные лечебно-профилактические препараты. Аллергены. Дезинфекционно-стерилизационные режимы поликлиник» [1998], подобные реакции регистрируются у 2% подростков, у 6% лиц до 25 лет и до 25% у женщин старше 25 лет.

Противопоказания к вакцинации: лихорадочные заболевания, первичные и выраженные вторичные иммунодефициты, гиперчувствительность к аминокликозидам, беременность, а для вакцины MMR — дополнительно аллергия к куриным яйцам.

При проведении прививок женщинам их следует предупредить о необходимости предохраняться от беременности в течение 3 месяцев. Однако наступление беременности в этот период не требует ее прерывания. Вакцинацию следует проводить не ранее чем через 3 месяца после введения иммуноглобулинов человека.

ЛИТЕРАТУРА

Бактерийные, вирусные и сывороточные лечебно-профилактические препараты. Аллергены. Дезинфекционно-стерилизационные режимы поликлиник. / Под ред. Н.А. Озерецковского, Т.И. Останина — СПб: Фолиант. 1998. — 512 с.

Дженнифер М. Бест. Краснуха. — С. 199–213 в кн. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции: Пер. с англ. / Под ред. А. Гриноу, Дж. Осборна, Ш. Са-зерленд. — М.: Медицина, 2000. — 288 с.

Banatvala JE, Best JM 1990 Rubella. In: Collier L, Timbury M (eds) Topley & Wilson's Principles of bacteriology, virology and immunity, Volume 4, 8th edn. Edward Arnold, London, p. 501–531.

Best JM, Banatvala JE 1990 Rubella. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pat-tison JR (eds) Principles and practice of clinical virology, 2nd edn. John Wiley, Chichester, p. 337–374.

Cooper LZ 1975 Congenital rubella in the United States. In: Krugman S, Gershon AA (eds) Infections of the fetus and the new-born infant. Progress in Clinical and Biological Research, Vol. 3. AR Liss, New York, p. 1–21.

Cooper L.Z, Krugman S., 1967 Clinical manifestations of postnatal and congenital rubella. Archives of Ophthalmology 77: 434–439.

Cutts FT, Best J, Sdiqiiira MM, Engstrom K. Guidelines for surveillance of congenital rubella syndrome and rubella / Department of Vaccines and Biologicals, World Health Organization, Geneva, 1999.

Daffos F et al. Prenatal diagnosis of congenital rubella. Lancet 1984; 2:1–3.

De Mazancourt A, Waxham MN, et al. Antibody response to the rubella virus structural proteins in infants with the congenital rubella syndrome. J Med Virol 1986;19: 111–122.

Ho-Terry L, Terry GM, Londesbrough P, Rees KR, Wielaard F, Denissen A 1988 Diagnosis of fetal rubella infection by nucleic acid hybridization. Journal of Medical Virology 24: 175–182.

Ho-Terry L, Terry GM, Londesbrough P 1990 Diagnosis of foetal rubella virus infection by polymerase chain reaction. Journal of Medical Virology 71:1607–1611.

Morgan-Capner P, Wright J, Miller CL, Miller E, 1988, Surveillance of antibody to measles, mumps, and rubella by age. British Medical Journal 297: 770–772.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	3
Этиология краснухи	3
Эпидемиология краснухи	4
Патогенез краснухи	5
Клиника краснухи	6
Приобретенная краснуха	6
Врожденная краснуха	7
Лабораторная диагностика краснухи	9
Диагностика краснухи у женщин, планирующих беременность	15
Диагностика краснухи у беременных	16
Диагностика краснухи у плода	18
Диагностика краснухи у новорожденных	19
Ведение пациентов	19
Вакцинопрофилактика краснухи	20
Литература	23