

**С.Г. Марданлы, Е.Г.Симонова, В.В.Симонов**

**ИНФЕКЦИИ ТoRCH-ГРУППЫ: КЛИНИЧЕСКАЯ  
ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА,  
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ НАДЗОР И КОНТРОЛЬ**

**Москва- 2018**

УДК 616.9  
ББК 55.142

Авторы:

- д.м.н. С.Г.Марданлы (Государственное образовательное учреждение высшего образования "Государственный гуманитарно-технологический университет" Министерства образования Московской области, ЗАО "ЭКОлаб");

- д.м.н. Е.Г.Симонова (Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора);

- к.м.н. В.В.Симонов (ЗАО "ЭКОлаб")

Рецензенты:

- Акимкин В.Г. - д.м.н., профессор, академик РАН, заместитель директора ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

- Долгов В.В. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ

Марданлы С.Г., Симонова Е.Г., Симонов В.В. Инфекции ToRCH-группы: клиническая лабораторная диагностика, эпидемиологический надзор и контроль. – М., 2018, -283 с.

ISBN 978-5-8311-1113-2

В книге представлено современное состояние проблем клинической и лабораторной диагностики, а также надзора и контроля за инфекциями ToRCH-группы, обусловленными различными по своей этиологии возбудителями и объединенными общим вертикальным механизмом их передачи. Обобщение и систематизация материалов многочисленных зарубежных и отечественных публикаций, а также результатов собственных исследований позволили авторам дать характеристику современной эпидемиологической ситуации по инфекциям ToRCH-группы, предложив пути совершенствования надзора и контроля за ними в России.

Монография предназначена для широкого круга специалистов – клиницистов (инфекционистов, акушеров-гинекологов, терапевтов и педиатров, семейных врачей, и др.), а также эпидемиологов, организаторов здравоохранения и врачей, практикующих в области клинической лабораторной диагностики.

## Оглавление

	стр.
<b>1. Введение</b>	4
<b>2. Токсоплазмоз</b>	9
2.1. Возбудитель	9
2.2. Эпидемиология	14
2.3. Особенности патогенеза и клиники	19
2.4. Диагностика	39
2.5. Эпидемиологический надзор и контроль	56
<b>3. Краснуха</b>	81
3.1. Возбудитель	81
3.2. Эпидемиология	83
3.3. Особенности патогенеза и клиники	90
3.4. Диагностика	100
3.5. Эпидемиологический надзор и контроль	108
<b>4. Цитомегаловирусная инфекция</b>	147
4.1. Возбудитель	148
4.2. Эпидемиология	151
4.3. Особенности патогенеза и клиники	154
4.4. Диагностика	166
4.5. Эпидемиологический надзор и контроль	180
<b>5. Герпетическая инфекция</b>	201
5.1. Возбудитель	204
5.2. Эпидемиология	208
5.3. Особенности патогенеза и клиники	211
5.4. Диагностика	227
5.5. Эпидемиологический надзор и контроль	229
<b>6. Проблемы и перспективы совершенствования эпидемиологического надзора за инфекциями ToРСН- группы</b>	249

## 1. ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее приоритетных проблем здравоохранения на сегодня являются внутриутробные инфекции (ВУИ). Это обусловлено их широким распространением, негативным влиянием на течение беременности и родов, высоким риском развития патологии плода и новорожденного. Достаточно сказать, что в структуре причин смертности новорожденных доля ВУИ может достигать 70% [1].

Особое место среди ВУИ занимают токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) и герпетическая инфекция, вызываемая вирусом простого герпеса 1 и 2 типов, т.е. нозологии, входящие в группу ToRCH-инфекций, выделенную в 1971 г. Andre J.Nahmias с соавторами [2]. К этой группе были отнесены ВУИ, которые характеризовались особо неблагоприятным течением у пораженных плодов и новорожденных. Первоначально в нее, кроме перечисленных выше инфекций, были включены также сифилис, ВИЧ-инфекция, ветряная оспа, опоясывающий герпес, хламидиоз, гоноррея, листериоз и ряд других инфекций. Однако в последнее время чаще ограничиваются четырьмя инфекциями, которые отличаются от прочих относительно невысокой эпидемиологической значимостью для взрослых иммунокомпетентных лиц. Соответственно и аббревиатура ToRCH сейчас расшифровывается по первым буквам латинских наименований этих четырех инфекций: To – **T**oxoplasmosis, R – **R**ubella, C – **C**ytomegalia и H – **H**erpes simplex (рис. 1).

Очевидная медико-социальная значимость инфекций TORCH-группы определяет необходимость соответствующей организации эпидемиологического надзора за ними, т.е. системы мероприятий постоянного динамического и многоаспектного слежения за эпидемическим процессом конкретной инфекционной (паразитарной) болезни или за эпидемиологической ситуацией в целом на определенной территории в конкретный период времени в целях рационализации и

повышения эффективности профилактических и противоэпидемических мероприятий [7, 8].

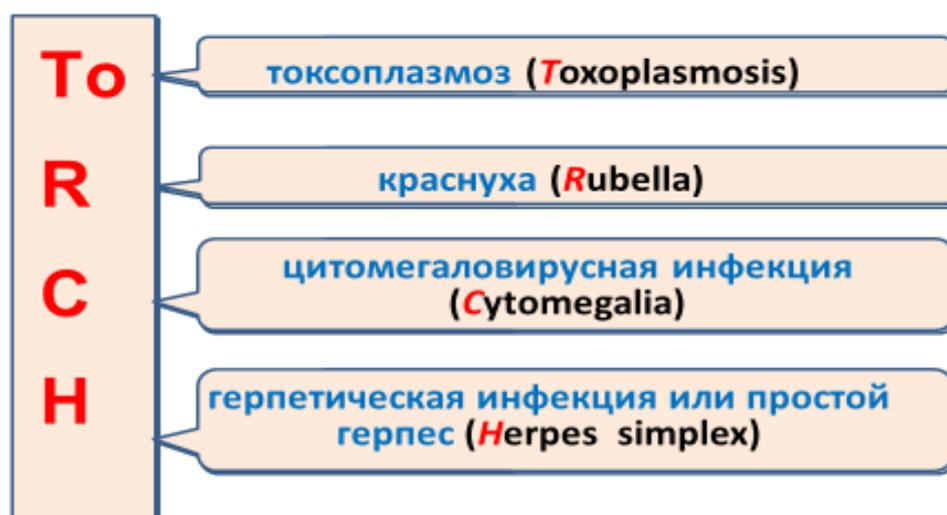


Рис. 1. Инфекции ToRCH-группы

Как известно, задачами эпидемиологического надзора за инфекционными болезнями являются оценка их распространенности и социально-экономической значимости, анализ динамики эпидемического процесса, оценка эпидемиологического неблагополучия конкретных территорий, определение контингентов с повышенным риском инфицирования, выявление причин и условий, определяющих наблюдаемый характер эпидемиологической ситуации, а также прогнозирование ее дальнейшего развития. Эпидемиологический надзор осуществляют в соответствии с комплексно-целевыми программами, специально разрабатываемыми для каждой нозологической формы инфекционных болезней или группы инфекций. Эти программы определяют территорию, охватываемую надзором, группу (группы) населения, берущуюся под надзор, длительность предстоящего периода наблюдения, характер и объем собираемой информации, источники ее получения, способы и периодичность сбора первичной информации, частоту (периодичность) анализа информации, методы анализа информации, первичные и окончательные формы учета и отчетности, а

также способы их представления. Таким образом, в системе надзора четко выделяется его базовая информационно-аналитическая подсистема, в рамках которой регистрируют и учитывают все проявления эпидемического процесса, прослеживая динамику носительства, заболеваемости, летальности и смертности [8].

Эффективность эпидемиологического надзора определяется его способностью обеспечивать информацией, необходимой и достаточной для принятия рациональных управленческих решений и их оптимальной реализации. Она обеспечивается качеством соответствующих программ, которое оценивают на основании их простоты (объем, тип, методы сбора, анализа и передачи информации), гибкости (возможности приспособления программы к меняющимся условиям), приемлемости (соответствие действующим законам и правилам и понимание ее необходимости и полезности всеми задействованными лицами), чувствительности, специфичности и достоверности (эффективность диагностики соответствующих заболеваний и оценки реальной эпидемиологической ситуации), репрезентативности (возможность экстраполяции на другие периоды, территории и группы населения), оперативности (время, необходимое для реализации) и стоимости [9].

Очевидно, что для разных групп инфекционных болезней программы надзора должны иметь свои особенности, определяемые спецификой этиологии и патогенеза этих инфекций, их клиники и эпидемиологии, возможностями их дифференциальной диагностики по данным клинических и лабораторных исследований и, соответственно, возможностями системного учета и анализа эпидемиологической обстановки по ним [8, 9, 10].

Несмотря на очевидную медико-социальную значимость инфекций ToRCH-группы, единая программа эпидемиологического надзора за ними до настоящего времени отсутствует. В этой связи нами предпринята

попытка обобщения результатов современных, в том числе и собственных исследований, необходимых для разработки такой программы с целью дальнейшей объективной оценки эпидемиологической ситуации и на ее основе формирования комплекса адекватных профилактических и противоэпидемических мероприятий.

### Литература

1. Шабунина-Басок Н.Р. //Морфофункциональные изменения в системе «мать-плацента-плод» при беременности, ассоциированной с вирусными и вирусно-бактериальными инфекциями: Автореферат дисс. ... д-ра. мед. наук, Челябинск 2005. 46 с.
2. Nahmias A., Walls K., Stewart J. et al. //The TORCH complex: perinatal infections associated with toxoplasma and rubella, cytomegalo- and herpes simplex viruses //Pediatr. Res. 1971, 5, pp. 405-406.
3. Самохин П.А. //Цитомегаловирусная инфекция у детей. М.: Медицина, 1987, 160 с.
4. Малышев Н.А., Смагулов К.З., Каражас Н.В.// Цитомегаловирусная инфекция. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. М.: Медицина, 2001. 303 с.
5. Васильев В.В. //Токсоплазмоз: современные научно-практические подходы// [Http://www.infectology.ru/mnenie/index.asp](http://www.infectology.ru/mnenie/index.asp), 2004.
6. Землянский О.А. //Эпидемиология внутриутробных инфекций плодов и новорожденных и оптимизация системы слежения за ними: //Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук, М., 2004, 33 с.
7. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. //Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник / - 3-е изд., испр. и доп. М.: Медицина, 2013, 1008 с.
8. Черкасский Б.Л. //Руководство по общей эпидемиологии. М.: Медицина, 2001, 558 с.

9. Симонова Е.Г. //Научно-методические и организационные основы системы управления эпидемическим процессом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. 48 с.

10. Марданлы С.Г. //Эпидемиологический надзор за инфекциями TORCH –группы на основе современных технологий лабораторной диагностики: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2016, 47 с.

## 2. ТОКСОПЛАЗМОЗ

**Токсоплазмоз** – зооноз, вызываемый внутриклеточным паразитом *Toxoplasma gondii*, имеющим сложный жизненный цикл, который включает половое размножение в желудочно-кишечном эпителии первичного хозяина (семейство кошачьих) и бесполое размножение в различных тканях вторичного хозяина (многие виды хищных и травоядных теплокровных животных) [1-7, 30, 34-36].

В 1972 г. эксперты ВОЗ включили токсоплазмоз в число зоонозов, наиболее опасных для здоровья человека, а в 80-х годах он был признан одной из немногих оппортунистических инвазий [32].

### 2.1. Возбудитель

*Toxoplasma gondii* – простейший анаэробный паразит, относящийся к типу Apicomplexa, классу Coccidia, отряду Eucoccidiorida, подотряду Eimeriorina, семейству Sarcocystidae, роду Toxoplasma [64]. Впервые выделен в 1908 г. от африканских грызунов французскими учеными Николем и Мансо [8]. В 1970 г. удалось полностью расшифровать цикл развития токсоплазмы, который проходит в организме двух хозяев. Окончательными хозяевами могут быть домашние кошки и другие представители семейства кошачьих. В их организме проходит кишечная (половая) фаза развития. Промежуточными хозяевами являются различные виды грызунов, составляющие основную кормовую базу кошек, остальные животные, в том числе млекопитающие, птицы, а также человек выступают скорее в роли нецелевых жертв [65]. В организме промежуточных хозяев проходит внекишечная (бесполая) фаза развития. При этом полный цикл развития возбудителя, биология которого к настоящему времени изучена достаточно детально [1-7, 8, 9, 29, 30, 34-39], завершается только в организме кошачьих [9].

Возбудитель токсоплазмоза существует в двух формах: неподвижной (рис. 2) – циста (ооциста и тканевая циста) и подвижной - зоиты (спорозоиты, брадизоиты, тахизоиты).



Рис. 2. Жизненный цикл токсоплазмы. Псевдоциста (по [3])

Ооциста - форма половой стадии развития паразита, которая наблюдается исключительно в эпителиальных клетках кишечника основного хозяина. Она представлена этапами неспорулированной (незрелой) ооцисты – зиготы, вступившей в стадию спорогонии (созревания ооцисты), которая выделяется с фекалиями кошки во внешнюю среду, и спорулированной (зрелой) ооцисты – зиготы, завершающей стадию спорогонии во внешней среде с образованием внутри ооцисты 2 спор с 4 спорозоитами в каждой (рис. 3).

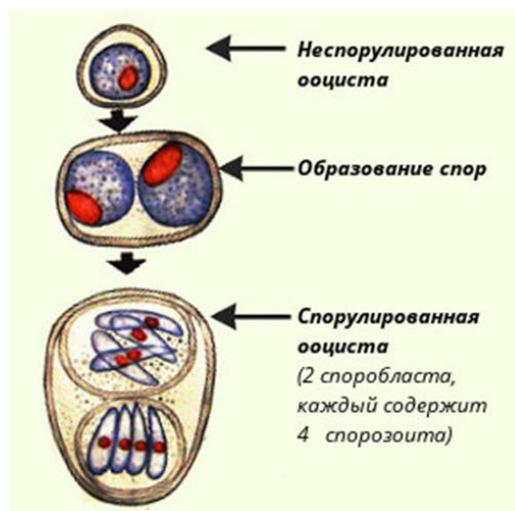


Рис. 3. Жизненный цикл токсоплазмы, стадия спорогонии (по [3]).

Основная форма существования токсоплазмы в организме промежуточного хозяина – это псевдоциста или тканевая циста, которая образуется бразидоитами– телами удлинённой формы с размерами 4-7 x 2-4 мкм со смещёнными к заднему концу тел ядрами, окруженными плотной оболочкой.

Подвижные формы токсоплазмы представлены на рис. 4, они включают спорозоиты и трофозоиты.

*Спорозоиты* – форма *Toxoplasma gondii*, проникающая в организм основного или промежуточного хозяина в составе спорулированной ооцисты с загрязнённой почвы, воды, травы, невымытых овощей, грязных рук. Это очень маленькие клетки (длиной около 8 мк, шириной 2-3 мкм), веретеновидной формы с одним ядром, которые активно внедряются в клетки эпителия кишечника.

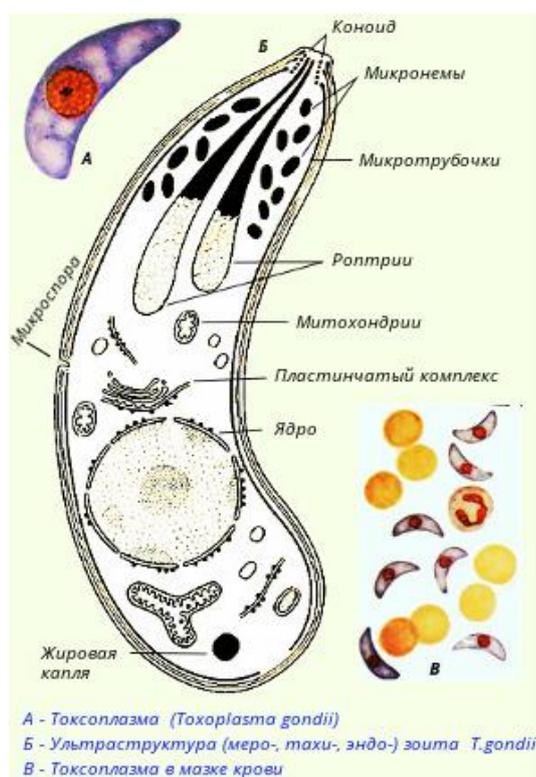


Рис.4. Строение подвижных форм *Toxoplasma gondii* (по [3])

*Трофозоиты* (или бразидоиты, или цистозоиты) - медленно делящаяся форма возбудителя, которая высвобождается при разрушении

тканевой цисты при поедании недоваренного или сырого мяса. Аналогично спорозоиту она активно внедряется в эпителиальные клетки кишечника.

Спорозоит и трофозоит (брадизоит) после внедрения в клетку основного хозяина активно растут, приобретая округлую форму. В процессе роста в них делятся ядра, и элементарное тело *Toxoplasma gondii* на этой стадии становится многоядерным шизонтом. Растущий шизонт разрушает эпителиальную клетку и постепенно перемещается в субэпителиальный слой. Развитие шизонта завершается бесполом размножением, которое получило название шизогония (или мерогония) – множественное деление. Вокруг каждого из ядер обособляется участок цитоплазмы, в результате чего весь шизонт распадается на одноядерные мелкие клетки (мерозоиты), каждая из которых имеет полулунную форму.

Тахизоит (или эндозоит, или мерозоит) представляет собой быстроделющуюся инвазивную форму токсоплазмы, которая образуется в результате размножения спорозоитов и/или брадизоитов в эпителиальных клетках окончательных и промежуточных хозяев.

Зоиты имеют форму полумесяца или дольки апельсина - один конец заострен, другой - закруглен, размерами 4-7 х 2-4 мкм, с крупным округлым ядром, расположенным в середине тела или ближе к заднему концу (рис. 4).

При исследовании под электронным микроскопом обнаружено на заостренном конце зоита конусовидное образование, похожее на присоску - коноид, в стенке которого расположены спирально закрученные фибриллы, придающие ему упругость. Коноид служит для фиксации паразита на поверхности клетки при проникновении в нее. Далее вращательным движением паразит внедряется в клетку хозяина.

От коноида вглубь тела проходят трубчатые мешковидно расширяющиеся на заднем конце органоиды - роптрии (от 2 до 14).

Предполагают, что они содержат вещества, облегчающие проникновение паразита в клетку. С роптриями, по-видимому, связаны сильно извивающиеся тяжи - микронемы, расположенные также в переднем конце тела. Возможно, что в микронемы поступают вещества из роптрий, которые также изливаются на клеточные мембраны.

Кроме перечисленных органоидов, зоиты имеют общеклеточные органеллы: крупное ядро округлой формы, которое при окраске по Романовскому приобретает рубиново-красный цвет, протоплазма окрашивается в голубой цвет. Пелликула, покрывающая тело токсоплазмы, состоит из трех мембран. Под ней расположена система трубчатых фибрилл, образующих вместе с пелликулой наружный скелет паразита.

Питание осуществляется через микропоры на поверхности тела - ультрамикроскопические впячивания пелликулы, которые, по мнению большинства исследователей, служат микроцитостомами.

Для тахизоита характерно бесполое размножение путем эндодиогении - особой формы деления. При этой форме размножения формирование двух дочерних особей происходит внутри материнской. Закладка апикальных комплексов дочерних клеток (т.е. коноида, колец, роптрий, микронем и др.) происходит внутри материнской клетки одновременно с началом деления ядра. Пелликула дочерних клеток образуется за счет наружной мембраны материнской клетки, которая целиком переходит на дочерние особи.

Таким образом, жизненный цикл *Toxoplasma gondii* состоит из двух фаз, включающих три стадии развития [3].

Первая – половая фаза жизненного цикла, включающая одну стадию (гаметогонию), которая протекает только в кишечнике основного хозяина паразита - кошки.

Вторая – бесполовая фаза включает две стадии – стадию шизогонии (мерогонии), которая протекает в кишечнике любого теплокровного

животного (как основного, так и промежуточного хозяина), и стадию спорогонии, которая протекает во внешней среде.

При половом цикле развития, гаметоциты токсоплазм, образующиеся в эпителии кишечника кошки, формируют после слияния и ряда преобразований неспорулированные ооцисты, которые вместе с фекалиями попадают во внешнюю среду и до окончания процесса споруляции в течение нескольких дней не являются инфекционно опасными. Споруляция происходит при +4°C за 2-3 дня, при +11°C — за 5-8 дней, при +15°C — за 14-21 день [66]. После окончания процесса споруляции ооцисты приобретают способность к инфицированию и в таком состоянии могут сохраняться в почве до одного года и более, так как очень стойки к неблагоприятным условиям внешней среды и выдерживают замораживание доминус 10 °C в течение 106 дней, нагревание до 35 °C в течение 32 дней, до 40 °C - в течение 9 дней. Губительным для ооцист является нагревание до 55-60 °C, при котором они погибают в течение от 1 до 2 минут. Спорулированные ооцисты очень устойчивы к дезинфицирующим средствам, хлорированию и озонированию.

## 2.2. Эпидемиология токсоплазмоза

Токсоплазма является одним из наиболее распространенных паразитов, входящих в группу Apicomplexa. Возбудитель или следы его присутствия обнаруживаются более чем у 200 видов млекопитающих и 100 видов птиц, часто обуславливая причину заболеваний диких, сельскохозяйственных и мелких домашних животных [3, 9, 29, 67].

Согласно статистике, примерно каждый третий житель нашей планеты заражен *Toxoplasma gondii* [31]. Однако частота инвазированности населения значительно варьирует. Она особенно высока в тропических регионах Латинской Америки и в Африке южнее Сахары, где климат благоприятен для выживания ооцист, в связи с чем там инвазировано около 90 % населения [31, 37, 39, 40]. В странах Северной Америки и

Европы инвазированность населения составляет около 30-50% [31], при этом в США *Toxoplasma gondii* инвазировано 15% женщин детородного возраста в возрасте от 15 до 44 лет, а частота врожденного токсоплазмоза составляет 400-4000 случаев в год [37]. В Канаде было проведено всего лишь несколько серологических исследований у женщин детородного возраста, результаты которых были экстраполированы на популяцию в целом. В результате выявлено, что от 20 до 40% канадских женщин детородного возраста инвазированы *Toxoplasma gondii* [41]. Высокая распространенность токсоплазмоза (59,8%) установлена среди эскимосов и других северных народностей, которые пьют загрязненную воду и употребляют в пищу сырое или плохо термически обработанное мясо тюленя и диких птиц [42].

Пораженность или инфицированность токсоплазмами населения Российской Федерации, по данным Никитиной Г.Ю. с соавторами [29] и Григории К.В. [31], в среднем составляет около 20%. Показатели пораженности выше в регионах с теплым климатом, а также среди лиц, имеющих профессиональный контакт с источниками возбудителя (рабочие мясокомбинатов и звероводческих ферм, животноводы, ветеринарные работники и др.). Зараженность женщин, как правило, в 2–3 раза выше, чем мужчин [29]. По данным КДЦ МНИИЭМ им. Г.Н.Габричевского [32] распространенность токсоплазмоза в России среди населения в возрасте от 20 до 40 лет составляет от 8-10% до 23%, при чем жители сельской местности заражаются гораздо чаще, чем городское население. Так, в Омском регионе пораженность токсоплазмами составляет 10-14% среди городского населения и 32-45% среди сельского населения и нарастает с возрастом. Причина высокой пораженности сельского населения, а также горожан, находящихся в сельской местности, связана в том числе с особенностями эпизоотологии токсоплазмоза. Так, Шабейкиным А.А. с соавторами показано, что домашние кошки горожан, которых хозяева

вывозят за город на время летних отпусков, представляют реальную эпидемиологическую опасность только непосредственно сразу после заражения и в период пока животное еще за городом. Далее кошки становятся на несколько месяцев невосприимчивы к повторному заражению и поэтому, когда животных возвращают в город их фекалии не содержат паразита и в большинстве случаев не представляют угрозы для окружающих.

Следует отметить, что заболеваемость токсоплазмозом, регистрируемая среди населения, во много раз ниже показателей инвазированности, однако достоверные данные об истинном уровне распространенности токсоплазмоза в Российской Федерации и в том числе о соотношении инфицированных и заболевших до настоящего времени отсутствуют [29, 32].

В последнее время в связи с повсеместным ростом иммунодефицитов, в том числе в связи с ВИЧ-инфекцией, проблема токсоплазмоза приобрела особую медико-социальную значимость. Развиваясь в организме с выраженным иммунодефицитом, токсоплазмоз формирует тяжелую патологию ЦНС с возможным летальным исходом [32, 68].

По данным Перегудовой А.Б. церебральный токсоплазмоз (ЦТ) является самой частой причиной патологии ЦНС: он диагностирован у 32,5% больных с поражением ЦНС [69].

Известны следующие пути инвазирования человека [10, 11, 12, 13, 14, 15, 32, 34, 35, 38]:

- пероральный (алиментарный) – при употреблении в пищу недостаточно термически обработанного мяса и яиц от инвазированных токсоплазмами животных, а также при заглатывании ооцист со свежими овощами и фруктами, которые принято употреблять в пищу без термической обработки, употреблении непастеризованного (особенного

козьего) молока и молочных продуктов, некипяченой воды, с другими продуктами, обсеменяемыми ооцистами с грязных рук после контакта с почвой, кошкой и ее лотком<sup>1</sup>;

- трансплацентарный (вертикальный)<sup>2</sup> – поражение плода может наступить только при заражении матери во время текущей беременности; при повторных беременностях трансплацентарной передачи возбудителя не происходит; не приводит к поражению плода также заражение, произошедшее более чем за 6 месяцев до беременности;

- трансплантационный – при трансплантации органов от зараженного донора, переливании зараженных препаратов крови;

- контактный – при разделывании зараженных туш при наличии повреждений кожи человека; описаны случаи заражения тахизоитами токсоплазм в лабораториях при работе с этими микроорганизмами, вероятно, что заражение при повреждении кожных покровов может наступить у ветеринаров, хотя убедительных доказательств пока не получено, до сих пор нет ни одного описания заражения токсоплазмами хирургов при проведении каких-либо оперативных вмешательств, в том числе – у больных с генерализованными, септическими, формами токсоплазмоза (ВИЧ-инфекция и т.д.).

Основные пути передачи представлены на рис. 5.

Таким образом, основными факторами риска следует считать употребление в пищу сырого или плохо термически обработанного мяса,

---

<sup>1</sup> Например, основным источником токсоплазмоза в Республике Таджикистан является крупный и мелкий рогатый скот, пораженность которого токсоплазмой составляет 25,7% и 24,6%, соответственно; при этом частота заражения населения составляет в среднем 17,8 % [10].

<sup>2</sup> Особое значение имеет вертикальный (от матери - плоду) механизм инвазии токсоплазмами, когда развитие паразитемии у беременной, переносящей раннюю фазу первичного заражения (манифестно или бессимптомно), в сочетании с низким уровнем антител класса G, обуславливает развитие плацентита и последующей инвазии плода токсоплазмами. При отсутствии терапии во время беременности данный путь реализуется в 40-50% случаев, а поражение плода обычно происходит в антенатальном периоде [12, 13, 14, 15].

попадание внутрь ооцист, содержащихся в зараженных фекалиях кошки и вертикальную передачу *Toxoplasma gondii* [34, 35, 38, 39].

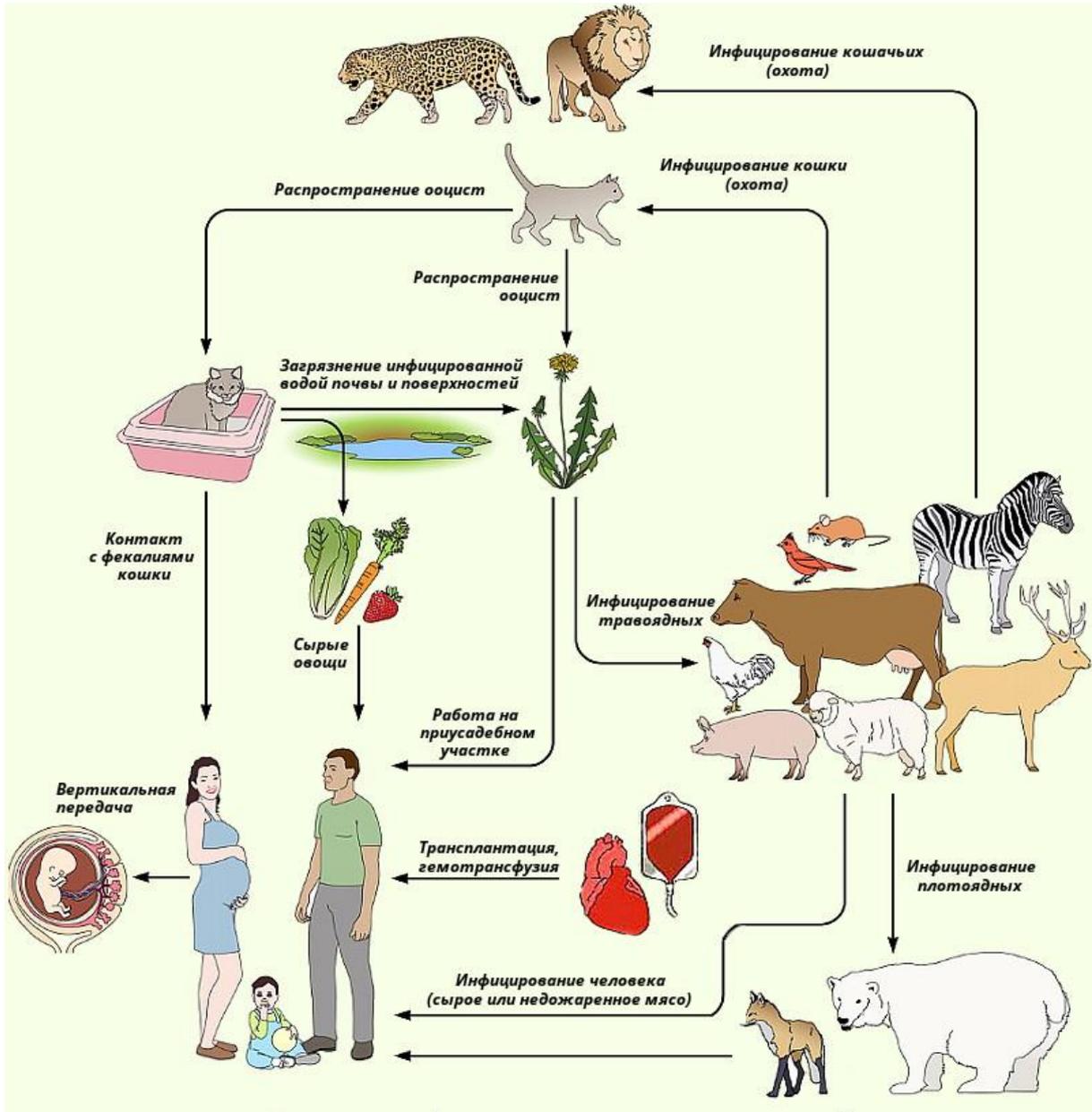


Рис. 5. Пути передачи токсоплазм (по [3])

На употребление в пищу сырого или плохо обработанного мяса приходится от 30 до 63% всех случаев заражения *Toxoplasma gondii* во время беременности [37, 43].

Важно отметить, что больной токсоплазмозом человек не представляет эпидемиологической опасности ни для окружающих, ни для

медицинского персонала, что делает возможным лечение этих больных как в амбулаторных условиях, так и в любом соматическом стационаре [29].

### **2.3. Особенности патогенеза и клиники токсоплазмоза**

Патогенез токсоплазмоза неразрывно связан с жизненным циклом возбудителя и механизмом его передачи (рис. 6).

**Жизненный цикл токсоплазмы в организме основного хозяина.**  
*Шизогония.* При случайном заглатывании ооцист из внешней среды или поедании добычи, зараженной токсоплазмой, в желудке и кишечнике из ооцист/тканевых цист выходят спорозоиты/брадизоиты, которые заражают клетки эпителия, дифференцируются в шизонты и начинают размножаться путем множественного деления, или шизогонии. В результате образуется группа мелких веретеновидных мерозоитов, располагающихся относительно друг друга как дольки мандарина. Через некоторое время мерозоиты выходят в просвет кишечника, внедряются в новые клетки и дают начало второму поколению шизонтов.

Часть мерозоитов от второго поколения дает начало третьему поколению шизонтов. Образующиеся в результате его мерозоиты, так же как часть мерозоитов второго поколения, не образуют шизонтов. Внедряясь в эпителиальные клетки, они превращаются в незрелые половые формы — микрогаметоциты (мужские) и макрогаметоциты (женские).

**Гаметогония.** Развитие микрогаметоцитов сопровождается энергичным ростом и делением ядер на самых ранних стадиях развития. При этом деление ядер совершается гораздо чаще, чем при шизогонии. В результате в цитоплазме располагается несколько сот мелких ядер. Микрогаметы образуются путем вытягивания отдельных ядер. Тело их почти целиком состоит из веретеновидно вытянутого ядра с очень тонким периферическим слоем цитоплазмы. На переднем конце каждой зрелой гаметы имеются два жгута. Длина их очень мала - 4-3 мк. Гаметы подвижны. Большая часть цитоплазмы микрогаметоцита не идет на

образование гамет, а остается неиспользованной в виде большого так называемого остаточного тела.

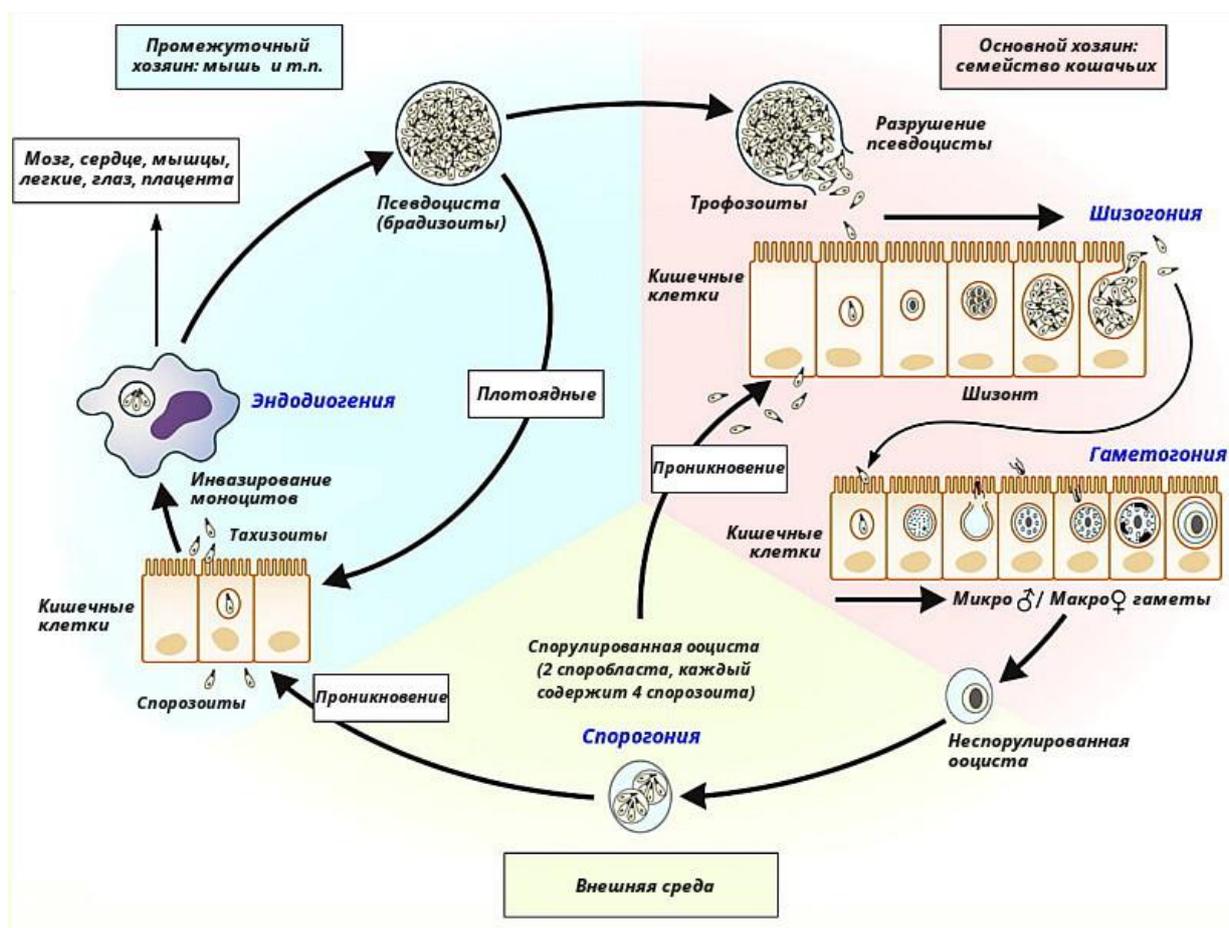


Рис. 6. Жизненный цикл токсоплазмы (по [3])

У женских половых клеток - макрогамет - происходит рост цитоплазмы, не сопровождающийся делением ядра, размеры которого увеличиваются. Ядро приобретает пузыревидное строение, в центре его расположено крупное ядрышко. В цитоплазме по мере роста происходит накопление большого количества гранул. Макрогаметы сначала имеют сферическую форму, к концу развития они становятся овальными. Часть гранул цитоплазмы приближается к поверхности и располагается периферически в один слой. За счет этих гранул в конце развития макрогаметы образуют оболочку. На одном из полюсов макрогаметы в

оболочке остается отверстие (микропиле), через которое проникают микрогаметы.

**Спорогония (эндогенная часть цикла).** Процесс оплодотворения начинается эндогенную часть цикла спорогонии. Подвижные микрогаметы приближаются вплотную к макрогаметам. Одна микрогамета проникает через микропиле в макрогамету, причем ядра гамет сливаются, образуя характерную веретеновидную фигуру. В момент оплодотворения формируется вторая (внутренняя) оболочка, микропиле закрывается особой слизистой пробкой и зигота попадает в просвет кишечника. Обладающая двумя оболочками зигота получает название неспорулированной ооцисты. На этом заканчивается эндогенная часть цикла, так как в кишечнике в отсутствие кислорода ооцисты дальше развиваться не могут.

Процесс формирования ооцист (от заглатывания цист до выделения ооцист с фекалиями) составляет в среднем 10 дней. Сроки появления ооцист в испражнениях кошки составляют от 3 до 24 дней, экскреции продолжаются от 7 до 20 дней. Количество неинфекционных ооцист, выделяемых при этом во внешнюю среду, оценивается разными авторами от 1-6 млн [29] до 1,5 млрд [35, 36].

**Жизненный цикл токсоплазмы во внешней среде - спорогония (экзогенная часть цикла).** Ооцисты выходят из кишечника наружу вместе с фекальными массами. Споруляция сводится к тому, что после деления ядра протоплазматическое содержимое ооцисты распадается на два одноядерных споробласта. Каждый из них выделяет свою оболочку, превращаясь в спору. Обычно не все протоплазматическое содержимое ооцисты идет на образование споробластов, часть его остается неиспользованной в виде остаточного тела.

В каждой споре в результате повторного деления ядра образуются четыре червеобразных одноядерных спорозоида. На этом процесс

спорообразования заканчивается. Зрелая, способная к заражению ооциста содержит 2 споры, с 4 спорозоидами каждая.

При попадании в организм человека ооцисты или тканевой цисты путем употребления недоваренного мяса в желудке промежуточного хозяина происходит их разрушение и выход спорозоитов и/или бразидоитов, которые проникают в клетки кишечного эпителия, где дифференцируются в тахизоиты. Инвазивав макрофаги (моноциты) тахизоиты разносятся по всему организму гематогенным путем, заражая практически все виды клеток, где размножаются в паразитоформной вакуоли путем эндодиогении. Размножаясь исключительно внутриклеточно, тахизоиты довольно быстро исчерпывают резервы клетки и приводят к ее гибели, разрушению и высвобождению большого количества молодых тахизоитов.

Молодые тахизоиты легко устраняются иммунной системой хозяина, однако часть из них при этом внедряется в новые клетки и трансформируется в бразидоиты с формированием тканевых цист (псевдоцист) – внутриклеточных скоплений токсоплазм, окруженных собственной оболочкой. Каждая псевдоциста содержит 5–10 тысяч (и более) бразидоитов, размеры ее зависят от возраста, типа клетки, в которой паразитирует возбудитель, штамма токсоплазм. Бразидоиты формируют псевдоцисты во многих тканях макроорганизма, однако чаще всего в нервной и мышечной (головной мозг, сердце, скелетная мускулатура, сетчатка глаза). Они очень устойчивы к различным воздействиям и в организме хозяина сохраняются десятки лет. Через плотную оболочку псевдоцист не проникают ни антитела, ни лекарственные препараты. При этом если острая фаза происходит во время беременности, то паразит может проникнуть через плаценту и инфицировать плод.

В зависимости от механизма заражения различают приобретенный и врожденный токсоплазмоз [31, 32, 33].

### ***Приобретенный токсоплазмоз***

Инвазия у зараженных кошек, как правило, протекает бессимптомно. Кошки выделяют с фекалиями неинвазивные формы *Toxoplasma gondii* (ооцисты), которые во внешней среде становятся заразными [35-36]. Ооцисты сохраняют жизнеспособность в теплых и влажных условиях (сад, песочница, помет) и могут оставаться заразными в течение многих месяцев [36, 38, 39]. Ооцисты также выдерживают замораживание на срок до 18 мес., особенно если они не подвергаются действию прямых солнечных лучей [36]. После заглатывания вторичным хозяином из ооцист выходят включенные в них спорозоиты, которые затем преобразуются в тахизоиты, способные проникать в клетки хозяина и размножаться в них. Они широко распространяются по инвазированному организму и циркулируют в нем от 3 до 10 дней, а затем превращаются в брадизоиты и формируют в тканях кисты. Эти кисты присутствуют при скрытой инфекции [34, 36]. Считается, что, однажды инфицировавшись, человек остается инфицированным на всю жизнь [39].

Большинство случаев первичного заражения токсоплазмозом приходится на детский и юношеский возраст. Приобретенный токсоплазмоз у взрослых чаще протекает бессимптомно, тогда как у детей чаще регистрируются манифестные формы, что объясняется недостаточной иммунологической зрелостью организма. Латентное или хроническое течение токсоплазменной инвазии опасно своим мутагенным действием на инфицированный организм и формированием аутоиммунного процесса. [32].

Инкубационный период длится от 3 до 21 дня, но может удлиняться до нескольких месяцев. Длительность инкубационного периода зависит от вирулентности токсоплазм, массивности заражения и иммунокомпетентности зараженного.

Выделяют 3 формы приобретённого токсоплазмоза – острая, хроническая и латентная [31]. По мнению Никитиной Г. Ю. с соавт. [29], приобретенный токсоплазмоз по характеру течения следует делить на острый и хронический. Кроме того, в зависимости от выраженности клинических симптомов возможно манифестное, а также инаппарантное течение инвазии, которое характеризуется только определенной динамикой уровня специфических антител в крови при отсутствии клинических проявлений болезни.

В соответствии с этим наиболее логичной, с нашей точки зрения, является классификация приобретенного токсоплазмоза, учитывающая, с одной стороны, наличие или отсутствие клинических проявлений (манифестный и инаппарантный токсоплазмоз), а с другой, длительность течения (острый и хронический манифестный, соответственно, инаппарантный токсоплазмоз) и тяжесть клинических проявлений при их наличии (легкие, средней тяжести и тяжелые формы).

При острой манифестной форме у больного могут наблюдаться повышение температуры тела до 38-39°C, признаки интоксикации организма (снижение аппетита, боли в мышцах и суставах, слабость), увеличение и уплотнение лимфатических узлов, в большинстве случаев шейных и затылочных, гепатоспленомегалия. Помимо указанных симптомов при данной форме могут наблюдаться различные патологические высыпания (пятно, папула, пузырек) на кожных покровах, а также признаки поражения головного мозга (энцефалит и менингоэнцефалит) [31].

Острый манифестный токсоплазмоз по Siim протекает в виде следующих клинических форм [32]:

*Лимфонодулярная форма* - характеризуется поражением шейных, затылочных лимфатических узлов, реже мезентериальных и паратрахеальных, подмышечных, паховых. Обычно увеличение

лимфоузлов сопровождается лихорадкой, головной болью, болями в мышцах; возможна гепатоспленомегалия. Лимфаденопатия и субфебрилитет могут держаться длительно. В период обострения лимфатические узлы вновь могут увеличиваться.

*Генерализованная (экзантемная) форма* начинается остро с высокой температуры, ознобом, головной болью. Макулопапулезная сыпь обычно появляется на 3-4-й день заболевания и исчезает постепенно через 2 недели. Уже с первых дней выявляются симптомы энтерита, увеличение печени и селезенки. Характерно увеличение лимфатических узлов, иногда возникает миокардит. Эти симптомы часто сочетаются с поражением ЦНС, которое может протекать по типу энцефалита или менингоэнцефалита. Наиболее тяжело заболевание протекает у детей и стариков и может закончиться летально (особенно у детей от 1 года до 3 лет).

*Миокардитическая форма* диагностируется при доминирующем в клинике заболевания поражении сердца. Клиническая картина токсоплазменного миокардита существенно не отличается от миокардитов другой этиологии и характеризуется умеренной температурой, слабостью, одышкой, сердцебиением, болью и неприятными ощущениями в области сердца.

*Энцефалитическая форма* - характеризуется очень тяжелым состоянием, высокой температурой, сильной головной болью, рвотой, нарушением сознания, судорогами, галлюцинации. Может развиваться на фоне генерализованной инфекции. Важное значение имеет исследование ликвора, в котором обнаруживается повышенное содержание белка при умеренном цитозе (белково-клеточная диссоциация). Цитоз - лимфоцитарный, нередко встречаются моноциты и единичные плазматические клетки. Содержание сахара, хлоридов и фосфора понижено. В мазке из осадка можно обнаружить токсоплазмы, их антигены или ДНК.

Некоторые авторы выделяют также кишечную (абдоминальную) и легочную формы острого токсоплазмоза.

Легочная форма обычно развивается при генерализации процесса. Чаще всего это интерстициальная, двусторонняя пневмония со склонностью к затяжному течению, не поддающаяся лечению антибиотиками.

Кишечная форма в острой стадии протекает как энтерит с болями в животе, рвотой и жидким стулом. Диагностируется редко.

Приобретенный токсоплазмоз нередко принимает хроническое течение, и частота таких случаев возрастает в связи с ростом в популяции лиц с иммунной недостаточностью.

Хроническая форма при манифестном течении также не имеет характерной симптоматики. При данной форме токсоплазмоза наблюдается длительное (в течение нескольких месяцев) повышение температуры тела в пределах 37-37,9 °С, а также проявления интоксикации организма, что впоследствии может привести к поражению различных органов и систем (например, поражение глаз, сердца, мышечной системы). В этот период больного могут беспокоить повышенная слабость, нервозность, головные боли, нарушение памяти, а также болезненные ощущения в мышцах и суставах. Могут также увеличиваться лимфатические узлы - как правило, шейные, надключичные, подмышечные и паховые.

При этом выявляются симптомы длительной интоксикации – общая слабость, быстрая утомляемость, боли в мышцах, суставах, головная боль. Особенно характерны продолжительный субфебрилитет, лимфаденопатия, явления мезаденита, болезненность при пальпации отдельных мышечных групп с возможным обнаружением уплотненных участков, увеличение размеров печени без существенного нарушения ее функций. Нередко поражаются сердце и нервная система. В последние годы возросла частота

глазной формы, которая нередко протекает в форме микст-инфекции в сочетании с поражением глаз герпетической или цитомегаловирусной природы и протекает в виде системного процесса [31].

При хроническом вялотекущем энцефалите отмечаются слабость, апатия, головная боль, боли в мышцах, нарушение сна, вегетососудистая дистония, астено-невротический, гипертензионно-гидроцефальный или судорожный синдром, полирадикулоневриты, нейро-эндокринные нарушения. При исследовании крови у большинства больных отмечаются эозинофилия и моноцитоз.

Манифестная хроническая форма токсоплазмоза может привести к поражению желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной систем, зрительного аппарата. При этом при поражении желудочно-кишечного тракта больного могут беспокоить снижение аппетита, нарушения стула, снижение массы тела, боли в области живота, увеличение печени и ее болезненность, нарушение работы поджелудочной железы. При поражении сердечно-сосудистой системы у больного может наблюдаться тахикардия и понижение артериального давления. Поражение нервной системы может выражаться в эмоциональной нестабильности, раздражительности, нарушении сна, снижении работоспособности, депрессии. При поражении эндокринной системы может наблюдаться нарушение менструального цикла, импотенция, гипофункция щитовидной железы. Поражения органов зрения (хориоретинит, увеит, конъюнктивит, ирит) могут выражаться болезненными ощущениями в глазах, гиперемией глаз, слезотечением, повышенной чувствительностью к световым раздражителям, снижением остроты зрения вплоть до его потери [31].

По данным Никитиной Г. Ю. с соавт. [29], как при остром, так и хроническом токсоплазмозе особых изменений со стороны периферической крови нет. Отмечающийся в начале заболевания

лейкоцитоз сменяется нормоцитозом, выявляется относительный лимфоцитоз, СОЭ — в пределах нормы.

Следует подчеркнуть, что при хроническом токсоплазмозе не бывает изолированного поражения какого-либо одного органа или системы, можно говорить о преимущественном органном поражении на фоне общего процесса

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

*Глазная форма* - протекает по типу хориоретинита, гранулематозного увеита; она может сочетаться с поражением ЦНС и сердца. Наиболее характерным является очаг воспаления в заднем отделе глаза по типу центрального хориоретинита. Поражение глаз в большинстве случаев носит хронический рецидивирующий характер с постепенным развитием атрофии на сетчатке глаза и атрофии диска зрительного нерва, приводящих к прогрессирующему ухудшению зрения и слепоте. Наиболее частое поражение ЦНС и органов зрения объясняется тем, что организм не пропускает антитела к ретине и ЦНС, чем помогает возбудителю.

В манифестном течении приобретенного токсоплазмоза можно выделить следующие периоды заболевания [31]:

- инкубационный период;
- продромальный период;

- период разгара;
- период реконвалесценции.

Их характеристики приведены в табл. 1.

Таблица 1

Периоды манифестного приобретенного токсоплазмоза (по [31])

Период заболевания	Длительность периода	Описание периода
<i>Инкубационный период</i>	от трех дней до двух недель	Характеризуется размножением возбудителей и накоплением токсинов. Данный период длится с момента попадания микроорганизма в организм до появления первых симптомов.
<i>Продромальный период</i>	в течение одной – двух недель	Характеризуется появлением первых неспецифических клинических симптомов ( <i>например, повышение температуры тела, недомогание, увеличение лимфатических узлов</i> ). Данный период может начинаться остро или постепенно.
<i>Период разгара</i>	две – три недели	Наблюдается стихание неспецифических симптомов заболевания. Также происходит угнетение жизнедеятельности иммунных клеток организма, что впоследствии ведет к развитию патологических состояний сердечно-сосудистой, опорно-двигательной и нервной систем.
<i>Период реконвалесценции</i>	на третьей – четвертой неделе заболевания наблюдается постепенное исчезновение всех клинических симптомов	Характеризуется исчезновением признаков заболевания и наступлением стойкого иммунитета, который вырабатывается на всю жизнь.

***Врожденный токсоплазмоз*** – острое или хроническое заболевание новорожденных, возникающее при инвазировании плода токсоплазмами во время внутриутробного развития.

Если у взрослых токсоплазмоз, как правило, протекает доброкачественно, то врожденная инвазия может привести к мертворождению или тяжелым неврологическим поражениям [16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 59].

Путь передачи возбудителя во многом определяет тяжесть течения токсоплазмоза. Так, если при алиментарном заражении инфекционный процесс развивается постепенно, параллельно с развитием иммунитета, то при вертикальном возбудитель проникает непосредственно в кровяное русло плода, инвазия с самого начала принимает генерализованный характер, и течет тем тяжелее, чем менее зрелой является иммунная система плода [17, 25, 26].

Частота инвазии и клиника токсоплазмоза у беременных женщин существенно не отличаются от клиники у небеременных женщин соответствующего возраста, проживающих на одной территории. В большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно. Если у беременной ранняя фаза токсоплазмоза имеет манифестный характер, она протекает, как правило, легко и может остаться недиагностированной. В обоих случаях верификация токсоплазмоза возможна при проведении систематического лабораторного контроля в течение беременности. Более того, она необходима, поскольку основной риск поражения плода связан с первичной инвазией женщины токсоплазмами в период беременности, а врожденный токсоплазмоз, как следствие заражения через плаценту, протекает всегда в виде генерализованного процесса. Тяжесть его определяется инфицирующей дозой возбудителя, количеством поступивших от матери к плоду протективных антител и периодом беременности, в котором произошло заражение [25].

У детей и подростков возможно развитие поздних проявлений врожденного токсоплазмоза. Так, более чем у 85% детей с бессимптомным течением инвазии развивается ретинопатия. В других случаях

наблюдаются повышенная утомляемость, лимфаденопатия, дефекты слуха, эндокринные нарушения. Судорожные припадки и слабоумие в ряде случаев обнаруживаются на 2-4, эпилептические припадки – на 7-12 годы жизни. В связи с формированием органических поражений ряда жизненно важных органов специфическая терапия на этой стадии заболевания не эффективна [26, 27, 28]. В этой связи, очевидно, требуется увеличение сроков и этапности проведения лабораторной диагностики токсоплазмоза.

Степень поражения плода зависит от времени гестации, длительности и интенсивности паразитемии, вирулентности токсоплазм, степени развития у плода защитных механизмов. При внутриутробном заражении рецидивирующее течение наблюдается чаще, чем в случаях постнатальной инвазии, что в большинстве случаев связано с иммунной недостаточностью [31, 32, 63].

Влияние внутриутробных инфекций на течение беременности и состояние плода реализуется двумя механизмами [32, 63]:

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

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

При этом следует помнить о двух моментах:

1) при заболевании матери плод может не поражаться;

2) поражение плода не происходит, если плацента не инфицирована.

В зависимости от срока беременности врожденный токсоплазмоз можно условно разделить на две группы [31]:

- ранний врожденный токсоплазмоз, при котором заражение матери, а вследствие и плода происходит в первые месяцы беременности;
- поздний врожденный токсоплазмоз, при котором беременная заражается и передает инфекцию плоду во второй половине беременности.

Ранний врожденный токсоплазмоз нередко приводит к гибели плода, в виде самопроизвольного аборта или мертворождения. Поэтому, если инвазия беременной выявлена на ранних стадиях беременности, обычно решается вопрос о целесообразности дальнейшего ее сохранения. При позднем врожденном токсоплазмозе ребенок может родиться с признаками генерализованного токсоплазмоза (например, увеличенная печень, селезенка).

Таким образом, клинические проявления инвазии у плода определяются в основном двумя факторами – сроком гестации, в который происходит заражение, а также путем передачи возбудителя (неблагоприятный исход преимущественно связан с гематогенным путем передачи инфекции). Неспецифические и специфические воспалительные процессы в плаценте могут привести к заражению плода, либо к развитию внутриутробной гипотрофии, хронической гипоксии и другой патологии. При исследовании плаценты могут наблюдаться ее изменения в виде дистрофии трофобласта с наличием в нем, в материнской части плаценты и в ворсинах, токсоплазм. В ворсинах могут обнаруживаться плазматические клетки и очаги некроза, вблизи которых располагаются псевдоцисты токсоплазм [32].

Клинические проявления перинатальных инфекций определяют ряд факторов [32, 63]:

- 1) срок беременности;
- 2) тип возбудителя и его вирулентность;
- 3) восприимчивость матери и плода к инфекции, во многом определяемая генетическими особенностями;

- 4) тип материнской инфекции (первичная или вторичная);
- 5) состояние иммунной системы матери в момент инфицирования; наиболее тяжелые последствия наблюдаются у женщин с иммунодефицитными состояниями (первичными или вторичными, и особенно комбинированными);
- 6) наличие специфического антительного иммунитета у матери, а также уровень материнских антител, перешедших плоду трансплацентарно;
- 7) длительность контакта возбудителя с плодом;
- 8) степень созревания и поражения плаценты;
- 9) сочетанность инфицирования (вирусными, бактериальными, паразитарными инфекциями; вирусы обладают наибольшей проникающей активностью, что усугубляет течение патологического процесса).

Выделяют три клинические формы врожденного токсоплазмоза, которые являются последовательными стадиями развития инфекционного процесса [32]:

- острая генерализованная (с гепатоспленомегалией и желтухой),
- подострая (с явлениями энцефалита),
- хроническая форма (с явлениями постэнцефалического дефекта).

Классический врожденный токсоплазмоз характеризуется тетрадой Сэбина, описанной в 1942 г.: хориоретинит, гидроцефалия, внутричерепная кальцификация и судороги [46]. Такие симптомы, как внутричерепная кальцификация, микроцефалия, гидроцефалия и тяжелая внутриутробная задержка роста, свидетельствуют о внутриутробной инфекции и наличии инфекции у матери [39, 43].

Симптоматика острой и хронической форм врожденного токсоплазмоза представлена в табл. 2.

Симптоматика острой и хронической форм врожденного токсоплазмоза (по [31])

Симптомы острой формы врожденного токсоплазмоза	Симптомы хронической формы врожденного токсоплазмоза
<ul style="list-style-type: none"> <li>• выраженные признаки интоксикации;</li> <li>• лихорадка;</li> <li>• увеличенная в размерах печень и селезенка;</li> <li>• желтушность кожных покровов;</li> <li>• макулопапулезная сыпь в виде папул фиолетового, телесного или темно-бардового цвета, поражающая преимущественно туловище, лицо и конечности;</li> <li>• головная боль;</li> <li>• воспалительное поражение глаз;</li> <li>• энцефалит.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• гидроцефалия – скопление жидкости в головном мозге, приводящее к деформации черепа и патологическим нарушениям органов слуха и зрения;</li> <li>• олигофрения, которая проявляется задержкой умственного развития;</li> <li>• хориоретинит (<i>воспаление сосудистой оболочки глаза</i>);</li> <li>• эпилепсия, которая проявляется частыми судорожными приступами;</li> <li>• атрофия зрительных нервов;</li> <li>• как осложнение возможна слепота и прогрессирующее поражение мозга, последнее зачастую приводит к смерти больного.</li> </ul>

При инфицировании в I и во II триместрах беременности, когда стадия генерализации процесса заканчивается внутриутробно, чаще возникают самопроизвольные выкидыши, тяжелые аномалии развития, несовместимые с жизнью плода и ребенка, а также наиболее тяжелое поражение ЦНС и глаз. Ребенок рождается в подострой стадии заболевания с выраженными симптомами поражения ЦНС - с явлениями менингита или менингоэнцефалита, с клинической картиной очагового или диффузного поражения мозговых оболочек. Наиболее часто отмечаются рвота, беспокойство или, наоборот, вялость и сонливость, нарушение тонуса мышц, тремор, парезы, параличи, судороги. Характерна нарастающая гидроцефалия вследствие воспалительного процесса в эпендиме и нарушения оттока ликвора. С другой стороны, вследствие поражения ткани мозга может развиваться микроцефалия. При исследовании ликвора отмечается ксантохромия, белково-клеточная

диссоциация, преобладают лимфоциты. Специальные исследования позволяют в осадке обнаружить токсоплазмы, их антигены или ДНК. Рентгенологически обычно выявляются кальцификаты. Часто отмечается поражение глаз: хориоретинит, атрофия зрительного нерва [59].

В тех случаях, когда стадии генерализации и энцефалита прошли внутриутробно, ребенок рождается с хронической формой токсоплазмоза при наличии грубых повреждений ЦНС (картина постэнцефалитического состояния) и глаз (от хориоретинита до микрофтальмии). Наиболее характерной патологией на глазном дне является псевдоколобома желтого пятна в результате перенесенного воспалительного процесса. Характерна триада симптомов: гидроцефалия, внутримозговые кальцификаты и хориоретинит. Возможна микроцефалия с внутренней гидроцефалией.

При заражении в III триместре у новорожденных чаще преобладают бессимптомные формы. Однако если инфицирование произошло незадолго до рождения ребенка, то внутриутробно начавшаяся стадия генерализации продолжается и после рождения и проявляется разнообразными клиническими симптомами. Острая форма врожденного токсоплазмоза выявляется чаще всего у недоношенных детей, протекает очень тяжело по типу сепсиса. Летальность зараженных новорожденных колеблется от 1 до 6%. Выжившие дети страдают задержкой умственного развития или другими проявлениями нарушений ЦНС. Характерная для врожденного токсоплазмоза триада (гидроцефалия, хориоретинит и внутрочерепные кальцификаты) встречается редко [59].

При остром токсоплазмозе состояние ребенка с первых дней болезни тяжелое. Выражены симптомы интоксикации. Довольно частыми симптомами является поражение кожи в виде экзантемы, кровоизлияний и отеков. Розовая пятнисто-папулезная сыпь чаще располагается на конечностях, характеризуется периодическим появлением и исчезновением. Постоянными симптомами являются увеличение печени и

селезенки с первых дней жизни ребенка или появляются в течение первого месяца жизни и часто сочетаются с затяжной желтухой и увеличением всех групп лимфатических узлов. Возможны диспепсические расстройства, пневмония, миокардит. Поражение ЦНС может не выявляться или отмечаются нерезко выраженные симптомы. Возможна сонливость или периодическое возбуждение, гипо- или гипертрофия мышц. В особо тяжелых случаях болезнь сопровождается энцефалитом или менингоэнцефалитом. В ликворе повышено содержание общего белка, лимфоцитарный цитоз, ксантохромия. В крови у большинства детей отмечается лимфоцитоз и эозинофилия, возможна тромбоцитопения. При прогрессировании болезни может наступить летальный исход. Лабораторно у детей отмечаются высокий лейкоцитоз, моноцитоз и эозинофилия, причем при сочетанном инфицировании с цитомегаловирусом, вирусом герпеса или бактериальной флорой изменения со стороны крови более выражены. При тяжелой форме острого токсоплазмоза может быстро нарастать лейкоцитоз [63].

При переходе в хроническую форму длительно сохраняется субфебрильная температура, увеличенные размеры печени и селезенки, лимфаденопатия, желтуха и др. Постепенно прогрессируют признаки поражения ЦНС: задержка умственного и физического развития, нарушение развития речи и двигательных функций, повышение мышечного тонуса, появление патологических рефлексов. Формируются гидроцефалия или микроцефалия с олигофренией, а также тяжелые необратимые изменения со стороны глаз в виде микрофтальмии, хориоретинита, атрофии зрительного нерва. Реже встречаются тугоухость и глухота. При легких и стертых формах последствия токсоплазмозного вялотекущего энцефалита могут проявляться в более старшем возрасте - 5 лет и старше в виде повышенной утомляемости, головной боли, иногда возможны судороги, явления хориоретинита. На рентгенограммах черепа у

больных врожденным токсоплазмозом обнаруживаются внутричерепные кальцификаты (результат обызвествления некротических участков мозговой ткани), признаки гидроцефалии в виде изменения формы и размеров черепа, преждевременного обызвествления швов и др. При всех стадиях развития болезни возможны эндокринные нарушения. С другой стороны, наличие гормональных нарушений является фактором риска развития неадекватного иммунного ответа на внедрение паразита [63].

### *Токсоплазмоз во время беременности*

Клинические проявления токсоплазмоза у беременных женщин не имеют каких-либо существенных отличий. Острый токсоплазмоз сопровождается повышением температуры до фебрильных (чаще субфебрильных) цифр, выявляется лимфаденит (чаще заднешейный и затылочный), возможны нарушения со стороны ЦНС, внутренних органов, глаз и мышц. При инфицировании женщин незадолго до беременности либо в ранние сроки беременности возможно поражение токсоплазмой плодного яйца, как правило, приводящее к выкидышу. Акушеру-гинекологу необходимо помнить и о возможном инapparантном (бессимптомном) течении острого токсоплазмоза у женщин во время беременности, когда развитие заболевания регистрируется либо по достоверно нарастающей динамике уровня специфических антител, либо по выявлению в ИФА иммуноглобулинов класса IgM, что диктует необходимость серологического контроля (скрининга) за неинфицированными беременными женщинами на протяжении всей беременности [29].

Хронический токсоплазмоз у беременных характеризуется общеинфекционным синдромом (субфебрильная температура, генерализованная лимфаденопатия, познабливание, снижение трудоспособности и т. д.) с возможными преимущественными органными поражениями со стороны внутренних органов, глаз, ЦНС и гениталий [29].

При остром токсоплазмозе беременных передача возбудителя плоду осуществляется в 40-50% случаев. При этом при заражении плода в первом триместре тяжелая манифестная форма врожденного токсоплазмоза встречается в 40%, а при заражении во втором или третьем триместре - в 17,7% и в 2,7% случаев, соответственно. Латентная форма заболевания, наоборот, чаще отмечается при заражении плода в третьем триместре - в 68,5% случаев; при заражении в первом триместре - только в 10%. При этом частота поражений плода одинакова как при манифестном, так и бессимптомном течении инвазии у беременной [32].

Существует единое мнение о неблагоприятном влиянии острой формы токсоплазмоза на беременность. До настоящего времени остается дискуссионным вопрос о возможности поражения плода при хроническом токсоплазмозе. Вместе с тем, учитывая возрастающую частоту иммунодефицитных состояний в популяции, нельзя исключить, что при беременности, развивающейся у женщин на фоне имеющегося вторичного иммунодефицита, гормональных нарушений и фетоплацентарной недостаточности, а также в случае течения активной герпетической или цитомегаловирусной инфекции, возможно обострение хронического токсоплазмоза с формированием патологии плода [32].

Врожденный токсоплазмоз до настоящего времени представляет собой скрытую проблему, поскольку опасен своими поздними проявлениями – симптомы хориоретинита или неврологические признаки регистрируются в 80-90% случаев. Из числа врожденных форм клинически выраженный токсоплазмоз отмечен у 13% и субклинический - у 26%.

Инфицирование плода происходит преимущественно при первичном инфицировании беременной, хотя известны случаи врожденного заражения при хроническом токсоплазмозе беременной, когда последний активизируется по причине ослабления иммунитета [47, 48, 50]. При этом плод заражается на первый-четвертый месяц после колонизации плаценты

тахизоитами, а плацента остается инфицированной в течение всего срока беременности и, следовательно, может выступать резервуаром, из которого жизнеспособные токсоплазмы поступают к плоду на протяжении всей беременности [36, 46]. Известно, что риск вертикальной передачи инфекции увеличивается со сроком гестации (если в первом триместре он составляет 6%, то в третьем – уже 60-81 %) и имеется обратная зависимость от срока гестации тяжести заболевания [49, 55, 56]. Общий риск врожденной инфекции в результате острого токсоплазмоза беременной при отсутствии лечения колеблется от 20 до 50% [43, 46, 56]. Отмечено, что клинические проявления врожденного токсоплазмоза обнаруживаются менее чем у 10% новорожденных [56, 57]. При этом отмечен высокий риск развития отсроченных патологических последствий, в том числе хориоретинальных заболеваний (до 85% инфицированных детей), неврологических нарушений, а также задержки психомоторного и психического развития у новорожденных, не получавших лечение, и, кроме того, острая инфекция матери может быть причиной смерти плода [39, 40, 43, 44, 49, 57]. Показано также, что раннее лечение оказывает благоприятное действие на новорожденных (даже если указанные осложнения уже возникли, но клинически не очевидны) и влияет на долгосрочные исходы [40, 44, 56].

#### **2.4. Диагностика**

Показаниями к обследованию на токсоплазмоз следует считать [59, 61]:

- планирование беременности;
- беременные женщины, в т. ч. при наличии отягощенного акушерского анамнеза или патологии при текущей беременности;
- новорожденные при подозрении на внутриутробную инфекцию (врожденный токсоплазмоз);

- наличие инфекционного синдрома (длительный субфебрилитет; лимфадениты, особенно шейный и затылочный; гепатоспленомегалия; гепатит и миокардит неясного генеза; подострый или хронический энцефалит; хориоретинит, увеит, прогрессирующая близорукость; острое лихорадочное заболевание с сыпью неясного генеза);
- вторичные иммунодефициты;
- больные на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с признаками поражения ЦНС, сетчатки, легких, септического состояния.

Диагностика токсоплазмоза включает в себя [31]:

- сбор анамнеза;
- обследование больного;
- инструментальную диагностику;
- лабораторные исследования.

Сбор анамнеза включает в себя:

- анамнез заболевания (хронологическое описание появления симптомов заболевания);
- анамнез жизни (описание условий проживания, пищевых привычек, профессии);
- эпидемиологический анамнез (выясняется, имелся ли контакт с животными, характер контакта);
- аллергологический анамнез (имеется ли аллергия и на что именно).

При обследовании больного в острый период, врач выявляет:

- повышенную температуру тела (как правило, субфебрильная);
- увеличение печени и селезенки (печень болезненна при пальпации);

- увеличение лимфатических узлов (по плотности мягкие, болезненные при пальпации, величина варьирует в пределах одного – полутора сантиметров, не соединены с близлежащими тканями).
- в общем анализе крови может наблюдаться лейкоцитоз, лимфоцитоз, моноцитоз и эозинофилия.

Схема обследования больного с токсоплазмозом в хронический период приведена в табл. 3.

Таблица 3

Схема обследования больного с токсоплазмозом в хронический период (по [31])

Система	Обследование больного	Жалобы больного
<b>Сердечно-сосудистая система</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• При выслушивании сердца наблюдается аритмия.</li> <li>• При измерении артериального давления может наблюдаться его понижение относительно нормы (<i>гипотония</i>).</li> <li>• При измерении пульса отмечается тахикардия (<i>частота сердечных сокращений более девяноста ударов в минуту</i>).</li> </ul>	Больной может предъявлять жалобы относительно боли в области сердца, а также слабости.
<b>Желудочно-кишечный тракт</b>	При пальпации живота наблюдаются боли в зоне эпигастрии тупого характера, вздутие живота, а также увеличение размеров печени ( <i>болезненна при пальпации</i> ).	Больной может жаловаться на снижение аппетита, сухость во рту, тошноту, запоры, а также снижение веса.
<b>Опорно-двигательная система</b>	При пальпации мышц врач может обнаружить уплотнения, а также мышечный гипертонус, который сопровождается болезненными ощущениями. Также при обследовании наблюдается ограничение подвижности суставов.	Болезненные ощущения в мышцах ( <i>как правило, в верхних и нижних конечностях, пояснице</i> ) и суставах крупных или средних размеров ( <i>например, коленные, локтевые, голеностопные</i> ). Также больной может предъявлять жалобы относительно мышечной слабости.

При исследовании нервной системы выявляются слабость, апатия, снижение работоспособности.

Обследование больного с токсоплазмозом в латентный период базируется на проведении лабораторной диагностики и последующем анализе результатов исследования.

**Инструментальная диагностика.** В связи с тем, что при токсоплазмозе поражаются различные органы и системы, больному может быть назначено проведение следующих инструментальных методов исследования [31]:

- ультразвуковое исследование органов брюшной полости (печени, поджелудочной железы, селезенки);
- электрокардиограмма (для исследования сердца);
- рентген (легких, мягких тканей);
- периметрия, рефрактометрия и другие методы для исследования глаз.

Многообразие клинических проявлений манифестных форм токсоплазмоза требует его дифференциальной диагностики с рядом бактериальных, вирусных и паразитарных инфекций (инфекционным мононуклеозом, доброкачественным лимфоретикулезом, туберкулезом, бруцеллезом, листериозом, микоплазмозом, хламидиозом, цитомегалией, герпесом и т.п.) [29].

В частности, требуется дифференциальная диагностика [31]:

- при патологии беременности, гибели плода, мертворождении – с герпесвирусными инфекциями, парвовирусной инфекцией В19, краснухой;
- у новорожденных и детей первого года жизни – с герпесвирусными инфекциями;
- при наличии инфекционного синдрома (лихорадки, лимфаденопатии, гепато- и(или) спленомегалии), гепатита неясной

этиологии, хориоретинита, заднего увеита, поражения мозга (энцефалит) – с герпесвирусными инфекциями, ВИЧ-инфекцией с другими вторичными поражениями (ЦМВИ, грибковые поражения, прогрессирующая лейкоэнцефалопатия, опухоли ЦНС и пр.).

Поскольку клиника и инструментальные методы исследования при этом не могут обеспечить постановку диагноза, основой диагностики токсоплазмоза являются лабораторные исследования.

Этиологическая лабораторная диагностика включает визуальное выявление возбудителя с использованием микроскопии, выделение возбудителя в культуре клеток, обнаружение антигенов или ДНК возбудителя, определение специфических антител к антигенам токсоплазмы [59].

Материалом для лабораторных исследований может быть:

- венозная и пуповинная кровь, СМЖ, БАЛ, амниотическая, плевральная, субретинальная жидкость, стекловидное тело, пунктаты лимфатических узлов и костного мозга, ворсинки хориона, плацента, биоптаты, – визуальное выявление возбудителя с использованием микроскопии, выделение возбудителей в культуре клеток, биопроба на лабораторных животных, выявление ДНК токсоплазмы;
- венозная и пуповинная кровь, СМЖ, БАЛ, амниотическая, плевральная, жидкость, пунктаты лимфатических узлов, стекловидного тела, костного мозга – выявление АГ токсоплазмы;
- венозная и пуповинная кровь – выявление АТ к АГ токсоплазмы.

По мнению ряда исследователей [59], выявление антигенов *Toxoplasma gondii* в исследуемом материале, в частности методом РИФ, имеет важное диагностическое значение, также как и обнаружение ДНК токсоплазм в крови, СМЖ или биоптатах методом ПЦР, обладающим наиболее высокой чувствительностью и специфичностью.

Однако, при всем разнообразии методов, используемых в лабораторной диагностике токсоплазмоза, основным, по нашему мнению, следует считать серологический метод, т.е. оценку состояния пациента по результатам исследования сыворотки его крови на наличие и/или содержание антител к антигенам *Toxoplasma gondii*.

Разумеется, микроскопия мазков, мазков–отпечатков, гистологических срезов, биопроба на лабораторных животных, выделение возбудителя в культуре клеток, ПЦР-диагностика позволяют оценивать наличие возбудителя в тканях или биологических жидкостях пациента. Однако, авторы, указывающие на их значение в диагностике токсоплазмоза, все же признают, что эти методы, кроме ПЦР-диагностики, для рутинной диагностики токсоплазмоза применяются редко ввиду трудоемкости и длительности исполнения [59]. И, кроме того, особенности течения токсоплазмоза делают малоинформативным сам факт наличия токсоплазмы в организме взрослого пациента, поскольку этот факт сам по себе ничего не говорит ни о состоянии пациента, ни о стадии инвазии. В этом плане более информативным следует считать серологический метод исследования, поскольку наличие конкретного класса антител к антигенам *Toxoplasma gondii*, их авидность и, в особенности, динамика их авидности и содержания позволяют оценивать не только наличие у пациента токсоплазмоза, но и его характер [29].

В диагностике токсоплазмоза используются следующие серологические реакции [31]:

- реакция связывания комплемента (РСК);
- реакция Себина-Фельдмана;
- реакция иммунофлюоресценции (РИФ);
- иммуноферментный анализ (ИФА).

Их основные характеристики приведены в табл. 4.

Серологические реакции, используемые в диагностике  
токсоплазмоза (по [31])

Наименование реакции	Описание реакции
<b><i>РСК</i></b>	При связывании антигена и антитела впоследствии происходит прикрепление специального белка, комплемента, что приводит к образованию иммунного комплекса. В случае если антитело и антиген не связались друг с другом, то комплемент, следовательно, не способен прикрепиться к ним, вследствие чего наблюдается отсутствие комплекса. Реакция связывания комплемента осуществляется путем выявления наличия образованного комплекса или его отсутствия. При токсоплазмозе данная реакция будет положительной начиная со второй недели заболевания.
<b><i>Реакция Себина-Фельдмана</i></b>	Суть данного метода состоит в том, что в норме содержимое живой клетки с помощью использования метиленовой синьки окрашивается в синий цвет. Однако при наличии в сыворотке антител, окрашивания не происходит. Проведение данной реакции возможно лишь при наличии живых « <i>Toxoplasma gondii</i> ».
<b><i>РИФ</i></b>	Взятый материал для исследования наносится на предметное стекло в виде мазка, который впоследствии обрабатывается специальным красителем – флуорохромом. Сыворотка красителя, вступая в связь с белками бактерий при микроскопическом исследовании, вызывает их периферическое свечение в виде зеленого цвета ( <i>прямая реакция</i> ). Также данный метод исследования может осуществляться с помощью не прямой реакции, которая заключается в том, что используемая антиглобулиновая сыворотка окрашивается флуорохромом и наносится на мазок. Данная сыворотка позволяет выявить наличие комплекса антитело-антиген. Положительные реакции иммунофлюоресценции наблюдаются, начиная с первой недели после заражения токсоплазмозом.
<b><i>ИФА</i></b>	Благодаря данному анализу, возможно, выявить наличие в крови антител класса М, G, А или антигенов определенных инфекций. ИФА помогает установить не только существование антител в исследуемом материале, но и определить их количество.

С помощью всех этих реакций в исследуемых образцах может быть выявлено наличие антител к *Toxoplasma gondii* как без дифференциации на

их классы, так и с соответствующей дифференциацией, поскольку определение класса выявляемых антител дает значительно больше информации о характере процесса [59].

Давая клиническую оценку результатам серологического обследования больного, необходимо учитывать, что РИФ становится положительной с первой недели заболевания и достигает своих максимальных значений (1:1280–1:5000) обычно ко второму-четвертому месяцу болезни, в низких титрах может сохраняться от года до 15 лет. РСК становится положительной со второй недели заболевания, достигает максимальных значений (1:160–1:320) к второму-четвертому месяцу болезни, но уже через 2–3 года может исчезать или снижаться до значений 1:5–1:10. Интерпретация результатов ИФА более объективна, поскольку ориентирована на Международный стандарт ВОЗ. К этому методу также применим основной принцип серологической диагностики – динамика нарастания показателей. Существенное значение в диагностике токсоплазмоза, особенно в дифференциации острого и хронического процессов, имеет определение классов иммуноглобулинов, в частности антител класса М (IgM), а также выявление антител конкретных классов к отдельным антигенам возбудителя с помощью иммунного блоттинга (ИБ), представляющего, по сути, дальнейшее развитие ИФА [60, 61].

Надежно диагностировать токсоплазменную инфекцию можно лишь при сравнении результатов серологических реакций в динамике. Антитела всех классов существенно повышаются к концу второй — началу третьей недели от момента инфицирования и достигают диагностического уровня [29].

IgM к антигенам *Toxoplasma gondii* относятся к биомаркерам острой фазы заболевания, они появляются первыми в ответ на внедрение возбудителя (в первые две недели после заражения), количество их достигает максимума через 4–8 недель. В течение нескольких месяцев эти

антитела исчезают, но в отдельных случаях могут сохраняться до 18 месяцев с момента инфицирования. Через плаценту не передаются.

Антитела класса А (IgA) появляются через 2–3 недели после заражения, достигают максимальной концентрации через месяц, в 90% случаев исчезают через 6 месяцев, но иногда могут выявляться до года. При реактивации их концентрация увеличивается, что позволяет рассматривать IgA в качестве критерия активности инфекционного процесса. Через плаценту не передаются (являются собственными антителами новорожденного).

Антитела класса G (IgG) появляются с 6–8 недели после инфицирования, достигают максимума через 1–2 мес и сохраняются (у отдельных лиц на высоком уровне) в течение нескольких лет, обеспечивая длительный иммунитет. Передаются через плаценту, обеспечивают «материнский» иммунитет.

Однако одно только выявление антител и определение их класса еще недостаточно для постановки окончательного диагноза, поскольку для этого необходимо оценивать динамику антителообразования. По этой причине наибольший вес среди серологических методов исследования приобретает сегодня ИФА, позволяющий дать не только качественные оценки наличия соответствующих антител по типу "да-нет", но и количественные оценки, т.е. оценки содержания (титров или концентрации) этих антител в исследуемых образцах, а также их авидности.

Выявление антител к *Toxoplasma gondii* методом ИФА широко используется для эпидемиологических исследований и при перинатальном скрининге. Стандартный подход при этом – выявление в сыворотке/плазме крови специфических IgM и IgG. Обнаружение IgM позволяет дифференцировать активную инфекцию от латентно протекающей. Широкое используемое в рутинных исследованиях однократное выявление

IgG имеет низкое диагностическое значение для определения формы инфекции. Для уточнения срока заражения, дифференциации острого и хронического токсоплазмоза используется определение авидности IgG. Низкоавидные IgG обнаруживаются в ранней стадии инфекции, высокоавидные IgG при отсутствии IgM характерны для предшествующей инфекции. При наличии клинических показаний для обследования или для подтверждения/исключения врожденного токсоплазмоза целесообразно включать в алгоритм исследования выявление IgA к. Их наличие свидетельствует в пользу активного процесса, позволяет установить подострое течение и рецидив заболевания. Тест может эффективно использоваться для ранней диагностики как врожденного, так и приобретенного токсоплазмоза.

Наличие высокого индекса авидности не исключает реактивацию токсоплазмоза (особенно на фоне иммунодефицита), поскольку установлена возможность персистенции пп. В этом случае целесообразно определение специфических IgA. Использование комбинированных исследований – определение авидности IgG и выявление IgA – позволяет при обнаружении IgG в кратчайшее время (в течение 2–3 дней) завершить обследование и подтвердить (исключить) первичную инфекцию, подострое течение или обострение хронической инфекции.

Параллельное определение антител к *Toxoplasma gondii* в крови и СМЖ дает дополнительную информацию о специфическом прогрессирующем поражении мозга (в т. ч. и при врожденной патологии). Наличие антител в СМЖ предполагает специфическое прогрессирующее поражение мозга. Тест имеет важное диагностическое и прогностическое значение при поражении ЦНС, особенно при менингоэнцефалите и энцефалите, при подозрении на врожденный токсоплазмоз у новорожденных. У больных с иммунодефицитом повышение уровня IgG в СМЖ и выявление специфических IgM наблюдается редко.

У разных категорий обследуемых могут применяться различные лабораторные исследования, а интерпретация их результатов может иметь свои особенности.

Так, скрининг среди женщин при планировании беременности и у беременных должен быть направлен на выявление специфических IgM, IgA, IgG. При этом диагноз недавнего заражения токсоплазмозом, как правило, ставится при появлении специфических антител у пациенток с ранее отрицательными результатами таких исследований (сероконверсия) [51].

Выявление при скрининге специфических IgM, как правило, указывает на первичное инфицирование токсоплазмами, однако у беременных и у лиц с аутоиммунной патологией (наличие ревматоидного фактора) возможен ложноположительный результат исследования [46, 50, 59].

При выявлении IgM для подтверждения диагноза и определения фазы инфекционного процесса целесообразны дополнительные исследования, включающие выявление ДНК токсоплазм в плазме крови, определение наличия IgA (указывает на текущую инфекцию), оценка динамики спектра антител (появление IgG подтверждает диагноз острого токсоплазмоза) и определение индекса авидности IgG (наличие низкоавидных антител свидетельствует в пользу заражения в течение последних 3–6 месяцев). Выявление при скрининге IgA свидетельствует о первичном инфицировании токсоплазмами или о реактивации инфекции. Появление отрицательного результата оценки наличия IgA при исследовании в динамике указывает на завершение активного процесса и эффективную терапию. Следует учитывать, что возможно длительное выявление IgA у лиц с выраженным иммунодефицитом, как правило, при микст-инфекции (например, при активно протекающей ЦМВИ) [51].

Если тест на IgG и IgM отрицательный, это означает отсутствие инфекции или наличие острого токсоплазмоза в результате совсем недавнего инфицирования [51]. Если тестирование выявляет IgG при отсутствии IgM, то это указывает на давнюю инфекцию (инфицирование произошло более 1 года назад). Если выявляются как IgG, так и IgM, это указывает либо на недавнюю инфекцию, либо является ложноположительным результатом [50].

Положительный результат однократного определения специфических IgG при скрининге свидетельствует об инфицировании токсоплазмами, но не позволяет определить фазу инфекционного процесса. Обычно рекомендуется повторно обследовать пациента в динамике через 3–4 недели, т.к. при активно протекающей инфекции наблюдается нарастание титра. Но при таком подходе затягивается срок установления диагноза. Более целесообразно оценить avidность IgG и/или наличие IgA. Низкоавидные специфические IgG могут выявляться до 3–6 мес. Их наличие свидетельствует об острой инфекции, а наличие высокоавидных IgG – о том, что процесс длится уже более 6 мес [43, 46, 52].

При скрининге нецелесообразно определение ДНК токсоплазм в крови, т. к. отрицательные результаты исследования не исключают наличия инфекции ввиду кратковременности паразитемии [51].

Необходимость массового скрининга на токсоплазмоз различными авторами оценивается не одинаково. Так, в соответствии с рекомендациями общества акушеров-гинекологов Канады [33] рутинное обследование женщин с низким риском токсоплазмоза, если принять во внимание его стоимость, факторы риска, возможность проведения соответствующих тестов, относительно низкую заболеваемость острой инфекцией, низкую чувствительность скрининга (ложноположительные результаты серодиагностики) и эффективность лечения во время беременности, нецелесообразно. В большинстве стран (в том числе США и

Великобритании) с низкой заболеваемостью токсоплазмозом массовый скрининг также не рекомендован. Тем не менее, он осуществляется во многих европейских странах, хотя его польза и связанные с ним затраты не оценены должным образом. В Дании и некоторых штатах США из-за отсутствия должных данных в отношении эффективности лечения токсоплазмоза во время беременности рекомендован не пренатальный скрининг, а скрининг, основанный на регистрации новорожденных, инфицированных при рождении. Эта стратегия позволяет выявить детей с бессимптомной инфекцией, но она ничего не дает для профилактики врожденного токсоплазмоза. В Канаде программы скрининга по выявлению антител к *Toxoplasma gondii* во время беременности действуют только в некоторых регионах по причине высокой частоты выявления сероположительных женщин в этих регионах [42, 48, 56, 58]. Скрининг следует выполнять женщинам с высоким риском заболевания (например, ВИЧ-положительным или с ослабленным иммунитетом) или в случае обнаружения методом УЗИ признаков токсоплазмоза плода (таких как гидроцефалия, внутричерепные кальцификаты, микроцефалия, задержка роста, асцит или гепатоспленомегалия) [48].

Для установления причины перинатальных потерь на разных сроках гестации с учетом влияния микст-инфекции на исход беременности, целесообразно параллельное исследование ткани погибших плодов и плаценты для выявления этиологических факторов из числа потенциальных возбудителей (токсоплазма, листерия, ВПГ 1 и 2 типа, ЦМВ, ВЭБ) методом ПЦР.

Обосновано диагностическое обследование новорожденных детей и детей раннего возраста с признаками внутриутробной инфекции или родившихся от матерей с острым или хроническим (при наличии реактивации во время беременности) токсоплазмозом.

Приоритетным является выявление ДНК токсоплазм в плазме крови или СМЖ (при наличии строгих показаний для спинальной пункции) методом ПЦР. Положительный результат указывает на заражение ребенка. В случае поражения мозга детекция ДНК токсоплазм в СМЖ однозначно подтверждает паразитоз. Дополнительные исследования для выявления антител на данном этапе диагностики не обязательны.

Отрицательный результат выявления ДНК токсоплазмы методом ПЦР не исключает ранее произошедшего инфицирования или наличия очага в мозге вдали от ликворонесущих путей. Для диагностики токсоплазмоза требуется дополнительное исследование сыворотки (плазмы) крови для выявления IgM и IgA, при поражении мозга – параллельное исследование СМЖ и сыворотки (плазмы) крови для выявления IgA и IgG.

При отсутствии возможности проведения ПЦР-исследования у ребенка необходимо определение наличия IgM и IgA. Отсутствие IgM при наличии IgG не дает основание исключить внутриутробное заражение и требует определения ДНК токсоплазм либо IgA. Обнаружение IgA имеет высокое диагностическое значение и свидетельствует о заражении ребенка. Обнаружение у новорожденного IgG может быть обусловлено передачей их через плаценту от матери, что затрудняет диагностику врожденного токсоплазмоза. К 4 мес после рождения концентрация IgG резко снижается ввиду распада материнских антител. В случае заражения вскоре после рождения концентрация IgG, вырабатываемых организмом ребенка, нарастает, однако в первом полугодии жизни «маскируется» уровнем материнских АТ. Повышение уровня IgG во втором полугодии жизни можно рассматривать как показатель инфицирования ребенка, но в ряде случаев (у недоношенных и иммунодефицитных детей) даже при появлении симптомов (чаще всего со стороны ЦНС) резкого подъема антител не наблюдается.

Рецидивы перинатальной инфекции (хориоретинит, поражение ЦНС с формированием гидроцефалии) могут иметь место в любом возрасте и сопровождаются усиленной продукцией IgA (редко – IgM) к токсоплазмам.

При поражении мозга (менингоэнцефалит, энцефалит, прогрессирующая гидроцефалия, кальцификаты, кисты мозга) IgG целесообразно определять одновременно в СМЖ и сыворотке крови. При локальном поражении мозга уровень антител в СМЖ значительно выше, и, рассчитав соотношение уровня антител, можно подтвердить (или исключить) поражение мозга токсоплазмами.

При формировании развернутого диагноза токсоплазмоза можно воспользоваться следующими рекомендациями [29]:

Диагноз токсоплазмоза при наличии соответствующей клиники может быть поставлен при положительной серологической конверсии, когда второй анализ сыворотки становится положительным. При обращении больных с уже установленными положительными реакциями на токсоплазмоз вопрос о диагнозе, активности инфекционного процесса может быть решен в динамике серологических исследований. При свежем заражении и заболевании серологические реакции часто оказываются положительными в высоких титрах антител, выявляются специфические IgM. При реактивации латентного токсоплазмоза возможно возрастание концентрации IgM, но в этом случае степень выраженности IgM-ответа будет гораздо меньше, чем при первичной инфекции. Положительная РНИФ в низком титре может свидетельствовать о хроническом токсоплазмозе или о бессимптомном носительстве возбудителя. Необходимо отметить, что при глазной патологии наличие свежего очага воспаления даже при низких титрах антител свидетельствует о токсоплазмозе. При лимфаденопатиях, даже при высоких титрах антител, диагноз токсоплазмоза выставляется только после гистологического исследования лимфоузлов и консультации онколога. По результатам

единичного исследования невозможно установить продолжительность инфекционного процесса и точное соответствие той или иной его стадии, тогда как для оценки риска внутриутробного заражения плода этот вопрос является основополагающим. Женщины, перенесшие инфекцию до зачатия, и женщины с хроническим токсоплазмозом практически застрахованы от риска внутриутробного инфицирования плода, тогда как беременные, инфицированные в первом и начале второго триместра беременности, составляют основную группу риска. Однако необходимо помнить, что выявление и подтверждение наличия IgM-антител не является однозначным показателем к прерыванию беременности. Необходимо использовать дополнительные методы, позволяющие снизить риск неточного диагноза.

При формировании развернутого диагноза токсоплазмоза следует указывать:

- форму токсоплазмоза (приобретенный, врожденный);
- характер течения процесса (острый, подострый, хронический, инаппарантный);
- органную или системную патологию;
- тяжесть течения.

Например, острый приобретенный токсоплазмоз, лимфаденопатия, легкое течение; хронический приобретенный токсоплазмоз с преимущественным поражением глаз, хориоретинит вне обострения; беременность 24–26 недель, инаппарантный токсоплазмоз.

Основываться при формировании диагноза токсоплазмоза только на системной или органной патологии (лимфаденопатическая, церебральная, миокардитическая, глазная форма и т.д.) неправомерно, ибо токсоплазмоз необходимо рассматривать как общий процесс с вовлечением в него многих органов и систем.

При исключении токсоплазмоза и выставлении пациенту с положительными реакциями на токсоплазмоз другого диагноза, в истории болезни следует отметить и имеющееся носительство токсоплазм.

**Диагностика токсоплазмоза у беременных** также включает оценку наличия в их крови специфических IgM, IgA, IgG и при возможности – ДНК токсоплазм. Обследование проводят при наличии инфекционного синдрома (лимфаденопатия, длительный субфебрилитет неясного генеза, гепато- и спленомегалия) или выявлении признаков внутриутробной инфекции при УЗИ. При этом наличие ДНК токсоплазмы и/или специфических IgM и/или IgA свидетельствует о текущей инфекции, но для оценки стадии инфекции необходимо определение авидности IgG [59].

При необходимости пациентке следует предложить проведение амниоцентеза (после согласования целесообразности данной процедуры с акушерами и неонатологами) для выявления *Toxoplasma gondii* в амниотической жидкости методом ПЦР. Чувствительность данного метода составляет 81-90%, специфичность - 96-100%. Данная процедура необходима в случае выявления у беременной первичной инфекции и невозможности путем серологического тестирования подтвердить или исключить острое инфицирование, а также если в ходе УЗИ обнаружены признаки, указывающие на наличие токсоплазмоза [51].

Амниоцентез для выявления *Toxoplasma gondii* не следует выполнять в сроке менее 18 недель из-за высокой частоты ложноположительных результатов. Данную процедуру назначают не менее чем через 4 недели со времени предполагаемого инфицирования беременной [53].

Забор крови плода (кордоцентез), который ранее был золотым стандартом диагностики внутриутробной инфекции, сегодня более не рассматривается как единственный метод выявления инфекции по причине высокой чувствительности и специфичности ПЦР амниотической жидкости, а также из-за определенного риска для плода [52-55].

Диагностика токсоплазмоза у беременных включает в себя весь комплекс необходимых клинических, параклинических и специальных (иммунобиологических) исследований, которые применяются для диагностики токсоплазмоза вообще. Обязательным условием обследования беременной на токсоплазмоз должна быть консультация врача-инфекциониста для подтверждения либо исключения текущего инфекционного манифестного или бессимптомного (инаппарантного) токсоплазменного процесса. При подтверждении диагноза и необходимости проведения лечения последнее проводится врачом акушером-гинекологом либо амбулаторно (в женской консультации), либо в акушерско-гинекологическом стационаре (родильном доме). Учитывая эпидемиологическую безопасность больных токсоплазмозом для окружающих, беременная женщина с неотягощенным акушерским анамнезом, но с диагнозом «токсоплазмоз» может госпитализироваться для обследования, проведения лечения и на роды в любое (физиологическое) отделение родильного дома. Беременные с отягощенным акушерским анамнезом и с диагнозом «токсоплазмоз» госпитализируются в отделения патологии беременности [29].

### **2.5. Эпидемиологический надзор и контроль**

Основополагающим нормативным документом по организации эпидемиологического надзора и контроля за токсоплазмозом являются санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 3.2.3215-14 «Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации», предусматривающие обязательную регистрацию выявленных случаев заболеваний среди населения.

*Эпидемиологический надзор* предполагает непрерывное наблюдение за эпидемическим процессом с целью оценки ситуации, разработку и корректировку санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий, обеспечивающих предупреждение возникновения,

распространения паразитарных болезней, в т.ч. токсоплазмоза среди населения, а также формирования эпидемических очагов с групповой заболеваемостью.

В настоящее время эпидемиологический надзор за паразитарными болезнями включает:

- постоянную оценку масштабов, характера распространенности и социально-экономической значимости паразитарных болезней;
- выявление тенденций эпидемического процесса;
- выявление регионов, областей, населенных пунктов с высоким уровнем заболеваемости и риском заражения;
- выявление причин и условий, определяющих уровень и структуру заболеваемости паразитарными болезнями на территории; контроль и обоснованную оценку масштабов их распространенности;
- оценку качества и эффективности осуществляемых профилактических и противоэпидемических мероприятий;
- разработку прогнозов развития эпидемиологической ситуации.

По данным отраслевой статистики, среднемноголетний уровень заболеваемости токсоплазмозом в России в 2000-2014 гг. составил 0,57 случаев на 100 тыс. населения. При этом в динамике в последние годы прослеживается четкая тенденция к снижению заболеваемости (рис. 7).

Такая картина, скорее всего, не отражает реальную эпидемиологическую ситуацию и связана с некачественной диагностикой токсоплазмоза среди населения.

Территориальное распределение заболеваемости также во многом зависит от диагностики, обусловлено очаговостью инфекции и характеризуется неравномерностью. Большинство регистрируемых случаев приходится на УФО и ЦФО (рис. 8).

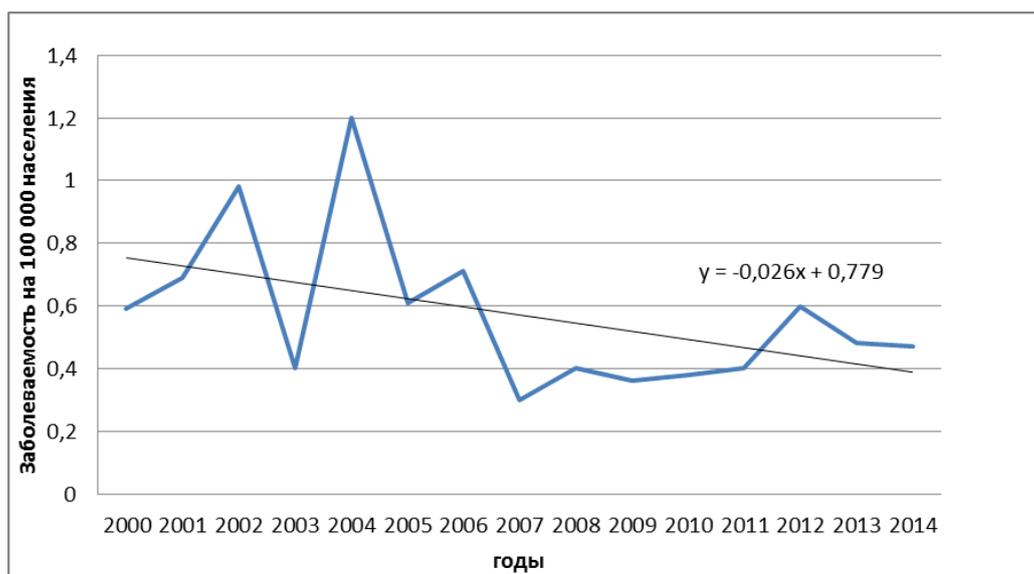


Рис. 7. Динамика заболеваемости токсоплазмозом в Российской Федерации в 2000-2014 гг.

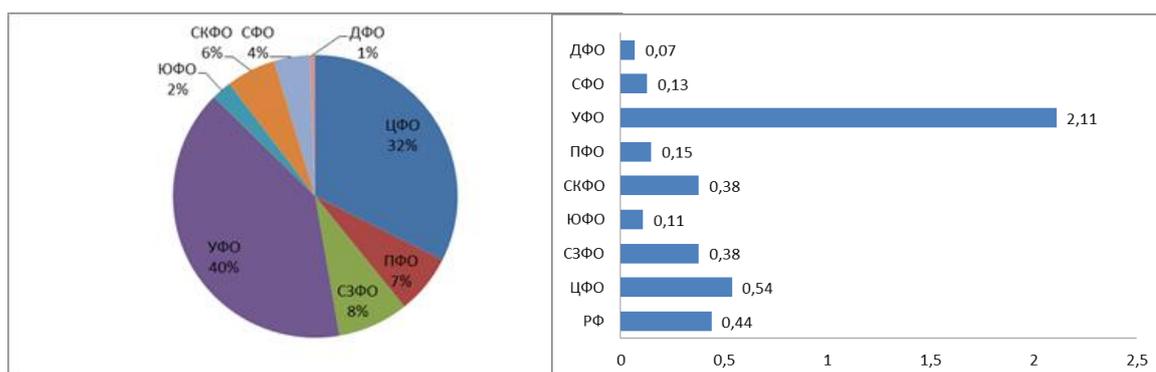


Рис. 8. Территориальное распределение заболеваемости токсоплазмозом в Российской Федерации в 2009-2014 гг. по данным официальной статистики

Максимальная заболеваемость отмечается в Тюменской области – на территории эндемичной по токсоплазмозу, где среднесноголетний показатель превышает российский в 15 раз и составляет 8,8 на 100 тыс. населения (рис. 9).

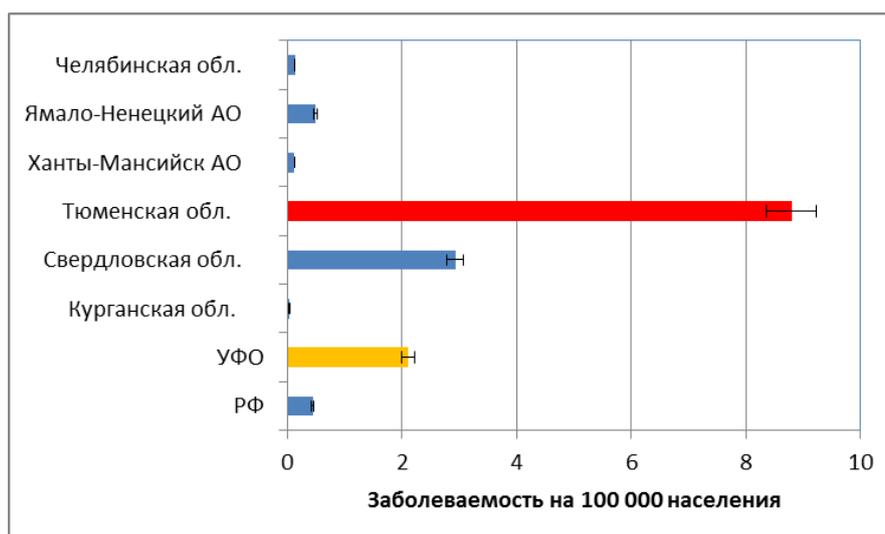


Рис. 9. Заболеваемость токсоплазмозом в УФО Российской Федерации (средненоголетние данные, 2009-2014 гг., на 100 000 населения).

Заболеваемость токсоплазмозом на территории ЦФО определяют г. Москва и Липецкая область, где средненоголетние уровни достоверно не различаются и составляют 1,32 и 1,26 случаев на 100 000 населения соответственно (рис. 10).

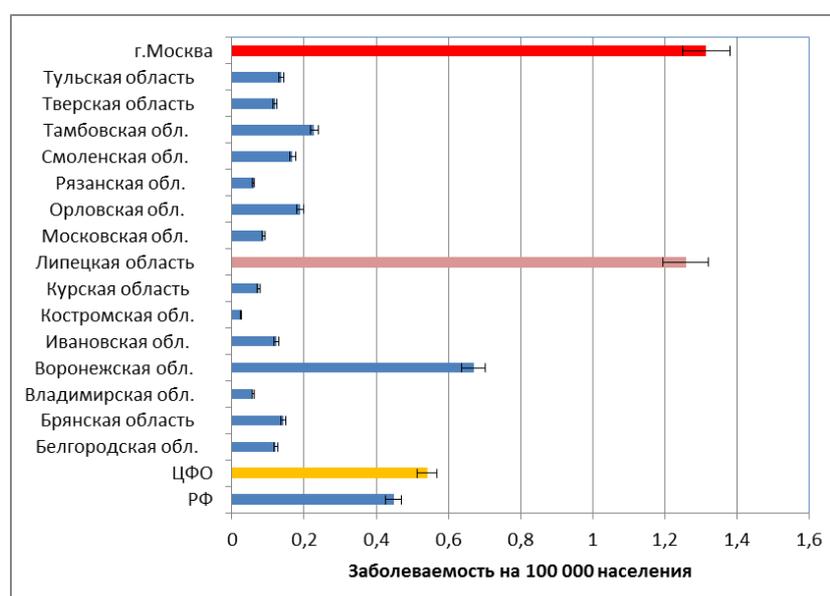


Рис. 10. Заболеваемость токсоплазмозом в ЦФО Российской Федерации (средненоголетние данные, 2009-2014 гг., на 100 000 населения).

Динамика заболеваемости токсоплазмозом на указанных территориях имеет положительную тенденцию, что свидетельствует о сохраняющихся рисках инфицирования населения (рис. 11).

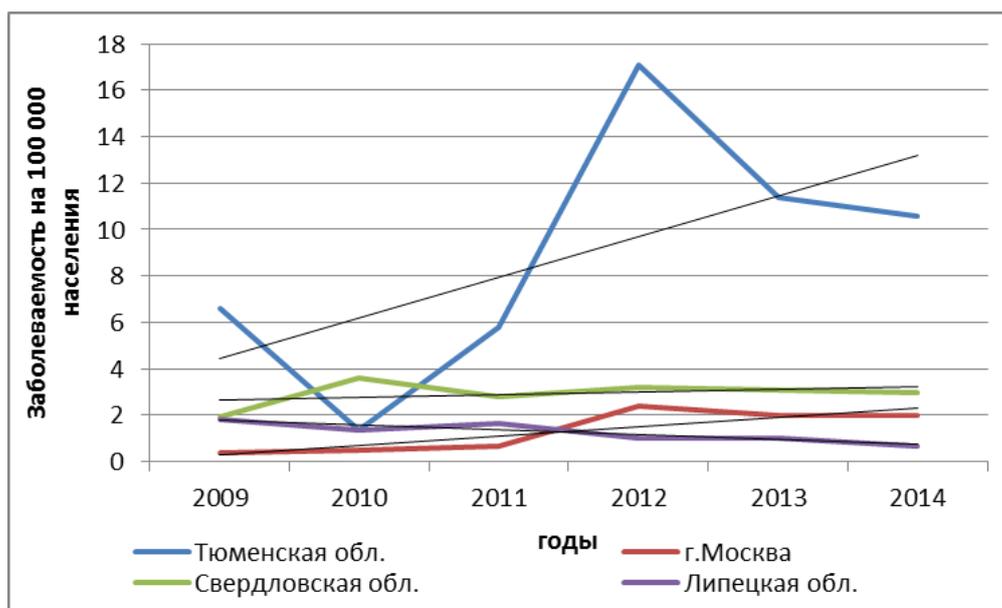


Рис. 11. Динамика заболеваемости токсоплазмозом на отдельных территориях Российской Федерации по данным официальной статистики

Сравнение полученных данных с результатами зарубежных и немногочисленных отечественных исследований свидетельствует о недостаточной эффективности действующей системы эпидемиологического надзора за токсоплазмозом, что приводит к недооценке широты его распространенности в Российской Федерации.

Приходится констатировать, что по данным официальной статистики заболеваемость в России в 500-900 раз меньше, чем в наиболее благополучных по токсоплазмозу регионах мира, в которых она составляет около 0,6-1 %, т.е. 600-1000 случаев на 100 тыс. населения [23].

На территориях, где, как показали результаты оценки ситуации по данным официальной регистрации, уровни заболеваемости либо значительно превышали средние по стране, либо случаи не регистрировались вовсе, в 2008-2013 г.г. нами были проведены исследования по изучению частоты выявления серологических маркеров токсоплазменной инвазии, которые в надзоре до настоящего времени не предусмотрены [62].

Группу обследованных составили пациенты, проходившие диагностическое или плановое обследование на базе областных центров по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями и других медицинских организаций без ограничений по полу и возрасту. Серологические исследования проводились для изучения частоты выявления маркеров инфицирования не только среди групп риска, но и среди условно здорового населения. Результаты проведенного исследования показали, что в среднем у 2,5% (1,1-2,6%) обследованных выявлены IgM к *Toxoplasma gondii*, а у 41,5% (23,7-45,7 %) – IgG.

Таблица 5

Результаты клинико-лабораторных исследований на наличие серологических маркеров токсоплазмоза у населения, проживающего на территориях Российской Федерации с низкими уровнями заболеваемости

ИФТС	Регион	Всего обследовано	Положительный результат	
			абс. число	%
ИФА-Токсо-IgM	Калуга	6800	144	2,4
	Липецк	36242	956	2,6
	Самара	3995	48	1,2
	Москва	800	9	1,1
Итого		47837	1157	2,4
ИФА-Токсо-IgG	Калуга	4608	1900	45,7
	Липецк	62165	26162	42,1
	Самара	3740	1351	36,1
	Москва	800	190	23,7
Итого		71313	29603	41,5

Таким образом, доля лиц, у которых выявлены IgG к *Toxoplasma gondii*, соответствует средним мировым показателям. Полученные результаты подтверждают гипотезу об эпидемиологическом неблагополучии по токсоплазмозу территорий с относительно невысокими уровнями заболеваемости, которые выявляются по данным рутинного надзора. При этом следует отметить, что значительных и статистически значимых различий в показателях по годам наблюдений, как в общей

массе обследованных лиц, так и в отдельных их категориях выявлено не было.

При сравнении частоты выявления видоспецифических IgG, как общего показателя инфицированности населения токсоплазмой, по регионам установлено, что частота выявления IgG к *Toxoplasma gondii* различалась по регионам почти вдвое и в 2,5 раза различалась частота выявления IgM ( $p < 0,01$ ).

Другим свидетельством активно текущего характера инфекции принято считать низкую авидность IgG к антигенам возбудителя. Среди обследованных нами лиц у 0,9% были выявлены низкоавидные IgG к *Toxoplasma gondii* (табл. 6).

Таблица 6

Результаты клинико-лабораторных исследований на авидность IgG к антигенам *Toxoplasma gondii* у населения Липецкой области

ИФА-антиТоксо- IgG-авидность	Всего обследовано	Низкоавидные IgG	
		абс.	%
	12251	108	0,9

Следует отметить, что при сопоставлении этих показателей в динамике по годам проведения исследования значительных и статистически значимых различий выявить не удалось. В то же время при сравнении различных групп обследованных лиц эти показатели в ряде случаев различались и значительно, и значимо.

Так, при обследовании 800 здоровых жителей разных административных округов г. Москвы было установлено, что по IgG к *Toxoplasma gondii* крайние значения этих показателей различались в пять и более раз, что никак нельзя объяснить только случайными колебаниями (табл. 7).

Таблица 7

Частота выявления серологических маркеров токсоплазмоза у жителей административных округов г. Москвы

Округ	Число обследованных	<i>Toxoplasma gondii</i>	
		IgM	IgG
ЦАО	80	0,0	23,7
САО	80	1,2	32,5
ЮАО	50	6,0	24,0
ВАО	80	3,7	23,7
ЗАО	110	0,9	8,1
СЗАО	80	0,0	18,7
ЮЗАО	80	0,0	40,0
СВАО	80	0,0	21,2
ЮВАО	80	1,2	22,5
г. Зеленоград	80	0,0	28,7
<b>Всего</b>	<b>800</b>	<b>1,1</b>	<b>23,7</b>

Аналогичное сравнение доли лиц с IgM *Toxoplasma gondii*, дает не меньший разброс показателей, но ввиду малой статистической выборки этот разброс имеет преимущественно случайное происхождение.

В приведенных ниже таблицах 8 и 9 представлены результаты определения доли сероположительных по IgG и IgM к *Toxoplasma gondii* среди наиболее представительных по численности групп риска с разными клиническими диагнозами, полученные на базе Липецкого Центра по борьбе и профилактики СПИД и других инфекционных болезней.

Таблица 8

Частота выявления IgG к *Toxoplasma gondii* у лиц с различными клиническими диагнозами

Клинический диагноз	IgG к <i>Toxoplasma gondii</i>		
	Число обследованных	Положительные результаты	
		абс.	абс.
Недоношенность	594	264	44,4
ВУИ, врожденные пороки	1443	514	35,6
Новорожденные	5273	2936	55,7
Контакт по ВИЧ	255	88	34,5

Желтуха	1741	639	36,7
Беременность	33651	12948	38,5
Невынашивание	524	188	35,9
Диспансерная группа	2932	1555	53,0
Обследование	6591	1929	29,3
Перинатальная энцефалопатия	1109	463	41,7
Роженицы	829	467	56,3

Таблица 9

Частота выявления IgM к *Toxoplasma gondii* у лиц с различными клиническими диагнозами

Клинический диагноз	IgM к <i>Toxoplasma gondii</i>		
	Число обследованных	Положительные результаты	
		абс.	абс.
Недоношенность	171	0	0,0
ВУИ, врожденные пороки	383	0	0,0
Новорожденные	1291	1	0,1
Контакт по ВИЧ	62	1	1,6
Желтуха	464	0	0,0
Беременность	9587	101	1,1
Невынашивание	147	3	2,0
Обследование	1711	9	0,5
Перинатальная энцефалопатия	310	0	0,0
Роженицы	213	9	4,2

Как следует из приведенных данных, частота выявления IgG к *Toxoplasma gondii* колебалась от 29% до 56%, IgM – от 0% до 4%.

При этом различия между минимальными и максимальными значениями во всех случаях были неслучайны с вероятностью не ниже 0,95. Частота обнаружения специфических IgG у рожениц и новорожденных была максимальной в каждой группе, а сами значения относительных показателей были очень близки друг другу, что обусловлено природной способностью трансплацентарного переноса антител этого класса от больной матери в кровотоки плода.

Наиболее низкие показатели выявления специфических IgG отмечены среди новорожденных, детей с ВУИ, врожденными пороками и желтухой, а у взрослых - в группах лиц, обследованных с профилактической целью и по контакту с ВИЧ-инфекцией.

В группе новорожденных и детей IgM к *Toxoplasma gondii* выявлялись только в единичных случаях, тогда как у взрослых они выявлялись практически во всех группах.

Определенный интерес представляют результаты обследования на маркеры токсоплазмоза группы беременных женщин г. Москвы. Для этого были исследованы образцы сыворотки крови 633 беременных женщин (1, 2 и 3 триместры) и 309 небеременных (группа сравнения), обследованные были распределены по возрасту на 4 группы – до 20 лет, от 21 года до 30 лет, от 31 года до 40 лет и 41 год и старше.

Установлено (табл. 10), что IgG к *Toxoplasma gondii* выявлялись с частотой 27% среди беременных женщин и 44% - среди небеременных. Достоверной зависимости частоты выявления IgG к *Toxoplasma gondii* от срока беременности и возраста обследованных не выявлено.

IgM к *Toxoplasma gondii* у беременных были выявлены в 1 случае (0,14%), у небеременных – в 4 случаях (1,3%).

Таблица 10

Наличие IgG к *Toxoplasma gondii* в сыворотках крови беременных и небеременных

Группа (число лиц в группе)	Число сероположительных женщин в соответствующей возрастной группе, абс.				Всего	
	до 20	21-30	31-40	41 и старше	абс.	%
1 триместр беременности (317)	2	33	49	3	87	27,4
2 триместр беременности (281)	1	38	36	6	81	28,8
3 триместр беременности	0	1	1	0	2	5,7

(35)						
Всего беременных (633)	3	73	86	9	170	26,9
Небеременные (309)	7	70	43	15	135	43,7

Полученные материалы позволили также оценить зависимость частоты выявления видоспецифических IgM и IgG к *Toxoplasma gondii* от возраста обследованных (рис. 12 и 13).

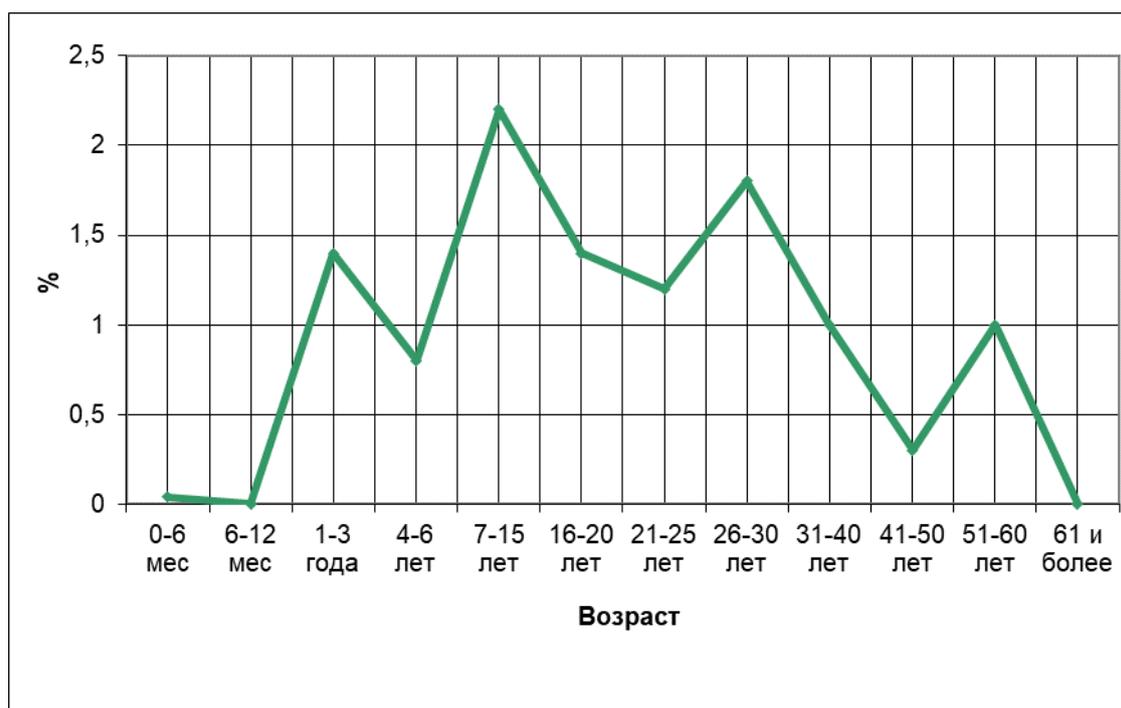


Рис. 12. Частота выявления IgM к *Toxoplasma gondii* в различных возрастных группах.

Показано, что в результате внутриутробного заражения специфические IgM к *Toxoplasma gondii* выявляются в крови даже у новорожденных с частотой 0,04%. В течение первых трех лет жизни частота определения указанных антител достигает возрастного максимума, после чего она несколько снижается, подвергаясь вариативным колебаниям в течение последующей жизни.

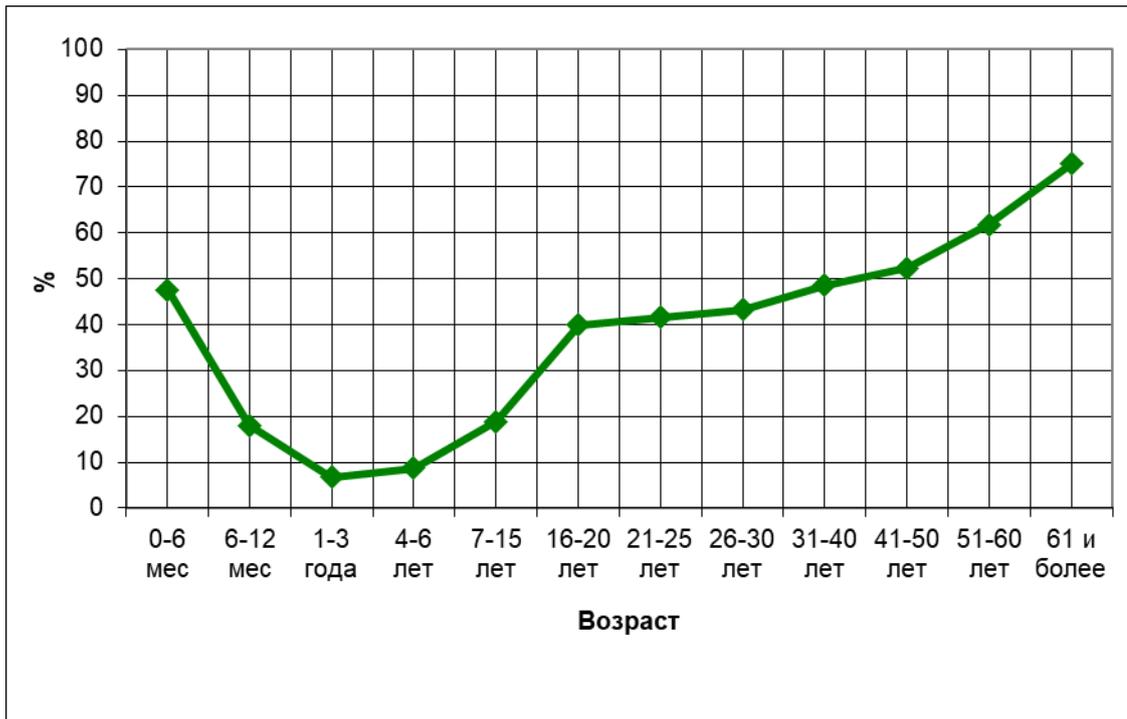


Рис. 13. Частота выявления IgG к *Toxoplasma gondii* в различных возрастных группах

Рост частоты выявления специфических IgM к *Toxoplasma gondii* наблюдается в возрасте 7-15, 26-30 и 51-60 лет, что может расцениваться как свидетельство риска развития острого токсоплазмоза за счет естественного снижения приобретенного гуморального иммунитета вследствие уменьшения клеток иммунной памяти и реинфекции при контакте с окружающими лицами.

Довольно высокая частота выявления специфических IgG к *Toxoplasma gondii* в первые 6 месяцев жизни ребенка, соответствующая частоте их определения в репродуктивном возрасте человека (16-40 лет), объясняется наличием в крови новорожденного соответствующих материнских антител, которые затем постепенно элиминируются к возрасту 6-12 месяцев жизни. Последующий естественный механизм инфицирования *Toxoplasma gondii* приводит к активации собственного гуморального иммунитета. При этом частота определения специфических IgG быстрее нарастает в возрастном интервале 2-20 лет, а в последующие

годы жизни - несколько медленнее. Все выявленные тренды неслучайны с вероятностью более 0,999.

Приведенные результаты специально организованного серологического мониторинга населения четырех регионов Российской Федерации дают достаточно объективное представление о распространенности токсоплазмоза. Даже одно только наличие IgG к *Toxoplasma gondii* однозначно свидетельствует о факте инфицирования обследованного, т.е. о случае токсоплазмоза, или текущего на момент обследования, или имевшего место в анамнезе, а выявление соответствующих видоспецифических IgM или низкоavidных IgG позволяет с высокой вероятностью предполагать наличие активно текущей инфекции. При этом число лиц с выявленными в 2008-2013 гг. маркерами токсоплазмоза, свидетельствующими об активном инфекционном процессе, многократно превысило количество официально зарегистрированных случаев заболевания за тот же период (табл. 10).

Таким образом, проведенные исследования продемонстрировали необходимость совершенствования системы эпидемиологического надзора за токсоплазмозом на территории России, ключевым компонентом которой должен стать серологический мониторинг.

Таблица 10

Заболееваемость токсоплазмозом по данным официальной регистрации и результатам серологического мониторинга на отдельных территориях Российской Федерации в 2008-2013 гг., абс.

Территории	Заболееваемость	Число лиц с IgM к <i>T. gondii</i>	Число лиц с низкоavidными IgG к <i>T. gondii</i> .
Калужская область	0	144	н/о
Липецкая область	80	956	108
Самарская область	4	48	н/о
ИТОГО	84	1148	108

**Эпидемиологический контроль** (система профилактических мероприятий) за кишечными протозоозами, в т.ч. токсоплазмозом, в Российской Федерации предусматривает обследование эпидемиологически значимых контингентов населения; санитарно-паразитологический контроль в дошкольных образовательных организациях и организациях общественного питания; охрану водоемов от загрязнения сточными водами, а также поверхностными стоками; санитарно-паразитологический контроль за качеством питьевой воды и воды поверхностных водных объектов; при децентрализованном водоснабжении, в том числе из естественных водоемов: кипячение воды, применение фильтрующих устройств и дезинфицирующих средств, употребление бутилированной воды; соблюдение режимных санитарно-эпидемиологических требований в медицинских и дошкольных образовательных организациях; гигиеническое обучение декретированных групп населения, в том числе работников дошкольных образовательных организаций; соблюдение правил содержания животных, обеспечивающих их защиту от заражения протозоозами.

Противоэпидемические мероприятия включают выявление больных и/или паразитоносителей (лабораторное исследование копроматериала от лиц с высоким риском заражения, больных с острыми кишечными инфекциями неустановленной этиологии, дисбиозами кишечника); направление экстренного извещения о выявленном случае кишечного протозооза в территориальное управление Роспотребнадзора; эпидемиологическое обследование очага при выявлении случаев кишечных протозоозов; лечение больных кишечными протозоозами с контролем его эффективности через 10 - 14 дней; санитарно-гигиенические и дезинвазионные мероприятия (обеззараживание фекалий больных и/или паразитоносителей, дезинвазия навоза, навозных стоков и другие).

Особое значение в контроле за токсоплазмозом имеют мероприятия по *профилактике врожденного токсоплазмоза*, которые представляют собой комплекс лечебно-диагностических и санитарно-гигиенических мероприятий.

Так, женскими консультациями при первичном обращении должно проводиться обязательное обследование беременных на токсоплазмоз. При проведении этого обследования врачу акушеру-гинекологу необходимо помнить, что в нашей стране в зависимости от региона процент инфицированных женщин детородного возраста в среднем составляет 20–30%, т.е. каждая третья из них может положительно реагировать на токсоплазмоз. Как правило, беременные женщины с положительными иммунологическими реакциями являются здоровыми носителями возбудителя и не требуют никаких терапевтических, а тем более хирургических вмешательств. У этих женщин практически отсутствуют какие-либо жалобы и объективные клинические проявления инфекции. Уровни специфических антител стабильно остаются на одних и тех же, как правило, низких показателях, отсутствуют специфические IgM. 70–80% женщин свободны от инфекции и реагируют на токсоплазмоз отрицательно. Эти женщины представляют собой группу риска по возможности развития врожденного токсоплазмоза, так как 0,5–1% из них в течение беременности инфицируются токсоплазмозом. Из первично инфицированных во время беременности женщин 30–40% передают инфекцию плоду. Следовательно, диспансерному наблюдению по профилактике врожденного токсоплазмоза и обследованию в динамике (1 раз в 1–2 месяца) на протяжении беременности подлежат неиммунные (иммунонегативные) женщины с целью выявления свежего инфицирования [29].

В случае перехода у беременных группы «риска» отрицательных серологических реакций в положительные и выявление нарастающей (3–4-

кратной) динамики уровня специфических антител им необходимо проведение экстренного превентивного лечения.

Лечение проводится как при манифестном течении инфекции, так и в случае инаппаратного течения процесса. Дети, родившиеся у этих женщин, подлежат обязательному клиническому и серологическому обследованию на токсоплазмоз и при наличии показаний - специфическому лечению. За детьми, родившимися от матерей с точно установленным первичным инфицированием во время беременности, устанавливается диспансерное наблюдение до 10-летнего возраста, включающее регулярное клинико-иммунологическое обследование, с целью выявления симптомов врожденного токсоплазмоза, который при рождении мог протекать бессимптомно.

При условии, что при последнем обследовании беременных группы «риска» серологические реакции остаются отрицательными, женщины (без клинических показаний) в дальнейшем специальном обследовании на токсоплазмоз не нуждаются и после родов выбывают из-под наблюдения. Дети, родившиеся у этих женщин, подлежат обследованию на токсоплазмоз только в случае клинических показаний. Беременным женщинам с отрицательными иммунологическими реакциями рекомендуется строго выполнять основные правила профилактики токсоплазмоза.

Показанием для назначения этиотропной противотоксоплазменной терапии беременным является острый, подострый и инаппаратный токсоплазмоз. Лечение хронического токсоплазмоза следует проводить строго по клиническим показаниям либо до, либо после беременности.

При отсутствии жалоб и клинических показаний не нуждаются в лечении женщины, переболевшие токсоплазмозом до беременности. Эти женщины расцениваются как практически здоровые лица, не требующие специального медицинского наблюдения.

В настоящее время разработаны рекомендации для беременных по профилактике первичного токсоплазмоза, включающие следующие мероприятия [33]:

- надевание перчаток и тщательное мытье рук и ногтей при работе с материалом, потенциально загрязненным фекалиями кошки (песок, земля, садоводство). Для снижения риска инфицирования от домашних кошек рекомендуется не держать их в помещении; кормить кошек только термически обработанной консервированной едой или сухим кормом;
- удаление мусора и фекалий кошки в перчатках каждые 24 ч.;
- обработка кошачьего лотка после его очистки и перед его наполнением кипятком в течение 5 мин.;
- употребление в пищу только хорошо термически обработанное мясо ( $> 67^{\circ}\text{C}$ );
- замораживание мяса до температуры  $-20^{\circ}\text{C}$ , которая действует губительно на цисты *T. Gondii*;
- очищение поверхностей и посуды, которые контактировали с сырым мясом;
- исключение из употребления сырые яйца, сырое молоко и некипяченую воду, которая может быть загрязнена ооцистами;
- тщательное мытье фруктов и овощей перед употреблением;
- предотвращение перекрестного заражения путем мытья рук и посуды после контакта с сырым мясом или овощами;
- исключение из рациона копченого или сушеного мяса, в котором цисты *Toxoplasma gondii* могут сохраняться;
- соблюдение температурных режимов при приготовлении пищи в связи с возможностью сохранения паразита при использовании для этих

целей микроволновой печи, особенно в случае, когда блюда готовятся из замороженных продуктов.

### Литература

1. Skariah S., McIntyre M.K., Mordue D.G. // *Toxoplasma gondii*: determinants of tachyzoite to bradyzoite conversion // *Parasitol. Res.* 2010; 107(2), pp. 253-260.

2. Elmore S.A., Jones J.L., Conrad P.A., Patton S., Lindsay D.S., Dubey J.P. // *Toxoplasma gondii*: epidemiology, feline clinical aspects, and prevention// *Trends Parasitol.* 2010; 26(4), pp. 190-196.

3. Florence R.-G., Dardé M.-L.// *Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis*// *Clin. Microbiol. Rev.* **April 2012**, vol. 25, no. 2, pp. 264-296 (цит. по <http://bono-esse.ru/blizzard/A/Posobie/Bio/sporoviki.html>)

4. Cook A.J., Gilbert R.E., Buffolano W., Zufferey J., Petersen E., Jenum P.A., et al // *Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study*//*European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. BMJ.* 2000; 321(7254), pp. 142-147.

5. Jones J.L., Kruszon-Moran D., Wilson M., McQuillan G., Navin T., McAuley J.B.// *Toxoplasma gondii* infection in the United States: seroprevalence and risk factors// *Am. J. Epidemiol.* 2001; 154(4), pp. 357-365.

6. Jones J.L., Krueger A., Schulkin J., Schantz P.M. // *Toxoplasmosis prevention and testing in pregnancy, survey of obstetrician-gynaecologists* // *Zoonoses Public Health.* 2010; 57(1), pp. 27-33.

7. Лазарев К.Л., Ромашова М.Ф., Сатаева Т.П. // Популяционно-видовой, биогеоценотический и биосферный уровни организации жизни. Медико-биологические основы паразитизма. Медицинская протозоология. Методические разработки к практическим занятиям по медицинской биологии. Симферополь, ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского». 2004, 48 с.

8. Niceolle C., Manceaux L. // Sur une infection a corps de Leishman (ou organismes voisins) du gondii// C. R. Acad. Sci., 1908, 147, pp. 763—766.

9. Frenkel J.K., Dubey J.P., Miller N.L. // Toxoplasma gondii in cats: Faecal stages identified as Coccidian oocysts // Science. 1970, 167, pp. 893—896.

10. Муллоджанова М.М. // Эпидемиологические и иммунологические аспекты токсоплазмоза в Республике Таджикистан: Автореф. дис. ... к-та мед. наук. – Душанбе, 2005, 30 с.

11. Dubey J.P., Beattie G.P. //Toxoplasmosis in man (Homo sapiens) // In: Toxoplasmosis of animals and man. CRC Press, Florida. 1988, pp. 41-60.

12. Барычева Л.Ю. //Клинические и иммунологические особенности врожденного токсоплазмоза // Росс. Вест. перинатологии и педиатрии. – 2004, № 2, с. 55-59.

13. Заец В.В. //Особенности неонатальной адаптации новорожденных от матерей с токсоплазменной инфекцией (диагностика и лечение): Автореф. дис. ... к-та мед. наук. Киев, 2010, 28 с.

14. Калитин А.В. //Эпидемиологические и иммунологические аспекты токсоплазмоза в группах высокого риска: Автореф. дис. ... к-та мед. наук. Омск, 2007, 28 с.

15. Островская О.В. //Внутриутробные инфекции, клинко-морфологическая оценка современной специфической диагностики: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Хабаровск, 2009, 42 с.

16. Алексеева М.Л., Колодько В.Г., Муллабаева С.М. и др. //Некоторые инфекции TORCH-комплекса // Проблемы репродукции. 2007, № 4, с. 12-20.

17. Казанцев А.П. //Токсоплазмоз. Л.: Медицина, 1985, 168 с.

18. Васильев В.В. //Токсоплазмоз: современные научно-практические подходы // [Http://www.infectology.ru/mnenie/index.asp](http://www.infectology.ru/mnenie/index.asp) – 2004.

19. Буданов П.В. //Этиология, патогенез, диагностика и лечение внутриутробной инфекции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2013, 40 с.
20. Кончакова А.А. //Иммуно-цитохимические критерии диагностики и прогнозирования течения хронического токсоплазмоза: Автореф. дис. ... к-та мед. наук. Краснодар, 2008, 26 с.
21. Ушакова Г. М. //Клинико-лабораторная характеристика токсоплазменной инфекции у детей и терапевтическая тактика: Автореф. дис. ... к-та мед. наук. СПб., 2006, 30 с.
22. Фризе К., Кахель В. //Инфекционные заболевания беременных и новорожденных. Пер. с нем. - М.: Медицина, 2003, 424 с.
23. Холлиман Р.Е. //Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции. Пер.с англ. - М.: Медицина, 2000, 288 с.
24. Mead P.S., Slutsker L., Griffin P.M., Tauxe R.V. //Food-Related Illness and Death in the United States // Emerg. Infect. Dis. 1999, № 5(6), pp. 841–842.
25. Hohfeld P., Daffos F., Thulliez P. et al. //Fetal toxoplasmosis: outcome of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment // J. of Pediatrics. 1989, № 115, pp. 765-769.
26. Барычева Л.Ю. //Клинические и иммунологические особенности врожденного токсоплазмоза // Росс. Вест. перинатологии и педиатрии. 2004, № 2, с. 55-59.
27. Daffos F., Forestier F., Capella-Pavlovsky M. et al. //Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis//New England Journal of Medicine. 1998, № 318, pp. 271-275.
28. Remington J.S., Desmonts G. //Тохоплазмоз. In: Infectious diseases of the fetus and newborn infant, 3rd edn. - WB Saunders, Philadelphia, 1990, pp. 143-263.
29. Никитина Г.Ю., Дзугева Ф. К., Борисенко Ю. В., Иванова Л.П. //Клиника, диагностика и лечение токсоплазмоза// Лечащий врач.

Медицинский научно-практический журнал, № 10, 2008.  
<https://www.lvrach.ru/2008/10/5828652/>

30. Засухин Д. Н., Калякин В. Н. и Акиншина Г. Т. // Современные представления о цикле развития токсоплазм // Паразитология, V.4, 1971, с. 302-309.

31. Григории К. В. //Токсоплазмоз. Причины, симптомы, диагностика и лечение патологии// <http://www.polismed.com/articles-toksoplazmoz-prichiny-simptomu-diagnostika-lechenie.html>.

32. Лабораторная диагностика токсоплазмоза // КДЦ МНИИЭМ им.Г.Н.Габричевского "Инфекционные заболевания"  
<http://www.gabrich.com/infections/toxoplasma.html>

33. Токсоплазмоз во время беременности профилактика, диагностика и лечение. Клиническое практическое руководство общества акушеров-гинекологов Канады // Репродуктивная эндокринология. 2013, №1 (9), с. 86-91.

34. Skariah S., McIntyre M.K., Mordue D.G. // *Toxoplasma gondii*: determinants of tachyzoite to bradyzoite conversion. *Parasitol. Res.* 2010; 107(2), pp. 253-260.

35. Elmore S.A., Jones J.L., Conrad P.A., Patton S., Lindsay D.S., Dubey J.P. // *Toxoplasma gondii*: epidemiology, feline clinical aspects, and prevention. *Trends Parasitol.* 2010; 26(4), pp.190-196.

36. Dubey J.P., Lindsay D.S., Lappin M.R. // *Toxoplasmosis and other intestinal coccidial infections in cats and dogs.* *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 2009; 39(6), pp. 1009-1034.

37. Cook A.J., Gilbert R.E., Buffolano W., Zufferey J., Petersen E., Jenum P.A., et al. // *Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study.* *European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. BMJ* 2000; 321(7254), pp. 142-147.

38. Jones J.L., Kruszon-Moran D., Wilson M., McQuillan G., Navin T., McAuley J.B. // *Toxoplasma gondii* infection in the United States: seroprevalence and risk factors. *Am. J. Epidemiol.* 2001; 154(4), pp. 357-365.

39. Dubey J.P., Jones J.L. // *Toxoplasma gondii* infection in humans and animals in the United States. *Int. J. Parasitol.* 2008; 38(11), pp.1257-1278.

40. Di Carlo P., Romano A., Schimmenti M.G., Mazzola A., Titone L. // *Maternofetal Toxoplasma gondii* infection: critical review of available diagnostic methods // *Infez. Med.* 2008; 16(1), pp. 28-32.

41. Carter A.O., Frank J.W. // *Congenital toxoplasmosis: epidemiologic features and control* // *CMAJ* 1986; 135(6), pp. 618-623.

42. Messier V., Levesque B., Proulx J.F., Rochette L., Libman M.D., Ward B.J. et al. // *Seroprevalence of Toxoplasma gondii* among Nunavik Inuit (Canada) // *Zoonoses Public Health.* 2009; 56(4), pp. 188-197.

43. Jones J., Lopez A., Wilson M. // *Congenital toxoplasmosis* // *Am. Fam. Physician* 2003; 67(10), pp. 2131-2138.

44. Boyer K.M., Holfels E., Roizen N., Swisher C., Mack D., Remington J. et al. // *Toxoplasmosis Study Group. Risk factors for Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: Implications for prenatal management and screening // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005; 192(2), pp. 564-571.

45. Kravetz J.D., Federman D.G. // *Prevention of toxoplasmosis in pregnancy: knowledge of risk factors* // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2005; 13(3), pp. 161-165.

46. Stray-Pedersen B. // *Toxoplasmosis in pregnancy* // *Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol.* 1993; 7(1), pp.107-137.

47. Garweg J.G., Scherrer J., Wallon M., Kodjikian L., Peyron F. // *Reactivation of ocular toxoplasmosis during pregnancy* // *BJOG* 2005; 112(2), pp. 241-242.

48. Montoya J.G., Remington J.S. //Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy // *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47(4), pp. 554-566.

49. Chen K.T., Eskild A., Bresnahan M., Stray-Pedersen B. //Previous maternal infection with *Toxoplasma gondii* and the risk of fetal death // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005; 193(2), pp. 443-449.

50. Montoya J.G., Gill R., Isaac-Renton J.L., Hedman K. et al. //False-positive results in immunoglobulin M (IgM) toxoplasma antibody tests and importance of confirmatory testing: the Platelia Toxo IgM test // *J. Clin. Microbiol.* 1997; 35(1), pp. 174-178.

51. Flori P., Chene G., Varlet Sung R.T. // *Toxoplasma gondii* serology in pregnant woman: characteristics and pitfalls // *Ann. Biol. Clin. (Paris)* 2009; 67(2), pp. 125-133.

52. Montoya J.G. //Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis // *J. Infect. Dis.* 2002; 185 (Suppl 1), pp. 73-82.

53. Romand S., Wallon M., Frank .J, Thulliez P., Peyron F., Dumon H. //Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis // *Obstet. Gynecol.* 2001; 97, pp. 296-300.

54. Lappalainen M., Hedman K. //Serodiagnosis of toxoplasmosis. The impact of measurement of IgG avidity// *Ann. Ist. Super Sanita* 2004; 40(1), pp. 81-88.

55. Foulon W., Pinon J.M., Stray-Pedersen B., Pollak A., Lappalainen M., Decoster A. et al. //Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: a multicenter evaluation of different diagnostic parameters // *Am. J. Obstet Gynecol.* 1999; 181(4), pp. 843-847.

56. Dunn D., Wallon M., Peyron F., Petersen E., Peckham C., Gilbert R. // Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling// *Lancet* 1999; 353(9167), pp. 1829-1833.

57. Brown E.D., Chau J.K., Atashband S., Westerberg B.D., Kozak F.K. // A systematic review of neonatal toxoplasmosis exposure and sensorineural hearing loss// *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2009; 73(5), pp. 707-711.

58. Peyron F., Wallon M., Liou C., Garner P. // Treatments for toxoplasmosis in pregnancy// *Cochrane Database Syst. Rev.* 1999; Issue 3. Art. No.: CD001684. DOI: 10.1002/14651858.CD001684.

59. Токсоплазмоз // Центральный НИИ Эпидемиологии. Центр молекулярной диагностики ЦНИИЭ// <http://www.cmdonline.ru/vracham/spravochnik-vracha/toksoplazmoz/>

60. Митрофанова Н.Н., Мельников В.Л. //Иммунология. Учебно-методическое пособие для студентов медицинских ВУЗов// Пенза, 2013. <http://megaobuchalka.ru/3/34045.html>

61. Долгих Т.И. //Токсоплазмоз: возвращение к проблеме// Лаборатория ЛПУ, 2014, спецвыпуск № 4, с. 57-60.

62. Марданлы С.Г. //Эпидемиологический надзор за инфекциями TORCH –группы на основе современных технологий лабораторной диагностики: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2016, 244 с.

63. Долгих Т.И.// Современный подход к диагностике и лечению токсоплазмоза. Пособие для врачей. Омск, 2005, 45 с.

64. Christopher A. Hunter L. David Sibley Modulation of innate immunity by *Toxoplasma gondii* virulence effectors // *Nat Rev Microbiol.* - 2012. – p. 766–778.

65. Shabeykin A.A., Drozdova E.I., Stepanova T.V., Tenjanova V.A., Gulyukina I.A., Filimonova A.D. The Prevalence Of Toxoplasmosis In Cats' Population Of The Moscow Metropolis. *RJOAS*, 10(70), October 2017 pp. 338-342. Language of article: Russian; abstract and key words in English. Crossref DOI: <https://doi.org/10.18551/rjoas.2017-10.48>.

66. Васильев В. В. Токсоплазмоз: руководство по инфекционным болезням / ред. Ю.В. Лобзин. - С-Пб: 2003. – с. 661-672.

67. Kärt Must Marjo K. Hytönen, Toomas Orro, Hannes Lohi, Pikka Jokelainen *Toxoplasma gondii* seroprevalence varies by cat breed // PLoS One. - 2017.

68. Ермак Т.Н. Церебральный токсоплазмоз в структуре вторичных поражений ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации. Клинико-диагностические особенности / Т.Н. Ермак, А.Б. Перегудова, В.И. Шахгильдян, Д.Б. Гончаров // Медицинская паразитология и паразитарные болезни - 2013 - №1. - с. 3-7.

69. Перегудова А.Б. Токсоплазмоз у больных ВИЧ-инфекцией: особенности клиники и диагностика. Автореф. дис. ... к-та мед. наук. – М., 2014. – 23 с.

### **3. КРАСНУХА**

Краснуха – антропонозная острая вирусная инфекция преимущественно с аспирационным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся кратковременной лихорадкой, мелкопятнистой экзантемой, генерализованной лимфаденопатией и поражением плода у беременных [1, 73].

Краснуха впервые описана в 1752 г. немецким врачом де Берген и называлась вначале "немецкой корью", "эпидемической розеолой". С 1866 г. инфекция получила название "краснуха", а в 1881 г. была выделена в самостоятельную нозологическую форму. Термин "краснуха" стал общепринятым, однако в качестве официального названия инфекции он был введен только в 1972 г. на заседании регионального бюро ВОЗ в Будапеште. С самого начала изучения краснуха рассматривалась как относительно малозначимая детская инфекция [3, 14]. Однако после эпидемии в Австралии в 1939-1941 гг. оценки ее значимости существенно изменились, особенно после того, как была установлена связь многих пороков развития детей с преренесенной матерью в первом триместре беременности краснухой [4]. С появлением эффективной живой вирусной вакцины в конце 1960 г. клинически выраженная краснуха и ее злоеущие гестационные осложнения в развитых странах стали скорее историей. Однако там, где эффективные программы вакцинации не реализованы, а также при невозможности или отказах от вакцинации по-прежнему регистрируют синдром врожденной краснухи [3].

#### **3.1. Возбудитель**

Вирус краснухи выделен в середине XX века японскими учеными Niho и Tasaka, которые установили его наличие в фильтрате смывов из верхних дыхательных путей ребенка с манифестной формой краснухи [15].

Вирус краснухи относится к роду *Rubivirus* семейства *Togaviridae*. Вирионы имеют сферическую форму с диаметром 60-70 нм, нуклеокапсид диаметром 30-40 нм имеет икосаэдральную симметрию. Вирион имеет однослойную липопротеиновую оболочку толщиной 8-10 нм, состоящую из фосфолипидов и холестерина мембраны хозяйской клетки со встроенными вирусными гликопротеинами E1 и E2, которые образуют пепломеры с выступами (шипами) длиной 5-8 нм. Нуклеокапсид образован капсидным белком (С, молекулярная масса около  $33 \times 10^3$ ) с заключенной внутри единственной молекулой РНК. Капсидный белок может взаимодействовать с вирусным неструктурным белком Р150 (репликазой), модулирует синтез геномной и субгеномной РНК. Оболочечные белки E1 (молекулярная масса  $58 \times 10^3$ ) и E2 (молекулярная масса  $42 \times 10^3$ - $47 \times 10^3$ ) являются мембранными гликопротеинами 1 типа. Гликопротеиды являются протективными антигенами, E1, кроме того, является гемагглютинином (агглютинируются эритроциты 1-3-дневных цыплят и голубей); E2 индуцирует образование антител, имеются гемагглютинирующие эпитопы. Неструктурные белки обеспечивают реализацию генома. Весь жизненный цикл вируса краснухи осуществляется в цитоплазме. Вирус имеет один антигенный тип.

Вирус чувствителен к эфиру, детергентам, инактивируется в течение 1 ч при  $56 \text{ }^\circ\text{C}$ , нестабилен при низких значениях рН. В замороженном состоянии годами сохраняет инфекционную активность. В лабораторных условиях размножается во многих клеточных линиях, в том числе в первичной культуре клеток амниона человека, перевиваемых культурах клеток почек кролика (RK 13), Vero, ВНК-21 и др. с цитопатогенным действием (ЦПД), которое проявляется в круглоклеточной дегенерации и появлении гигантских многоядерных клеток. В ряде культур вирус размножается без ЦПД и выявляется по феномену интерференции при заражении культур другими цитопатогенными вирусами. Кроме человека

вирус краснухи патогенен для макак, а некоторые штаммы – и для кроликов [2, 3, 5, 6, 14, 15].

### 3.2. Эпидемиология

Краснуха распространена повсеместно. Источник инфекции – человек с манифестной или бессимптомной формой инфекции [1]. По данным Анджапаридзе О.Г. и Червонского Г.И. [14], вирус начинает выделяться из носоглотки за 7-10 суток до появления сыпи и продолжает выделяться в течение всего лихорадочного периода и в среднем 2 недели после появления сыпи. По данным Турьянова М.Х. и др. [1], больной заразен за 5 дней до появления высыпаний и в течение 5-7 суток после исчезновения сыпи, а при врожденной краснухе зараженный ребенок может быть источником инфекции до 1,5 лет.

Пути заражения – воздушно-капельный и трансплацентарный (вертикальный). В первом случае высокая восприимчивость, отсутствие изоляции больных, большое число иннапарантных форм способствуют, с одной стороны, быстрому эпидемическому распространению, но, с другой, – созданию иммунной прослойки среди населения еще в детском возрасте. Однако 7-30 % женщин детородного возраста остаются серонегативными [1, 2, 14].

Случайного однократного контакта с больным краснухой обычно недостаточно для инфицирования, и этим краснуха отличается от таких инфекций как корь, ветрянка, паротит [12]. Относительно невысокая контагиозность краснухи, возможно, связана с невыраженностью кашля и насморка, которые являются классическими условиями воздушно-капельного инфицирования. Но там, где люди легко и повторно контактируют – в семье, детских садах, школах, больницах, казармах и т.д., краснуха с ее длительным периодом заразности распространяется легко [14].

Отмечается выраженная сезонность заболеваемости краснухой – максимум ее приходится на зимне-весенний период. Описан ряд эпидемий краснухи – Австралийская в 1941 г., эпидемии в 1964-1965 гг. в США и Японии, Тайваньская в 1968 г. Самая большая эпидемия зафиксирована в США в 1964-1965 гг., охватившая 23 штата. За это время было выявлено 2 млн. случаев болезни. Считается, что в результате данной эпидемии около 20 тыс. детей родились с врожденными уродствами. Отмечена и периодичность в динамике эпидемического процесса. Так, в США эпидемическое распространение краснухи повторяется каждые 6-9 лет, хотя причины такой периодичности неясны. В СССР до 1978 г. эпидемических подъемов заболеваемости краснухой не зафиксировано, хотя это может быть связано с тем, что в это время учету заболеваемости краснухой не придавалось должного значения. [14].

Относительно невысокая контагиозность краснухи приводит к тому, что циркуляция вируса среди населения более ограничена по сравнению, например, с корью, в результате чего иммунная прослойка среди населения увеличивается медленнее. Так, по данным Horstmann [13], в США к 14 годам более 90 % детей имеют антитела к вирусу кори, а к вирусу краснухи – только 60 %. Поэтому среди женщин детородного возраста остается значительное количество неиммунных. Поскольку данный показатель может служить критерием опасности краснухи как заболевания, способного вызвать врожденные уродства, эпидемиологи многих стран занимались изучением иммунной структуры населения к краснухе. Ценность таких данных, по мнению исследователей, состоит в том, что они дают более или менее истинное представление о течении эпидемического процесса, поскольку учет заболеваемости краснухой затруднен из-за возможной путаницы с другими экзантемными инфекциями и частоты нерегистрируемых интранатальных форм [14]. По результатам этих исследований установлено, что формирование коллективного иммунитета

в большинстве стран мира происходит одинаково – случаи заболеваний начинают регистрировать у детей обычно после 2 лет, а к 6-10 годам антитела к вирусу краснухи обнаруживаются уже у половины детей. Доля иммунных лиц постепенно растет, и к 20 годам в большинстве случаев достигает 80-95 %. При этом основная масса случаев краснухи, по крайней мере, в странах Европы и Америки, приходится на ранние и средние школьные годы<sup>3</sup>.

Выявлены и некоторые общие закономерности распространения краснухи среди населения – уровень инфицированности в значительной мере зависит от плотности и миграции населения. В городах он, как правило, выше, чем в сельской местности, выше он и в менее обеспеченных слоях населения.

Анджапаридзе О.Г. и Червонский Г.И [14] приводят результаты, которые в 1968-1971 гг. для изучения возрастной структуры иммунитета к краснухе, выявления групп населения, наиболее подверженных риску заражению и установления процента восприимчивых женщин детородного возраста в ряде районов СССР были проведены серологические исследования населения. Всего было обследовано 8083 человека разного пола в возрасте от 1 года до 80 лет. Полученные при этом результаты представлены в табл. 11.

Авторы отмечали, что в Москве был получен более низкий процент иммунных детей в возрасте 8-9 и 10-11 лет (62 и 59 %, соответственно), что предположительно обусловлено слиянием групп детей с разной иммунной прослойкой при поступлении в школу. Кроме того, установлено, что число иммунных детей было в 3 раза выше в группах детей, посещавших детские сады, сравнительно с "неорганизованными" детьми<sup>4</sup>.

---

<sup>3</sup> По-видимому, говоря о заболеваниях краснухой, цитируемые авторы имеют здесь в виду не только манифестные, но и бессимптомные формы инфекции, также участвующие в формировании соответствующих изменений коллективного иммунитета.

<sup>4</sup> По данным Э.А.Телешовской и др. (1972 г., цит. по [14]), изучавших уровень заболеваемости краснухой в Москве в 1969-1971 гг., указанное различие еще более выражено – до 4-5 раз, при чем наиболее высокие показатели заболеваемости краснухой были отмечены у 1-6-летних детей (до 2989,7 на 100000 населения данного возраста), тогда как в группе 7-14-летних детей этот показатель был, хотя и высоким (1540-1864), но все же существенно ниже.

Таблица 11

Частота обнаружения антител к вирусу краснухи в разных возрастных группах некоторых районов СССР

Регион	Число обследованных. абс.	Доля лиц с антителами к вирусу краснухи по возрастным группам, %											
		1-3	4-5	6-7	8-9	10-11	12-13	14-15	16-17	18-22	23-29	30-35	35 и старше
г. Москва	1237	16	38	65	62	59	72	82	86	95	96	95	94
г. Кострома	406	26	48	50	-	85	-	-	-	95	94	88	-
Армянская ССР	1281	34	61	71	82	92	95	96	-	97 (18-40 лет)			
Грузинская ССР	821	57	81	80	75	84 (10-13 лет)		97 (14-17 лет)		92	96	97	98
Киргизская ССР	3738	65	80,6	77	88	88,7	87,7	84	89	86	88	90	90,9
г. Хабаровск	529	26	72	71	84	94	82	-	-	94	92	93	-
г. Гурьев	71	-	-	-	-	-	-	-	-	85 (15-30 лет)			

Структура иммунитета к краснухе среди населения Костромы напоминала Московскую. В то же время в республиках Закавказья и Киргизии доля иммунных лиц среди детей и подростков оказалась гораздо выше (рис. 14), что может быть связано либо с региональными особенностями жизни населения в разных районах, либо с различной вирулентностью циркулирующих штаммов вируса. Структура иммунитета в Хабаровске представляла собой нечто среднее между средней полосой России и южными республиками.

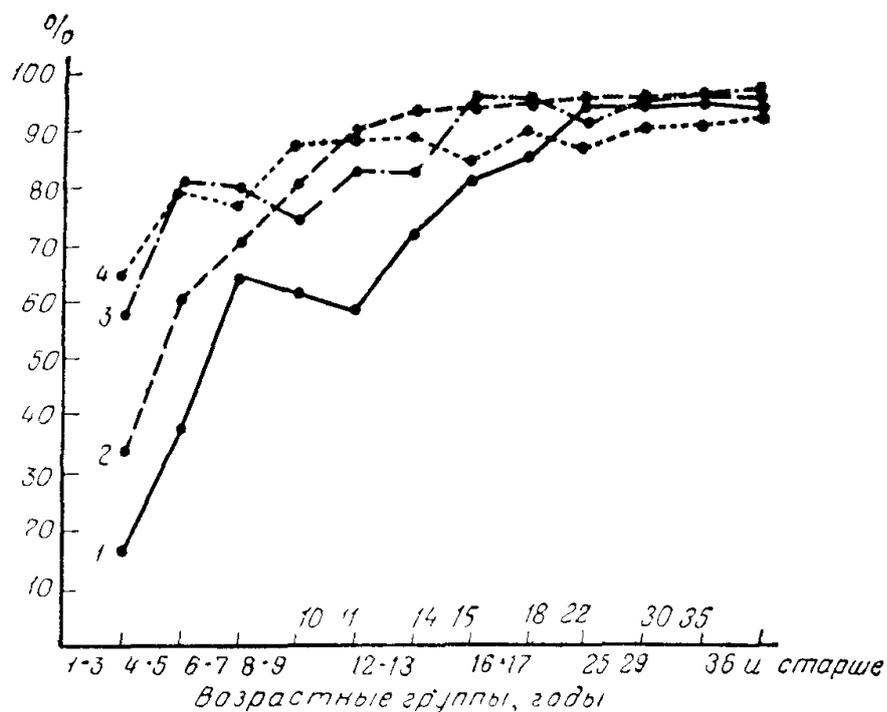


Рис. 14. Частота обнаружения антител к вирусу краснухи в разных возрастных группах населения (по [14])  
1 – Москва, 2 – Армянская ССР, 3 – Грузинская ССР, 4 – Киргизская ССР.

Проведенные исследования позволили также оценить количество иммунных и неиммунных к краснухе лиц среди взрослого населения СССР. Соответствующие данные представлены в табл. 11.

Таблица 11

Доля серонегативных к краснухе лиц среди взрослого населения СССР

Регион	Возраст, лет	Число обследованных, абс.	Доля серонегативных, %
I. Беременные женщины			
г. Москва	17-36 и старше	354	6
г. Кострома		237	7
г. Хабаровск		290	8
г. Ереван	17 и старше	341	3
Другие районы Армении		397	3
г. Тбилиси	18-40	107	7
II. Женщины детородного возраста			
г. Тбилиси	18-40	232	2
Киргизия	18-22	290	14
	16-40	957	11
г. Ош	18-35	168	35
г. Гурьев (Казахстан)	15 и старше	71	15
III. Мужчины			
г. Москва	17-36 и старше	189	1
Киргизия	16-40	504	12
IV. Девушки-старшеклассницы			
г. Москва	16-18	202	15
Данные ВОЗ (беременные женщины [Cockburn, 1969])			
г. Манчестер			5
Другие города Англии			8
г. Париж			8
10 городов США			9
Африка			15
Гавайские острова			42

Кроме того, было выяснено, что при опросе лиц, имевших антитела к вирусу краснухи, абсолютное большинство не может однозначно подтвердить наличие в своем анамнезе соответствующего заболевания.

Современная эпидемиологическая ситуация по краснухе характеризуется интенсивным ее распространением среди детей дошкольного возраста с наиболее высокими показателями у детей 3-4 лет, посещающими детские дошкольные учреждения, а также наблюдающимся в последние годы сдвигом заболеваемости на более старшие возрастные группы, периодическими подъемами и спадами заболеваемости. Группой риска являются женщины детородного возраста, заболеваемость которых в 2,5 раза выше заболеваемости мужчин того же возраста. Также к группам риска относятся беременные, персонал детских дошкольных и медицинских организаций [73].

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 20-го столетия после введения иммунизации они были обнаружены уже у 88% детей в возрасте 10-16 лет и у 89% мужчин и 96% женщин в возрасте 17-30 лет. В развивающихся странах Азии и Африки иммунная перестройка была зарегистрирована почти у всех детей школьного возраста [35, 36, 37, 38, 39].

Однако при всех успехах вакцинации против краснухи, в настоящее время эпидемиологическая ситуация остается неблагоприятной. По оценкам экспертов ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется до 300 тыс. случаев СВК, в т.ч. более 100 тыс. - в развивающихся странах [40, 41]. Из всех случаев краснухи, регистрируемых в Европе, 83% приходится на СНГ, 57% из них - на Россию. По экспертным данным, в России практически каждая четвертая женщина рискует заразиться краснухой во время беременности [42].

### 3.3. Особенности патогенеза и клиники

Соответственно путям передачи возбудителя краснуху делят на "постнатальную" или "приобретенную" и "врожденную"<sup>5</sup>.

#### *Постнатальная краснуха*

Входные ворота инфекции – слизистые верхних дыхательных путей. Первичное размножение вируса происходит в шейных лимфатических узлах, откуда примерно через неделю после заражения он попадает в кровь. Развивается вирусемия с дальнейшей фиксацией вируса в клетках макрофагальной системы и кожного эпителия. Здесь развивается очаговая воспалительная реакция участием иммунного компонента, что и приводит к появлению сыпи примерно через 2 недели после заражения. За 7-9 дней до появления сыпи вирус можно обнаружить в отделяемом носоглотки, за неделю и в течение недели после появления сыпи он обнаруживается в крови, а при появлении сыпи – в моче и кале. [3].

Инкубационный период постнатальной краснухи длится от 11 до 24 суток (чаще 16-20 суток) [1]<sup>6</sup>. У детей краснуха протекает очень легко и в большинстве случаев без продромальных явлений, начинаясь прямо с сыпи. В тех редких случаях, когда у детей наблюдается продромальный период, который длится, как правило, от 1 до 3 суток, у них отмечается слабость, головная боль, легкое недомогание. Общее состояние страдает мало, поэтому первыми симптомом, на который обращают внимание, является экзантема. На 1-3 сутки болезни появляется мелкопятнистая сыпь, представленная пятнами бледно-розового или красного цвета диаметром 2-4 мм, иногда слегка возвышающимися над кожей (рис. 15). В дальнейшем элементы сыпи иногда могут сливаться (рис. 16), что может быть причиной ошибочного диагноза.

---

<sup>5</sup> Строго говоря, в обоих случаях речь идет о "приобретенной" инфекции и разница лишь в том, кто "приобретает" ее. Поэтому термин "постнатальная" более корректен, хотя на практике он почти не используется.

<sup>6</sup> По данным О.Г.Анджапаридзе и Г.И.Червонского [14], инкубационный период длится в среднем 15-21 сутки.



Рис. 15. Сыпь при краснухе (2 сутки болезни) (по [1])

Высыпание начинается, как правило, с лица, затем быстро распространяется по всему телу. Особенно обильна сыпь на спине, ягодицах и латеральных поверхностях конечностей, менее обильна она на лице и, как правило, отсутствует на ладонях и подошвах. По данным разных авторов, сыпь держится от 1-3 до 3-5 суток, после чего исчезает без остаточной пигментации. Сыпь при краснухе может сопровождаться непродолжительной (3-4 суток) лихорадкой, температура во время которой большей частью остается субфебрильной; часто температурная реакция отсутствует вовсе. В этот же период развивается лимфаденопатия – увеличиваются лимфатические узлы (как правило, заднешейные и затылочные). При пальпации они болезненны, мягкие, не спаяны с

окружающими тканями. В периферической крови в период высыпаний наблюдается лейкопения с лимфоцитозом, увеличивается количество плазматических клеток [1, 14].



Рис. 16. Сыпь при краснухе (3 сутки болезни) (по [1])

У взрослых краснуха течет тяжелее, с более отчетливым продромальным периодом, в котором больной жалуется на выраженные катаральные явления с насморком болезненностью и чувством першения в горле, сухим кашлем, светобоязнью и слезотечением, чувством жара и болезненностью в области заушных и заднешейных лимфатических узлов. Сыпь, как правило, более обильна, чем у детей, более выражена лихорадка. В отличие от детей у взрослых краснуха нередко сопровождается осложнениями (артралгии, артриты, энцефалиты), которые чаще наблюдаются у женщин. По оценкам разных авторов, приведенных в монографии О.Г.Анджапаридзе и Г.И.Червонского [14], клинически выраженная (манифестная) форма краснухи у детей наблюдается в 30-50 % случаев, а у взрослых – в 14-66 %. В остальных случаях речь идет об инаппарантной инфекции, которая сопровождается выделением вируса из носоглотки, вирусемией и антителообразованием.

Картина крови при краснухе полиморфна, хотя в большинстве случаев отмечается повышение СОЭ и умеренная лейкопения (3000-4000 клеток в мкл). На первой стадии болезни часто наблюдается лимфопения, а позднее - лимфоцитоз. Иногда отмечают наличие атипичных лимфоцитов, сходных по размерам с моноцитами и имеющих ацентрически расположенное ядро. Нередко наблюдается относительный моноцитоз (до 15 % и выше). Патогномонично для краснухи наличие в крови клеток Тюрка и плазматических клеток, количество которых может достигать 15-20 % – обычно эти клетки можно наблюдать в крови в течение первых 10 дней заболевания, но нередко они присутствуют в течение нескольких недель и даже месяцев. Их наличие в сочетании с гиперплазией лимфоидной ткани может служить достоверным признаком краснухи [14].

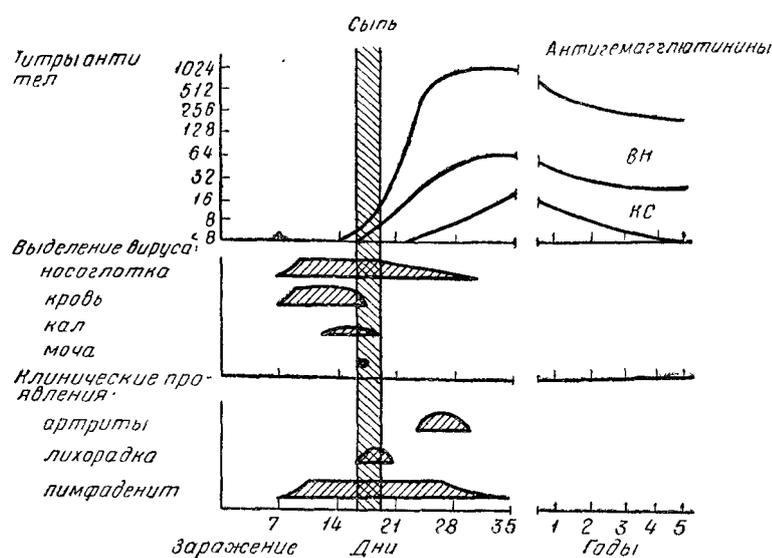


Рис. 17. Соотношение клинических проявлений краснухи с выделением вируса и формированием антител (по [14])

Перенесенная инфекция оставляет стойкий иммунитет. Иммунологическая перестройка выражается выработкой специфических антител, наиболее значимыми из которых для лабораторной диагностики

являются иммуноглобулины классов М и G (IgM и IgG). Образование антител начинается с первого дня инфекции (рис. 17, 18); через 4-5 суток их уже можно обнаружить в крови, вначале (на момент появления сыпи) – IgM, их концентрация в крови достигает максимума через 1-2 недели и через 2-3 мес. снижается до нуля. На 2-3 дня позже IgM в крови обнаруживаются IgG, концентрация которых достигает максимума через 2-3 недели; IgG сохраняются пожизненно, при этом в процессе формирования антител вначале появляются низкоавидные IgG, комплексы которых с антигеном вируса краснухи легко разрушаются под действием денатурирующих веществ, таких как мочевины; приблизительно с 28 дня от начала заболевания при первичном инфицировании низкоавидные антитела постепенно заменяются высокоавидными [2, 23, 24]. Вирусиндуцированные антитела продуцируются против поверхностных гликопротеидов E1 и E2 и капсидного белка [22]. Спустя неделю после гуморального иммунного ответа формируется специфический клеточный иммунитет, который также сохраняется пожизненно [25].

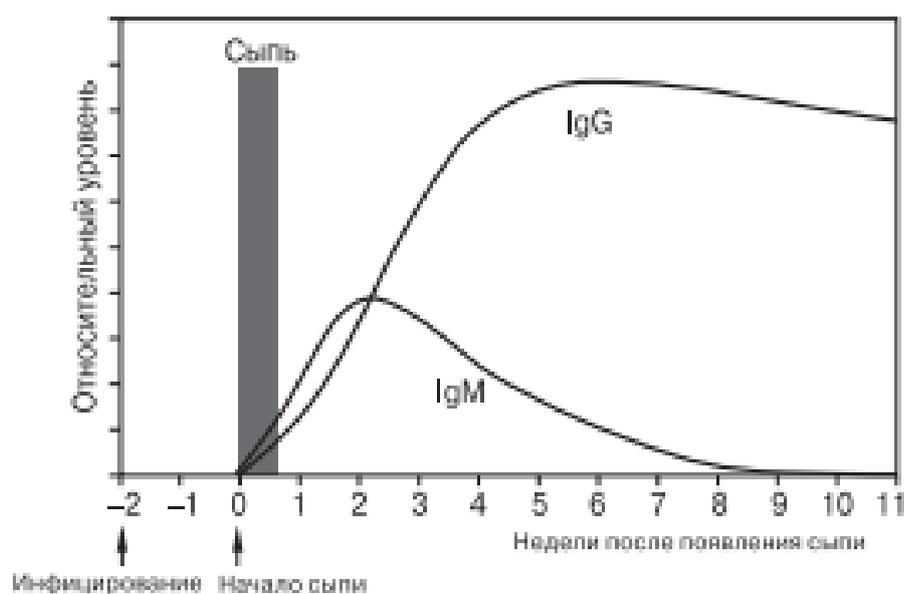


Рис. 18. Динамика формирования антител в случае типичной краснушной инфекции (по [21])

Хотя перенесенная краснуха оставляет стойкий иммунитет, известно также, что у лиц, долгие годы не контактировавших с больными краснухой, уровень иммунитета снижается до возможности реинфекции при повторной встрече с вирусом. Реинфекция в подавляющем большинстве случаев не сопровождается какими-либо клиническими проявлениями и проявляется только ростом титра специфических высокоавидных IgG [14]. Сравнительная характеристика первичной краснухи и реинфекции приведена в табл. 12.

Принципиальное отличие реинфекции состоит в отсутствии при ней вирусемии, что позволяет предполагать, что повторная встреча беременной женщины с возбудителем не представляет опасности для плода.

Таблица 12

Сравнительная характеристика первичной краснухи и реинфекции

Характеристика	Первичная инфекция	Реинфекция
Инкубационный период	14-21 сут.	8-10 сут.
Сыпь	Есть или нет	Нет
Продолжительность выделения вируса из носоглотки	1-3 недели	1-4 сут (скудное)
Вирусемия	Есть	Нет
Трансплацентарное заражение	Есть	Нет
Специфические IgG	Есть	Есть
Специфические IgM	Есть	Нет

*Примечание. Концом инкубационного периода при реинфекции считается момент появления в крови антител<sup>7</sup>.*

<sup>7</sup> По-видимому, авторы имеют ввиду момент начала нарастания титра антител, поскольку у реинфицированного лица, как правило, должны выявляться антитела, сформированные еще при первичной инфекции

### ***Врожденная краснуха***

Особенностью вируса является исключительная тропность к эмбриональным тканям и способность преодолевать плацентарный барьер, вследствие чего при заболевании беременных женщин вирус во время вирусемии проходит через плаценту и проникает в ткани плода, приводя к его гибели или тяжелым уродствам [16]. Причем определенного тропизма к отдельным органам и тканям не установлено – по данным Рогушиной Н.Л. и др. [20], антигены вируса краснухи при внутриутробном инфицировании с последующей смертью плода и младенца обнаруживаются в тканях почек (56%), мозга (45%), сердца (33%).

Серьезность проблемы внутриутробной краснухи показала эпидемия 1964-1965 гг. в США, когда краснухой переболело более 50 тыс. беременных женщин и родилось около 20 тыс. детей с врожденными уродствами [14]. Опасность инфицирования ежегодно угрожает 600 тыс. беременных женщин, не имеющих антител к вирусу краснухи [75].

Анджапаридзе О.Г. и Червонский Г.И. [14] отмечают, что история изучения врожденной краснухи начинается с наблюдений N. Gregg (1942), который впервые описал триаду наиболее частых при краснухе пороков развития плода и новорожденного – "классический синдром краснухи", включавший катаракту, пороки сердца и глухоту. Однако в настоящее время он встречается достаточно редко [16].

Поэтому сейчас чаще следует рассматривать "расширенный" синдром краснухи, в который помимо названных может входить еще множество других аномалий развития (рис. 19), что может затруднять выявление СВК.

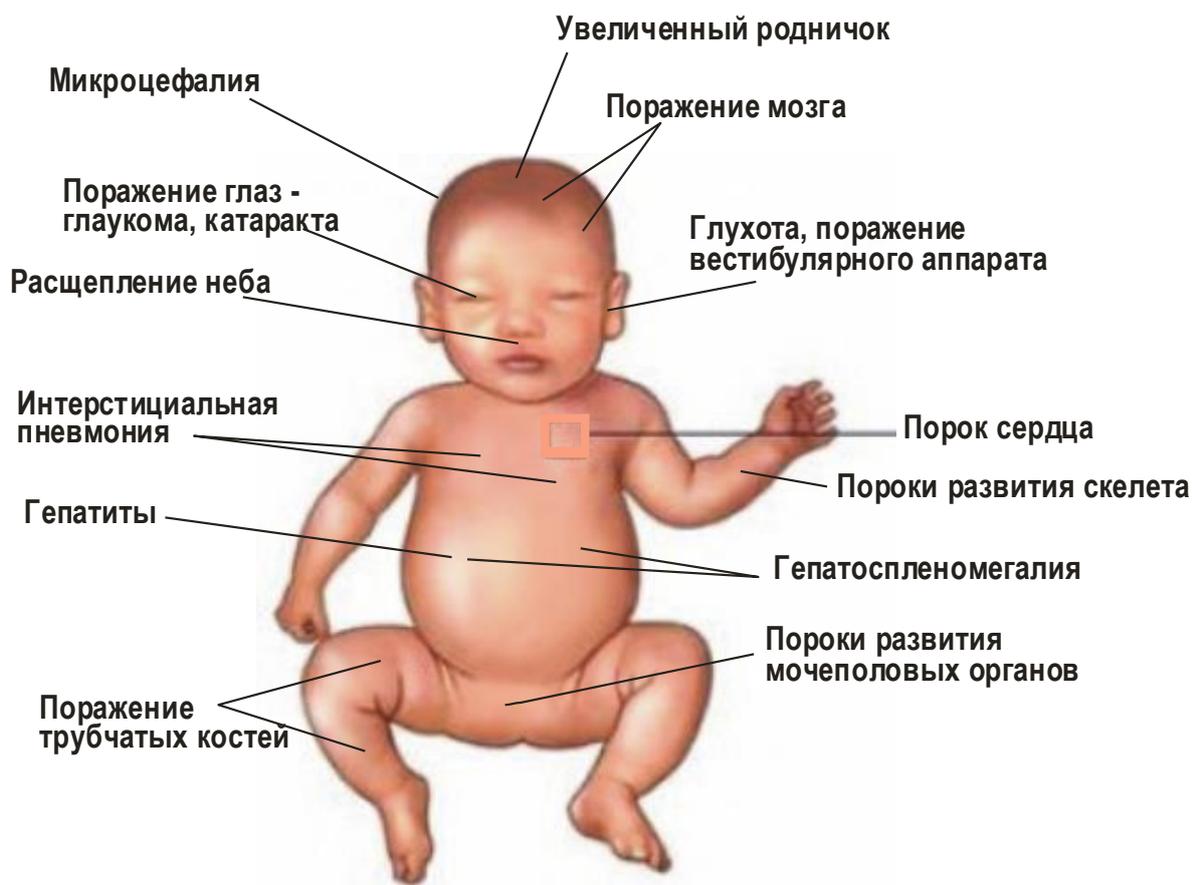


Рис. 19. «Расширенный» синдром краснухи

Семериков В.В. и др. [20] приводят следующую характеристику внутриутробных поражений (табл. 13):

Таблица 13

Характеристика внутриутробных поражений при краснухе (по [20])

Тип поражения	Срок гестации	Характер поражения
Бластопатии	0–14 суток	Гибель клетки или гибель зародыша; выкидыш или формирование системной патологии, сходной с генетическими заболеваниями. Продуктивные реакции с присутствием макрофагальных элементов. Воспалительные реакции отсутствуют.
Эмбриопатии	15–75 суток	Пороки развития на органном или клеточном уровне.
Ранние фетопатии	76–180 суток	Развитие генерализованных воспалительных реакций с преобладанием

		альтернативного и экссудативного компонентов с исходом в фиброзно склеротические деформации органов. Возможно прерывание беременности.
Поздние фетопатии	181–280 суток	Развитие манифестных воспалительных реакций с поражением различных органов (менингит, энцефалит, пневмония, гепатит, тромбоцитопения и др.).

По их данным к отдаленным последствиям врожденной краснухи следует отнести отставание в развитии и сахарный диабет. По данным Фельдблюм И.В. и др. [21], а также Цинзерлинг В.А. и Мельниковой В.Ф. [18] 22 % лиц с врожденной краснухой имеют скрытый сахарный диабет и другие нарушения обмена веществ.

Антипова А.Ю. [16] предлагает следующий перечень клинических признаков врожденной краснухи (табл. 14).

Таблица 14

## Клинические признаки врожденной краснухи (по [16])

Частые признаки	Редкие признаки
Поражение костной ткани	Помутнение роговицы
Катаракта	Аномалии дерматоглифики
Нарушение речи центрального происхождения	Генерализованная лимфаденопатия
Крипторхизм	Глаукома
Сахарный диабет	Недостаточность гормона роста
Гепатоспленомегалия	Гемолитическая анемия
Паховая грыжа	Гепатит
Низкая масса тела при рождении	Гипотериоз
Менингоэнцефалит	«Болезнь позднего развития»
Замедленное умственное развитие	Патология миокарда
Микроцефалия	Выраженная миопия
Микрофтальм	Пневмония
Незаращение боталлова протока	Патология щитовидной железы
Периферический стеноз бронхиального дерева	
Стеноз клапанов легочной артерии	
Замедление психомоторных реакций	
Ретинопатия	

Нейросенсорная глухота Тромбоцитопеническая пурпура Дефект межжелудочковой перегородки	
-------------------------------------------------------------------------------------------------	--

По данным Ingalls et al. [12], патогенез врожденной краснухи можно представить следующим образом (рис. 20).



Рис. 20. Механизм патогенеза врожденной краснухи

Вирус попадает в плод через кровотоки матери в период вирусемии. Предполагают, что вирус поражает эпителиальные покровы ворсин хориона и эндотелий капилляров плаценты и оттуда в виде мельчайших эмболов заносится в кровотоки плода, диссеминируя в его тканях. Развивается хроническая инфекция, которая и является причиной формирования врожденных уродств. В инфицированном плоде вирус краснухи можно обнаружить во всех органах и тканях [14].

Тератогенное действие вируса краснухи обусловлено подавлением митотической активности клеток плода, цитодеструктивным действием вируса, поражением сосудов плаценты. [1, 2, 3]. Краснуха у плода протекает как хроническая генерализованная персистирующая инфекция с выраженной вирусемией, а также разнообразными изолированными и общими нарушениями развития со стороны всех систем органов и тканей [16].

Частота поражений плода при заболевании матери краснухой в разных регионах и в разные эпидемии – величина непостоянная, зависящая, возможно, как от подходов к исследованиям, так и от различий в тератогенных свойствах циркулирующих штаммов возбудителя [14]. Однако четко установленной является зависимость частоты патологии плода от сроков беременности, в которые инфицируется женщина, хотя количественные параметры этой зависимости у разных авторов также различны. Так, по Негgie (1966) и Horstmann (1970), число детей с серьезными аномалиями развития после краснухи у матери в первом триместре составляет 10-30%, а по Sallomi (1966), при заболевании женщины в течение первого месяца беременности врожденные уродства наблюдались в 61 % случаев, при заболевании в течение второго месяца – в 26 % и в течение третьего – в 8 %.

Вероятность развития патологии плода при заражении беременной во втором и третьем триместрах значительно ниже, но тем не менее тератогенное действие вируса краснухи возможно и в эти сроки. Кроме аномалий развития, выявляемых при рождении, возможно отсроченное проявление дефектов развития ребенка – глухоты, снижение умственных способностей<sup>8</sup>. Указанная зависимость подтверждена и более поздними исследованиями. Так, по данным Best J.M. et al [17] риск развития врожденных дефектов на сроке до 12 недель составляет 80–90%, пороки

---

<sup>8</sup> Указанные авторы цитируются по Анджапаридзе О.Г., Червонский Г.И. [14].

развития при заражении женщины в период 13–16 недель встречаются в 15–17%, после 16 недели беременности дефекты встречаются редко. По данным Цинзерлинг В.А. и Мельниковой В.Ф. [18], в I триместре мертворождение наблюдается в 7,2% случаев, во II и III триместрах в 4,6–5,6% и 1,7% случаев, соответственно, а по данным Балаева Н.В. и др. [19], при заражении женщин в первом триместре беременности летальность новорожденных наблюдается в 10–25%; выкидыши — до 20% случаев; синдром врожденной краснухи — до 60%; на сроке до 8 недель наблюдается до 40% спонтанных аборт и мертворождений.

Около 30% новорожденных, родившихся после внутриутробного инфицирования, весят менее 2500 г., послеродовой прирост массы часто неудовлетворителен. Патогенез задержки роста ребенка после рождения неизвестен, но, скорее всего, он отражает как внутриутробное действие хронической инфекции на размножение клеток, так и недостаточность кровообращения вследствие сосудистых поражений в плаценте ([7, 8, 9] цит. по [3]).

Из неонатальных проявлений краснухи наиболее характерна тромбоцитопеническая пурпура, которая обнаруживается сразу после рождения и наиболее выражена в течение первой недели жизни. Высыпание исчезает обычно в конце второй недели, но иногда может держаться 2-3 месяца. К типичным проявлениям краснухи в неонатальном периоде относятся также гепатоспленомегалия, гепатиты, гемолитическая анемия, незаращение переднего родничка, интерстициальная пневмония, поражения трубчатых костей [75].

Собственная иммунная система плода приобретает способность продуцировать антитела к 20-24 неделе гестации. При этом следует учитывать, что IgM матери не проходят через гематоплацентарный барьер, а для IgG матери плацента становится проницаемой с 12 недели беременности [20, 26] (рис. 21).

Иммунный ответ у детей с врожденной краснухой формируется замедленно, как в отношении времени образования IgM и IgG, так и в отношении avidности последних. У 100% обследованных детей, зараженных краснухой внутриутробно, специфические IgM обнаруживались в течение 3 месяцев после рождения и у 4% - в возрасте 1,5-2 года. Специфические низкоавидные IgG выявляются до 15 месяцев у большинства детей с врожденной краснухой и у 40% - до 3 лет [24, 27].

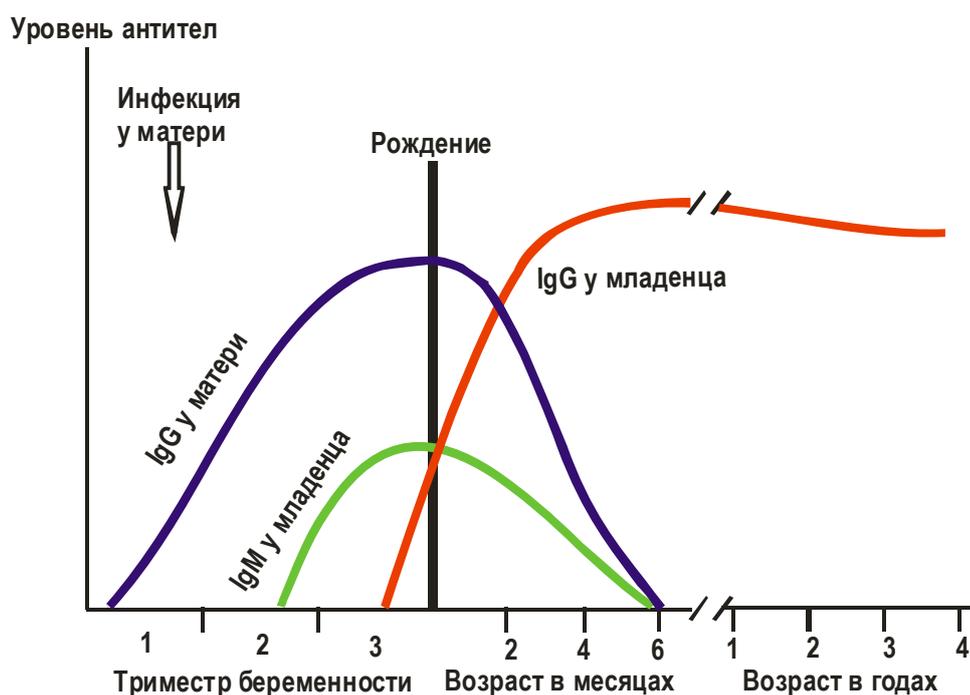


Рис. 21. Динамика формирования антител у плода при заражении матери краснухой (по [21])

### 3.4. Диагностика

По мнению Турьянова М.Х. и др. [1], клиническая диагностика краснухи трудностей не представляет. Дифференцировать краснуху необходимо с корью (при кори наблюдётся конъюнктивит, светобоязнь, характерна этапность высыпания, в большей мере страдает общее состояние больного, нет лимфаденопатии), аллергическими экзантемами, при которых выражен кожный зуд, элементы высыпаний изменчивы и нет лимфаденопатии, со скарлатиной, для которой характерны обильная сыпь

на гиперемизированном фоне, сгущение высыпаний в естественных складках кожи, "малиновый" язык и приглушенность сердечных тонов. Лабораторная диагностика с использованием серологических методов (реакция торможения гемагглютинации, реакция нейтрализации), по мнению этих авторов, нужна для верификации диагноза, в основном при контроле инфицированности беременных<sup>9</sup>.

По мнению Букринской А.Г. [2] лабораторная диагностика должна быть основана на выделении вируса из клинического материала и обнаружении антител к вирусу. Вирус может быть выделен из отделяемого носоглотки и крови до появления сыпи и из крови, мочи и кала – после появления сыпи. У новорожденных, зараженных внутриутробно, вирус может быть выделен из различных органов и длительно выделяется из кала и мочи.

По рекомендациям МУ 3.1.2.1177-02 [10] клинический диагноз краснухи может быть установлен на основании совокупности симптомов, а именно неяркой розовой мономорфной мелкой пятнистой или пятнистопапулезной сыпи на фоне нормальной или субфебрильной температуры, а также увеличения затылочных и заднешейных лимфоузлов. Катаральные явления у больных краснухой отсутствуют или выражены слабо в виде легкой гиперемии ротоглотки и ринита. Изменения слизистой полости рта выявляются крайне редко и проявляются энантемой мягкого неба (табл. 15).

Таблица 15

Основные дифференциально-диагностические признаки кори (легкая форма) и краснухи (по [10])

Симптомы	Корь	Краснуха
Катаральный период	Продолжительность 3-4 сут.	Не более 1-2 сут. или вообще отсутствует
Характер	Яркий или умеренный	Слабый

<sup>9</sup> Все сказанное, очевидно, относится только к "классическим" манифестным формам инфекции, наблюдавшимся в довакцинальный период.

Симптомы	Корь	Краснуха
катарального периода		
Сухой кашель	Есть	Нет
Конъюнктивит	Есть, сопровождается светобоязнью	Слабо выражен или отсутствует
Увеличение затылочных лимфоузлов	Отсутствует или умеренно выражено	Есть, может сопровождаться болезненностью при пальпации
Усиление катаральных явлений к 1-му дню сыпи	Есть	Нет
Температурная реакция	Умеренно выраженная (до 38,5 °С)	Слабая (37,0-38,0 °С) или отсутствует
Симптомы интоксикации	Умеренно выражены	Слабо выражены или отсутствуют
Этапность высыпания	В течение трех суток	В течение 1-2 суток или отсутствует
Характер сыпи	Яркая, пятнисто-папулезная, сливная, возможны геморрагические элементы	Мономорфная мелкая пятнистая или пятнисто-папулезная, несливная
Обратная динамика сыпи	С 3-4 сут. сыпи поэтапный переход в пигментацию, отрубевидное шелушение	На 3-4 сутки сыпь исчезает бесследно
Изменения слизистой полости рта	Энантема мягкого и твердого неба, пятна Коплика-Филатова, гиперемия и пестрота	Редко энантема мягкого неба
Диаррея	Есть	Нет
Физикальные изменения в легких	Могут быть	Нет

При схожести клинического течения легких форм кори и краснухи для ранней и дифференциальной диагностики этих заболеваний необходимо проведение лабораторных исследований. В этих целях используются серологические методы (РТГА и ИФА), направленные на

выявление сероконверсии, т.е. нарастания титров специфических антител, или на обнаружение специфических антител IgM-изотипа.

Для выявления сероконверсии как при кори, так и при краснухе используются две пробы крови, первая из которых берется не позже третьего дня с момента высыпания, а вторая - не ранее чем через 14 дней. Диагноз кори или краснухи считается подтвержденным при выявлении диагностического нарастания титров антител во второй пробе крови в 4 и более раз. При позднем взятии первой пробы крови отчетливого нарастания титров специфических антител не обнаруживается. В этих случаях следует привести дополнительное исследование первой сыворотки крови на наличие специфических IgM-антител.

По степени достоверности диагноза случаи заболевания краснухой классифицируются как подозрительные, вероятные или подтвержденные. "Подозрительным" следует считать случай острого заболевания, при котором имеется один или несколько типичных клинических признаков краснухи. "Вероятным" считают случай острого заболевания, при котором имеются клинические признаки, а также присутствует эпидемиологическая связь с другим подозрительным или подтвержденным случаем данной болезни. "Подтвержденным" следует считать случай краснухи, классифицированный как "подозрительный" или "вероятный" после лабораторного подтверждения диагноза. При этом подтвержденный лабораторными методами случай обязательно должен точно соответствовать клиническому определению случая. При отсутствии лабораторного подтверждения диагноза из-за невозможности проведения исследований "вероятный" случай автоматически классифицируется как "подтвержденный". Окончательный диагноз краснухи устанавливается при наличии лабораторного подтверждения диагноза и/или эпидемиологической связи с другими подтвержденными случаями данного заболевания.

Лабораторная диагностика, а также выборочные серологические исследования проводятся на базе вирусологических лабораторий Центров гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. Лаборатории должны быть обеспечены необходимым оборудованием и набором диагностических препаратов и тест-систем. Планирование объемов лабораторных исследований проводится на основании данных прогнозирования заболеваемости. Стандартизация лабораторных исследований обеспечивается стандартизацией оборудования, качеством стандартных реагентов, а также строгим соблюдением инструкций по проведению тестов [10].

Лабораторные исследования для диагностики краснухи могут быть выполнены, в принципе, многими методами, как прямыми (оценка наличия в исследуемом материале вируса или вирусной РНК), так и непрямыми (оценка наличия в исследуемом образце косвенных маркеров вируса, чаще всего специфических антител). Однако основными методами лабораторной диагностики краснухи в настоящее время считаются серологические, в частности определение IgM и динамики содержания и авидности IgG, обычно с помощью иммунофлуоресценции, ИФА или радиоиммунного анализа. При использовании всех названных методик из образцов предварительно удаляют ревматоидный фактор. Возможно также определение антигеммаглютинирующих антител в РТГА с использованием эритроцитов голубей, реакции радиального гемолиза и ИФА. Динамику IgG оценивают с использованием парных сывороток, взятых через 1-2 дня и через 1-2 недели после появления сыпи [2, 65].

Из множества модификаций ИФА [28, 29] для лабораторной диагностики краснухи чаще всего используется гетерогенный непрямой неконкурентный ИФА. При этом для определения IgG в качестве иммуносорбента используются сорбированные на поверхности лунок полистиролового планшета антигены вируса краснухи, т.е. обычный

вариант непрямого неконкурентного ИФА на плотной фазе, а для выявления IgM рекомендуется использование его "capture"-модификации, с использованием в иммуносорбенте антител к IgM человека [30]. Вирусологические (выделение вируса краснухи в носоглоточных смывах в первые 72 ч после появления сыпи или из лейкоцитов больного) и молекулярно-биологические (ПЦР) методы в силу их сложности используются значительно реже [2, 65].

Существенно расширяет возможности лабораторной диагностики краснухи использование иммунного блоттинга. Установлено, что специфические антитела к белку E1 вируса краснухи можно наблюдать уже через 3-4 дня после начала заболевания, поэтому для подтверждения диагноза рекомендуется параллельное использование метода определения авидности IgG к вирусу краснухи и иммунного блоттинга ([67, 68, 69] цит. по [70]).

Пренатальная диагностика краснухи у плода может быть целесообразной лишь в тех случаях, когда имеются сомнения в диагнозе у беременной или у нее доказана реинфекция [21]. При этом могут быть использованы и прямые методы диагностики (ПЦР с обратной транскрипцией, выделение на культуре клеток) – обнаружение вируса и вирусных антигенов в амниотической жидкости, биоптатах ворсин хориона и плаценты, крови плода, полученной при кордоцентезе [26]. Результаты таких исследований показали, что в 72,7% случаев краснуха регистрировалась в виде микст инфекции: в сочетаниях с вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ) — в 18,2%, с вирусом герпеса человека 6 типа — в 18,2%, с цитомегаловирусом (ЦМВ) — в 9,1% и одновременно с ВЭБ и ЦМВ — в 9,1% [56, 57].

Диагноз врожденной краснухи может быть поставлен при кордоцентезе, если обнаруживаются специфические IgM или IgG в титре

выше материнского, независимо от наличия или отсутствия клинических симптомов, характерных для СВК [58].

Малкова Е.В. и др. [54] считают, что если при исследовании клинического материала от матери и новорожденного метод ПЦР дает положительный результат у матери и отрицательный у новорожденного, то можно предполагать начальный период заболевания и невысокую вирусную нагрузку у ребенка или вообще отсутствие в данном случае трансплацентарной передачи вируса. Если же индекс авидности IgG у новорожденного ниже, чем у матери, можно предполагать развитие инфекции у плода или ошибку лабораторного исследования.

По данным Miller E. et al. [59] и Лялиной Л.В. с соавт. [60] у детей, родившихся от матерей с документированной во время беременности краснухой, только в 15–20% случаев регистрируется СВК. Однако в последующем у 85–90 % таких детей выявляются врожденные пороки развития.

Оценивая состояние лабораторной диагностики краснухи, Лобзин Ю.В. и др. [61] отмечают ряд нерешенных в ней проблем – отсутствие обязательности обследования на ВУИ в стандартах обязательного медицинского страхования и качественный характер серологических тестов, а также тот факт, что в ряде случаев диагноз ставится по результатам единичного выявления IgM к вирусу краснухи.

### **3.5. Эпидемиологический надзор и контроль**

*Эпидемиологический надзор* за краснухой в России в настоящее время, по сути, является частью действующей единой системы надзора за корью, краснухой и эпидемическим паротитом – вирусными экзантемными инфекциями, имеющими ряд сходных черт в развитии и поддержании эпидемического процесса. При этом надзор основан на применении серологических (ИФА), молекулярно-биологических (ПЦР) и эпидемиологических методов [10, 28, 31, 32, 35, 46]

В целом система эпидемиологического надзора за краснухой в России включает:

- динамическое слежение за заболеваемостью (текущий и ретроспективный эпидемиологический анализ);
- динамическое слежение за иммунологической структурой населения (анализ состояния привитости, а также результатов выборочного серологического обследования отдельных возрастных групп населения);
- слежение за клиническим проявлением инфекций (учет различных форм и тяжести течения заболевания, частоты возникновения и характера осложнений, лабораторное подтверждение диагноза);
- оценку эффективности профилактических и противоэпидемических мероприятий;
- оперативную разработку управленческих решений по улучшению эпидемиологической ситуации.

Принимая во внимание, что эпидемиологические закономерности и клиническое проявление кори, краснухи и эпидемического паротита имеют сходные черты, сбор основной надзорной информации осуществляется по единым общепринятым формам, а серологическое обследование проводится в единых индикаторных группах. Сбор дополнительной информации по заболеваемости, состоянию привитости, специфического иммунитета и клинического течения касается лишь отдельных возрастных групп и контингентов риска (беременные женщины, новорожденные дети, частота и характер возникающих аномалий развития и ряд других), для чего предлагаются соответствующие формы учета и регистрации [10, 35, 46, 74].

В России обязательная регистрация случаев краснухи среди населения введена в середине прошлого века, а СВК – только с 1991 г.

Анализ данных официальной статистики показал, что в период 1999-

2014 гг. наблюдалось резкое снижение уровня заболеваемости краснухой с сотен случаев на 100 тыс. населения в конце 90-х – начале 2000-х годов до единичных случаев – в последние годы (рис. 22).

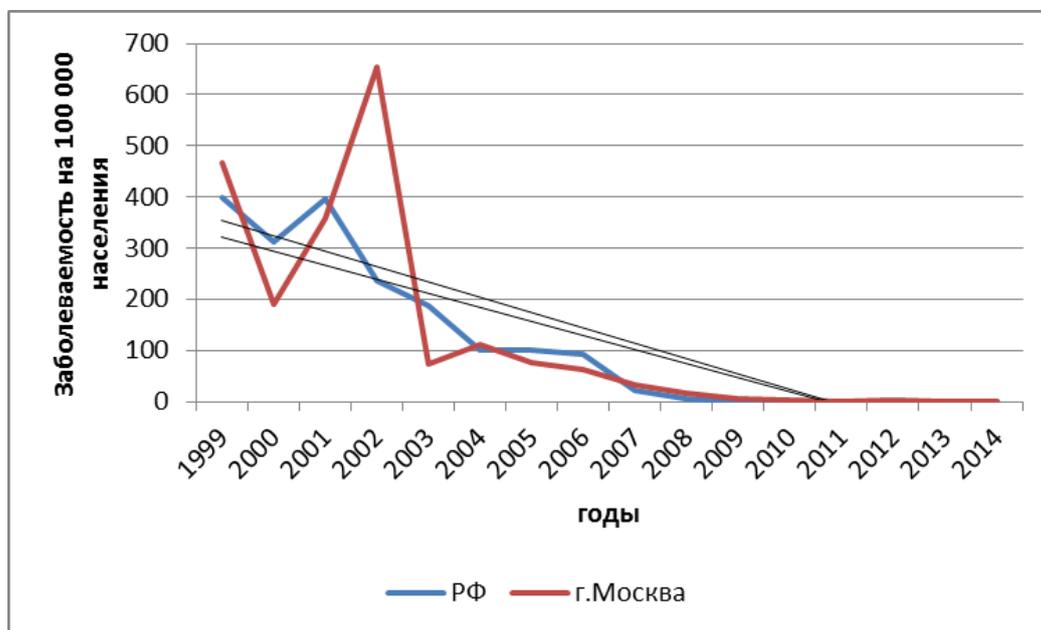


Рис. 22. Динамика заболеваемости краснухой в Российской Федерации и в г. Москве в 1999-2014 гг.

Несмотря на снижение уровня заболеваемости, происходящее на фоне иммунизации населения, краснуха по-прежнему регистрируется на ряде территорий страны. Чаще всего случаи заболеваний выявляются в ЦФО (рис. 23).

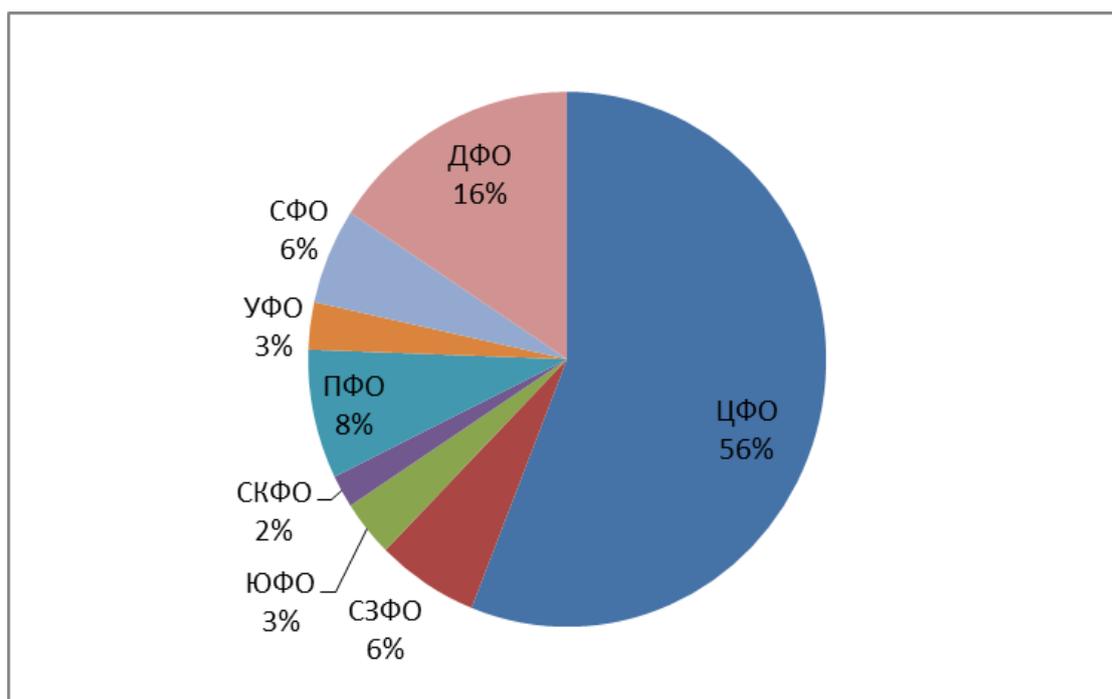


Рис. 23. Территориальное распределение заболеваемости краснухой в Российской Федерации в 2009-2014 гг. по данным официальной статистики

Здесь в последние годы самые высокие уровни заболеваемости отмечены в г. Москве и Московской области (1,95 и 1,24 на 100 тыс. населения соответственно) (рис. 24).

Важным направлением надзора за краснушной инфекцией является предупреждение заболевания краснухой беременных женщин, которые из-за тератогенного действия вируса краснухи отнесены к группе риска [10, 21, 26, 33, 34 и др.].

Число выявляемых случаев СВК в 1996-2006 гг. по официальным данным колебалось от 0 до 11, однако есть основания сомневаться в соответствии этих данных реальной ситуации [26]. Это предположение согласуется с мнением экспертов ВОЗ, по оценкам которых на начало текущего столетия в Российской Федерации ежегодно должны регистрироваться не менее 360 случаев врожденной краснухи, которые составляют 0,13% от общего числа больных краснухой [73].

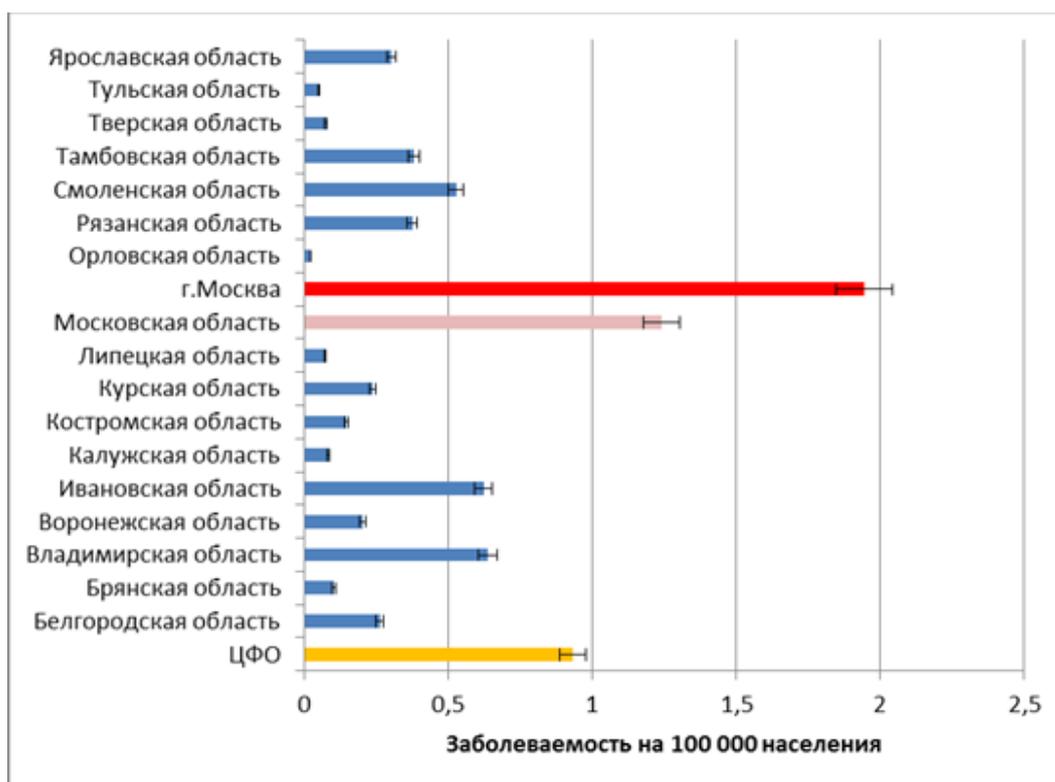


Рис. 24. Заболеваемость краснухой на территориях ЦФО Российской Федерации (среднегодовые данные, 2009-2014 гг., на 100 000 населения)

По данным статистического наблюдения, за последнее десятилетие в Российской Федерации выявлено всего 7 случаев врожденной краснухи - в 2008, 2009 и 2010 гг. Многообразие клинических проявлений часто способствует тому, что ребенок с СВК попадает под наблюдение офтальмолога, кардиолога, невропатолога, оториноларинголога и других специалистов, при этом этиологический диагноз ставится либо несвоевременно, либо не ставится вообще [64, 51].

Поскольку риск развития клинически выраженных поражений плода при заражении краснухой женщин в первом триместре беременности составляет 60-85% [14, 49], проблема эффективного эпидемиологического надзора за данной инфекцией по-прежнему исключительно актуальна, тем более что сведения о заболеваемости врожденной краснухой часто недостоверны ввиду системных диагностических дефектов.

В этих условиях основным надзорным мероприятием должен стать серологический мониторинг, осуществляемый в индикаторных группах населения [10, 74]. На практике сероэпидемиологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за краснухой ограничивается только группами беременных и новорожденных, а основное внимание специалистов при этом обращается на выявление и учет заболеваемости, т.е. манифестных форм краснухи. Между тем, манифестные формы краснухи, как и других инфекций ToRCH-группы, учитываемые системой надзора составляет лишь небольшую часть от всех источников возбудителя инфекции [48].

По данным Семенова В.М. и др. [52], в довакцинальный период в большинстве развитых стран среди непривитых женщин число восприимчивых к краснухе составляло 15-25 %, в России этот показатель был несколько ниже – в среднем 11 %. При этом известно, что в очагах краснухи заболевает около 35 % серонегативных беременных [53] и описаны случаи повторного заболевания (с развитием эмбриопатий) беременных, имевших титры защитных антител 15 МЕ/мл [20]. В большинстве же случаев беременные переносят краснуху в иннаппарантной форме [54, 55]<sup>10</sup>.

Существование реальной опасности заражения вирусом краснухи подтверждают данные серологического мониторинга. Так, по результатам выборочного обследования, проведенного в г. Москве в 2013-2014 гг., доля серонегативных женщин составила в среднем 8,2% (рис. 25).

Показано, что число серонегативных женщин возрастает с возрастом, а с учетом тенденции к смещению сроков деторождения на

---

<sup>10</sup> В анализе приведенных значений возникает очевидный элемент неопределенности по причине повсеместного использования в литературе понятия "болезнь" в качестве синонима понятия "инфекция", хотя последнее значительно шире по своему содержанию и "бессимптомная инфекция" – это куда более корректно, чем "бессимптомная болезнь".

более старшие возрастные группы, увеличиваются и риски заражения краснухой.

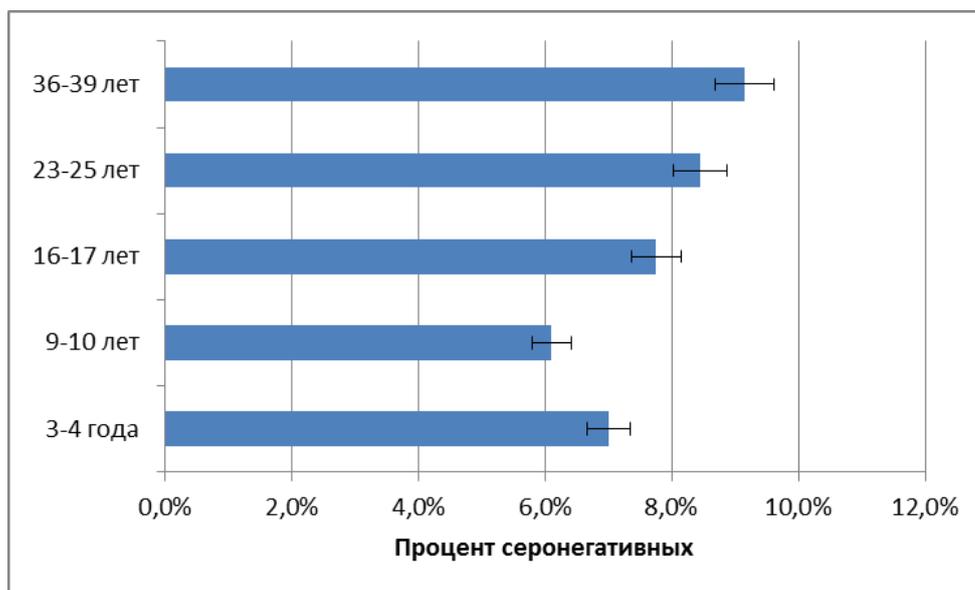


Рис. 25. Результаты серологического мониторинга в надзоре за краснухой в г. Москве в 2013-2014 гг.

Усугубляют ситуацию причины, среди которых преобладают отказы, не позволяющие полноценно иммунизировать серонегативное население. В итоге количество привитых из числа серонегативных лиц, выявленных по результатам мониторинга, в г. Москве составило по всем возрастным группам в 2013 и 2014 гг. 76,8 и 56,9% соответственно (рис. 26).

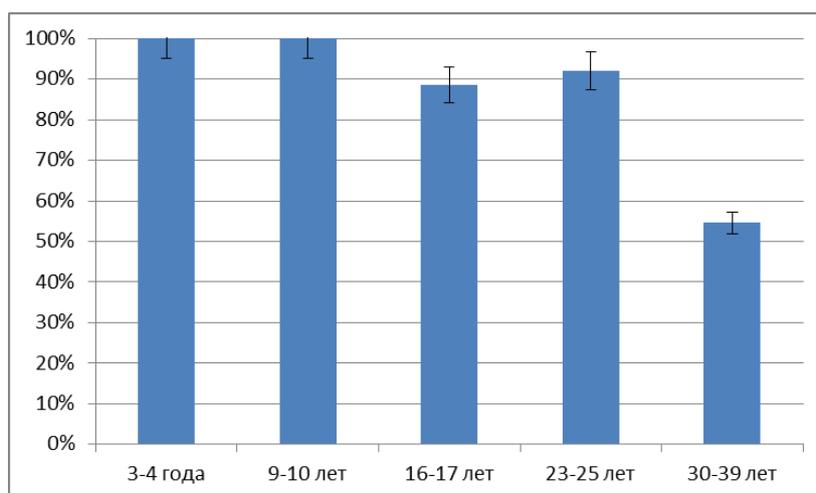


Рис. 26. Охват прививками против краснухи серонегативных контингентов в г. Москве в 2013-2014 гг.

Таким образом, несмотря на очевидный эффект вакцинации против краснухи к 2010 г. полная ее элиминация не достигнута, в связи с чем ВОЗ продлил соответствующие программы [72].

В документе ВОЗ, содержащем основы процесса верификации элиминации кори и краснухи в Европейском регионе ВОЗ, в числе ключевых стратегий достижения региональных целей элиминации названы:

1. Достижение и поддержание не менее 95% охвата населения вакцинацией.

2. Создание возможностей для вакцинации, включая дополнительные мероприятия по иммунизации (ДМИ), для всех групп повышенного риска и для всех восприимчивых лиц; ДМИ при этом должны быть нацелены на группы населения с недостаточными уровнями иммунитета для прекращения эндемичной циркуляции вирусов. К таким группам относятся неадекватно привитые группы населения, школьники и студенты, военнослужащие и медицинские работники. Для определения восприимчивых групп населения необходимо провести оценку имеющихся эпидемиологических данных о случаях заболеваний и ретроспективных данных об уровнях охвата иммунизацией, а в некоторых случаях – провести сероэпидемиологические исследования.

3. Укрепление системы эпидемиологического надзора путем тщательного расследования каждого случая заболевания и лабораторного подтверждения всех подозрительных спорадических случаев и вспышек.

Основными критериями элиминации считаются:

- отсутствие эндемичных случаев в течение, по крайней мере 36 мес после регистрации последнего случая;
- наличие системы высококачественного эпидемиологического надзора, достаточно чувствительного и специфичного для выявления, подтверждения и классификации всех подозрительных случаев;

- данные генотипирования, подтверждающие прекращение циркуляции эндемичных вирусов.

По рекомендациям ВОЗ, стандартизованный анализ данных эпидемиологического надзора должен осуществляться постоянно для определения следующих параметров:

- заключительной классификации каждого случая (подтвержденный, вероятный, подозрительный, завозной);

- возраста и прививочного статуса каждого подозрительного, вероятного и подтвержденного случая;

- распределения случаев по времени и территориям для выявления эпидемиологических связей между ними;

- цикличности и/или сезонности заболеваемости для констатации отсутствия эндемичной циркуляции вирусов;

- демографических характеристик и социального контекста с особым вниманием на случаи заболеваний среди населения с низкими уровнями охвата прививками, преимущественно в городских и туристических районах;

- количества и географического распространения подозрительных случаев.

Периодически необходимо анализировать динамику следующих показателей:

- заболеваемость за предшествующие 5 лет;

- масштабы и продолжительность вспышек;

- территории, свободные от циркуляции вирусов;

- количество и географическое распространение подозрительных случаев без окончательного диагноза;

- особые случаи (например, случаи с ложноположительными, ложноотрицательными или сомнительными результатами лабораторных

исследований, вакцино-ассоциированные случаи, контактировавшие с вирусом краснухи беременные женщины и т. д.);

- генотипы вирусов.

С целью повышения эффективности и качества надзора должен проводиться анализ данных о завозных случаях и материалов расследования вспышек, групповых заболеваний и эпидемиологических связанных случаев, чтобы определить:

- размеры, локализацию и продолжительность вспышек;
- методы, использованные для проведения расследования, наблюдения и подтверждения вспышек;
- источники инфекции и эпидемиологические цепочки для каждой вспышки;
- контактных лиц в семье и за ее пределами семьи;
- повторные случаи заболеваний в медицинских учреждениях и в организованных группах населения, выявленные с помощью активного поиска;
- факторы риска и преимущественно пораженные группы населения;
- характер передачи возбудителей;
- эффективность вакцин;
- реагирование на вспышку или стратегия контроля, использованная для ограничения и контроля каждой вспышки;
- выделение и идентификация вирусов;
- заключительная классификация всех случаев;
- результаты дальнейшего наблюдения за беременными и их новорожденными детьми, имевшими контакт с вирусом краснухи.

В этом документе приведены также индикаторы и целевые показатели для оценки качества эпидемиологического надзора за корью и краснухой (табл. 16).

Таблица 16

Индикаторы и целевые показатели качества эпиднадзора за корью и краснухой (по [72])

Индикатор	Описание	Цели
Своевременность представления данных (Т)	Процент плановых отчетов о случаях кори и краснухи <sup>a</sup> , представленных на национальный уровень в срок <sup>b</sup>	≥80 %
Полнота представления данных	Процент плановых отчетов о случаях кори и краснухи <sup>a</sup> , представленных на национальный уровень	≥80 %
Процент случаев с лабораторными исследованиями	Процент случаев подозрения на корь и краснуху с адекватными пробами <sup>c</sup> , собранными и исследованными в аккредитованных лабораториях	≥80 %
Показатель случаев с неподтвержденным диагнозом	Число подозрительных на корь или краснуху случаев с диагнозом, отвергнутым по результатам лабораторных исследований и/или из-за наличия эпидемиологических связей с другими подтвержденными инфекционными заболеваниями, умноженное на 100000 и деленное на численность населения	≥2 случаев
Репрезентативность регистрации неподтвержденных случаев	Процент субнациональных административных территорий (областей или их эквивалентов), регистрирующих ежегодно, по меньшей мере, 2 неподтвержденных случая на 100000 населения	≥80 %
Выявление вирусов	Процент лабораторно подтвержденных случаев кори или краснухи с адекватными пробами, пригодными для выявления вирусов, протестированными в аккредитованной лаборатории <sup>e</sup>	≥80 %
Установление источника инфекции	Процент случаев кори или краснухи с установленными источниками инфекции	≥80 %
Своевременность расследования	Процент случаев подозрения на корь или краснуху с адекватным расследованием <sup>f</sup> , начатым в течение 48 ч после регистрации	≥80 %

Примечания:

<sup>a</sup> Регулярные ежемесячные или еженедельные отчеты, включая "нулевые" отчеты, которые должны быть представлены на национальный уровень каждым подразделением, осуществляющим эпидемиологический надзор.

<sup>b</sup> Сроки представления данных за предыдущий месяц или неделю должны быть определены самими государствами-членами ВОЗ.

<sup>c</sup> Одна клиническая проба, взятая при первом обращении пациента за медицинской помощью в любое время в течение 28 дней после появления сыпи, считается адекватной для целей эпидемиологического надзора.

<sup>d</sup> Аккредитованная лаборатория – это лаборатория, аккредитованная ВОЗ и/или участвующая в существующей программе контроля качества, осуществляемой под контролем лаборатории, аккредитованной ВОЗ

<sup>e</sup> Вирусы кори и краснухи могут быть выявлены в выделениях из носа, моче, сыворотке крови и в цельной крови, а также в сухой капле крови в течение до семи дней после начала появления сыпи, а в слюне - в течение более продолжительного периода

<sup>f</sup> Адекватное расследование включает сбор, по меньшей мере, следующей важной информации о каждом случае подозрения на корь или краснуху: идентификационный номер случая, возраст (или дата рождения), дата начала появления сыпи, дата сбора клинической пробы и прививочный статус. Некоторые страны могут собирать и другую информацию, которая может иметь значение при проведении эпидемиологического расследования.

Для оценки общей ситуации в борьбе с этими инфекциями и обоснованного сопоставления эпидемиологических ситуаций в разных странах и регионах ВОЗ предложено использовать показатель заболеваемости всеми формами кори или краснухи (подтвержденные, вероятные и подозрительные случаи) на миллион населения.

С учетом рекомендаций ВОЗ Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 17.04.2013 г. № 17 была утверждена программа «Профилактика кори и краснухи в период верификации и их элиминации в Российской Федерации (2013-2015 гг.)» [11].

В качестве обоснования необходимости ее реализации в документе приводится характеристика текущей эпидемиологической ситуации. Так, в части анализа заболеваемости краснухой показано, что в результате проведения массовых прививок заболеваемость этой инфекцией снижена за пять последних лет более чем в 250 раз (с 100,8 на 100 тыс. населения в 2005 году до 0,39 в 2010 году). В России в 2011 г. заболело краснухой 365

человек, показатель на 100 000 составил 0,25. Случаи краснухи не регистрировались на территории 42 субъектов Российской Федерации, в 38 субъектах показатель заболеваемости краснухой был менее 1 случая на 100 тыс. населения. В тоже время в 2012 г. наблюдался рост заболеваемости - за 10 месяцев заболели краснухой 951 человек, интенсивный показатель заболеваемости составил 0,67 на 100 тыс населения. Долевое участие взрослых в структуре заболеваемости населения составило в 2011 и 2012 гг. 88,5% и 92% соответственно.

Подавляющее большинство очагов краснухи (около 95%), выявленных в 2011-2012 гг., были своевременно локализованы и не имели эпидемического распространения. Очаги регистрировались преимущественно во взрослых коллективах, среди студентов, в семьях, реже - среди подростков.

Среди заболевших краснухой преобладали лица, не привитые против этой инфекции, а также лица с неизвестным прививочным анамнезом. Их доля в структуре заболеваемости составила около 90%.

Генотипический пейзаж штаммов вируса краснухи, циркулирующих в разных регионах России, в 2010-2011 гг. был представлен преимущественно генотипом 1Н, близкородственным штаммам, циркулировавшим ранее в 2004-2009 гг. в регионе СНГ (Российская Федерация, Казахстан, Беларусь).

Конечная цель реализации Программы – это полная элиминация кори и краснухи, для чего, прежде всего, должны быть решены две основные задачи - достигнут высокий уровень охвата населения прививками (вакцинация и ревакцинация) и усовершенствовано качество эпидемиологического надзора за этими инфекциями. Кроме того, должен быть также решен ряд задач, связанных с обеспечением качества используемых вакцин, условий их хранения и транспортировки, обеспечением надлежащей квалификации медицинского персонала,

задействованного в реализации Программы, обеспечением необходимой эффективности информационно-мобилизационной системы, проведением необходимых прикладных научных исследований, развитием международного сотрудничества по проблеме.

Совершенствование эпидемиологического надзора в соответствии с Программой предполагает достижение и стабилизацию заболеваемости на спорадическом уровне на каждой территории страны, разработку и применение обоснованных мероприятий, направленных на устойчивое достижение элиминации кори и краснухи - менее 1 случая на миллион населения.

При этом необходимо обеспечить тщательное эпидемиологическое расследование каждого случая заболевания с определением источника инфекции и обязательным лабораторным подтверждением диагноза. Все случаи должны быть классифицированы либо как случаи, возникшие в результате эндемичной передачи вируса, либо как случаи, возникшие из-за его заноса (или связанные с заносом). При возникновении очагов инфекции должна быть получена информация о генотипах циркулирующих вирусов. Такую информацию необходимо собирать, анализировать и использовать оперативно и эффективно, чтобы своевременно проводить соответствующие противоэпидемические мероприятия.

Для этого Программой предусматривается:

- ежемесячный контроль фактической заболеваемости и масштабов распространения инфекций по территориям и стране в целом с учетом местных и завозных случаев,
- своевременное сопоставление показателей заболеваемости и уровня охвата населения прививками против кори и краснухи,
- определение территорий, групп и факторов риска заболевания,

- проведение активного надзора за корью и краснухой на территориях с устойчивой спорадической заболеваемостью из расчета не менее 2 случаев, подозрительных на корь и краснуху (с макуло-папулезной сыпью и лихорадкой) на 100 000 населения в год,
- надзор за краснухой у беременных женщин,
- индивидуальный учет случаев краснухи, СВК с передачей данных на международный уровень,
- лабораторное подтверждение случаев,
- молекулярно-генетический мониторинг циркуляции вирусов на территории Российской Федерации,
- слежение за иммунитетом населения (при необходимости проведение туровой вакцинации в течение 1-4 недель),
- слежение за клиническим проявлением инфекции (учет различных форм и тяжести течения заболевания, частоты возникновения осложнений),
- своевременное проведение мероприятий в очагах, препятствующих распространению инфекции,
- оценка эффективности профилактических и противоэпидемических мероприятий для прогноза заболеваемости и выбора главного направления мероприятий, обеспечивающих защиту населения от инфекции.

Решение основных задач достигается проведением комплексного многофакторного эпидемиологического анализа (текущего и ретроспективного) заболеваемости корью и краснухой, привитости, состояния специфического иммунитета населения, а также проведением обязательного лабораторного подтверждения всех случаев кори и краснухи (в том числе подозрительных) и мониторинга штаммов вирусов кори и краснухи, циркулирующих на территории России.

Лабораторные исследования должны осуществляться с использованием адекватных методов исследования в аккредитованных

ВОЗ лабораториях Национального научно-методического центра по кори и краснухе и региональных центров по надзору за корью и краснухой при соблюдении адекватных сроков взятия, поступления материала и условий его доставки. Важно учитывать также, что использование молекулярно-генетических методов исследования позволит контролировать географическое распространение вирусов с учетом завозных и эндемичных случаев заболевания и получить дополнительную аргументацию элиминации кори и краснухи в регионе.

Несложно убедиться, что в соответствии как с документом ВОЗ, так и с Российской программой основным показателем прогресса в борьбе с краснухой является заболеваемость, т.е. основной упор по-прежнему делается на учет манифестных случаев краснухи. Тот же принцип, т.е. выявление больных краснухой, использован при разработке в 2015 г. последнего проекта нормативного документа, относящегося к проблеме борьбы с краснухой, в котором прописаны единые требования к порядку диагностики, лечения, реабилитации и профилактики больных краснухой [71].

При этом недооценивается эпидемиологическая значимость и эффективность серологического мониторинга, уже доказанная на примере инфекций, управляемых средствами специфической профилактики - дифтерии, столбняка, полиомиелита, гепатита В и др. [43, 44]. Именно серологический мониторинг позволяет оценить истинную иммуноструктуру населения к возбудителям вакциноуправляемых инфекций, выявить группы риска заболевания и оценить эффективность вакцинопрофилактики. Основы серологического мониторинга разрабатываются и в отношении других инфекций, вводимых в Национальный календарь прививок, например, в отношении ветряной оспы [45].

В рамках функционирования единой системы управления эпидемическим процессом кори, эпидемического паротита и краснухи по результатам серологического обследования проводится не только оценка уровня поствакцинального иммунитета детей и подростков, но и изучение состояния специфического иммунитета среди молодежи и взрослых, в том числе женщин детородного возраста. По результатам обследования доноров в возрасте 40 лет и старше проводится оценка фактической защищенности взрослого населения от кори, краснухи и эпидемического паротита. При этом критерием эпидемиологического благополучия по краснухе принято считать выявление в индикаторной группе не более 7% серонегативных лиц [43].

Серологический мониторинг в рамках эпидемиологического надзора за краснухой играет важную роль в реализации программы элиминации СКВ. До начала плановой вакцинации удельный вес серонегативных лиц снижался с увеличением возраста обследуемых контингентов. На фоне вакцинации детей произошло повышение коллективного иммунитета к краснухе, и наметилась тенденция к относительному росту доли восприимчивых среди подростков и взрослых. Введение массовой вакцинации против краснухи девушек и женщин в возрасте до 25 лет привела к значительному снижению числа серонегативных среди лиц молодого возраста [46].

С использованием средств, разработанных для лабораторной диагностики краснухи, в 2008-2013 гг. были проведены исследования по изучению частоты выявления соответствующих серологических маркеров в различных регионах России.

Результаты проведенного исследования показали, что в среднем у 0,55 % (0,5-0,6 %) лиц выявлены IgM и у 86,2% (82,0-95,8%) IgG к вирусу краснухи (табл. 17)

Таблица 17

Результаты клинико-лабораторных исследований на наличие серологических маркеров краснухи у населения Калужской и Липецкой областей, а также г. Москвы

ИФТС	Регион	Всего Обследовано	Положительный результат	
			абс. число	%
ИФА-Краснуха- IgM	Калуга	14576	72	0,5
	Липецк	13330	83	0,6
	Москва	800	4	0,5
Итого		28706	159	0,55
ИФА-Краснуха- IgG	Калуга	5832	4783	82,0
	Липецк	13919	12168	87,4
	Москва	800	766	95,8
Итого		20551	17717	86,2

Наличие у большинства обследованных во всех регионах IgG к вирусу краснухи в высоких значениях свидетельствует о наличии у населения поствакцинального иммунитета. Выявление IgM к вирусу краснухи, а также низкоавидных IgG практически с одинаковой частотой (около 0,5 %) демонстрирует уровень его иницированности.

Примерно такие же результаты получены и в г. Москве, где было обследовано 800 здоровых лиц, проживающих в разных административных округах столицы (табл. 18). Установлено, что частота выявления IgG к вирусу краснухи по отдельным округам города колебалась в диапазоне от 0 % до 2,5 %, что сложно объяснить чисто случайной вариацией, и может быть связано с особенностями социально-демографической структуры населения.

Таблица 18

Частота выявления серологических маркеров краснухи у жителей разных административных округов г. Москвы

Округ	Число обследованных	Доля лиц с антителами к вирусу краснухи, %	
		IgM	IgG
ЦАО	80	1,2	97,5

САО	80	0,0	96,2
ЮАО	50	0,0	96,0
ВАО	80	2,5	87,5
ЗАО	110	0,0	98,1
СЗАО	80	0,0	96,2
ЮЗАО	80	1,2	93,7
СВАО	80	0,0	98,7
ЮВАО	80	0,0	95,0
г. Зеленоград	80	0,0	98,7
<b>Всего</b>	<b>800</b>	<b>0,5</b>	<b>95,8</b>

В табл. 19 и 20 приведены доли серопозитивных по IgG и IgM к вирусу краснухи среди наиболее представительных по численности групп риска в г. Липецке.

Частота положительных находок IgG к вирусу краснухи в г. Липецке колебалась от 77,5 % до 100% и в среднем была ниже выявленных показателей по г.Москве. IgM к вирусу краснухи выявлялся в диапазоне от 0 % до 5,4 %, достоверно чаще среди взрослых в группах лиц, обследованных с профилактической целью и по контакту с ВИЧ-инфекцией.

Таблица 19

**Частота выявления IgG к вирусу краснухи у лиц с различными клиническими диагнозами**

Клинический диагноз	Число обследованных	В том числе с положительным результатом	
	абс.	абс.	%
Недоношенность	326	271	83,1
ВУИ, врожденные пороки	439	335	76,3
Новорожденные	848	765	90,2
Контактные по ВИЧ-инфекции	40	31	77,5
Желтуха	413	345	83,5

Беременность	7501	6734	89,8
Невынашивание	16	16	100,0
Диспансерная группа	185	151	81,6
Обследование	1708	1346	78,8
Перинатальная энцефалопатия	475	412	86,7
Роженицы	346	305	88,2

Таблица 20

Частота выявления IgM к вирусу краснухи у лиц с различными клиническими диагнозами

Клинический диагноз	Число обследованных	В том числе с положительным результатом	
	абс.	абс.	%
Недоношенность	326	0	0,0
ВУИ, врожденные пороки	406	1	0,2
Новорожденные	877	0	0,0
Контактные по ВИЧ-инфекции	37	2	5,4
Желтуха	397	0	0,0
Беременность	7428	28	0,4
Невынашивание	302	0	0,0
Обследование	1541	14	0,9
Перинатальная энцефалопатия	466	0	0,0
Роженицы	260	0	0,0

Несомненный интерес представляют результаты обследования на маркеры краснухи женщин в зависимости от возраста и срока беременности (табл. 21).

Исследование, проведенное в г. Москве, показало отсутствие зависимости частоты выявления специфических IgG от сроков беременности, а также от возраста женщин.

Таблица 21

## Наличие IgG к вирусу краснухи в сыворотках крови беременных и небеременных

Группа	Число сероположительных женщин/ в том числе с содержанием IgG не менее 25 МЕ/мл в соответствующем возрасте				Всего	
	до 20	21–30	31–40	41 и старше	абс.	%
1 триместр беременности (n=317)	3/1	84/55	194/161	9/5	290/222	91,5/70,0
2 триместр беременности (n=281)	3/1	83/58	144/127	16/12	246/198	87,5/70,4
3 триместр беременности (n=35)	1/1	10/8	16/13	2/2	29/24	82,9/68,6
Всего беременных (n=633)	7/3	177/121	354/301	27/19	565/444	89,2/70,1
Небеременные (n=309)	13/12	114/97	108/98	27/23	262/230	84,8/74,4

IgG были выявлены в сыворотках крови 565 (89,2 %) беременных, из них у 444 (70,1%) – в защитных титрах и у 262 (84,8 %) небеременных, в том числе у 230 (74,4%) – в защитных титрах. Антител класса М в сыворотках крови беременных не определялись, в образцах сывороток небеременных были обнаружены всего два сомнительных результата.

Изучение частоты выявления видоспецифических IgM и IgG к вирусу краснухи среди населения в разных возрастных группах показало, что в результате внутриутробного заражения специфические IgM к вирусу краснухи выявляются, хотя и редко, даже в крови у новорожденных. В течение первых трех лет жизни частота определения указанных антител достигает возрастного максимума, после чего она несколько понижается,

подвергаясь вариативным колебаниям в течение последующей жизни (рис. 27 и 28).

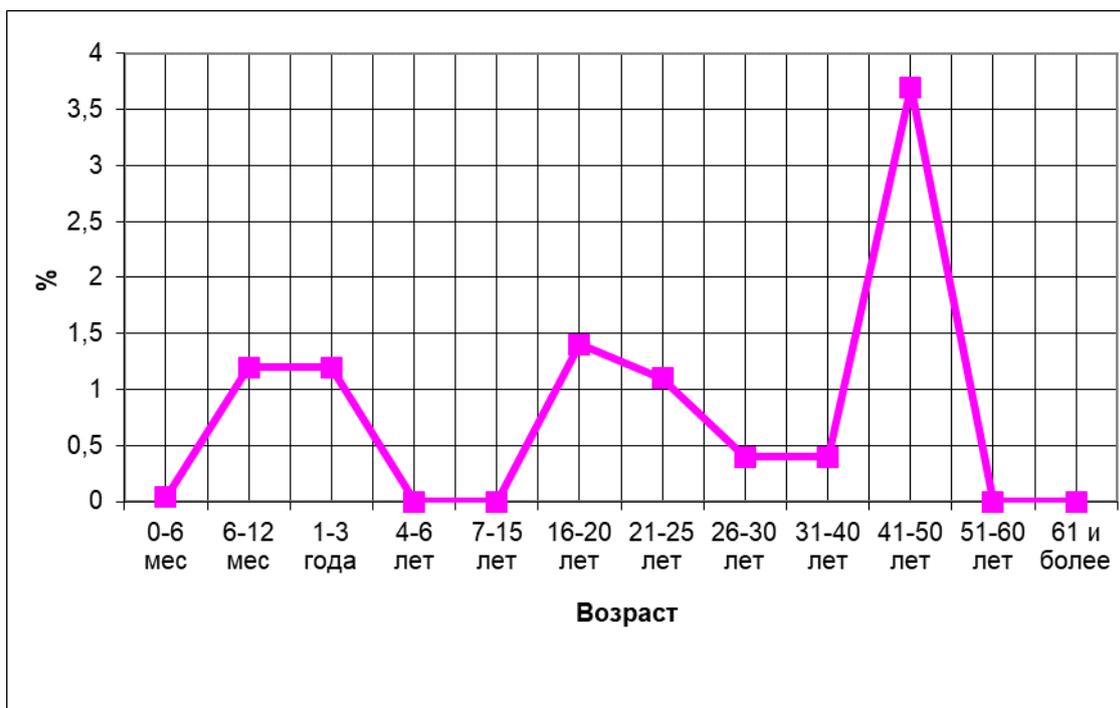


Рис. 27. Частота выявления IgМ к вирусу краснухи в различных возрастных группах

Пиковые повышения частоты выявления специфических IgМ к вирусу краснухи наблюдаются в возрасте 16-25 и 41-50 лет, что обусловлено, вероятно, естественным снижением приобретенного гуморального иммунитета за счет уменьшения клеток иммунной памяти, а также реинфекцированием при контакте с окружающими лицами.

Довольно высокая частота выявления специфических IgG вирусу краснухи в первые 6 месяцев жизни ребенка, соответствующая частоте их определения в репродуктивном возрасте человека (16-40 лет), объясняется наличием в крови новорожденного соответствующих материнских антител, которые затем постепенно к возрасту 6-12 месяцев жизни элиминируют, а вакцинация ребенка приводит к активации собственного гуморального иммунитета.

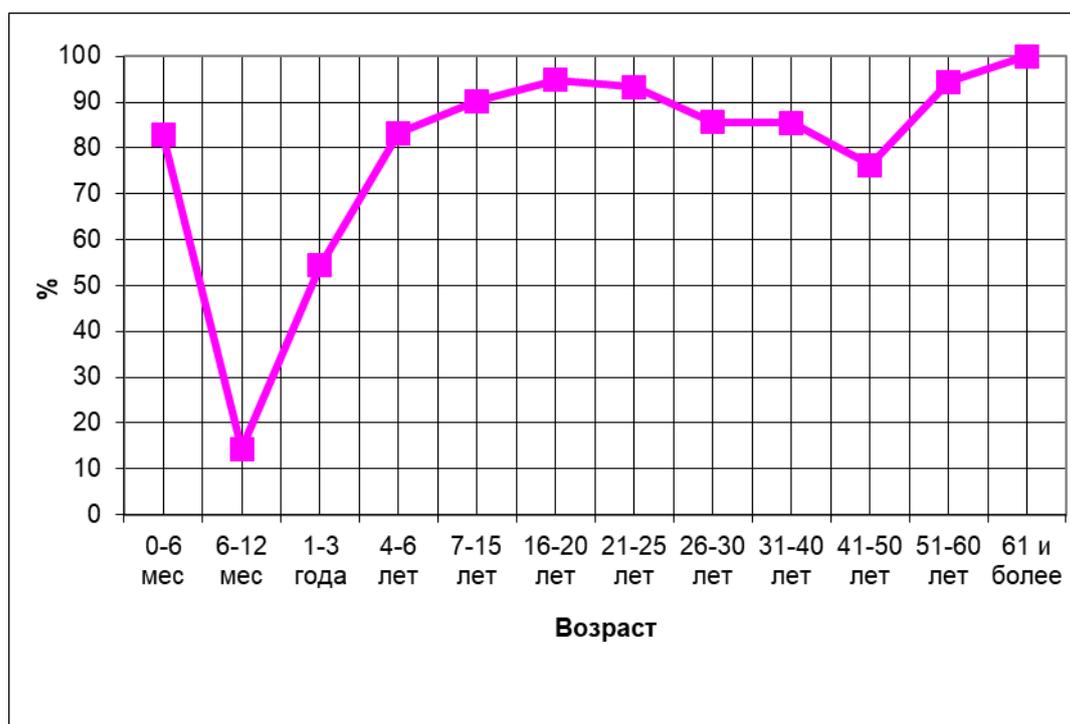


Рис. 28. Частота выявления IgG к вирусу краснухи в различных возрастных группах

Частота определения специфических IgG к вирусу краснухи нарастает быстрее всего в возрастном интервале от 2 до 20 лет, а затем постепенно снижается к возрасту 41-50 лет. Это приводит к реинфекции, о чем свидетельствует соответствующий пик определения IgM в данной возрастной группе.

Результаты серологических исследований позволили также оценить распределение концентраций специфических IgG к вирусу краснухи в крови у обследованных лиц (рис. 29).

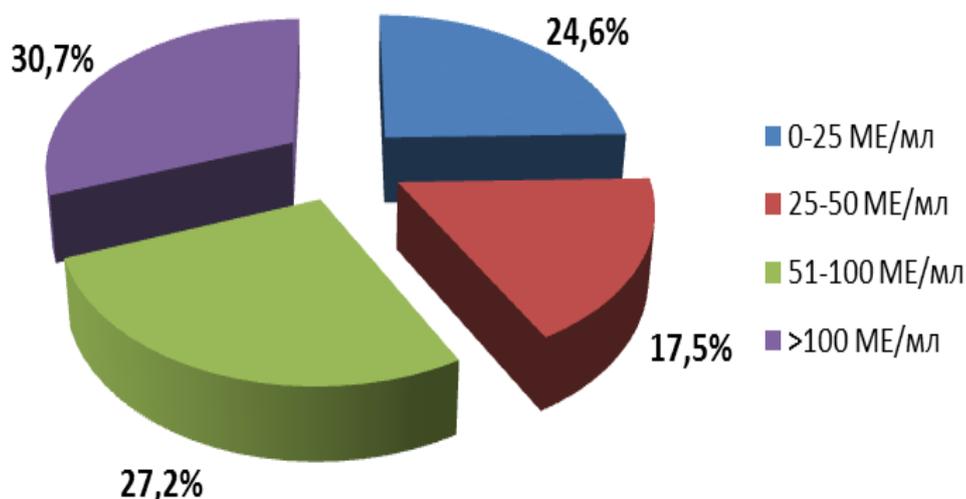


Рис. 29. Распределение концентраций IgG (в МЕ/мл) к вирусу краснухи в крови обследованных лиц

Было установлено, что практически у четверти обследованных лиц содержание IgG к вирусу краснухи в крови было ниже защитного уровня в 25 МЕ/мл, установленного для России. Заслуживает внимания тот факт, что у 14% обследованных эти антитела не были выявлены вовсе. Представленные данные наглядно показывают, что, несмотря на проводимую иммунизацию населения, доля лиц, незащищенных от последующего инфицирования краснухой, в России остается относительно высокой.

По обобщенным данным число лиц с выявленными в 2008-2013 гг. маркерами краснухи, свидетельствующими об активном инфекционном процессе, значительно превысило количество официально зарегистрированных случаев заболевания за тот же период (табл. 22). И хотя в этих исследованиях окончательная диагностика состояния каждого обследованного лица не проводилась, полученная картина позволяет ориентировочно оценить частоту активно текущей краснухи, что особенно важно для оценки эффективности проводимой против нее вакцинации.

Таблица 22

Заболеваемость краснухой по данным официальной регистрации и результатам серологического мониторинга на отдельных территориях Российской Федерации в 2008-2013 гг.

Регион	Официально зарегистрированные случаи	Частота выявления маркеров инфицирования краснухой, абс.	
		IgM	Низкоavidные IgG
Калужская область	5	72	н/о
Липецкая область	5	83	16
ИТОГО	10	135	16

### *Эпидемиологический контроль*

До конца 80-х годов прошлого века основными профилактическими мерами в отношении краснухи являлись карантинные мероприятия в детских учреждениях. Считалась целесообразной выборочная иммунизация девочек 12-14 лет, у которых нет антител к вирусу краснухи [2]. Для предупреждения СВК до начала массовой вакцинации использовались гипериммунные или нормальные сыворотки, содержащие специфические антитела, которые вводились беременным женщинам, контактировавшим с больными краснухой. Это давало определенный эффект, но вводимые иммуноглобулины не всегда обеспечивали защиту плода [66].

Однако уровень экономического ущерба, наносимого СВК, потребовал перехода к более эффективной стратегии профилактики этой инфекции [62], а появление эффективных живых вакцин в конце прошлого и начале текущего столетия позволило начать ее реализацию, что привело к резкому снижению заболеваемости краснухой в регионах, в которых указанная вакцинация проводилась. В Российской Федерации вакцинация против краснухи была введена в Национальный календарь

профилактических прививок в 1997 г. Однако поначалу охват прививками был незначителен, что практически не изменило показатели заболеваемости. Ситуация стала меняться только после начала централизованных поставок вакцины в регионы и введения в календарь прививок ревакцинации детей 6 лет [30, 54].

Юминова Н.В. [65] приводит данные по заболеваемости краснухой в России с 1978 года по 2004 год, а также выборочные данные по субъектам Российской Федерации за 2001 и 2003 годы, наглядно демонстрирующие снижение заболеваемости (рис. 30 и табл. 23).

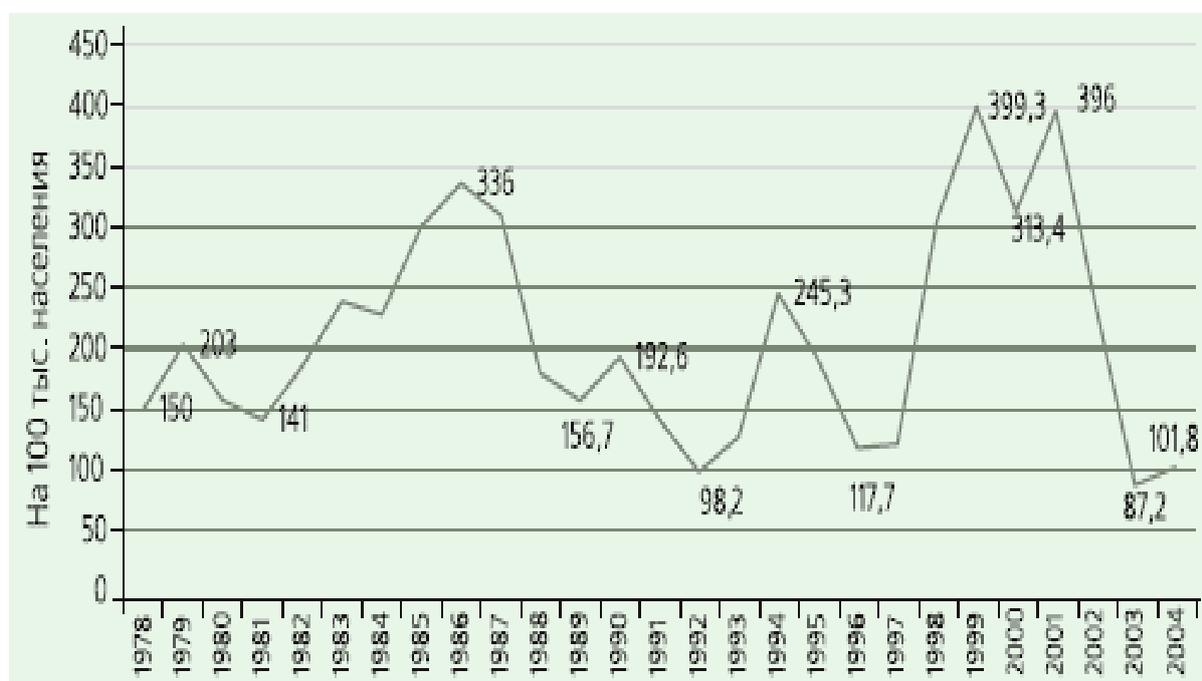


Рис. 30. Заболеваемость краснухой в Российской Федерации в период 1978-2004 гг. (по [65])

Таблица 23

Выборочные данные о заболеваемости краснухой в 2001 и 2003 гг.  
по субъектам Российской Федерации (по [65])

Субъекты РФ	Годы			
	2001		2003	
	абс.	На 100 тыс. населения	абс.	На 100 тыс. населения
Всего по РФ	574901	396,0	125187	87,2
Ярославская область	4646	330,3	2671	353,7
Республика Марий Эл	1201	158,7	2645	264,7
Тамбовская область	4281	338,8	3030	245,8
Рязанская область	4399	344,2	445	209,6
Новгородская область	1638	226,5	820	160,8
Брянская область	3247	226,9	6381	146,6
Республика Коми	6379	563,8	1592	143,2
г. Санкт-Петербург	13615	293,2	6138	55,5
Ленинградская область	8388	504,4	913	116,0
Чувашская республика	812	59,9	1443	107,5
Республика Саха (Якутия)	14136	1431,7	1042	106,1
Новосибирская область	24647	901	2622	96,7
г. Москва	30814	360,8	6604	71,9
Московская область	20947	324,8	4602	28,5
Приморский край	13180	609,1	1193	56,3
Кемеровская область	32491	1093,3	1430	48,8
Свердловская область	11547	251,7	1646	36,3
Оренбургская область	21557	972,8	703	32,1
Волгоградская область	15005	562,5	798	30,4
Архангельская область	2242	159,5	393	28,5
Саратовская область	34477	1275,7	732	27,4
Краснодарский край	17791	355,6	1233	24,8
Сахалинская область	11464	1927,0	128	22,0
Омская область	13836	641,8	457	21,6

В аналитическом обзоре Санкт-Петербургского НИИЭМ им. Пастера [30] отмечено, что динамика образования и спектр иммуноглобулинов после вакцинации сходны с постинфекционным иммунитетом, но уровни специфических IgM и IgG все же ниже.

По данным Best J.M. (1991, цит. по [66]), сероконверсия после прививки наблюдается в 98-100%, при этом, более 95% вакцинированных оказываются защищенными от краснухи в течение не менее 20 лет (постинфекционный иммунитет сохраняется не менее 26 лет).

Не выявлено случаев рождения детей с СВК от матерей, иммунизированных во время беременности [30]. По данным Семенова В.М. и др. [52], теоретический риск поражения плода при вакцинации живым аттенуированным вирусом краснухи составляет 0–1,6%, что почти в 2 раза меньше, чем риск патологии при нормальном течении беременности (2–3%). Вместе с тем, беременность является общим противопоказанием к проведению прививок против краснухи. Более того, для исключения беременности рекомендуется использование контрацептивных средств в течение 2-3 мес после прививки против краснухи [66].

В соответствии с действующими нормативными документами в настоящее время плановой вакцинации в Российской Федерации подлежат дети в возрасте 12 месяцев, 6 лет и девочки 3 лет. Кроме того, в календарь прививок включена дополнительная вакцинация всех детей в возрасте от 1 года до 17 лет, не болевших, не привитых или однократно привитых против краснухи, а также девушек 18–25 лет, не болевших и не привитых ранее. Все это обеспечило вакцинацию 85-95 % декретированных групп населения, что позволило сформировать у населения коллективный иммунитет [30].

К 2014 г. охват профилактическими прививками против краснухи в декретированных возрастах в целом по стране достиг более 95% (рис. 31).

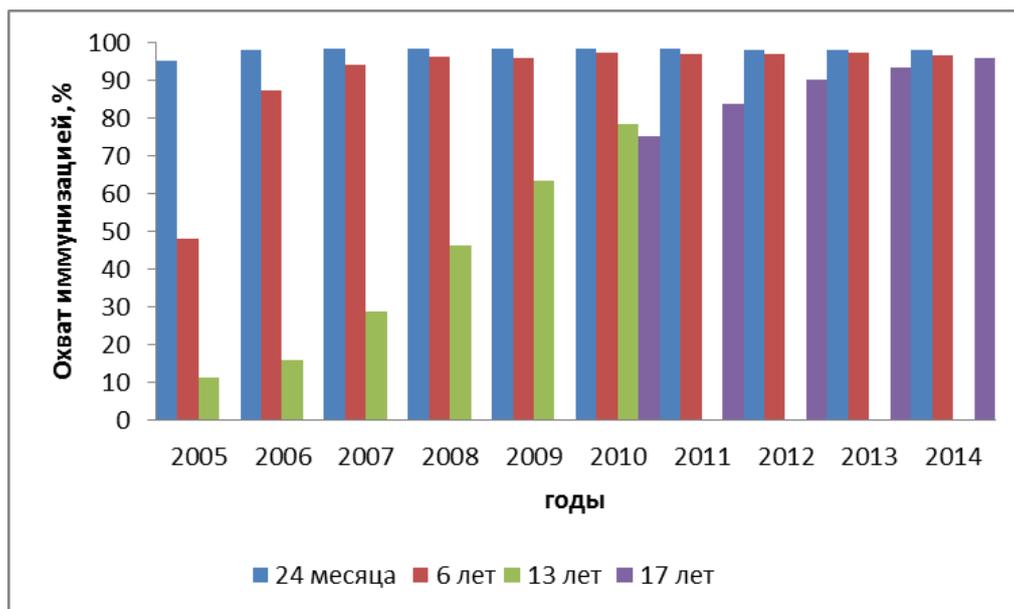


Рис. 31. Динамика охвата вакцинацией и ревакцинацией против краснухи декретированных возрастных групп населения в Российской Федерации

В условиях элиминации краснухи именно высокий уровень охвата прививками является условием для реализации намеченных целей. В этой связи необходимо:

- осуществлять правильное и своевременное планирование профилактических прививок, их учет и отчетность (исходя их численности всего населения, проживающего в регионе, на территории обслуживания ведомственных учреждений и т.д.),

- довести охват прививками детского и взрослого населения декретированных возрастных групп до уровня 95%-98% и выше в каждом амбулаторно-поликлиническом учреждении,

- добиться 95% и выше охвата прививками профессиональных групп населения (медицинские работники, преподаватели, студенты, торговые работники, военнослужащие, полицейские и другие группы),

- довести охват прививками труднодоступных групп населения (цыгане, мигранты, религиозные общины, отказывающихся от прививок и др.) до уровня не менее 95%,

- сократить число необоснованных медицинских отводов от прививок,

- своевременно обеспечивать в полном объеме медицинские организации вакцинами, приобретенными за счет средств федерального и местного бюджетов.

Высокий охват прививками должен сохраняться при достижении низкого уровня заболеваемости или при полном отсутствии случаев заболеваний краснухой на территории.

Тактика мероприятий в отношении беременных женщин сводится к определению иммунного статуса к вирусу краснухи при первом ее обращении в женскую консультацию. Отсутствие этих сведений у беременной женщины служит основанием для обязательного серологического обследования на наличие специфических антител к краснухе в случае ее контакта с больным в очаге инфекции. Результаты серологического исследования используются при решении вопроса об исходе беременности [10, 74].

***Противоэпидемические мероприятия*** проводятся в очаге сразу после выявления больного или при подозрении на краснуху и направлены на его локализацию и ликвидацию.

При выявлении очага инфекции в дошкольных организациях и общеобразовательных учреждениях, а также в организациях с круглосуточным пребыванием взрослых с момента выявления первого больного до 21 дня с момента выявления последнего заболевшего в коллектив не принимаются лица, не болевшие ранее краснухой и не привитые против нее.

Источники инфекции подлежат обязательной изоляции и госпитализации в случаях тяжелого клинического течения заболевания, а также если они имеют отношение к организациям с круглосуточным пребыванием детей или взрослых, проживают в общежитиях и в

неблагоприятных бытовых условиях (в том числе коммунальных квартирах) и при наличии в семье заболевшего лиц из числа декретированных групп населения. Длительность госпитализации зависит от сроков исчезновения клинических симптомов и составляет не менее чем 7 дней с момента появления сыпи.

Дети с врожденной краснухой, независимо от ее клинической формы (манифестной или бессимптомной), подлежат в течение первого года жизни динамическому лабораторному обследованию. Очаг ВКИ/СВК считается ликвидированным после получения отрицательных результатов исследования двух клинических образцов, собранных с интервалом в 2-4 недели.

За лицами, общавшимися с больным краснухой, устанавливается медицинское наблюдение в течение 21 дня с момента выявления последнего случая заболевания в очаге.

В дошкольных организациях и общеобразовательных учреждениях, а также в организациях с круглосуточным пребыванием взрослых организуется ежедневный осмотр контактных лиц медицинскими работниками в целях активного выявления и изоляции лиц с признаками заболевания.

Лица, подвергшиеся риску заражения краснухой в очаге, не привитые и не болевшие ранее не допускаются к плановой госпитализации в медицинские организации неинфекционного профиля и социальные организации в течение всего периода медицинского наблюдения.

Госпитализация таких пациентов в период медицинского наблюдения осуществляется только по жизненным показаниям, при этом в стационаре организуются дополнительные санитарно-противоэпидемические (профилактические) мероприятия в целях предупреждения внутрибольничного распространения инфекции.

Беременные женщины, находившиеся в очагах краснушной инфекции, подлежат медицинскому наблюдению и динамическому серологическому обследованию на наличие IgM и IgG к вирусу краснухи в целях предупреждения развития врожденных заболеваний новорожденных. Взятие проб крови у беременных проводят одновременно с взятием крови у первого больного в очаге.

### Литература

1. Турьянов М.Х., Царегородцев А.Д., Лобзин Ю.В. //Инфекционные болезни. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998, 319 с.
2. Букринская А.Г. //Вирусология. М.: Медицина, 1986, 336 с.
3. Craighead J.E. //Pathology and Pathogenesis of Human Viral Disease. Academic Press. London, 2000, 400 s.
4. Swan C. //Congenital defects and maternal rubella//Trans.Ophthalmol Soc. Aust. 1944. 4, p. 136.
5. Weller T., Neva F. // Propagation in tissue culture of cytopathic agent from patients with rubella-like illness//Proc. Soc. Exp. Biol. 1962, Ill, pp. 215-224.
6. Parkman P., Buescher S., and Arnstein M. //Recovery of rubella virus from Army recruits//Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1962, Ill, pp. 225-230.
7. Naeye R., Blanc W //Pathogenesis of congenital rubella. JAMA, 1965, 194, pp. 1277-1283.
8. Driscoll S. //Histopathology of gestational rubella//Am. J. Dis. Child. 1969, 118, pp. 49-53.
9. Garcia A., Marques R., Lobato Y., Fonseca M., Wigg M. // Placental pathology in congenital rubella//*Placenta* 1985, 6, pp. 281-295.
10. МУ 3.1.2.1177-02//Методические указания. 3.1.2. Профилактика инфекционных заболеваний. инфекции дыхательных путей. Эпидемиологический надзор за корью, краснухой и эпидемическим паротитом//Дата введения 2001-03-01.

11. Программа «Профилактика кори и краснухи в период верификации их элиминации в Российской Федерации (2013-2015 гг.)» Утверждена постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 17.04.2013 № 17.

12. Ingalls T. H. et al. //Rubella: epidemiology, virology and immunologi. Amer. J. med. Sci., 1967, 25333, 349 p.

13. Horstmann D. M. // Rubella: The challenge of its control// J. Infect. Dis. 1971, 123, p. 640–654.

14. Анджапаридзе О.Г., Червонский Г.И. // Краснуха//М.: "Медицина". 1975, 94 с.

15. Антипова А.Ю. //Вирус краснухи и его тератогенное действие. Патогенез, клиника, диагностика, профилактика синдрома врожденной краснухи. Сообщение 1. Вирус краснухи: молекулярно-биологические свойства// Инфекция и иммунитет, 2011, т. 1, № 1, с. 23–28.

16. Антипова А.Ю. //Вирус краснухи и его тератогенное действие. патогенез, клиника, диагностика, профилактика синдрома врожденной краснухи. Сообщение 2. Врожденная краснуха//Инфекция и иммунитет, 2011, т. 1, № 2, с. 131–134.

17. Best J.M., Banatvala J.E. //Rubella //in Principles and practice of clinical virology. Ed. by A.J. Zuckerman, J.E. Banatvala, J.R. Pattison; 2nd ed. — Chichester:John Wiley and Sons Ltd., 1990, pp. 337–374.

18. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. //Перинатальные инфекции. (Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений). Практическое руководство // СПб.: 2002, 352 с.

19. Балаев Н.В., Юминова Н.В., Контаров Н.А., Контарова Е.О., Зверев В.В. //Диагностика синдрома врожденной краснухи в современной клинической практике // Журн. инфектол. — 2010, т. 2, № 3, с. 49.

20. Семериков В.В., Лаврентьева И.Н., Таточенко В.К., Нисевич Л.Л., Фельдблюм И.В. //Краснуха. //Пермь—СПб.—М.: ИПК «Звезда», 2002, 175 с.

21. Антипова А.Ю. //Вирус краснухи и его тератогенное действие. патогенез, клиника, диагностика, профилактика синдрома врожденной краснухи. Часть 3. Диагностика и профилактика краснухи и СВК// "Инфекция и иммунитет" 2011, т. 1, № 3, с. 231–242.

22. Львов Д.К., Урываев Л.В. //Семейство *Togaviridae* //Медицинская вирусология: Руководство / Под. ред. Д.К. Львова. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008, с. 217–224.

23. Skendz L.P. //Rubella immunity: level of protective antibody // Am. J. Clin. Pathol. 1996, Vol. 106, pp. 170–174.

24. Десяткова Р.Г., Мальцева Н.Н. //Актуальные проблемы диагностики и профилактики кори, эпидемического паротита и краснухи: материалы науч.-практ. конф. //М., 1992, с. 27.

25. ВОЗ. Новости эпидемии. Вакцины против краснухи // Еженедельник эпидемиологии. 2000, т. 75, № 20, с. 161–172.

26. Носик Н.Н., Стаханова В.М. //Лабораторная диагностика вирусных инфекций // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2000, т. 2, № 2, с. 70–78.

27. Десяткова Р.Г. //Использование разработанной ИФА-тест-системы для выявления антител к вирусу краснухи в диагностике и сероэпидемиологических исследованиях // Актуальные вопросы медицинской вирусологии. Свердловск, 1991, с. 31–32.

28. Руководство по лабораторной диагностике кори и краснухи. Вторая редакция. 2005, 115 с.  
[http://www.who.int/immunization\\_monitoring/LabManual](http://www.who.int/immunization_monitoring/LabManual).

29. Иммуноферментный анализ//Пер. с англ. /Под ред. Т. Нго и Г. Ленхоффа. М.: Мир, 1988, 446 с.

30. Краснуха: эпидемиология, лабораторная диагностика и профилактика в условиях спорадической заболеваемости: Аналит. обзор. // СПб.: НИИЭМ им. Пастера, 2010, 68 с.

31. Юминова Н.В., Александер С.К., Зверев В.В. //Диагностика кори, эпидемического паротита и краснухи // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2002, № 2, с. 23–25.

32. WHO. Standartization of the nomenclature for genetic characteristics of wild-type rubella viruses // Wkly Epidemiol. Rec, 2005, Vol. 80, pp.126–132.

33. Вашукова С.С., Макарова Н.Г. //Лабораторная диагностика внутриутробных инфекций у беременных. Алгоритмы тестирования // Лабораторная диагностика инфекционных вирусных заболеваний: сб. тр. к 10-летию основания СПб ГУЗ «Городской диагностический центр (вирусологический)». СПб., 2002, с. 33–53.

34. Руководство по организации эпидемиологического надзора за корью и врожденной краснушной инфекцией в европейском регионе ВОЗ//пер. с англ. //Женева: ВОЗ, 2003, 80 с.

35. Болотовский В.М., Михеева И.В., Лыткина К.Н. //Корь, краснуха, эпидемический паротит: единая система управления процессами. М.: 2004, 224 с.

36. Заргарьянц А.И., Селезнева Т.С., Титова Н.С. //Краснуха: современная ситуация // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2001, № 1 (01), с. 28-31.

37. Cooper L.Z, Krugman S. //Clinical manifestations of postnatal and congenital rubella// Archives of Ophthalmology. 1967, №77, pp. 434-439.

38. Cooper L.Z. // Congenital rubella in the United States/ In: Infections of the fetus and the newborn infant. Progress in Clinical and Biological Research, Vol. 3. AR Liss, New York, 1975, pp. 1-21.

39. Daffos F. //Prenatal diagnosis of congenital rubella// Lancet. 1984, № 2, pp. 1-3.

40. Бектимиров Т.А. //Мировой опыт иммунопрофилактики краснухи // Биопрепараты. 2005, № 1, с. 21-23.

41. Лаврентьева И.Н., Семериков В.В., Жебрун А.Б. и др. //Краснуха в России: изменчивость возбудителя в период вакцинопрофилактики инфекции// ЖМЭИ. 2008, № 3, с. 26-31.

42. Висницкий Н.Н. //Заболеваемость краснухой в Ленинграде и выявление групп риска при краснушной инфекции. В сб. Актуал. вопр. мед. вирусол. Свердловск, 1989, с. 216-219.

43. Брико Н.И. //Критерии оценки эффективности вакцинации // Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики. 2000, № 36, с. 3-5.

44. Черкасский Б.Л. //Руководство по общей эпидемиологии. М.: Медицина, 2001, 558 с.

45. Ермоленко М.В. //Серологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за ветряной оспой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014, 24 с.

46. Лыткина И.Н. //Создание унифицированной системы управления эпидемическим процессом кори, краснухи и эпидемическим паротита: Автореф. дис. ... д-ра. мед. М., 2011, 44 с.

47. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации. Информационные сборники статистических и аналитических материалов. М. 2000-2012.

48. Sullender W.M., Yasukawa L.L., Schwartz M. //Type specific antibodies to herpes simplex virus type 2 (HSV-2) glycoprotein G in pregnant women, infants exposed to maternal HSV-2 infection at delivery and infants with neonatal herpes //J. Inf. Dis. 1988, № 157, pp. 164-171.

49. Нисевич Л.Л., Бахмут Е.В., Королькова Е.Л. и др. //К вопросу о диагностике внутриутробной инфекции у новорожденных // Акушерство и гинекология. 1998, № 3, с. 16-20.

50. Селезнева Т.С., Заргарьянц А.И., Яковлева И.В. и др. //Современная ситуация по заболеваемости краснухой на территории РФ // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2009, №5, с. 9-19.

51. Cutts F.T., Best J., Sdiquiira M.M., Engstrom K. //Guidelines for surveillance of congenital rubella syndrome and rubella// Department of Vaccines and Biologicals, World Health Organization, Geneva. 1999, 250 p.

52. Семенов В.М., Азаренок К.С., Дмитриченко Т.И., Жаворонок С.В. //Диагностика краснушной инфекции у беременных женщин // Лаб. дело. 1999, т. 6, с. 69–72.

53. Десяткова Р.Г., Мальцева Н.Н., Ведунова С.Л., Рахимова М.С.// Лабораторная диагностика краснухи // М.-СПб.: Pasteur Merieux Connaught, 1998, с. 7–12.

54. Малкова Е.М., Егошина Н.М., Петрова И.Д., Терещенко И.П., Минакова Ю.В., Голубина Е.А., Тюников Г.И., Яшина Л.Н., Хохлова З.А., Помогаева А.П., Петров В.С. //Маркеры краснухи у новорожденных детей в раннем неонатальном периоде и их матерей // Инфекционные болезни. 2008, т. 9, ст. 28, с. 312–322.

55. Plotkin S.A., Farquhar J., Katz M., Ingalls T.H. //A new attenuated rubella virus grown in human fibroblasts: evidence for reduced nasopharyngeal excretion // Am. J. Epidemiol. 1967, Vol. 86, pp. 468–477.

56. Руководство по лабораторной диагностике кори и краснухи. Вторая редакция. // ВОЗ, 2005, 115 с.

57. Рогущина Н.Л., Самодова О.В., Титова Л.В., Шишко Л.А. // Выявление маркеров врожденной краснухи в группе умерших плодов и новорожденных // Журн. инфектол. 2010, т. 2, № 3, с. 150.

58. МУ 3.1.2.2356-08. Эпидемиологический надзор за врожденной краснухой. М., 2008, 47 с.

59. Miller E., Cradock-Watson J.E., Pollock T.M. //Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy // Lancet. 1982, Vol. 2, p. 781.

60. Лялина Л.В., Бичурина М.А., Бреус Е.И., Хрусталева Н.// Изучение распространенности синдрома врожденной краснухи среди детей с врожденными пороками развития в Санкт-Петербурге //СПб.:ЭпиНорт. 2009, Т. 10, № 1, с. 6–11.

61. Лобзин Ю.В., Васильев В.В., Скрипченко Н.В., Иванова В.В., Бабаченко И.В., Техова И.Г. //Актуальные аспекты врожденных инфекций в России // Журн. инфектол. 2010, т. 2, № 2, с. 14–24.

62. WHO. Accelerated control of rubella and prevention of congenital rubella syndrome. Brasil // Wkly Epidemiol. Rec. 2002, Vol. 77, pp. 169–175.

63. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития № 673 от 30.10.2007 г. "О внесении изменений и дополнений в Приказ Минздрава России от 27 июня 2001 г. № 229 "О Национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям"".

64. Селезнева Т.С., Заргарьянц А.И., Яковлева И.В. и др. //Современная ситуация по заболеваемости краснухой на территории РФ // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2009, №5, с. 9-19.

65. Юминова Н.В.// Диагностика краснухи в Российской Федерации //Вакцинопрофилактика краснухи. 2004, №6 (36). <https://medi.ru/info/10193/>.

66. Бектимиров Т.А. //Мировой опыт иммунопрофилактики краснухи// Вакцинопрофилактика краснухи 2004, №6 (36). <https://medi.ru/info/10193/>.

67. Hedman K., S.A. Rousseau. //Measurement of avidity of specific IgG for verification of recent primary rubella // J. med. virol. 1989, vol. 27, pp. 288-292.

68. Nedeljkovic J., T. Jovanovic, C. Oker-Blom et al. //Maturation of IgG avidity to individual rubella virus structural proteins"// J. Clin. Virol. 2001, vol. 22, pp. 47-54.

69. Wandinger K-P, Saschenbrecker S., Steinhagen K. et al. //Diagnosis of recent primary rubella virus infections: Significance of glycoprotein-based IgM serology, IgG avidity and immunoblot analysis." // J. Virol. Methods, 2011, vol. 174 (1-2), pp. 85-93.

70. Гафаров Р.Р. //Совершенствование лабораторной диагностики краснухи в условиях проведения массовой вакцинопрофилактики: Дис.... канд. биол. наук. М. 2014, 127 с.

71. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным краснухой// <http://niidi.ru/dotAsset/ba8dd601-7b01-40b6-806c-21bf63436a55.pdf>.

72. Элиминация кори и краснухи. Основы процесса верификации в Европейском регионе ВОЗ// ВОЗ. 2014, 36 с.

73. Частная эпидемиология. Т.1. Руководство для врачей в 2 томах. Под ред. Б.Л.Черкасского. – М.: «ИНТЕРСЭН», 2002, с.94-109.

74. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2952-11 «Профилактика кори, краснухи, эпидемического паротита».

75. Возианова Ж.И. //Краснуха, в кн. Инфекционные и паразитарные болезни, т. 3, Киев "ЗДОРОВ'Я" 2002, с. 819-839.

#### 4. ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) или цитомегалия – вирусный антропоноз, получивший свое название из-за наличия в пораженных органах специфических гигантских клеток, протекающий в виде бессимптомных (субклинических) или манифестных форм с локальными или полиорганными поражениями, рецидивы которой обусловлены пожизненной латенцией вируса в инфицированном организме [35, 67]. ЦМВИ является одной из основных причин внутриутробного поражения плода, самопроизвольных абортов, мертворождений, дефектов развития плода, а в дальнейшем — нарушений физического и интеллектуального развития инфицированного ребенка, даже если он родился без явных признаков заболевания. Установлена связь между ЦМВИ и осложнениями, возникающими при пересадке органов; инфицирование ЦМВ ВИЧ-инфицированных и лиц с иммунодефицитом различного генеза может сопровождаться развитием генерализованных форм с тяжелыми органными поражениями и смертью, тем более, что ЦМВ, как и ВИЧ, поражает иммунокомпетентные клетки [67].

Проникший в организм вирус остается в нем пожизненно, место его латентного пребывания установить невозможно, а любой экзогенный или эндогенный фактор, способствующий снижению реактивности организма, может вызвать активацию «дремлющего» вируса и развитие манифестной формы инфекции. При этом полиморфизм и нечеткость клинических проявлений с отсутствием строго специфических симптомов очень затрудняют клиническое распознавание ЦМВИ, и в большинстве случаев она проходит под другими диагнозами, что может приводить к неадекватным и даже небезопасным терапевтическим мероприятиям. Особенно драматичными могут быть последствия нераспознанной ЦМВИ у женщин во все периоды беременности. Не менее опасна и

гипердиагностика ЦМВИ, когда неграмотная интерпретация результатов лабораторных исследований может привести к медицинскому прерыванию желанной беременности [67].

Указанные особенности ЦМВИ позволили Европейскому региональному бюро ВОЗ отнести ее к инфекциям, которые определяют будущее инфекционной патологии [68].

Установлено, что возбудитель – цитомегаловирус (ЦМВ) поражает почти всех людей в какой-то момент их жизни, при чем возраст инфицирования различен в разных регионах и социально-экономических группах, что приводит к существенным различиям в распространении ЦМВИ [37, 38]. После первичного инфицирования вирус может выделяться в течение недель, месяцев или лет, возможны рецидивы инфекции и реинфекция генетически различными штаммами вируса, которых к настоящему времени насчитывает, вероятно, несколько тысяч [39].

#### **4.1. Возбудитель**

Возбудитель – цитомегаловирус (ЦМВ) из семейства герпесвирусов, для которого основными клетками-мишенями в организме человека являются моноциты, макрофаги, гранулоциты, эпителиальные и эндотелиальные клетки, фибробласты, гладкомышечные клетки [23]. Вирус получил свое название в 1960 г по предложению Т.Н. Weller et al [36]. ЦМВ – самый крупный и самый сложный из герпесвирусов человека. На основании размера генома, содержания гуанозина и цитозина, медленного репликативного цикла и ограниченного тропизма *in vivo* и *in vitro* он классифицирован как бета-герпесвирус [40-42].

В классификации вирусов ЦМВ под видовым названием *Cytomegalovirus hominis* отнесен к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Betaherpesviridae*, роду *Cytomegalovirus*.

Вирион ЦМВ состоит из трех идентифицируемых областей: капсида, содержащего вирусный геном dsDNA, ткань и оболочку (рис.32). Капсид ЦМВ состоит из шести белков, которые имеют функциональные и структурные гомологи в других герпесвирусах [43, 44, 45].

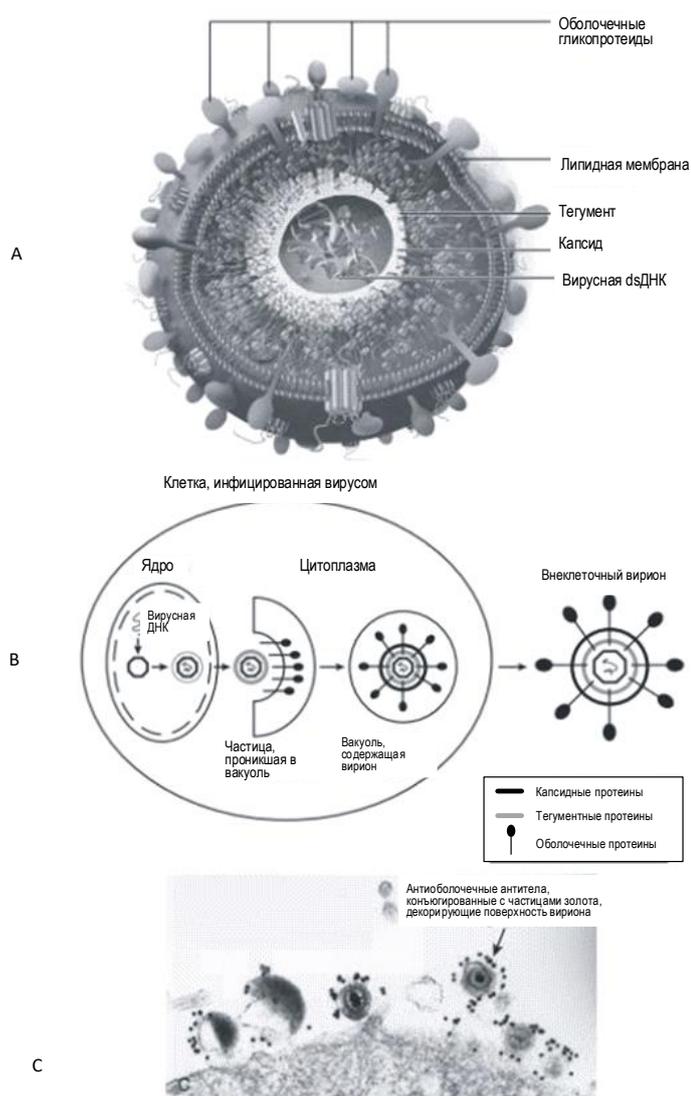


Рис. 32. Строение вириона ЦМВ и его взаимодействие с клеткой хозяина (по [45])

А - схематическое представление вирионов цитомегаловируса человека

Вирусная двухцепочечная ДНК (dsDNA) показана инкапсулированной в белковый капсид, который окружен аморфным слоем, обозначающим ткань. Вокруг этих структур находится липидная оболочка, в которую встроены гликопротеины.

В - предполагаемые пути сборки цитомегаловируса человека в инфицированных клетках

Тегумент распускает частицы в цитоплазматические вакуоли, где он приобретает свою окончательную оболочку. Вирус покидает клетки с помощью экзоцитного механизма.

С - электронно-микроскопический анализ внеклеточного вируса с оболочечным гликопротеином gN, деорирированными частицами золота (темные сферы).

Вирусная ДНК состоит из 80 генов, подгруппы — *a*, *b*, *g*:

- *a*-гены транскрибируются РНК-полимеразой и не требуют для транскрипции присутствия синтезированных *de novo* белков;
- продукты *b*-генов — вирусспецифическая ДНК-полимераза и ТКаза, необходимые для биосинтеза ДНК вириона;
- *g*-гены - структурные белки вириона, представлены мембранными гликопротеидами А, В, С, D, Е, F, G, которые играют важную роль в иммунопатогенезе герпеса (проникновение в клетку, феномен образования симпластов), а также индуцируют формирование вируснейтрализующих и комплементсвязывающих антител [64].

ЦМВ впервые выделен в 1956 г. от детей, погибших от генерализованной инфекции. По морфологическим и биологическим свойствам ЦМВ сходен с вирусом простого герпеса (ВПГ), но имеет более продолжительный цикл репродукции, обладает меньшей цитопатогенностью, имеет более узкий спектр хозяев, менее чувствителен к аналогам нуклеозидов. Вирус вызывает характерные изменения пораженных клеток – вследствие увеличения их цитоплазмы и ядра пораженные клетки становятся гигантскими (мега-клетками), что и обусловило название вируса [66].

Вирус инактивируется при 56 °С, длительно сохраняется при комнатной температуре, быстро инактивируется при замораживании до минус 20 °С, слабо чувствителен к действию интерферона, не восприимчив к антибиотикам. По данным А.Ж. Bradley et al. [39] и J.В. Black, Р.Е. Pellett [40] число известных вариантов возбудителя достигает нескольких тысяч.

ЦМВ проявляет тропизм в отношении самых различных клеток, его можно обнаружить в эпителиальных клетках, клетках эндотелия, гладкой мускулатуры, нейронах, клетках глии, кожных фибробластах, клетках моноцитарной линии, соответственно, для культивирования *in vitro* могут быть использованы клеточные линии самого разного происхождения, хотя чаще всего для этой цели используются фибробласты [47].

#### 4.2. Эпидемиология

ЦМВИ распространена чрезвычайно широко – она встречается у людей, живущих на всех континентах. Уровень пораженности этой инфекцией в большинстве стран мира колеблется от 50 до 90%. Более высокая пораженность по сравнению с экономически развитыми странами Европы и Америки наблюдается в развивающихся странах Азии и Африки. В то же время этот уровень значительно варьирует даже в пределах одной страны в зависимости от этнических и социально-экономических факторов. Так, в Великобритании около 40% женщин европейской расы в возрасте 20-24 лет являются серопозитивными к ЦМВ. К 45 годам этот показатель уже превышает 50%. Женщины азиатского происхождения на 90% серопозитивны к ЦМВ уже в молодом возрасте. Среди женщин афро-американского происхождения в молодом возрасте уровень серопозитивности ниже, чем у женщин азиатского происхождения, но выше, чем у женщин европейской расы [8].

По данным ВОЗ, IgG к ЦМВ в крови у различных групп населения Европы, Азии, Америки и Африки выявляются с частотой от 40 до 100% [32, 33, 34, 72]. У детей этот показатель варьирует от 13 до 90%. В Великобритании и США среди взрослого населения со средним и высоким социально-экономическим уровнем серопозитивны 40-60% по сравнению с 80% в популяции с низким социальным статусом. Еще выше распространенность ЦМВИ в развивающихся странах.

В США ЦМВ определяется в моче у 1-2% всех новорожденных, из них в 0,05-0,1% случаев наблюдаются клинические признаки заболевания. К году жизни количество вирусоносителей увеличивается до 10-20%, к 35 годам у 40% взрослых имеется сероконверсия с появлением антител, а к 50 годам практически все взрослые люди оказываются инфицированными ЦМВ [4].

В России, по мнению Е.А.Григорьевой с соавт. [71], диагностика и регистрация манифестных форм ЦМВИ находится на низком уровне по причине недостаточного использования в повседневной практике современных методов диагностики и недостаточной информированности врачей относительно особенностей и значимости ЦМВИ. Ограниченное число исследований, посвященных изучению фактической распространенности ЦМВИ среди населения Российской Федерации, позволяет ориентировочно оценивать ее как соответствующую наиболее неблагоприятным регионам Земли. Доля серопозитивных лиц среди взрослого населения Российской Федерации составляет 73-98%. В то же время показатель заболеваемости ЦМВИ по стране в 2003 г. составил 0,79 на 100 000 населения, причём у детей в возрасте до 1 года — 11,58; 1-2 лет — 1,01; 3-6 лет — 0,44 на 100 000 населения соответствующей группы. В Москве в 2006 г. показатель заболеваемости ЦМВИ был равен 0,59 на 100 000 населения, у детей в возрасте до 14 лет — 3,24; а среди взрослого населения — 0,24 на 100 000 человек [35].

По данным Каражас Н.В., ЦМВ выделяется из канала шейки матки у 3,5-20% практически здоровых женщин и из спермы примерно 30% практически здоровых мужчин [2]. Исследования заболеваемости ЦМВИ населения Белгородской области, проведенные Землянским О.А. в 1993-2003 гг., показали, что она в 10 раз превышает среднюю заболеваемость, регистрируемую в Российской Федерации.

Источник инфекции — человек, являющийся носителем ЦМВ. Вирус может находиться в любой биологической жидкости, а также в органах и тканях, используемых для трансплантации. У 20-30% здоровых беременных женщин ЦМВ присутствует в слюне, у 3-10% — в моче, у 5-20% — в цервикальном канале или вагинальном секрете. Его можно обнаружить в грудном молоке 20-60% серопозитивных матерей. Около 30% мужчин-гомосексуалистов и 15% мужчин, вступающих в брак, имеют вирус в сперме. Кровь около 1% доноров содержит ЦМВ. Это объясняет множественность возможных путей передачи возбудителя — воздушно-капельный, контактно-бытовой, половой, алиментарный, парентеральный и внутриутробный (вертикальный) [35].

В сравнении с другими вирусами, ЦМВ чаще всего передаётся от матери к плоду, что делает ЦМВИ классической врожденной инфекцией, которая развивается у 0,3-3,0 % новорожденных [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 35]. При этом в отличие от других инфекций ToRCH-группы, тяжелые поражения плода при ЦМВИ могут развиваться в любом триместре беременности. Риск антенатального заражения плода при первичной ЦМВИ у беременных составляет 30-40%. При реактивации вируса, возникающей у 2-20% матерей, риск заражения ребёнка значительно ниже (0,2-2% случаев). Интранатальное инфицирование ребёнка при наличии ЦМВ в генитальном тракте у беременных женщин происходит в 50-57% случаев. Основной путь заражения детей в возрасте до года — алиментарный; в 40-76 % случаев грудного вскармливания серопозитивными матерями вирус передается через грудное молоко. В итоге, до 3% среди всех новорождённых заражаются ЦМВ в период внутриутробного развития, 4-5% — интранатально, а к первому году жизни количество инфицированных детей составляет 10-60% [35, 45, 48]. У детей младшего возраста существенную роль играет контактно-бытовой путь передачи. Инфицированность ЦМВ детей, посещающих детские

дошкольные учреждения, достоверно выше, чем «домашних» воспитанников того же возраста (80 и 20%, соответственно) [35, 49], при этом наиболее вероятным путем передачи инфекции является передача через слюну на руки и игрушки [50].

Имеются также убедительные данные, связывающие приобретение ЦМВ детьми в дневном стационаре с развитием последующей инфекцией у их матерей и опекунов [51, 52].

Доля серопозитивных лиц растет с возрастом – IgG к ЦМВ имеют 40-80% подростков и 60-100% взрослого населения. При этом для заражения взрослого человека наиболее вероятны половой и парентеральный (гемотрансфузии и другие парентеральные манипуляции) пути передачи.

Серьезной проблемой является заражение ЦМВ реципиентов крови, т.к. известно, что при переливании крови от серопозитивных доноров заражается от 15 до 40% детей и 2-3% взрослых. Еще более сложные проблемы связаны с трансплантацией органов, поскольку фактором передачи инфекции может быть не только перелитая кровь, но и пересаженный орган [15, 20, 21, 24, 25, 26, 27].

Сезонность, вспышки и эпидемии не характерны для ЦМВИ, что, вероятно, связано с недостаточной изученностью эпидемиологических особенностей инфекции [35].

### **4.3. Особенности патогенеза и клиники**

Как уже говорилось, ЦМВ проникает в организм человека различными путями, а последующая картина инфекционного процесса определяется не столько способом заражения, сколько количеством попавших возбудителей и состоянием иммунологической реактивности организма [67].

В месте проникновения вируса местная реакция отсутствует. При попадании в кровь ЦМВ инфицирует лимфоцитарные и моноцитарные

клетки. В моноцитах вирус может, не размножаясь, сохраняться неопределенно долго, но при взаимодействии с активированными Т-лимфоцитами моноциты дифференцируются в макрофаги, в которых уже может происходить размножение ЦМВ. Процесс выхода вирионов в кровь не сопровождается разрушением инфицированных клеток. Кроме макрофагов в процесс накопления вируса уже на ранних этапах включаются эндотелиальные клетки, в которых ЦМВ также может длительно персистировать. ЦМВ обладает эпителиотропностью, особенно к эпителию железистых органов. Он способен инфицировать клетки почечного эпителия, альвеолоциты и клетки мерцательного эпителия бронхов, бронхиол, бронхиальных желез, эпителий желчных протоков, слизистую оболочку и железы кишечника и т. д. Но особую тропность ЦМВ проявляет к эпителию слизистых оболочек протоков слюнных желез [67].

Как правило, присутствие в организме ЦМВ клинически ничем не проявляется. Однако в ряде случаев (прежде всего при снижении иммунокомпетенции зараженного организма) пораженные вирусом клетки резко изменяют свои размеры и вид, формируя типичные цитомегалические клетки. Со временем они постепенно отторгаются и могут быть обнаружены в биологических жидкостях (моче, слюне). Кроме того, в зоне размножения вирусов может формироваться местная воспалительная реакция в виде инфильтратов, содержащих преимущественно лимфоидные клетки, возможно образование узелков. Повреждение клеток и местная воспалительная реакция могут приводить к нарушению функции органа. Так, поражение эндотелия желчных капилляров может сопровождаться нарушением оттока желчи и холестазом; возможно развитие гранулематозных реакций в печени, а следствием всего этого может быть желтуха; поражение эпителия бронхов и интерстициальной ткани может привести к развитию интерстициальной

пневмонии, а при прогрессировании процесса — даже к дыхательной недостаточности; поражение эндотелия сосудов — к развитию васкулитов (не исключают, что в последующем фиброз в области воспалительных узелков может быть одной из причин атеросклероза); повреждение эпителия ворсинок и сосудов кишечной стенки может стать причиной образования местных дефектов, вплоть до эрозий и язв. Воспалительные узелки с последующим их фиброзом могут возникать и в веществе мозга, что приобретает особое значение при формировании патологии ЦНС у плода. Дополнительными факторами, усиливающими непосредственное повреждающее действие ЦМВ на ткани, являются образующиеся в ходе болезни цитокины, цитолитическое действие оказывают также Т-лимфоциты. Кроме того, в более поздние сроки (чаще при рецидивах) могут включаться и аутоиммунные механизмы [67].

По мнению Возиановой Ж.И. [67], единой общепринятой классификации клинических проявлений ЦМВИ нет. Недостаточно четко очерчены во многих случаях критерии, позволяющие говорить об активном субклиническом процессе или латентной форме. Автор считает некорректной и классификацию ЦМВИ по Международной классификации болезней (МКБ-10), в соответствии с которой принято использовать термин «цитомегаловирусная болезнь» (B25) при наличии таких органных поражений, как пневмония, гепатит, панкреатит и др. Как отдельная статистическая единица рассматривается цитомегаловирусный мононуклеоз (B27.1), который вместе с мононуклеозом, вызванным вирусом Эпштейна—Барр (B27.0) включен в рубрику «Инфекционный мононуклеоз» (B27), а не «цитомегаловирусная болезнь» (B25). Исключена из рубрики B25 и врожденная цитомегаловирусная инфекция (P35.1). В существующей классификации не учтены латентные формы ЦМВИ.

В этой связи предлагается [67] дифференцировать ЦМВИ на:

- цитомегаловирусную инфекцию латентную (ЦМВ-латенцию), для которой характерно состояние инфицирования без клинических признаков поражения каких-либо органов. При этом наличие специфических антител без нарастания титров их в динамике и даже выделение вируса инфицированными лицами с мочой и слюной не дает основания говорить об остроте процесса, и

- цитомегаловирусную болезнь (ЦМВ-болезнь или цитомегалия), о которой можно говорить в тех случаях, когда инфицирование проявляется в виде различных клинических симптомов, свидетельствующих о наличии специфических органных поражений.

Взаимоотношения между болезнью и латенцией остаются очень динамичными и могут переходить одна в другую.

ЦМВ-латенция, в свою очередь, делится далее на врожденную и приобретенную. Приобретенная ЦМВ-латенция может представлять собой:

- первично-латентную (первичную латенцию), при этом у инфицированного человека определяются специфические антитела в крови или вирус в слюне, но отсутствуют какие-либо клинические проявления и указания на перенесенное ранее заболевание, т.е. в прошлом могла быть субклиническая инфекция;

- вторично-латентную, при которой носительство вируса выявляется после достоверного эпизода перенесенной ранее болезни, вызванной ЦМВ.

ЦМВ-болезнь может протекать в виде генерализованных или локализованных форм.

*Генерализованные* формы возникают преимущественно у детей, заразившихся внутриутробно, а также у лиц с иммунодефицитом различной природы.

*Локализованные* формы чаще протекают бессимптомно (соотношение манифестных и бессимптомных форм 1:10), выявляются они

по наличию вирусемии и нарастанию титра специфических антител. Чаще всего изолированно поражаются слюнные железы (цитомегаловирусный сиалоаденит), но возможно ограниченное поражение и других органов.

ЦМВ-болезнь может протекать как острая инфекция (на фоне первичного инфицирования) или хроническая, дающая периодически рецидивы.

Особую форму ЦМВИ выделяют у ВИЧ-инфицированных и у лиц с ослабленным иммунитетом другого генеза (ЦМВ-болезнь или цитомегалия у ВИЧ-инфицированных).

ЦМВ-болезнь может протекать в легкой, среднетяжелой, тяжелой, а также фульминантной формах.

В предлагаемой классификации "острота" инфекции связывается лишь с ее манифестными формами, хотя этот параметр отражает только время, прошедшее с момента заражения. Напротив, на врожденную и приобретенную инфекцию делится только ЦМВ-латенция, хотя манифестные формы ЦМВИ также могут быть как врожденными, так и приобретенными. И, наконец, разделяя ЦМВ-болезнь на генерализованную и локализованную формы, Возианова Ж.И. указывает на бессимптомный характер последней в 90% случаев, т.е. фактически отождествляет эту форму с ЦМВ-латенцией<sup>11</sup>.

---

<sup>11</sup> Автор признает свою классификацию очень субъективной и условной, поскольку она не отражает всех возможных соотношений между формами ЦМВИ. Однако, основной ее недостаток, как и МКБ-10 - в некорректности использованных принципов систематизации, в соответствии с которыми любой конкретный объект классифицируемой совокупности должен принадлежать только одной единице классификации (*таксону*) любого уровня, а критерием его идентификации служит наличие (отсутствие) у этого объекта каких-то конкретных признаков, составляющих характеристику указанного таксона, хотя применительно в медицинской практике возможность однозначной идентификации конкретного состояния организма конкретного пациента является скорее исключением, нежели правилом. Такой подход неизбежно приводит к господствующему сегодня представлению об инфекции как о патологии, даже если инфекционный процесс реально не наносит вреда хозяину, т.е. на деле патологией для него не является. Взаимоотношения микроорганизма и хозяина в таких случаях скорее следует рассматривать как один из вариантов взаимодействия

В связи с этим считаем более целесообразным делить ЦМВИ на бессимптомную и манифестную формы, каждая из которых может быть или приобретенной, или врожденной, и, соответственно, или острой, или хронической.

В большинстве случаев инфицирование детей старшего возраста и взрослых либо вообще не дает клинических проявлений, либо дает симптоматику, которая может наблюдаться при многих заболеваниях инфекционной природы – повышение температуры, усталость, воспалительные процессы в носо- и ротоглотке, увеличение небных миндалин [2, 4, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 45, 90]. Наиболее частым проявлением манифестной формы ЦМВИ у иммунокомпетентных взрослых является мононуклеозоподобный синдром (цитомегаловирусный мононуклеоз), на фоне которого возможно развитие гранулематозного гепатита; поражение ЦНС (менингоэнцефалиты), развитие панкреатита, миокардита, цитомегаловирусной интерстициальной пневмонии [67].

В случае бессимптомной ЦМВИ иммунная система берет под контроль все процессы, активность которых определяется иногда лишь по появлению специфических антител и их нарастанию в динамике. В тех случаях, когда все же развивается манифестная форма ЦМВИ, наиболее типичным ответом на первичное заражение является выраженная реакция Т-лимфоцитов на ЦМВ — в крови появляются атипичные мононуклеары, представляющие собой активированные Т-лимфоциты цитотоксического супрессорного фенотипа. Происходит также активация В-лимфоцитов, что

---

последнего с другими микроорганизмами, входящими в его "нормальную микрофлору", представители которой в определенных условиях также могут становиться причиной различных патологических состояний организма хозяина, вплоть до несовместимых с его жизнью. Разумеется, столь радикальный пересмотр отношения к инфекциям, текущим подобно ЦМВИ большей частью бессимптомно, требует куда более обстоятельного обсуждения, поскольку применительно к ЦМВИ недооценка роли ЦМВ в патологии беременности и возможных последствий инфицирования лиц с иммунодефицитами различной природы чревата слишком серьезными последствиями.

сопровождается появлением ревматоидного фактора и других аутоантител, усиливающих местное повреждающее действие. Следствием всего этого является развитие мононуклеозоподобного синдрома (сейчас чаще пользуются термином «мононуклеозный»). Возможны отдельные органные поражения, но они обычно не сопровождаются тяжелыми повреждениями этих органов. Чаще всего процесс локализуется в слюнных железах — развивается цитомегаловирусный сиалоаденит с длительным, иногда в течение нескольких лет, выделением вирусов [67].

В результате действия защитных антител и Т-лимфоцитов, уничтожающих свободно циркулирующие вирионы и инфицированные клетки, острый манифестный процесс, как правило, купируется, и ЦМВИ переходит в бессимптомную форму, при которой ЦМВ сохраняется в клетках крови и в эндотелиальных клетках сосудов и эпителиальных клетках почек, слюнных желез и других органов. Причины латенции еще остаются практически неизученными. Активация происходит при снижении реактивности организма, она не всегда проявляется клинически, но обеспечивает поддержание титра антител на высоком уровне, формируя пожизненный нестерильный иммунитет [67].

В отличие от взрослых иммунокомпетентных лиц инфицирование плода значительно чаще приводит к развитию манифестных форм ЦМВИ различной тяжести у плода и новорожденного, а также ряда серьезных нарушений развития у детей более старшего возраста. Однако и в этом случае течение ЦМВИ у плода будет определяться двумя основными факторами — первичное ли это заболевание у матери или рецидив, а также тем, в какой срок беременности произошло заражение плода. В настоящее время считают, что наибольший риск инфицирования плода возникает при остром первичном процессе у матери, так как концентрация вирусов в крови велика, а защитные антитела еще отсутствуют. При рецидивах же риск инфицирования плода неизмеримо меньше, так как в крови матери

кроме вируса имеются и специфические антитела, защищающие плод от заражения (прежде всего, это IgG, проникающие через плаценту). Инфицирование плода в ранние сроки беременности особенно опасно, т.к. полная ареактивность формирующегося организма создает идеальные условия для генерализации инфекции и активного размножения вирусов во всех его органах, что приводит к раннему нарушению их развития, функции, а иногда может быть и причиной нежизнеспособности плода. При заражении матери в поздние сроки беременности, когда органы плода уже практически сформировались, острый процесс у него может проявиться при рождении отдельными клиническими симптомами, характер которых будет зависеть от преимущественной локализации очага и срока заражения [67].

Решающим условием для развития антенатальной ЦМВИ выступает наличие вирусемии у матери. Это приводит к инфицированию плаценты, её поражению и заражению плода с возможными последствиями в виде пороков и задержки внутриутробного развития, патологического процесса с поражением внутренних органов, в первую очередь ЦНС. При наличии вируса в канале шейки матки беременной женщины возможен трансцервикальный путь заражения плода без выхода возбудителя в кровь. Реактивация ЦМВ в эндометрии — один из факторов ранних аборт. Интранатальное заражение вирусом происходит при прохождении плода через инфицированные родовые пути за счёт аспирации содержащих ЦМВ околоплодных вод и или секретов родовых путей или через повреждённые кожные покровы. Следует отметить, что срок беременности не оказывает заметного влияния на частоту внутриутробного заражения [35, 53], хотя тяжесть поражения плода и новорожденного все же выше при заражении в ранние сроки беременности [54, 67].

При постнатальной ЦМВИ входными воротами для возбудителя служат слизистые оболочки ротоглотки, дыхательной системы,

пищеварительного и генитального трактов [35, 45, 67]. Но если у матери это был рецидив, ребенок еще внутриутробно успевает получить от нее защитные антитела, которые не позволяют в большинстве случаев развиваться тяжелому генерализованному процессу. Он чаще возникает тогда, когда мать впервые инфицируется незадолго до родов и иммунный ответ у нее еще недостаточный. При постнатальном заражении чаще развивается поражение отдельных органов [67].

После преодоления вирусом входных ворот и его локального размножения наступает кратковременная виремия, моноциты и лимфоциты переносят вирус к различным органам. Несмотря на клеточный и гуморальный ответ, ЦМВ индуцирует хроническую латентную инфекцию. В дальнейшем при незначительной иммуносупрессии возможна «местная» активизация ЦМВ с выделением вируса из носоглотки или урогенитального тракта [35, 45].

В случае глубоких иммунологических нарушений при наследственной предрасположенности к данной патологии происходят возобновление активной репликации вируса, виремия, диссеминация возбудителя, развитие клинически выраженного заболевания. Активность вирусной репликации, риск манифестации ЦМВИ, тяжесть её течения во многом определяются глубиной иммуносупрессии. С манифестной ЦМВИ связан широкий спектр поражений лёгких, пищеварительного тракта, надпочечников, почек, головного и спинного мозга, сетчатки глаза. У иммуносупрессивных больных ЦМВИ посмертно выявляют фиброателектаз лёгких, иногда с кистами и инкапсулированными абсцессами; эрозивно-язвенное с выраженным фиброзом подслизистого слоя поражение пищевода, толстой кишки, реже желудка и тонкой кишки; массивный, часто двусторонний некроз надпочечников; энцефаловентрикулит, некротическое поражение спинного мозга, сетчатки глаза с развитием некротического ретинита.

Специфичность морфологической картины при ЦМВИ определяют крупные цитомегалоклетки, лимфогистиоцитарные инфильтраты, а также продуктивно-инфильтративные панваскулиты с цитомегалическим превращением клеток всех стенок мелких артерий и вен с исходом в склерозирование. Подобное поражение сосудов служит основой для тромбообразования, приводит к хронической ишемии, на фоне которой развиваются деструктивные изменения, сегментарные некрозы и язвы, выраженный фиброз. Распространённый фиброз — характерная особенность ЦМВ-поражения органа. Патологический процесс, связанный с ЦМВ, как правило, носит генерализованный характер [35, 45, 67].

Манифестное течение у беременных чаще всего дает клинику, сходную с мононуклеозом или ОРВИ. Около 40% женщин с первичной инфекцией в период беременности передают вирус своему плоду [1, 12, 15, 28, 29, 30, 79, 17, 18, 31]. Не менее чем у 5% беременных происходит реактивация ЦМВИ, но число новорожденных с этими признаками даже в слаборазвитых странах не превышает 1-3%, очевидно, из-за наличия высокого уровня протективных антител у беременной. В ряде случаев инфицирование плода на ранних стадиях его развития приводит к уродствам и гибели плода или новорожденного. Заражение на поздних сроках не нарушает строение органов и проявляется в постнатальном периоде в виде желтухи, гепатоспленомегалии, тромбоцитопенической пурпуры, поражений центральной нервной системы и пневмонии [8]. Наиболее активно инфекция передается через зараженное грудное молоко, определяя около 60% всех случаев перинатальной инфекции.

Вторичная (рецидивирующая) ЦМВИ является причиной одной трети случаев врожденной инфекции в экономически развитых странах и большинства случаев заболевания во многих развивающихся странах, где чрезвычайно высок процент серопозитивных женщин детородного возраста. Частота развития врожденной ЦМВИ в различных странах

согласно имеющимся данным, составляет от 0,3 до 3% числа живорожденных [12].

Врожденная инфекция у доношенных новорожденных в большинстве случаев (95%) протекает бессимптомно и без неблагоприятных последствий. У недоношенных новорожденных, особенно вследствие заражения при гемотрансфузии, инфекция течет тяжело, нередко как ЦМВ-сепсис и имеет неблагоприятный прогноз [2, 18, 24, 25, 26, 27]. Почти у 10% детей впоследствии возникают односторонняя или двусторонняя нейросенсорная тугоухость, замедление психического развития или нарушение двигательных функций.

Клинически выраженная ЦМВИ — одно из самых частых и серьёзных инфекционных осложнений при трансплантации органов. Около 75% реципиентов имеют лабораторные признаки активной ЦМВИ в первые 3 мес после трансплантации. У 5-25% больных, перенёсших пересадку почек или печени, 20-50% больных после аллогенной трансплантации костного мозга, 55-75% реципиентов лёгких и/или сердца развивается заболевание ЦМВИ, значительно повышающая риск отторжения трансплантата.

Манифестная ЦМВИ занимает одно из первых мест в структуре оппортунистических заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов. Развитие тяжёлой ЦМВИ описано у онкогематологических больных, пациентов, страдавших пневмоцистной пневмонией, туберкулёзом, лучевой болезнью, ожоговой травмой, у лиц, находящихся на длительной кортикостероидной терапии, перенёсших различные стрессовые ситуации.

ЦМВ может быть причиной посттрансфузионных и хронических гепатитов, разнообразной гинекологической патологии. Предполагается роль ЦМВ как одного из кофакторов в развитии системных васкулитов, атеросклероза хронических диссеминированных заболеваний лёгких, криоглобулинемии, опухолевых процессов, атеросклероза, детского

церебрального паралича, эпилепсии, синдрома Гийена-Барре. синдрома хронической усталости [35, 45].

Врожденная ЦМВИ практически всегда возникает на фоне первичного инфицирования матери. У инфицированной впервые беременной, независимо от срока беременности, заболевание развивается преимущественно по типу цитомегаловирусного мононуклеоза. Сроки инфицирования матери имеют значение в развитии врожденной патологии у плода [67].

При раннем заражении (первый триместр беременности) уязвимость всех органов чрезвычайно велика, а так как идет их формирование, то последствиями могут быть выкидыши, гибель плода или различные дефекты развития (микроцефалия, олигофрения, гидроцефалия, незаращение межжелудочковой перегородки сердца, дефекты физического развития и т.д.).

При заражении плода в более поздние сроки (третий триместр), когда его органы уже сформировались, возможны следующие наиболее типичные варианты ЦМВ-инфекции:

1. ребенок рождается с клиническими проявлениями острой генерализованной инфекции, для которой наиболее характерна триада симптомов: *геморрагическая пурпура* (петехии, кровоизлияния, рвота кофейной гущей на фоне интоксикации и т.д.), *желтуха и гепатоспленомегалия* (она может быть настолько выражена, что печень опускается ниже пупка, а живот увеличивается в размерах). Эта триада часто сочетается с поражением других органов — легких (пневмония, дыхательная недостаточность), сердца (резкая тахикардия), ЦНС (отек мозга, судороги), почек, а также выраженным токсикозом, проявления которого иногда нарастают очень быстро — уже через несколько дней наступает смерть ребенка (фульминантная форма). Возможно и более доброкачественное течение, когда все явления постепенно стихают и через

несколько недель исчезают. При этом длительно сохраняются астения, задержка физического и психического развития.

2. ребенок может родиться без видимых повреждений и нарушений, но перенесенная внутриутробно инфекция проявится в дальнейшем (иногда спустя месяцы и даже годы) отставанием в физическом развитии, затрудненным усвоением школьного материала.

Ребенок может родиться и вполне здоровым от матери, у которой имелись признаки активной ЦМВ-инфекции. Но такой вариант реален, если мать была серопозитивной до беременности, т. е. если во время беременности она перенесла рецидив, а не первичную инфекцию.

#### **4.4. Диагностика**

Первичная ЦМВИ, также как ее рецидивы или реинфекция у большинства иммунокомпетентных лиц течет бессимптомно и может быть выявлена лишь при лабораторном исследовании [45]. При обследовании больных с манифестной формой ЦМВИ характер диагностических процедур определяется клиническим вариантом ее течения и тяжестью процесса. Здесь могут быть полезны общеклинические, биохимические и дополнительные методы исследования, которые, хотя и не дают возможности постановки специфического диагноза, но позволяют уточнять состояние пациента и оценивать необходимость и эффективность лечебных мероприятий.

В общем анализе крови наиболее характерным признаком ЦМВИ является появление в крови атипичных мононуклеаров (более 10 %) на фоне выраженного лимфоцитоза (до 90 %). Количество лейкоцитов чаще остается нормальным. При тяжелом течении и у детей первого года жизни бывают анемия, тромбоцитопения; такие же гематологические изменения, хотя и редко, могут выявляться на фоне цитомегаловирусного мононуклеоза.

В анализе мочи могут быть обнаружены специфические для ЦМВИ клетки — цитомегалы. При исследовании ликвора у больных с признаками поражения ЦНС иногда можно обнаружить умеренный нейтрофильный цитоз (преобладают полиморфноядерные клетки), слегка повышенное содержание белка и сниженное — глюкозы. Заслуживает внимания почти закономерное небольшое повышение активности АлАТ и АсАТ, иногда — ЩФ, не сопровождающиеся повышением содержания общего билирубина и клиническими признаками поражения печени. Из дополнительных методов желательны определение иммунного статуса (соотношение  $T_x/T_c$ ) [67].

Специфическая лабораторная диагностика ЦМВИ основана на выявлении возбудителя (вирионов, антигенов вируса, вирусной ДНК, прямого цитопатического действия вируса, выделенного из биологических субстратов пациента, на перевиваемую культуру клеток), пораженных вирусом клеток (цитомегалов) в осадках биологических жидкостей, а также исследовании иммунного ответа организма на вирус [64, 67].

Выделение вируса — наиболее надежное доказательство наличия у больного ЦМВ-инфекции («золотой стандарт»). ЦМВ может быть выделен из крови, ликвора и других биологических жидкостей, а также из секционного материала путем инфицирования культур фибробластов человека или диплоидных культур клеток легких человека. Размножение и накопление вирусов в тканевой культуре сопровождается цитопатическим эффектом с появлением типичных цитомегалических клеток. Сроки появления таких клеток зависят от количества вирусов в исследуемом материале. При генерализованной инфекции, особенно у новорожденных и лиц с иммунодефицитом, они обнаруживаются уже через несколько дней, при цитомегаловирусном мононуклеозе — иногда даже через несколько недель.

Антигены вируса в крови и ликворе можно обнаружить с помощью ПЦР — наиболее чувствительным из всех методов, используемых для верификации инфицированности ЦМВ, он особенно эффективен при цитомегаловирусном энцефалите или полирадикулоневрите. Определение количества копий ДНК вируса в крови позволяет прогнозировать течение болезни. Однако в небольших количествах вирусная ДНК может выявляться и при бессимптомной ЦМВИ, поэтому к оценке полученных результатов нужно подходить с осторожностью, особенно при решении вопроса о целесообразности назначения противовирусной терапии. Методом поликлональных антител против цитомегаловирусного матриксного протеина рр65 можно обнаружить антигены ЦМВ в нейтрофилах, в ликворе больных с признаками полирадикулопатии, а также у больных с иммунодефицитом. Методом непрямой иммунофлуоресценции можно выявить клетки, инфицированные ЦМВ (видны окрашенные в зеленый цвет ядра). Считается, что чем больше число инфицированных светящихся клеток, тем вероятнее риск развития болезни. В осадках биологических жидкостей цитомегалы могут быть обнаружены при окраске азур-эозином или гематоксилином. Пораженные клетки имеют размеры до 25—40 мкм (значительно крупнее непораженных клеток), в них появляются крупные внутриядерные и меньших размеров цитоплазматические включения. При окраске они приобретают вид свиного глаза — темные тельца включений, окруженные светлой полоской. Этот метод считается наиболее простым и доступным для выявления ЦМВИ, особенно при исследовании слюны и мочи. Но чтобы получить достоверный результат, нельзя ограничиваться однократным исследованием — его следует повторить несколько раз [67].

По мнению Шахгильдяна В.И. [35], вирусологический метод, основанный на выделении ЦМВ из биологических жидкостей на культуре клеток, является специфическим, но трудоёмким, длительным, дорогим и

малочувствительным методом диагностики ЦМВИ [35]. В тоже время другие исследователи [55, 56, 57, 58], рассматривают выделение вируса в тканевой культуре при посеве мочи или слюны как наиболее надежный метод диагностики врожденной инфекции наряду с выявлением ДНК ЦМВ с помощью ПЦР.

Методы выявления антигенов уступают по чувствительности молекулярным методам, основанным на ПЦР, дающим возможность прямого качественного и количественного обнаружения ДНК ЦМВ в биологических жидкостях и тканях в кратчайшие сроки. Клиническое значение определения ДНК или антигена ЦМВ в различных биологических жидкостях не одинаково. Присутствие возбудителя в слюне выступает лишь маркёром инфицированности и не свидетельствует о существенной вирусной активности. Наличие ДНК или антигена ЦМВ в моче доказывает факт заражения и определённую вирусную активность, что имеет значение, в частности, при обследовании ребёнка в первые недели его жизни. Наиболее важное диагностическое значение имеет обнаружение ДНК или антигена вируса в цельной крови, свидетельствующее о высокоактивной репликации вируса и его этиологической роли в имеющейся органной патологии. Выявление ДНК ЦМВ в крови беременной женщины — основной маркёр высокого риска заражения плода и развития врождённой ЦМВИ. Факт заражения плода доказывают наличием ДНК ЦМВ в амниотической жидкости или пуповинной крови, а после рождения ребёнка подтверждают обнаружением ДНК вируса в любой биологической жидкости в первые 2 недели жизни. Манифестную ЦМВИ у детей первых месяцев жизни обосновывают наличием ДНК ЦМВ в крови, у иммуносупрессивных лиц (реципиентов органов, больных ВИЧ-инфекцией) необходимо устанавливать количество ДНК вируса в крови. Количественное определение ДНК ЦМВ в крови имеет и большое прогностическое

значение. Появление и постепенное повышение содержания ДНК ЦМВ в цельной крови существенно опережает развитие клинической симптоматики. Обнаружение цитомегалоклеток при гистологическом исследовании биопсийных и аутопсийных материалов подтверждает цитомегаловирусную природу органной патологии 35].

Серологические исследования, в частности контроль содержания IgG значительно более доступны, легче выполнимы и автоматизируемы по сравнению с большинством вирусологических методов. Однако их правильная интерпретация осложняется наличием IgG, передаваемых от матери плоду [59]. Отрицательный титр антител в пуповинной крови и материнской сыворотке почти во всех случаях является достаточным доказательством отсутствия врожденной ЦМВИ. У неинфицированных детей, родившихся от сероположительных матерей, содержание IgG падает и они не обнаруживаются в большинстве случаев к 4-9 месяцам. Напротив, у инфицированных детей уровни IgG сохраняются в течение длительного времени на сопоставимых или иногда более высоких уровнях, чем у их матерей. При этом практически невозможно отличить врожденную ЦМВИ от приобретенной от той же матери, но уже после рождения (молоко, генитальные секреты). В обеих ситуациях титры IgG, как правило, остаются стабильными в течение многих месяцев. Неонатальная инфекция в условиях отрицательного теста на IgG у матери должна указывать на заражение из других источников (например, при переливании крови или нозокомиальное) [45].

Ряд авторов считает менее информативными исследования на наличие IgM. По их мнению, поскольку антитела этого класса не проходят через плаценту, их выявление в крови плода или новорожденного следует считать доказательством его инфицированности, однако наличные серологические тесты на IgM (и в том числе ИФА) еще не достигают того

уровня специфичности и чувствительности, которые присущи вирусологическим исследованиям [45, 60, 61].

Тем не менее, выявление в крови пациента антител к ЦМВ является наиболее распространенным методом специфической диагностики ЦМВИ. Но при этом следует учитывать, что исследование крови пациента на наличие специфических антител класса IgM и/или антител класса IgG недостаточно ни для установления факта активной репликации ЦМВ, ни для подтверждения манифестной формы заболевания, поскольку указанные антитела, в том числе и в высоких титрах, могут быть обнаружены в крови лиц как с манифестной, так и бессимптомной ЦМВИ. Таким образом, сама по себе серопозитивность пациента не дает оснований для диагностики у него манифестной формы инфекции. Наличие анти-ЦМВ IgG в крови означает лишь факт встречи с вирусом. Антитела IgG новорождённый получает от матери, и они не служат доказательством заражения ЦМВ. Количественное содержание IgG антител в крови не коррелирует ни с наличием заболевания, ни с активной бессимптомной формой инфекции, ни с риском внутриутробного заражения ребёнка.

Определённое диагностическое значение имеет лишь увеличение в 4 и более раз количества анти-ЦМВ IgG в «парных сыворотках» при обследовании с интервалом в 14-21 сут. Отсутствие анти-ЦМВ IgG в сочетании с наличием специфических IgM антител свидетельствует об острой ЦМВИ. Выявление анти-ЦМВ IgM у детей первых недель жизни — важный критерий диагностики внутриутробного заражения вирусом, однако серьёзным недостатком определения IgM антител служит их частое отсутствие при наличии активного инфекционного процесса и нередкие ложноположительные результаты. О наличии острой ЦМВИ свидетельствуют нейтрализующие IgM антитела, присутствующие в крови не более 60 сут от момента заражения вирусом.

Диагностическую и прогностическую ценность имеет определение индекса авидности анти-ЦМВ IgG, характеризующий скорость и прочность связывания антигена с антителом. Выявление низкого индекса авидности антител (менее 0,2 или менее 30%) подтверждает недавнее (в течение 3 мес) первичное заражение вирусом. Наличие низкоавидных антител у беременной служит маркером высокого риска транспланцитарной передачи возбудителя плоду. В то же время отсутствие низкоавидных антител полностью не исключает недавно перенесенную инфекцию [35, 45].

Для диагностики манифестной формы ЦМВИ, т.е. для подтверждения этиологической роли ЦМВ в развитии соответствующей патологии кроме серологических тестов необходимо подтверждение путем определения вирусной нагрузки методом ПЦР в формате реального времени, что, кроме того, позволяет оценивать эффективность противовирусной терапии [64, 67].

Пренатальная диагностика ЦМВИ возможна путем исследования фетальной крови, полученной кордоцентезом, и околоплодной жидкости, полученной амниоцентезом, однако чувствительность тестов, используемых при исследовании крови, невысока, и кроме этого следует учитывать небезопасность для плода самой процедуры кордоцентеза [45, 62]. Значительно более высока эффективность исследования околоплодной жидкости [63].

Манифестную форму врожденной ЦМВИ необходимо дифференцировать с краснухой, токсоплазмозом, неонатальным герпесом, сифилисом, бактериальной инфекцией, гемолитической болезнью новорождённых, родовой травмой и наследственными синдромами. Решающее значение при этом имеет специфическая лабораторная диагностика заболевания в первые недели жизни ребёнка, гистологическое исследование плаценты с привлечением молекулярных методов

диагностики. При мононуклеозоподобном заболевании исключают инфекции, вызываемые ЭБВ, герпесвирусами 6 и 7 типов, острую ВИЧ-инфекцию, а также стрептококковый тонзиллит и дебют острого лейкоза [35, 45].

У детей раннего возраста при наличии патологии органов дыхания, вызванной ЦМВ, дифференциальную диагностику следует провести с коклюшем, бактериальным трахеитом или трахеобронхитом и герпетическим трахеобронхитом [35].

У больных с иммунодефицитом манифестную ЦМВИ следует дифференцировать с пневмоцистной пневмонией, туберкулёзом, токсоплазмозом, микоплазменной пневмонией, бактериальным сепсисом, нейросифилисом, прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатией, лимфопролиферативными заболеваниями, грибковыми и герпетическими инфекциями, ВИЧ-энцефалитом. Полинейропатия и полирадикулопатия, вызванная ЦМВ, требует дифференцировки с полирадикулопатией, вызванной другими герпесвирусами, синдромом Гийена-Барре, токсической полинейропатией, связанной с приёмом алкоголя и наркотических, психотропных веществ. С целью своевременной постановки этиологического диагноза, наряду с оценкой иммунного статуса, стандартными лабораторными анализами, МРТ головного и спинного мозга, проводят исследование крови на наличие ДНК ЦМВ. инструментальные обследования с исследованием СМЖ, лаважной жидкости, плеврального выпота, биопсийных материалов на наличие в них ДНК возбудителей [35].

Долгих Т.И. [73] считает, что в диагностике ЦМВИ следует отдавать предпочтение "прямым" методам диагностики, выявлению IgM к ЦМВ и оценке авидности IgG к ЦМВ; весьма перспективно также применение иммуноблоттинга, позволяющего выявлять антитела к отдельным антигенам возбудителя. "Прямые" методы – это определение вирусной

ДНК с помощью ПЦР и антигенов – "ранних белков" ЦМВ с помощью РИФ непосредственно в исследуемом материале (крови, моче, слюне, слезной жидкости, спинномозговой жидкости, лизате клеток, биоптатах). Выявление ДНК или ранних белков ЦМВ в лейкоцитах крови следует рассматривать как тест высокой диагностической ценности. Если при обследовании ребенка, родившегося от ЦМВ-инфицированной матери, в течение первой недели жизни методом РИФ не выделены антигены вируса, но обнаружены в срок от 2-й недели до 6 мес. после родов, то можно сделать заключение о перинатальной ЦМВИ. Для определения IgM, IgG и авидности IgG к ЦМВ используется ИФА, при этом наибольшее диагностическое значение имеет детекция IgM, как показателя активности процесса, что может свидетельствовать об остром заболевании, реинфекции, суперинфекции или реактивации. Выявление IgG у ранее серонегативных лиц также позволяет определить первичную ЦМВИ, проводить наблюдение в динамике за лицами с клиническими проявлениями инфекции и оказывает существенную помощь при ретроспективной диагностике. Следует помнить, что у многих пациентов с выраженным иммунодефицитом и тяжелой ЦМВИ, а также у беременных и детей раннего возраста выработка антител к ЦМВ замедлена. Это проявляется обнаружением специфических антител в низкой концентрации или отсутствием положительной динамики антител. В данном случае решающее значение имеет детекция «ранних» IgG-антител (низкоавидных антител) и/или «ранних» антигенов ЦМВ. Показатель авидности менее 40% указывает на наличие первичной ЦМВИ.

Высокое диагностическое и прогностическое значение имеет детекция IgM и IgG к отдельным белкам ЦМВ с помощью ИБ, позволяющая следить за динамикой смены белков. ИБ может быть использован при диагностике как врожденной, так и приобретенной

ЦМВИ , в том числе у лиц с выраженным иммунодефицитом (при ограничении синтеза антител или при их поликлональной наработке) [73].

Использование данного теста при обследовании детей, родившихся с признаками внутриутробной инфекции или от матерей, у которых в период беременности были клинические и/или лабораторные признаки активной инфекции, позволяет установить (исключить) внутриутробную (перинатальную) инфекцию. Если в период новорожденности РИФ (ПЦР) дают отрицательные результаты при исследовании крови, а выявление IgG (материнские антитела) не позволяет выставить ЦМВИ, то рекомендуется поставить тест через 1,5-2 месяца. В случае инфицирования появляются антитела класса IgM к «ранним» белкам (p65, p28) и/или появляются IgG к новым белкам («ранним» антигенам: p65, p28), что нередко коррелирует с позитивными результатами РИФ и/или ПЦР и нарастанием клинических симптомов (прежде всего со стороны ЦНС). Рекомендуется консультация неонатолога и обследование детей, имевших врожденную ЦМВИ или признаки неясной врожденной инфекции, в возрасте 3-4 мес. жизни перед вакцинацией АКДС, поскольку на фоне утраты материнских антител и слабой наработки собственных антител в этот период возможна персистенция ЦМВ, а введение вакцины может усугубить ситуацию и спровоцировать развитие патологического процесса с развитием гидроцефального синдрома [73].

На рис. 33 приведен алгоритм диагностики ЦМВИ у беременных женщин, предложенный S. C. Munro с соавт. [65].



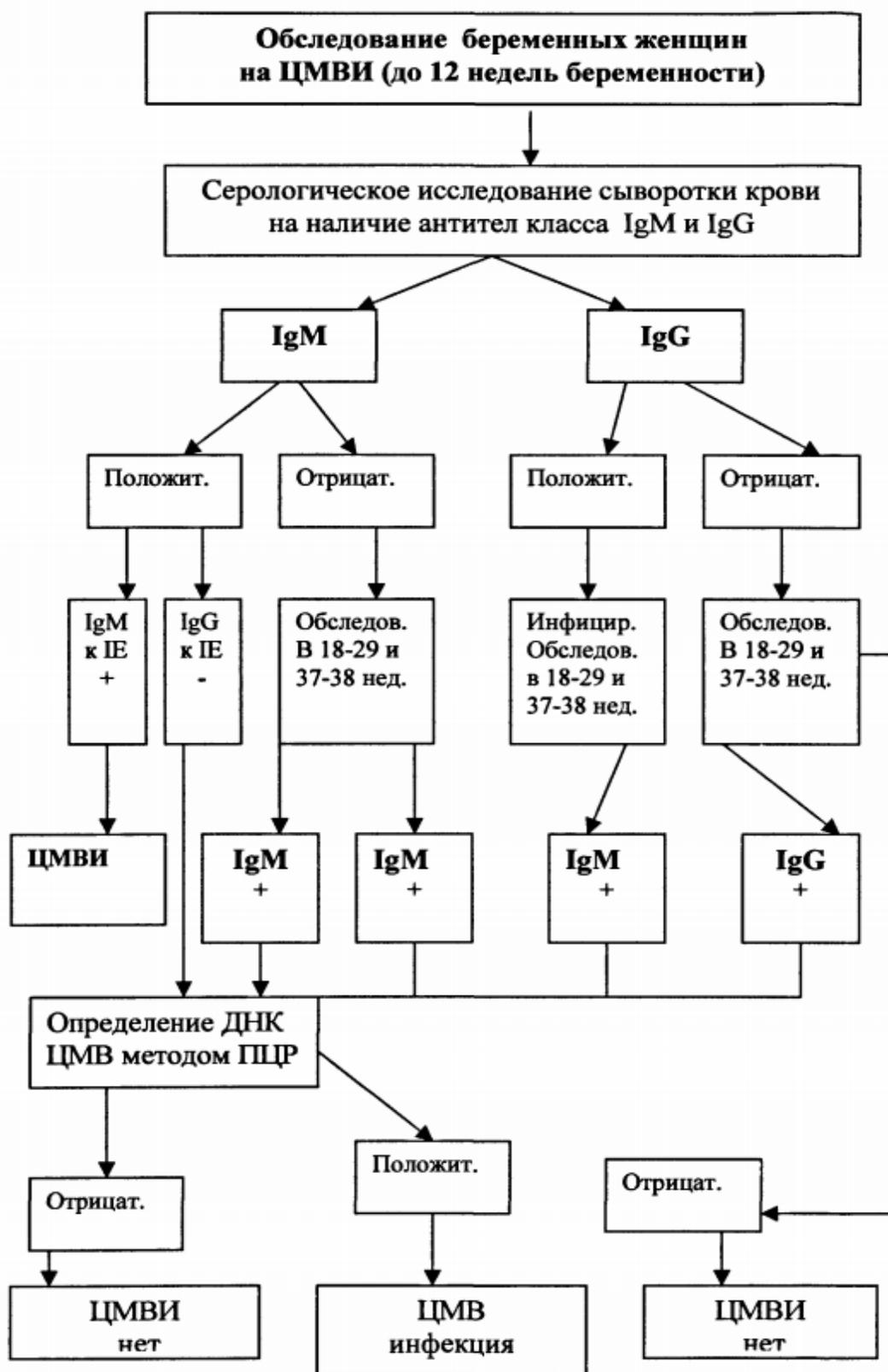


Рис. 34. Схема обследования беременных женщин на ЦМВИ (по [70]).

Шахгильдян В.И. [35] приводит следующий стандарт диагностики ЦМВИ:

1. Обследование беременных женщин для установления наличия активной ЦМВИ и степени риска вертикальной передачи вируса плоду.

- Исследование цельной крови на наличие ДНК ЦМВ или антигена вируса.
- Исследование мочи на наличие ДНК ЦМВ или антигена вируса.
- Исследование крови на наличие антител класса IgM к ЦМВ методом ИФА.
- Определение индекса avidности антител класса IgG к ЦМВ методом ИФА.
- Определение количества анти-ЦМВ IgG в крови с интервалом в 14-21 сут.
- Исследование амниотической жидкости или пуповинной крови на наличие ДНК ЦМВ (по показаниям).

2. Исследования крови и мочи на наличие ДНК или антигена вируса проводят планово не менее двух раз за время беременности или по клиническим показаниям.

3. Обследование новорождённых для подтверждения антенатального инфицирования ЦМВ (врождённой ЦМВИ).

- Исследование мочи или соскоба со слизистой ротовой полости на наличие ДНК ЦМВ или антигена вируса в первые 2 недели жизни ребёнка.
- Исследование цельной крови на наличие ДНК ЦМВ или антигена вируса в первые 2 недели жизни ребёнка, при положительном результате показано количественное определение ДНК ЦМВ в цельной крови.
- Исследование крови на наличие IgM к ЦМВ методом ИФА.

- Определение количества IgG в крови с интервалом 14-21 сут. Возможно проведение исследования крови матери и ребёнка на анти-ЦМВ IgG для сравнения количества IgG в «парных сыворотках».

4. Обследование детей для подтверждения интранатального или раннего постнатального заражения ЦМВ и наличия активной ЦМВИ (при отсутствии вируса в крови, моче или слюне. анти-ЦМВ IgM в течение первых 2 недель жизни).

- Исследование мочи или слюны на наличие ДНК ЦМВ или антигена вируса в первые 4-6 недель жизни ребёнка.

- Исследование цельной крови на наличие ДНК ЦМВ или антигена вируса в первые 4-6 недель жизни ребёнка, при положительном результате показано количественное определение ДНК ЦМВ в цельной крови.

- Исследование крови на наличие антител класса IgM к ЦМВ методом ИФА. Обследование детей раннего возраста, подростков, взрослых лиц при подозрении на острую ЦМВИ.

- Исследование цельной крови на наличие ДНК ЦМВ или антигена вируса.

- Исследование мочи на наличие ДНК ЦМВ или антигена вируса.

- Исследование крови на наличие антител класса IgM к ЦМВ методом ИФА.

- Определение индекса avidности антител класса IgG к ЦМВ методом ИФА.

- Определение количества IgG антител в крови с интервалом в 14-21 сут. Обследование больных при подозрении на активную ЦМВИ и манифестную форму заболевания (ЦМВ-болезнь).

- Исследование цельной крови на наличие ДНК ЦМВ или антигена ЦМВ с обязательным количественным определением содержания ДНК ЦМВ в крови.
- Определение ДНК ЦМВ в СМЖ, плевральной жидкости, жидкости от бронхоальвеолярного лаважа, биоптатах бронхов и органов при наличии соответствующей органной патологии.
- Гистологическое исследование биопсийных и аутопсийных материалов на присутствие цитомегалоклеток (окраска гематоксилином и эозином).

Таким образом, лабораторная диагностика ЦМВИ является сложным процессом, требующим определенных профессиональных знаний и навыков.

#### **4.5. Эпидемиологический надзор и контроль**

В настоящее время система эпидемиологического надзора за ЦМВИ в Российской Федерации не разработана. Внедрены элементы надзора, позволяющие осуществлять в динамике статистическое наблюдение за инфекцией среди детей и взрослых на различных территориях.

Результаты ретроспективного эпидемиологического анализа (2000 - 2014 гг.) позволили установить, что среднемноголетний показатель заболеваемости ЦМВИ за этот период в России составил 1,16 случая на 100 тыс. населения, при этом частота пораженности населения регистрировалась на уровне 0,0004-0,0018%.

В динамике заболеваемости ЦМВИ, зарегистрированной официально, выявлен значительный рост, однако он, скорее всего, отражает не реальную эпидемиологическую ситуацию, а постоянное повышение качества лабораторной диагностики этой инфекции, т.е. использование в лабораторных исследованиях все более эффективных диагностических средств, позволяющих идентификацию большего числа

манифестно протекающих случаев и повышающих чувствительность надзора (рис. 35).

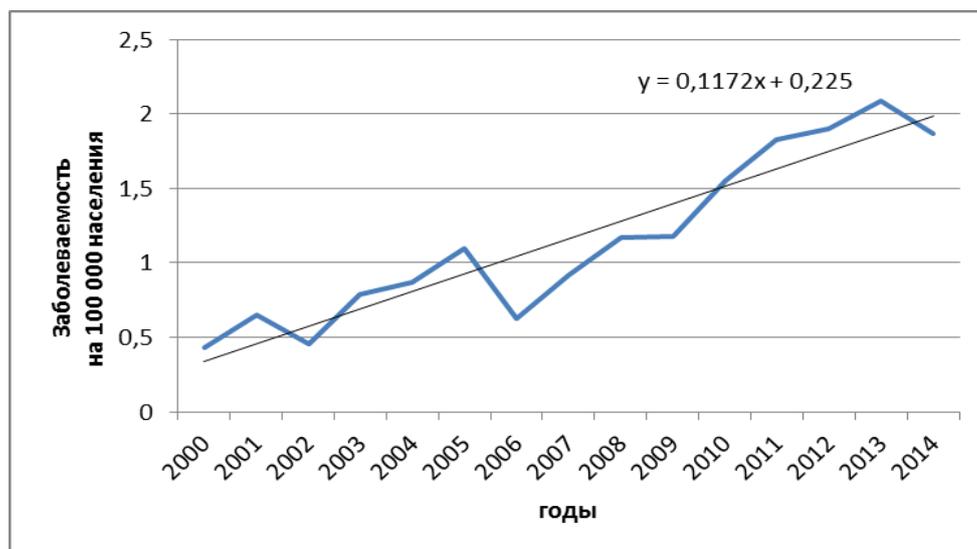


Рис. 35. Динамика заболеваемости ЦМВИ в Российской Федерации в 2000-2014 гг. (в показателях на 100 000 населения).

При оценке территориального распределения заболеваемости установлено, что случаи ЦМВИ выявляются на территориях всех федеральных округов, кроме ДФО, однако структура заболеваемости неоднородна (рис. 36).

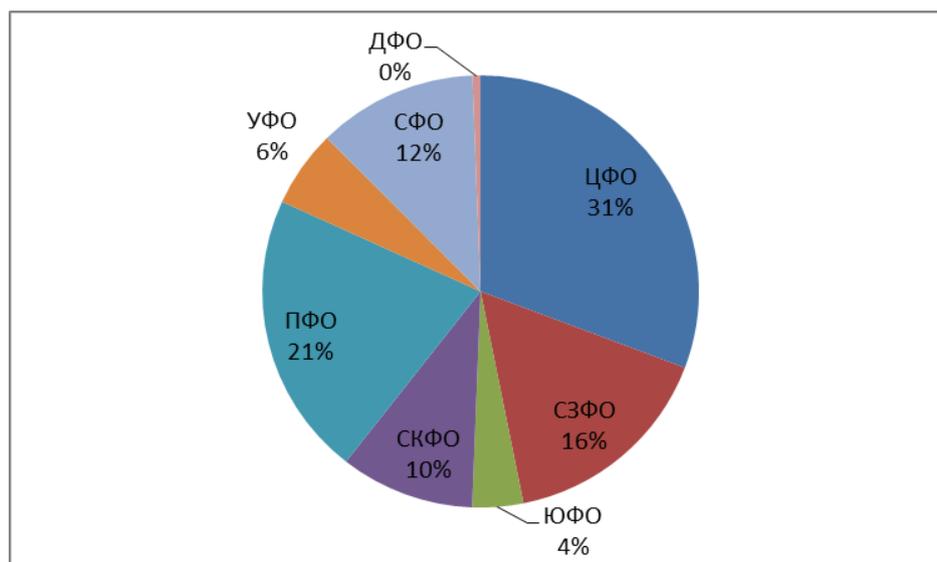


Рис. 36. Территориальное распределение заболеваемости ЦМВИ в Российской Федерации в 2009-2014 гг. по данным официальной статистики.

Максимальная доля случаев зарегистрирована в ЦФО и ПФО – 31% и 21% соответственно от общего числа. В ЦФО самые высокие уровни заболеваемости выявлены на территории Липецкой, Белгородской области и г. Москвы (20,13; 6,09 и 2,58 на 100 тыс. населения, соответственно) (рис. 37).

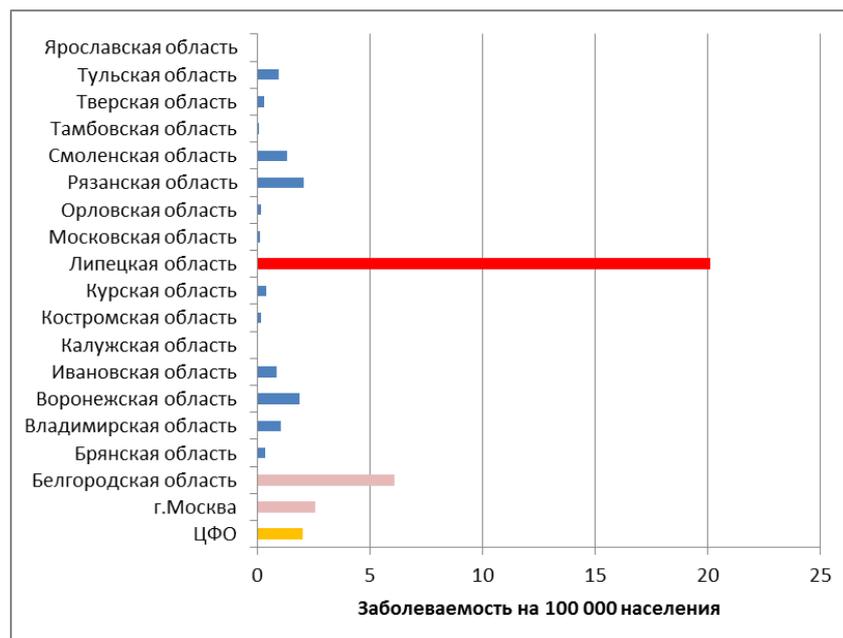


Рис. 37. Распределение заболеваемости ЦМВИ по территориям ЦФО Российской Федерации (среднегодовые данные, 2009-2014 гг.)

В ПФО максимальные уровни заболеваемости выявлены в Удмуртской Республике, Республике Мордовия, Пензенской и Нижегородской областях (8,5; 4,6; 3,4 и 2,8 на 100 тыс. населения соответственно) (рис. 38).

Динамика заболеваемости в данных субъектах имела разнонаправленные тенденции, что подтверждает ее регистрационный характер.

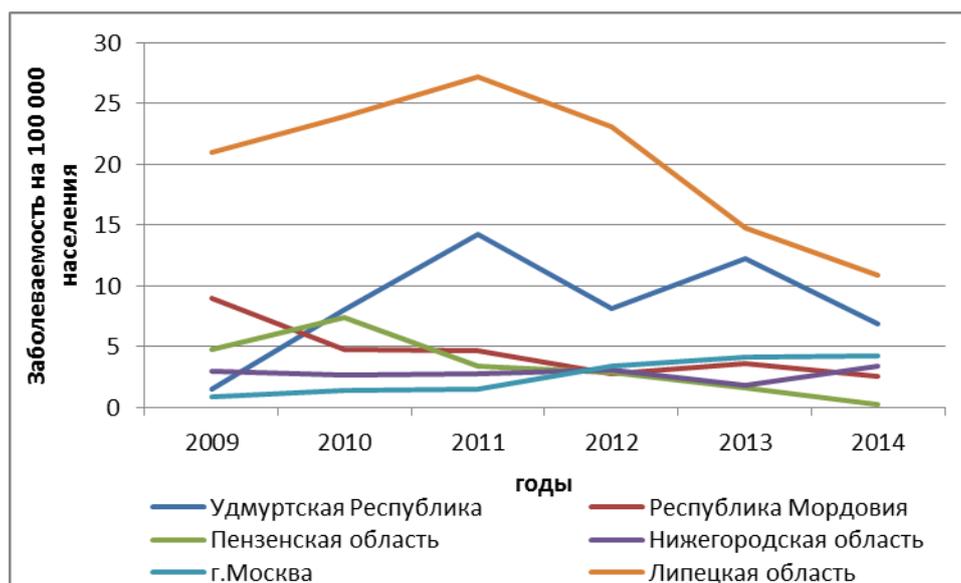


Рис. 38. Динамика заболеваемости ЦМВИ на отдельных территориях Российской Федерации по данным официальной статистики.

Таким образом, даже максимальные значения показателей заболеваемости ЦМВИ, регистрируемые в Российской Федерации, далеки от эпидемиологических характеристик этой инфекции, как по данным ВОЗ, так и по немногочисленным исследованиям отечественных авторов.

В этой связи для оценки ситуации нами проведены исследования по изучению частоты выявления серологических маркеров ЦМВИ на территориях, где уровни заболеваемости либо значительно превышали средние по стране, либо случаи не регистрировались вовсе.

Результаты показали, что IgG к ЦМВ выявлены в среднем у 77,1 % (41,3-97,1 %) обследованных (табл. 24).

Высокая частота выявления IgG к ЦМВ свидетельствует о значительных уровнях инфицированности населения данным возбудителем, соответствующих максимальным показателям распространенности этой инфекции в мире.

При сравнении частоты выявления видоспецифических IgG, как общего показателя инфицированности населения, по регионам установлено почти двукратное различие максимальных и минимальных значений ( $p < 0,01$ ).

Таблица 24

Результаты клинико-лабораторных исследований на наличие серологических маркеров ЦМВИ у населения Калужской, Липецкой и Самарской областей, а также г. Москвы

ИФТС	Регион	Всего обследовано	Положительный Результат	
			абс.	%
ИФА-ЦМВ-IgM	Липецк	65369	335	0,5
	Самара	11534	1618	14,0
	Москва	800	69	8,6
Итого		77703	2022	2,6
ИФА-ЦМВ-IgG	Калуга	12096	4999	41,3
	Липецк	65459	52463	80,1
	Самара	11534	11200	97,1
	Москва	800	600	75,0
Итого		89889	69262	77,1

Наличие видоспецифических IgM к возбудителям инфекций ToRCH-группы, как уже отмечалось, один из критериев определения активности эпидемического процесса, и такое свидетельство для ЦМВИ было обнаружено в среднем у 2,6% (0,5-14,0%) населения, при чем различие минимальных и максимальных значений по отдельным регионам было почти 30-кратным (вероятность их неслучайного характера выше 0,999).

Свидетельством активно текущего характера инфекции принято считать низкую авидность IgG к антигенам возбудителя. Среди обследованных нами лиц у 2,3% (0,5-2,9%) были выявлены низкоавидные IgG к ЦМВ (табл. 25).

При сравнении различных групп обследованных лиц эти показатели в ряде случаев (по Калуге и Липецку) различались значительно и статистически значимо.

Таблица 25

Результаты клинико-лабораторных исследований на авидность IgG к антигенам ЦМВ у населения Калужской и Липецкой областей

ИФТС	Регион	Всего обследовано	Низкоавидные IgG	
			абс.	%
ИФА-антиЦМВ-IgG- авидность	Калуга	5282	27	0,5
	Липецк	16342	477	2,9
Итого		21624	504	2,3

В тоже время при обследовании 800 здоровых жителей разных административных округов г. Москвы было установлено, что отличия доли лиц с IgG к ЦМВ по отдельным округам друг от друга и от средних значений по Москве были невелики и не выходили за пределы статистической погрешности (табл. 26).

Таблица 26

Частота выявления серологических маркеров ЦМВИ у жителей разных административных округов г. Москвы

Округ	Число обследованных	Доля лиц с антителами к ЦМВ, %	
		IgM	IgG
ЦАО	80	7,5	75,0
САО	80	5,0	70,0
ЮАО	50	10,0	88,0
ВАО	80	8,7	80,0
ЗАО	110	8,1	70,0
СЗАО	80	12,5	78,7
ЮЗАО	80	5,0	67,5
СВАО	80	5,0	76,2
ЮВАО	80	10,0	78,7
г. Зеленоград	80	15,0	72,5
<b>Всего</b>	<b>800</b>	<b>8,6</b>	<b>75,0</b>

Аналогичное сравнение по процентам лиц с IgM к ЦМВ дает значительно больший разброс показателей, но ввиду малых абсолютных

чисел положительных по IgM образцов этот разброс имеет преимущественно случайное происхождение.

В табл. 27 и 28 приведены результаты определения IgG и IgM к ЦМВ для наиболее представительных по численности групп лиц с разными клиническими диагнозами, полученные на базе Липецкого Центра по борьбе и профилактике СПИД и других инфекционных заболеваний.

Таблица 27

Частота выявления IgG к ЦМВ у лиц с различными клиническими диагнозами

Клинический диагноз	Число обследованных	Число положительных результатов	
	абс.	абс.	%
Недоношенность	566	478	84,5
ВУИ, врожденные пороки	1977	1378	69,7
Новорожденные	7170	6362	88,7
Контакт по ВИЧ-инфекции	227	150	66,1
Желтуха	1787	1416	79,2
Беременность	35120	29424	83,8
Невынашивание	481	403	83,8
Диспансерная группа	2439	2148	88,1
Обследование	8254	5402	65,4
ПЭП	1051	862	82,0
Роженицы	904	805	89,0

Частота выявления IgG к ЦМВ колебалась от 65,4 до 89,0%, при этом различия между минимальными и максимальными значениями во всех случаях были неслучайны с вероятностью не ниже 0,95.

Наиболее низкие показатели выявления специфических IgG к ЦМВ наблюдали среди новорожденных, детей с ВУИ, врожденными пороками и желтухой, а у взрослых - в группах, обследованных с профилактической целью и по контакту с ВИЧ-инфекцией.

Частота выявления IgM к ЦМВ у лиц с различными клиническими диагнозами

Клинический диагноз	Число обследованных	Число положительных результатов	
	абс.	абс.	%
Недоношенность	581	2	0,3
ВУИ, врожденные пороки	2004	52	2,6
Новорожденные	7031	5	0,07
Контакт по ВИЧ-инфекции	224	0	0,0
Желтуха	1810	14	0,8
Беременность	35605	70	0,2
Невынашивание	495	0	0,0
Обследование	8141	96	1,2
ПЭП	1075	5	0,5
Роженицы	746	1	0,1

Показатель частоты определения IgM к ЦМВ колебался в диапазоне 0-2,6 %.

Несомненный интерес также представляют результаты обследования на маркеры ЦМВИ группы беременных женщин, проведенного в г. Москве.

Для оценки наличия видоспецифических антител к ЦМВ были исследованы образцы сыворотки крови 716 беременных (1-3 триместр), средний возраст которых составлял 31,5 года. Группу сравнения составили образцы сывороток крови, полученных от 216 небеременных женщин такого же возраста (табл. 29).

Исследование авидности IgG (табл. 30) показало отсутствие значимых различий в частоте выявления низкоавидных и высокоавидных антител у беременных и небеременных женщин, а также отсутствие зависимости авидности от срока беременности.

Таблица 29

Наличие IgM и IgG к ЦМВ в сыворотках крови беременных и небеременных женщин г. Москвы

Группа	Число сероположительных по IgM и IgG к ЦМВ			
	IgM		IgG	
	абс	%	абс	%
1 триместр беременности	10	1,4	234	32,7
2 триместр беременности	3	0,4	177	24,7
3 триместр беременности	1	0,1	45	6,3
без триместра	0	0,0	20	2,8
Итого беременных (n=716)	14	2,0	476	66,5
Небеременные (n=301)	52	17,3	253	84,1
Всего (n=1017)	66	6,5	798	78,5

Таблица 30

Показатели авидности IgG к ЦМВ, выявленные у женщин детородного возраста в г.Москве

Группа	Число образцов с соответствующим индексом авидности (ИА)					
	ИА < 40%		ИА=40-45%		ИА > 45%	
	абс	%	абс	%	абс	%
1 триместр беременности (n=261)	9	1,3	4	0,6	248	34,6
2 триместр беременности (n=184)	0	0,0	5	0,7	179	25,0
3 триместр беременности (n=47)	0	0,0	0	0,0	47	6,6
без триместра (n=22)	2	0,3	0	0,0	20	2,8
Итого беременных (n=514)	11	1,5	9	1,3	494	69,0
Небеременные (n=252)	4	1,3	4	1,3	244	81,1
Всего (n=830)	16	1,6	13	1,3	801	78,8

Полученные материалы позволили также оценить зависимость частоты выявления видоспецифических IgM и IgG к ЦМВ от возраста обследованных (рис. 39 и 40). Показано, что в результате внутриутробного заражения специфические IgM к ЦМВ выявляются в крови у 0,07% новорожденных.

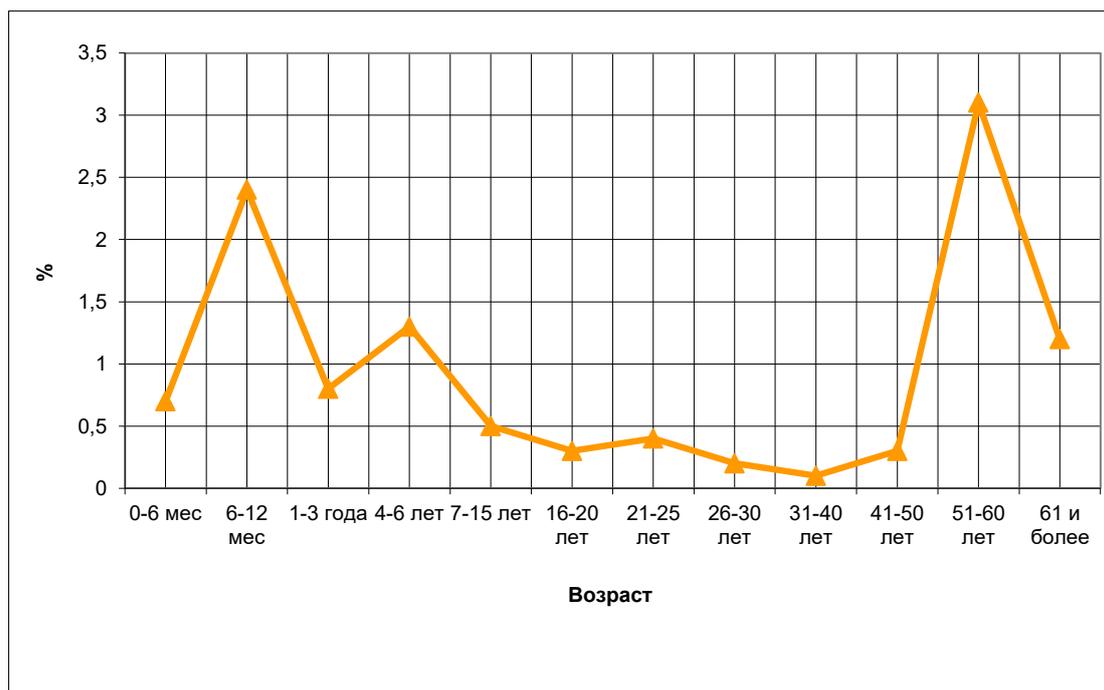


Рис. 39. Частота выявления IgM к ЦМВ в различных возрастных группах

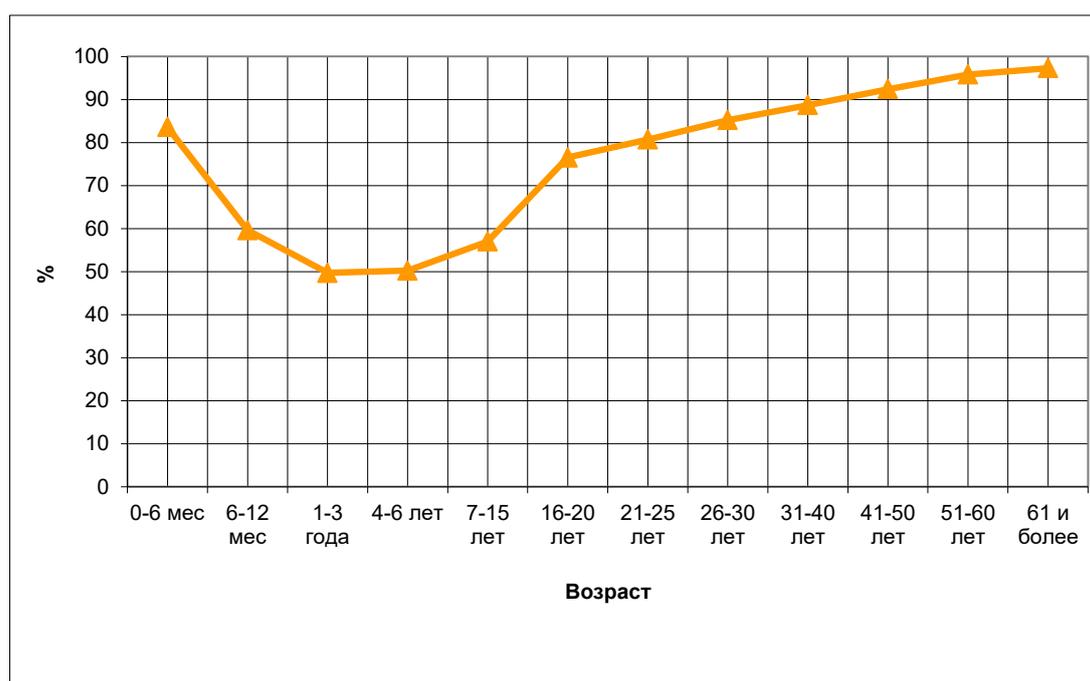


Рис. 40. Частота выявления IgG к ЦМВ в различных возрастных группах

В течение первых трех лет жизни частота определения указанных антител достигает возрастного максимума, после чего она несколько снижается, подвергаясь вариативным колебаниям в течение последующей жизни.

Пиковые повышения частоты выявления специфических IgM к ЦМВ наблюдались в возрасте 4-6 и 51-60 лет. Повышение частоты развития ЦМВ в возрастной группе 51-60 лет, по-видимому, обусловлено естественным снижением приобретенного гуморального иммунитета за счет уменьшения клеток иммунной памяти и реинфекции при контакте с окружающими лицами.

Относительно высокая частота выявления специфических IgG к ЦМВ в первые 6 месяцев жизни ребенка, соответствующая частоте их определения в репродуктивном возрасте человека (16-40 лет), объясняется наличием в крови новорожденного соответствующих материнских антител, которые затем постепенно элиминируют к возрасту 6-12 месяцев жизни. Последующее инфицирование приводит к активации собственного гуморального иммунитета. Частота определения специфических IgG к возбудителям изучаемой группы более быстро нарастает в возрастном интервале 2-20 лет, а в последующие годы жизни - несколько медленнее.

Приведенные в данной главе результаты серологического мониторинга населения четырех регионов Российской Федерации дают достаточно объективное представление о распространенности ЦМВИ. По обобщенным данным число лиц с выявленными в 2008-2013 гг. маркерами, свидетельствующими об активном инфекционном процессе, многократно превысило количество официально зарегистрированных случаев ЦМВИ за тот же период (табл. 31).

Полученные данные подтверждают необходимость дальнейшего изучения эпидемиологических особенностей данной инфекции с целью разработки эффективных программ эпидемиологического надзора и контроля, особенно в части профилактики вертикальной передачи возбудителя.

Таблица 31

Заболеваемость ЦМВИ по данным официальной регистрации и результатам серологического мониторинга на отдельных территориях Российской Федерации в 2008-2013 гг., абс.

Территории	Заболеваемость ЦМВИ по данным официальной регистрации	Число лиц с	
		IgM к ЦМВ	низко-авидными IgG к ЦМВ
Калужская область	2	0	27
Липецкая область	1283	335	477
Самарская область	14	1618	н/о
<b>ИТОГО</b>	<b>1299</b>	<b>1953</b>	<b>504</b>

**Эпидемиологический контроль.** Профилактические мероприятия в отношении ЦМВИ должны дифференцироваться в зависимости от возможных путей передачи ЦМВ и групп риска, к которым относятся, прежде всего, беременные; больные с ВИЧ/ СПИД и другие иммунокомпроментированные лица; а также пациенты с показаниями к трансплантации органов и тканей.

Профилактика ЦМВИ среди беременных направлена на выявление серонегативных женщин, доведение до них информации о рисках заражения ЦМВ, их лабораторный мониторинг. Необходимо проводить консультирование серонегативных женщин по использованию барьерных контрацептивов при половых контактах, а также соблюдению правил личной гигиены при уходе за детьми младшего возраста. Желателен временный перевод беременных серонегативных женщин, работающих в домах ребёнка, детских стационарных отделениях и учреждениях ясельного типа, на работу, не связанную с опасностью их заражения ЦМВ.

С целью профилактики постнатальной передачи ЦМВ следует исключать грудное вскармливание новорожденных серонегативными родильницами.

Важной мерой профилактики ЦМВИ в трансплантологии является подбор серонегативного донора, если серонегативен реципиент [35].

За рубежом создано несколько рекомбинантных вакцин против ЦМВИ, проходящих фазы клинических испытаний [74]. Однако запатентованная антицитомегаловирусная вакцина в настоящее время отсутствует, в связи с чем специфическая профилактика ЦМВИ не проводится.

## Литература

1. Бочарова И.И. //Клинико-иммунологические варианты патологических состояний у новорожденных, родившихся у матерей с урогенитальной инфекцией (диагностика, прогнозирование, технологии ведения): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М, 2008, 44 с.
2. Каражас Н.В., Хаустов В.И. //Выделение цитомегаловируса человека при первичной цитомегаловирусной инфекции // Вопр. вирусол. 1994, т. 39, № 6, с. 266-267.
3. Кистенева Л.Б. //Клинико-лабораторные особенности цитомегаловирусной и hс-вирусной инфекции у беременных и новорожденных. Разработка системы лечебно-профилактических мер: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М, 2010, 45 с.
4. Коченгина С.А. //Клинико-иммунологические особенности цитомегаловирусной инфекции у детей первых месяцев жизни: Автореф. дис. ... к-та мед. наук. Челябинск, 1998, 25 с.
5. Лещинская Е.В., Мартыненко И.Н., Демидова С.А. //Поражение центральной нервной системы у детей при цитомегалии // Вопр. охр. мат. 1985, № 5, с. 61-65.
6. Мазепкина И.Н. //Возможности прогнозирования перехода внутриутробного инфицирования в инфекционно-воспалительные заболевания новорожденных: Автореф. дис. ... к-та мед. наук. Воронеж, 2011, 24 с.
7. Марданлы С.Г., Кирпичникова Г.И., Неверов В.А. //Цитомегавирусная инфекция. Этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика, лечение. Методическое пособие. Электрогорск, 2005, 32 с.
8. Самохин П.А. //Цитомегаловирусная инфекция у детей. М.: Медицина, 1992, 149 с.

9. Скурник А.Р. //Цитомегаловирусная инфекция у женщин: Автореф. дис. ... к-та мед. наук. М., 1993, 26 с.
10. Безрукова Н.Д. //Эпидемиологические и диагностические критерии ЦМВИ у детей: Дис. ... к-та мед. наук. М., 1992, 23 с.
11. Вартанян Р.В. //Проблемы цитомегаловирусной инфекции //Тез. докл. 5-го Российского съезда врачей-инфекционистов. М., 1998, 25-26 с.
12. Васильев В.В. //Диагностика и прогнозирование некоторых врожденных инфекций в системе беременная-плод-ребенок первого года жизни// Росс. вестник перинатологии и педиатрии. 2013, № 3, 15-20 с.
13. Демидова С.А., Мартынова В.Н., Князева Л.Д. //Выявление цитомегаловируса при хронических заболеваниях слюнных желез // Вопр. вирусол. 1982, № 4, с. 96-99.
14. Детская смертность (тенденции, причины и пути снижения). М., 2001, 150 с.
15. Дьячук Е.В. //Клинико-лабораторная характеристика цитомегаловирусной инфекции у беременных и детей первого года жизни: Автореф. дис. ... к-та мед. наук. СПб., 2012, 23 с.
16. Кузьмин В.Н., Музыкантова В.С., Штыкунова Е.В. //Цитомегаловирусная инфекция в акушерстве и перинатологии. М.: Медицина, 2000, 40 с.
17. Неонатология – национальное руководство. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008, 749 с.
18. Одинаева Н.Ф. //Урогенитальные инфекции у женщин репродуктивного возраста, проживающих в регионе влияния вредных выбросов люминиевого производства (современные аспекты диагностики, профилактики и лечения): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010, 43 с.
19. Островская О.В., Когут Е.Т., Сысолетина И.П. //Перинатальная диагностика цитомегаловирусной инфекции // Клинич. лаб. диагностика. 2001, №2, с. 20-23.

20. Ткаченко Е.Г., Тидир А.А., Леванюк В.Ф. //Врожденная цитомегалия у недоношенных детей // В кн.: Актуальные вопросы патологической анатомии детского возраста. Саратов, 1980, с. 59-60.

21. Фарбер Н.А., Кетиладзе Е.С., Демидова С.А. //Цитомегалия у новорожденных - трудности диагностики клинически манифестных и латентных форм инфекции. // Сов. мед. 1982, № 1, с. 68-71.

22. Хахалин Л.Н. //ЦМВ-инфекция у беременных и новорожденных. Неизвестная инфекция: герпес. Смоленск: Фармаграфикс, 1999, 25 с.

23 Малышев Н.А., Смагулов К.З., Каражас Н.В. и др. //Цитомегаловирусная инфекция. Методическое пособие. М., 2001, 75 с.

24. Шахгильдян В.И. //Клинико-лабораторная характеристика, диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции у больных ВИЧ-инфекцией: Автореф. дис. ... к-та мед. наук. М., 1992, 27 с.

25. Cheshik S.G., Farber N.A., Savitsky G.I. //Cytomegalovirus infection in pregnant women and in infant.// Sov. Med. Rew. E: Virology Reviews. 1993, №5, pp. 103-133.

26. Jethon C., Doerr H.W., Weber B. //Serodiagnosis of Human Cytomegalovirus infection: Evaluation of Three Enzyme Immunoassays for the Detection of HCMV-specific Ig-M antibodies in immunocompetent and immunodeficient Patients. // J. Lab. Med. 1996, № 20(9), pp. 480-484.

27. Landini M.P. //Humoral Immune Response to Proteins of Human Cytomegalovirus Latency - Associated Transcripts. // Biol. of Blood and Marrow Transplantation. 2000, v. 6, pp. 100-108.

28. Землянская Н.О. //Разработка моделей влияния TORCH-инфекций и региональных экологических факторов на показатели здоровья беременных и детей: Автореф. дис. ... к-та биол. наук. М., 2006, 24 с.

29. Кан Н.Е. //Современные технологии в диагностике и прогнозировании внутриутробных инфекций: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005, 43 с.
30. Кистенева Л.Б. //Клинико-лабораторные особенности цитомегаловирусной и hс-вирусной инфекции у беременных и новорожденных. Разработка системы ЛП мер: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010, 45 с.
31. Ho M. //Cytomegalovirus, Biology and infection. N.York: Plenum Press, 1991, 250 p.
32. Halwachs-Baumann G., Genser B. //Die konnatale zytomegalievirus Infection// Clin. Microbiol. Rev. 2002, № 10, pp. 680-715.
33. Stagno S. //Cytomegalovirus/ In: Infectious diseases of the fetus and newborn infant. - WB Saunders, Philadelphia, 1990, pp. 150-189.
34. Stagno S., Pass R.F. //Primary CMV infection in pregnancy: incidence, transmission to fetus, and clinical outcome//JAMA. 1986, 256, pp.1904-1908.
35. Шахгильдян В.И. //Цитомегаловирусная инфекция /в кн. Инфекционные болезни: национальное руководство /под ред. Н.Д.Ющука, Ю.Я.Венгерова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009, с.784-796.
36. Weller T.H., Hanshaw J.B., Scott D.E. //Serologic differentiation of viruses responsible for cytomegalic inclusion disease//Virology. 1960, 12 pp. 130–132.
37. Krech U., Konjajev Z., Jung M. // Congenital cytomegalovirus infection in siblings from consecutive pregnancies// Helv. Paediatr. Acta. 1971, 26, pp. 355–362.
38. Gold E., Nankervis G.A. // Cytomegalovirus, in: A.S. Evans (Ed.), Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control, second ed., Plenum Press, New York, 1982, pp. 167–186.

39. Bradley A.J. //Genotypic analysis of two hypervariable human cytomegalovirus genes //J. Med. Virol. 2008, 80, pp. 1615–1623.
40. Black J.B., Pellett P.E. //Human herpesvirus 7 // Rev. Med. Virol. 1999, 9, pp. 245–262.
41. Campadelli-Fiume G., Mirandola P., Menotti L. // Human herpesvirus 6: an emerging pathogen //Emerg. Infect. Dis. 1999, 5, pp. 353–366.
42. Clark D.A. // Human herpesvirus 6 //Rev. Med. Virol. 2000, 10, pp. 155–173.
43. Britt W. // Maturation and egress, in: A. Arvin (Ed.), Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis, Cambridge University Press, Cambridge, 2007, pp. 311–323.
44. Gibson W. // Structure and function of the cytomegalovirus virion, in: T. Shenk, M.F. Stinski (Eds.), Human Cytomegalovirus, Springer-Verlag, Berlin, 2008, pp. 187–204.
45. Britt W. //Cytomegalovirus. In: Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 7Ed. Copyright © 2011, by Saunders, an imprint of Elsevier Inc., pp.706-756.
46. Meyer H., Masuho Y., Mach M. // The gp116 of the gp58/116 complex of human cytomegalovirus represents the amino-terminal part of the precursor molecule and contains a neutralizing epitope // J. Gen. Virol. 1990, 71, pp. 2443–2450.
47. Sinzger C., Digel M., Jahn G. //Cytomegalovirus cell tropism. In: T. Shenk, M.F. Stinski (Eds.), Human Cytomegalovirus, Springer-Verlag, Berlin, 2008, pp. 63–84.
48. Charles C.C. // Transmission of viruses through human milk. In: Howell RR, Morris F.H., Pickering K (ed.). The role of human milk in children's nutrition and health. Springfield, IL, 1986, pp. 205-224.

49. Adler S.P. // The molecular epidemiology of cytomegalovirus transmission among children attending a day care center // *J. Infect. Dis.* 1985, 152, pp. 760–768.

50. Faix R.G. // Survival of cytomegalovirus on environmental surfaces // *J. Pediatr.* 1985, 106, pp 649–652.

51. Adler S.P. // Cytomegalovirus and child day care: evidence for an increased infection rate among day-care worker // *N. Engl. J. Med.* 1989, 321, pp. 1290–1296.

52. Marshall B.C., Adler S.P. // The frequency of pregnancy and exposure to cytomegalovirus infections among women with a young child in day care // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009, 200 (163), e1–e5.

53. Kenneson A., Cannon M.J. // Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection // *Rev. Med. Virol.* 2007, 17, pp 253–276.

54. Boppana S., Fowler K.B. // Persistence in the population: epidemiology and transmission. In: A. Arvin (Ed.), *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*, Cambridge University Press, Cambridge, 2007, pp. 795–813.

55. Nelson C.T. // PCR detection of cytomegalovirus DNA in serum as a diagnostic test for congenital cytomegalovirus infection // *J. Clin. Microbiol.* 1995, 33, pp. 3317–3318.

56. Warren W.P. // Comparison of rapid methods of detection of cytomegalovirus in saliva with virus isolation in tissue culture // *J. Clin. Microbiol.* 1992, 30, pp. 786–789.

57. Revello M.G., Gerna G. // Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant // *Clin. Microbiol. Rev.* 2002, 15, pp. 680–715.

58. Lazzarotto T. // New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection // *J. Clin. Virol.* 2008, 41, pp. 192–197.

59. Stagno S. //Comparative, serial virologic and serologic studies of symptomatic and subclinical congenital and natally acquired cytomegalovirus infection // J. Infect. Dis. 1975, 132 pp. 568–577.

60. Griffiths P.D., Kangro H.O. // A user's guide to the indirect solid-phase radioimmunoassay for the detection of cytomegalovirus-specific IgM anti-bodies// J. Virol. Methods. 1984, 8, pp. 271–282.

61. Stagno S. // Immunoglobulin M antibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay and radioimmunoassay in the diagnosis of cytomegalovirus infections in pregnant women and newborn infants //J. Clin. Microbiol. 1985, 21, pp. 930–935.

62. Donner C. //Prenatal diagnosis of 52 pregnancies at risk for congenital cytomegalovirus infection //Obstet. Gynecol. 1993, 82, pp. 481–486.

63. Revello M.G., Gerna G. // Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant, Clin. Microbiol. Rev. 15 (2002) 680–715.

64. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство: в 2 т. - Т. II под ред. В.В. Долгова, В.В. Меньшикова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012, 808 с.

65. Munro S.C., Hall B., Whybin L.R., Leader L., Robertson P., Maine G.T., Rawlinson W.D. //Diagnosis of and Screening for Cytomegalovirus Infection in Pregnant Women //J. Clin. Microbiol. 2005, Vol. 43, No. 9, pp. 4713–4718.

66. Букринская А.Г.// Вирусология. М.: Медицина, 1986, 336 с.

67. Возианова Ж.И. //Цитомегаловирусная инфекция, в кн. Инфекционные и паразитарные болезни, т. 3, Киев "ЗДОРОВ'Я" 2002, с.115-137.

68. Самохин П.А. //Цитомегаловирусная инфекция у детей (клинико-морфологические аспекты). М.: Медицина, 1987, 160 с.

69. Симонов В.В. //Общие принципы дифференциации (классификации, систематизации) природных объектов и их практическое применение

<http://technic.itizdat.ru/docs/simovladimir/FIL14145126130N009540001/1>

70. Землянский О.А. //Эпидемиология внутриутробных инфекций плодов и новорожденных и оптимизация системы слежения за ними. Дис... д-ра мед. наук. М., 2004, 210 с.

71. Григорьева Е.А., Московская И.А., Атяшева Л.Н., Никифорова Н.И. // Перинатальная цитомегаловирусная инфекция (клинико-лабораторные параллели) // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2003, №1, с. 40-42.

72. Bruggeman C.A. //Cytomegalovirus and latency: an overview // Virchows Archiv B Cell Pathol. 1993, pp. 325-333.

73. Долгих Т.И. //Современные возможности лабораторной диагностики инфекционных заболеваний (методы, алгоритмы, интерпретация результатов) Пособие для врачей. Омск, 2005, 40 с.

74. Choi K.Y., Root M., McGregor A. A Novel Non-Replication Competent Cytomegalovirus Capsid Mutant Vaccine Strategy Is Effective in Reducing Congenital Infection. J. Virol. 2016; Aug 12; 90 (17): 7902-19. Doi: 10.1128/JVI.00283-16.

## 5. ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ

Герпетическая инфекция (простой герпес) – антропонозная инфекция, которая вызывается вирусами простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ-1 и ВПГ-2), относящимися, как и ЦМВ, к группе герпесвирусов, и характеризуется тегментальными поражениями, т.е. поражениями кожи и слизистых оболочек, поражениями нервной системы, а также других систем организма. Ее проявления часто ассоциированы с иммуносупрессией, а у иммунокомпрометированных лиц она может иметь диссеминированное, септическое течение. Особое значение имеет способность возбудителей вызывать врожденную патологию плода и заболевания у новорожденных, поражать практически все органы и системы организма хозяина, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции [1, 2, 3, 4, 5, 65].

Термин «герпес» (от греч. herpes — ползучая) известен еще со времен античности. Греческий врач Геродот, наблюдая характерные высыпания на губах и слизистой оболочке ротовой полости, обратил внимание на частое сочетание их с повышением температуры и назвал их «лихорадочный герпес». Такое название просуществовало многие века. В 1736 г. личный врач короля Франции J. Astruc описал характерные ползучие высыпания на половых органах (генитальный герпес) как самостоятельную венерическую болезнь, от которой страдали почти поголовно дамы и кавалеры королевского двора. J. Astruc безуспешно пытался лечить от нее и самого короля Людовика XIV, и его внука Людовика XV. Сначала ее связывали с простудой, но последующие наблюдения подтвердили правильность заключения J. Astruc, что широкому распространению болезни способствовали весьма свободные нравы, царившие при французском дворе. Так как заболевание не представляло большой опасности для жизни больного, ему долгое время не уделяли должного внимания. Лишь в начале XX века появились работы,

которые заставили совершенно по-новому взглянуть на эту инфекцию. Серия экспериментов, проведенных в 1910-1920 гг. W. Cruter и Lowenstein, доказала инфекциозность "лихорадочного герпеса". Вирус, названный вирусом простого герпеса, в культуре удалось получить лишь в 1925 г. [65].

Наличие двух серотипов вируса, вызывающего простой герпес (ВПГ-1 и ВПГ-2), было установлено в середине 60-х годов прошлого века, когда A. Nahmias и W.R. Dowdle [36] показали, что простой герпес губ и носоглотки (инфекции "выше пояса") чаще вызывается 1 типом вируса, тогда как простой герпес гениталий (инфекции "ниже пояса"), чаще вызывается 2 типом. При этом риск заражения плода во время родов при наличии у матери генитального герпеса составляет около 40 % [4, 7].

По степени распространенности ВПГ занимает одно из первых мест — почти 90 % населения земного шара инфицировано этим вирусом. Особую опасность простой герпес представляет для новорожденных детей — погибают около 30 % младенцев, заразившихся во время родов или в первые дни после рождения [65].

ВПГ сохраняется в организме пожизненно, периодически давая рецидивы в формах от субклинических до тяжелых манифестных, особенно тяжело протекающих у лиц с иммунодефицитом. Этот вирус считается маркером иммунодефицита любого генеза, а вызываемая им патология может быть причиной смерти у таких больных, кроме того установлено, что ВПГ может быть причиной онкогенной трансформации, наиболее частым проявлением которой является карцинома шейки матки. Около 5 % лиц, поступающих в офтальмологические клиники, имеют патологию, обусловленную ВПГ (ретинит, хориоретинит и др.), а у половины из них в ближайшие сроки после выписки возникали рецидивы, нередко следствием которых была слепота. ВПГ может быть также причиной тяжелых поражений ЦНС (менингиты, энцефалиты) [65].

Простой герпес, как и все герпесвирусные инфекции, является сегодня большой проблемой для трансплантологов. Причины неудач при пересадке органов и тканей нередко обусловлены активацией латентной герпесвирусной инфекции у реципиента или присоединением острой инфекции, полученной вместе с пересаженным органом. Применение в пред- и послеоперационный период цитостатиков создает идеальные условия не только для активации инфекции, но и для ее генерализации с высокой летальностью, достигающей 30 % [65].

Большая часть людей (почти 80 %) заражается ВПГ-1 в возрасте до 6 лет, причем люди с высоким социально-экономическим статусом инфицируются, как правило, в более поздний период жизни, а часть взрослых этой группы остается неинфицированной. Клинические проявления герпетической инфекции чрезвычайно многообразны как по локализации, так и по тяжести поражений [8]. Установлено, что инфицирование в I триместре беременности приводит к развитию у плода микро-, гидроцефалии, пороков сердца, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, скелета, катаракты, глухоты. Во II и III триместрах – гепатоспленомегалию, анемию, желтуху, гипотрофию, пневмонию, менингоэнцефалит, сепсис. Угроза прерывания беременности встречается в 5 раз, а многоводие – в 10 раз чаще у беременных, серопозитивных к ВПГ-2, по сравнению с серонегативными женщинами. Невынашивание беременности (ранние и поздние выкидыши, неразвившаяся беременность) отмечаются у 29% серопозитивных беременных [1, 2, 9, 3].

Простой герпес у новорожденных – риск для плода при наличии у беременной первичного простого герпеса значительно выше (до 50%), чем при рецидивирующей болезни (менее 3%). Вероятно, это связано с протективным действием материнских антигерпетических антител. В то же время эти антитела не оказывают влияния на развитие клинической симптоматики и прогрессирование болезни [10, 11, 7, 12, 13]. Самый

высокий риск для новорожденного возникает во время родов при первичной или рецидивирующей генитальной инфекции женщины во время беременности, поскольку ВПГ находится при этом в родовых путях и в окружающих их участках кожи [32]. У половины больных клинически выраженная перинатальная герпетическая инфекция протекает в диссеминированной форме, у 30% – в первичной неврологической форме (менингоэнцефалит) и у 20% – в виде поражений кожи и слизистых [14].

### 5.1. Возбудитель

ВПГ-1 и ВПГ-2 – это члены большого семейства герпесвирусов (*Herpesviridae*), инфицирующих широкий круг хозяев (человек, обезьяны, многие виды домашних животных, грызуны, птицы, пресмыкающиеся, земноводные и рыбы; сходные по морфологии возбудители обнаружены у моллюсков и грибов). В семейство входит три подсемейства: *Alphaherpesvirinae*, которое включает вирусы простого герпеса человека, вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса, вирусы герпеса животных, *Betaherpesvirinae*, к которому относятся вирус цитомегалии человека и мышей, и *Gammaherpesvirinae*, к которому относится вирус Эпштейна-Барр. Манифестную инфекцию человека могут вызывать вирусы простого герпеса, ветряной оспы и опоясывающего герпеса, вирус цитомегалии, вирус Эпштейна-Барр, а также обезьяний вирус В [64, 65, 66].

Вирионы ВПГ имеют 120-150 нм в диаметре и характеризуются сложным строением (рис. 41). Внутренний компонент представлен сердцевиной, которая содержит ДНК, намотанную вокруг цилиндрической массы. Сердцевина заключена в белковый капсид, имеющий симметрию икосаэдра, который состоит из 162 капсомеров. Капсомеры на гранях представляют шестиугольные призмы, а на каждой из 12 вершин капсомеры пятигранны. Капсид окружен липопротеидной оболочкой с шипиками на поверхности. Между капсидом и липопротеидной оболочкой расположен слой белков (тегумент), размер которого значительно

варьирует у разных вирусов герпеса. Липидная оболочка, содержащая вирусные гликопротеины, окружает капсид и тегумент. Эти гликопротеины опосредуют прикрепление и попадание вириона в клетки. [37, 64].

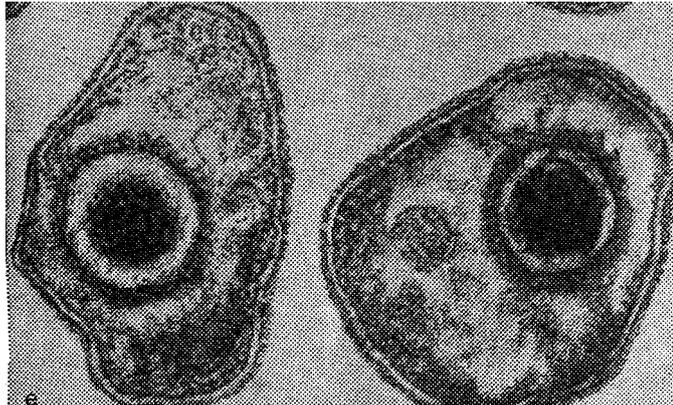


Рис. 41. Электронная микроскопия вирионов герпеса (по [64])

Вирионы содержат ДНК (6% от сухого веса), белки (70%), липиды (22%), углеводы (1,5-2%). Липиды находятся в составе липопротеидной оболочки, углеводы — в составе гликопротеидов, формирующих шипики на липопротеидной оболочке. Молекулярная масса вирионов более  $1000 \times 10^6$ , плавающая плотность вирионов в хлориде цезия 1,26-1,29 г/мл, плавающая плотность капсидов 1,3-1,31 г/мл [64].

Геном вируса герпеса представляет линейную двунитчатую ДНК с молекулярной массой  $80-150 \times 10^6$ . Гены ВПГ-1 и ВПГ-2 состоят примерно из 150 000 пар оснований и кодируют более 100 белков. Вирусные геномы состоят из двух компонентов: L (длинный) и S (короткий), каждый из которых содержит уникальные последовательности, которые могут инвертироваться, генерируя четыре изомера [64]. Вирусная геномная ДНК, выделенная из вирионов или инфицированных клеток, состоит из четырех равных популяций, которые отличаются относительной ориентацией этих двух уникальных компонентов. Хотя два вируса расходились миллионы лет назад, порядок генов в их геномах следует одной и той же линейной

схеме, и большинство генов имеют аналоги в обоих вирусах. Однако нуклеотидная последовательность родственных генов и аминокислотные остатки белков, которые они кодируют, часто значительно различаются [38, 39]. Дифференциация типов ВПГ, необходимая при эпидемиологическом расследовании, возможна либо непосредственным анализом рестрикционных ферментов геномной ДНК или путем секвенирования выделенных генов или областей генома [33], либо косвенно – по наличию соответствующих типоспецифических антител [40].

Геном ВПГ кодирует около 80 белков, необходимых для репродукции вируса и взаимодействия последнего с клетками организма и иммунным ответом. ВПГ кодирует 11 гликопротеинов, являющихся прикрепительными белками (gB, gC, gD, gH), белками слияния (gB), структурными белками, иммунными белками «уклонения» (gC, gE, gI) и др. Например, С3-компонент комплемента связывается с gC, а Fc-фрагмент IgG — с gE/gI-комплексом, маскируя вирус и вирусинфицированные клетки. Существуют гликопротеины, имеющие общие антигенные детерминанты (gB и gD) для ВПГ-1 и ВПГ-2 [66].

Вирус содержит ряд антигенов, связанных как с внутренними белками, так и с гликопротеидами. Основными иммуногенами являются гликопротеиды gB, gC и gD. Эти белки индуцируют вируснейтрализующие антитела и клеточный иммунный ответ организма. Оба серотипа вируса простого герпеса имеют как общие, так и типоспецифические антигены. И те, и другие связаны с гликопротеидами. Общими антигенами являются gB и gD, а gC — типоспецифическим [64].

ВПГ чувствительны к эфиру, детергентам, термолабильны, они погибают при температуре 50 °C через 30 мин, при температуре 100°C — через 5 мин. Относительно нестабильны при комнатной температуре. Длительно (в течение нескольких месяцев) могут сохраняться при

температуре минус 70 °С. Для сохранения жизнеспособности ВПГ имеют значение не только температура, но и рН среды (вирусы наиболее стабильны при рН 6,5—6,9, инактивируются при рН ниже 4,0), содержание солей, кислот и оснований в растворах. Инактивируют ВПГ ультрафиолетовые лучи, органические жирорастворители, желчь [64, 65, 66].

Вирус проникает в клетку путем рецепторного эндоцитоза. Слияние с плазматической мембраной и стенкой эндоцитарной вакуоли сопровождается удалением липопротеидной мембраны и освобождением нуклеокапсида, который транспортируется в ядро. В ядре происходит депротенинизация ДНК и затем ее транскрипция и репликация, осуществляемые как клеточными, так и вирусными ферментами. Вирус индуцирует синтез ряда клеточных ферментов и кодирует синтез двух собственных ферментов — тимидинкиназу и ДНК-полимеразу [64].

В клетках синтезируется большое количество (около 50) вирусспецифических белков, из которых примерно 30 в результате ряда модификаций превращаются в структурные вирусные белки [64].

Структурные капсидные белки транспортируются в клеточное ядро, где происходит их ассоциация с вновь синтезированными геномами и сборка вирусных нуклеокапсидов. Нуклеокапсиды ассоциируются с модифицированными участками ядерной мембраны и происходит почкование вирусных частиц в окооядерное пространство. Затем по мембранам эндоплазматической сети вирусные частицы транспортируются в аппарат Гольджи, где происходит окончательное формирование углеводных цепочек гликопротеидов, и оттуда в составе транспортных везикул вирусные частицы выносятся на поверхность плазматической мембраны [64].

Репликация вирусной ДНК происходит в ядре клетки. Сборка вируса начинается с образования нуклеокапсидов в ядре, после чего происходит

выход через ядерную мембрану и обтекание в цитоплазматических местах. Вирусные частицы переносятся в плазматическую мембрану, где высвобождаются вирионы потомства. Гликопротеины gB, gD и gH необходимы для инфективности и являются мишенями нейтрализующих антител против ВПГ; гликопротеин С (gC) связывается с компонентом С3b комплемента; гликопротеин Е (gE) и глико-белок I (gI) связывается с Fc-частью IgG [37, 38].

Аминокислотные последовательности гликопротеина gG, продуцируемые ВПГ-1 и ВПГ-2, достаточно различны, чтобы вызывать ответы на антитела, которые специфичны для каждого типа вируса. Тот факт, что ответ антитела на две молекулы gG проявляет минимальную кросс-реактивность, послужил основой для серологических методов, которые могут быть использованы для обнаружения недавней или прошлой инфекции ВПГ-2 у людей, которые также были инфицированы ВПГ-1 [40, 41, 42, 43, 44].

## 5.2. Эпидемиология

Простой герпес является возбудителем одной из самых распространенных вирусных инфекций, его можно встретить у людей, живущих на всех континентах. Пораженность ВПГ-1 во многих странах мира достигает 90-95%, а пораженность ВПГ-2 – 20-30%, причем более высокий уровень инфицированности населения наблюдается в развивающихся странах Азии и Африки по сравнению с экономически развитыми странами Европы и Америки. По данным ВОЗ, заболевания, вызванные этим вирусом, как причина смертности от вирусных инфекций, занимают второе место (15,8%) после гриппа (35,8%) [15, 47, 65].

Частота генитального герпеса варьирует от 7 до 35%. Антитела к ВПГ-1 обнаруживаются у 99% взрослого населения, а к ВПГ-2 – у 73%. В США ежегодно регистрируют 6-10 млн. случаев генитального герпеса, из которых примерно 1/3 имеет тенденцию к латентному или

рецидивирующему течению, 21-25% взрослого населения серопозитивны в отношении ВПГ-2. Для сравнения, частота распространенности ВПГ среди беременных в США составляет 22-36%, в Европе — 14-19% [16, 17, 18, 19, 20].

Считается, что на территории России и стран СНГ различными формами герпетической инфекции ежегодно инфицируется около 20 млн. человек [21, 22, 5]. Заболеваемость ВПГ в России увеличилась в период с 1993 по 1997 гг. с 8,5 до 14,1 случаев на 100 тыс. населения [21], а с 1994 по 2001 гг. - в 2,6 раз [22]. Основной группой риска являются женщины репродуктивного возраста, заболеваемость которых составляет 135,7 случая на 1000 тыс. населения.

Изучение распространенности герпетической инфекции в России показывает, что в Санкт-Петербурге у 15% населения (до 370 тыс. человек) имеются герпетические поражения кожи и слизистых. Генитальный герпес встречается у 6-10% взрослого населения (до 230 тыс. человек), в т.ч. в 7% случаев у женщин, страдающих воспалительными заболеваниями гениталий, что составляет треть от общего числа больных с вирусными заболеваниями гениталий [22, 23, 24, 25, 26, 27, 14]. Частота же выявления генитального герпеса в Москве еще выше и по данным Рахмановой А.Г., Кирпичниковой и Г.И., Неверова В.А. составляет 19,7% [21].

Источником инфекции является человек с бессимптомной или манифестной формой инфекции. Основной механизм передачи возбудителей, также как и путь передачи, - контактный. Возбудитель передается через предметы обихода, загрязненные слюной носителя вируса, а также половым путем. Возможно и респираторное инфицирование. Реальная опасность внутриутробного инфицирования плода в настоящее время оценивается с осторожностью. Существует мнение, что ВПГ не способен проникать через неповрежденную плаценту и, следовательно, оказывать действие на плод. Однако не исключается

возможность инфицирования плода при наличии повреждений (дефектов) плаценты. В этом случае вероятность возникновения патологии плода достаточно велика.

У больного с манифестной формой вирусы обнаруживаются в содержимом высыпаний, а на этом фоне также и в слюне, моче, выделениях из влагалища, семенной жидкости. При субклинической форме отсутствие кожных проявлений не исключает наличия ВПГ в биологических жидкостях. Многие животные чувствительны к экспериментальному заражению ВПГ, но в естественных условиях не подвержены этой инфекции. Восприимчивость людей всеобщая, независимо от пола и возраста. Кратковременно (в течение 3 мес.) защищены от заражения лишь дети, родившиеся от серопозитивных матерей [37, 64, 65].

Эпидемиология простого герпеса, вызванного вирусами типов 1 и 2, различна. Первичное инфицирование ВПГ-1 происходит в первые годы жизни (от 6 месяцев до 3 лет), обычно в форме везикулярного стоматита. Дети обычно заражаются от родителей в период реактивации герпетической инфекции. Вирус, как правило, передается через слюну и посуду, загрязненную слюной. В глаза вирус заносится грязными руками. Несмотря на образование антител, возбудитель не удаляется из организма и носительство длится в течение всей жизни. Инфекция время от времени рецидивирует. Взрослые менее восприимчивы к первичной герпетической инфекции, чем дети. Антитела к вирусу 1-го типа имеются у 70-90% взрослых.

ВПГ-2 передается половым путем или попадает в организм ребенка от больной матери во время рождения. Половой герпес распространяется как венерическая болезнь [64]

Изменение частоты серопозитивности к ВПГ-1, отмечаемое в последние годы, отражает все более поздний контакт с возбудителем, но

при этом отмечается не только увеличение числа случаев генитального герпеса, вызванного ВПГ-2, но и все большее число случаев генитального герпеса, вызванного ВПГ-1 [48, 49].

Частота серопозитивности к ВПГ сильно варьирует и зависит от географического региона, пола, возраста, расы и социального положения, определяющего величину риска инфицирования [47, 65].

Первичное инфицирование ВПГ, независимо от типа вируса, может проявляться и как кожный, и как генитальный герпес, но последующие рецидивы обычно имеют свою четко очерченную локализацию поражений: при ВПГ-1 это преимущественно кожа и слизистые оболочки (чаще herpes labialis), при ВПГ-2 — область гениталий. Это определяет основной путь передачи ВПГ-2 на фоне рецидивов — преимущественно половой путь. Есть сведения о том, что каждый десятый случай инфекционного заболевания, возникающего в результате половых контактов, вызывается ВПГ-2. Очень велика зараженность ВПГ-2 проституток и лиц, ведущих активную половую жизнь с частой сменой половых партнеров (до 100%) [65].

Так как перекрестный иммунитет между двумя типами ВПГ отсутствует, возможно заражение обоими типами вирусов с последующей пожизненной персистенцией их в организме инфицированного [65].

### **5.3. Особенности патогенеза и клиники**

Первичная репродукция вируса при стоматитах происходит в эпителии слизистой оболочки рта и глотки. По лимфатическим путям вирус попадает в кровь, вызывая генерализованную инфекцию. Возможными осложнениями являются герпетические менингиты и энцефалиты. Генерализованная герпетическая инфекция новорожденных поражает все органы и вызывает в тканях точечные некрозы и воспалительные очаги. В клетках пораженных тканей образуются внутриядерные включения. Ранние включения (тельца Каудри) содержат

ДНК и заполняют все ядро, оттесняя хроматин к краю ядра. Поздние включения не содержат ДНК [64].

По мнению Зуева В.А. ([67, 68] цит. по [69]), формы взаимодействия вируса с хозяином, зависящие от продолжительности пребывания возбудителя в последнем можно разделить на острую и инаппарантную (бессимптомную). К первой автор относит все случаи с коротким инкубационным периодом и последующим развитием характерной симптоматики, а ко второй – три варианта развития процесса: *латентную инфекцию* (бессимптомная персистенция возбудителя, при которой нарушается полный цикл репродукции вируса и он находится в клетках хозяина в виде субвирусных структур; хотя есть мнение, что в этом случае может все же происходить репродукция зрелого вируса, с выделением его во внешнюю среду), *хроническую инфекцию* (персистенция вируса манифестируется клинической симптоматикой заболевания в течение длительного времени) и *медленную вирусную инфекцию* (инкубационный период в течение месяцев и даже лет с последующим медленным прогрессивным течением, с развитием тяжелых клинических симптомов и смертью больного). Отмечается также, что все эти формы тесно связаны между собой и могут переходить одна в другую. Логику такой классификации понять довольно сложно, поскольку деление на *острую* и *инаппарантную (бессимптомную)* формы выполнено с полным пренебрежением к правилам классификации - первая выделена по продолжительности процесса, а вторая – по наличию симптоматики и, кроме того, острую форму инфекции автор связывает только с ее манифестными проявлениями, а в так называемую "инаппарантную (бессимптомную)" форму он включил и действительно бессимптомные, и откровенно манифестные случаи инфекционного процесса.

В связи с этим, аналогично классификации ЦМВИ, мы полагаем более целесообразным является деление всех случаев герпетической

инфекции на бессимптомные и манифестные формы, каждая из которых, в свою очередь, может быть разделена на первичные формы и рецидивы, а также на острые и хронические формы; манифестные формы, разумеется, могут делиться далее по характеру их клинических проявлений<sup>12</sup>.

Для ВПГ характерна его пожизненная персистенция в виде двунитчатых кольцевых форм ДНК в нейронах чувствительных ганглиев. ВПГ патогенен для многих видов лабораторных животных — мышей, крыс, кроликов, морских свинок, хомяков, собак, обезьян, у которых он вызывает лихорадку и энцефалит (обычно — при внутримозговом введении), а у кроликов — также кератоконъюнктивит [64, 65].

У большинства людей первичная инфекция клинически не выражена, однако сопровождается образованием антител. Манифестная форма первичного простого герпеса крайне разнообразна. У человека в раннем детстве — это стоматит и фарингит с последующим развитием латентной инфекции, чередующейся с обострениями в виде высыпаний на губах и крыльях носа. Вирусы типов 1 и 2 вызывают разные клинические формы. ВПГ-1 чаще всего вызывает герпес губ, афтозный стоматит, герпетическую экзему, кератоконъюнктивит, менингоэнцефалит. ВПГ-2, чаще вызывает генитальный герпес, герпес новорожденных. Доказана роль этого серотипа в развитии рака шейки матки. Наиболее массовыми и эпидемиологически значимыми формами являются генитальный герпес и герпетический кератит. Сравнительно редко встречаются генерализованный герпес новорожденных и герпетический энцефалит [45, 46, 64].

Хотя в крови переболевших находятся вируснейтрализующие антитела и обнаруживаются секреторные антитела класса А, они не препятствуют персистированию вируса и развитию латентной инфекции,

---

<sup>12</sup> Именно такой принцип классификации герпетической инфекции использовали В.Н.Тимченко, В.В.Леванович, И.Б.Михайлов [6]

которая чередуется с периодами обострения. Вирус персистирует в клетках нервной системы - в нейронах, в составе ганглий [64, 65].

Нередко активность местных защитных факторов в зоне внедрения вирусов бывает достаточно, чтобы клинические проявления первичного инфицирования ограничились только общетоксическими реакциями, обычно весьма умеренными или даже незначительными. Но чаще одновременно возникает и местная реакция в виде отека, гиперемии, образования пузырьков, а затем и язвочек на коже и/или слизистых оболочках. Местные явления постепенно угасают благодаря действию цитотоксических Т-лимфоцитов, уничтожающих пораженные вирусом клетки, а также антител, уничтожающих вирусы за пределами пораженной клетки. Но полного очищения организма от вирусов не происходит, так как погибают только те вирионы, которые, проникнув в кровь, вызвали острый процесс. Ни один из них не возвращается в нервные ганглии, а последующая латенция обеспечивается за счет вирусов, ранее проникших в нейроны, где они недоступны действию защитных механизмов. Таким образом, при рецидивах лишь часть вирусов выходит из клеток, остальные остаются в нейронах, обеспечивая состояние латенции [65].

Переход вирусов из латентного состояния в активное происходит под действием различных факторов — избыточной инсоляции, стрессов, переутомления, простудных заболеваний и т.д. Активированные вирусы начинают новый цикл репликации в клетках нервных ганглиев, а затем по чувствительным периферическим нервам достигают зоны будущего поражения (рис. 42). Здесь уже отчетливо сказываются особенности тропизма ВПГ-1 и ВПГ-2. Если при первичном заражении оба вируса с одинаковой степенью вероятности могут вызывать как поражения кожи и слизистых оболочек полости рта, так и генитальные, то при рецидивах уже четко проявится «излюбленная» локализация их поражений: независимо от того, какова была локализация первичного процесса. Рецидив,

обусловленный ВПГ-1, проявляется преимущественно повреждениями кожи и слизистых оболочек (кроме области гениталий), ВПГ-2 — генитальными поражениями. И так бывает при всех последующих рецидивах [65].



Рис. 42. Патогенез герпетической инфекции (первичное заражение и рецидив) (по [65]).

————— острый процесс  
 - - - - - рецидив

Действие защитных факторов обеспечивает очередное стихание процесса в результате гибели инфекционных вирусов. Но латентные

вирусы при рецидиве далеко не все активируются, большая часть их остается в прежнем, латентном состоянии, пока очередной провоцирующий фактор не «призовет к действию» часть из них. Однако в отдельных случаях, прежде всего у людей с иммунодефицитом и ВИЧ-инфицированных, инфекция может не ограничиться местными проявлениями, а приобретает способность к генерализации с множественными органными поражениями. ВПГ могут проникать и в ЦНС (чаще по обонятельным нервам, реже — гематогенно), вызывая менингит и энцефалит. Прогноз при этих формах бывает весьма серьезным. Вообще в патогенезе герпетических энцефалитов многое еще остается неясным, прежде всего это касается особенностей репликации вирусов в ЦНС. У больных, перенесших острую герпетическую инфекцию, вызванную ВПГ, в крови появляются антитела. В высоких и даже очень высоких титрах они могут сохраняться пожизненно, вследствие частых рецидивов, которые нередко проходят незамеченными. [65].

Первичное инфицирование может проходить незамеченным — антитела к ВПГ выявляются почти у 15 % лиц, у которых манифестный герпес в анамнезе отсутствует. Однако в большинстве случаев первичное заражение сопровождается отчетливыми клиническими признаками. Это могут быть только общетоксические проявления (кратковременная лихорадка, головная и мышечная боль, тошнота) или же указанные симптомы сочетаются с локальными поражениями различной степени выраженности. Инкубационный период составляет 4-12 дней при всех способах заражения и определяется главным образом инфицирующей дозой [65].

Манифестная форма простого герпеса, по мнению Возиановой Ж.И. [65], может быть представлена кожно-слизистым герпесом, поражением нервной системы, висцеральными поражениями или генерализованным

герпесом. Как отдельные позиции манифестной формы выделены герпес новорожденных и герпетическая инфекция у ВИЧ-инфицированных.

Варианты клинического течения кожно-слизистого герпеса по Возиановой Ж.И. представлены гингивостоматитом, герпетическим поражением каймы губ, герпетическим поражением кожи, герпетическим панарицием, герпетической экземой, герпетическим поражением глаз [65].

*Гингивостоматит* – наиболее частое проявление первичного инфицирования ВПГ. Начинается чаще с общетоксических явлений — общей слабости, умеренной или незначительной лихорадки, отвращения к еде, часто при обследовании выявляются увеличенные подчелюстные лимфатические узлы. На 2-е сутки, а иногда и в первые часы заболевания на гиперемизированной слизистой оболочке полости рта появляются небольшие прозрачные пузырьки — от единичных, расположенных на слизистой оболочке твердого и мягкого нёба, миндалин, задней стенки глотки, до тотального поражения всей слизистой оболочки полости рта и задней стенки глотки. После вскрытия пузырьков образуются множественные поверхностные эрозии, которые местами сливаются.

Локализация поражений на слизистой оболочке десен и твердого нёба часто приводит больных не к инфекционисту, а к стоматологу, тем более, что эрозии, локализующиеся на деснах, бывают обычно крупнее, чем те, которые образуются на слизистой оболочке щек, нёба, миндалин.

Везикулы на слизистой оболочке твердого и мягкого нёба, задней стенке глотки и на миндалинах дают клинику фарингита, которая часто проходит под традиционным диагнозом «ОРЗ», особенно если местные проявления сочетаются с хотя бы умеренно выраженными общетоксическими симптомами.

Поражения слизистой оболочки щек, десен и языка обычно появляются несколько позже и к тому же они встречаются реже.

Лихорадка может сохраняться до недели, эрозии полностью эпителизируются через 1-2 недели, примерно столько же сохраняется регионарный лимфаденит.

Эта форма герпетической инфекции может рецидивировать, при рецидивах общетоксические явления могут отсутствовать. Поражения десен встречаются чаще, а вот явления фарингита для рецидивов не характерны.

*Герпетическое поражение каймы губ (herpes labialis)* как проявление первичной инфекции встречается редко, оно возникает главным образом в сочетании с поражением слизистой оболочки полости рта у лиц с иммунодефицитом разного генеза. Но это — наиболее частая форма рецидивов, вызванных ВПГ-1, даже если первичное поражение локализовалось в другом месте. За сутки, а иногда за несколько часов до появления высыпаний в зоне будущих пузырьков появляются несильное чувство напряжения, жжения, болезненность, гиперемия, а затем на отечном гиперемизированном фоне возникают пузырьки (единичные или группа). Отдельные везикулы могут сливаться, образуя зону сплошного поражения. Содержимое пузырьков мутнеет. Они могут вскрываться, образуя поверхностные эрозии, постепенно покрывающиеся корочкой, или же подсыхать, не вскрываясь. Дефекта (рубца) на месте везикул не остается.

*Herpes labialis* может сочетаться с появлением подобных пузырьков и на коже и слизистой носа (*herpes nasalis*). *Herpes labialis* считается надежным маркером иммуносупрессивных состояний, у некоторых людей он закономерно сопровождает даже нетяжелые простудные заболевания, стрессы, для которых характерно хотя бы небольшое нарушение общего состояния. Можно говорить даже о том, что если «вдруг» появляется *herpes labialis* у практически здорового человека, то стоит поискать причину, которая спровоцировала его рецидив и которая может оказаться

достаточно серьезной. Длительно сохраняющийся или часто рецидивирующий герпес — показатель неблагополучия в организме, чаще всего связанного с нарушением иммунной системы. Характерно, что при всех последующих рецидивах высыпания обычно появляются на тех же местах, на которых локализовались при первом рецидиве.

*Герпетические поражения кожи* возникают чаще всего при непосредственной инокуляции вируса в поврежденную кожу. В этом случае в зоне инокуляции появляются везикулы, затем пустулы, расположенные группой или одиночные. Значительной местной болезненности не бывает, но общетоксические симптомы возможны, если велика зона поражения.

Как вариант кожного герпеса описывают «герпес гладиаторов» — обширные кожные высыпания, которые возникают у борцов при тесном контакте с соперником, имеющим активный процесс, вызванный ВПГ на коже или слизистых оболочках. В таких случаях зона поражения бывает достаточно обширной, локализуется на коже груди, лица, рук. Появлению везикулезных высыпаний предшествуют общетоксические проявления — лихорадка, миалгия, головная боль и др., сохраняющиеся в течение всего периода болезни (1-2 недели). У больных в это время можно обнаружить элементы высыпаний на разных стадиях — везикулы, пустулы, эрозии, корочки.

Кожные высыпания обычно возникают при первичном инфицировании, рецидивы для них не характерны.

*Герпетический панариций* — довольно редкая форма, возникает в случае непосредственного проникновения вируса через поврежденную кожу, может развиваться как при контакте с экзогенным материалом, так и в результате аутоинокуляции при наличии у больного первичного кожного, слизистого или генитального герпеса (поэтому герпетический панариций иногда описывают как осложнение одной из этих форм). Обычно

поражается один палец, процесс локализуется в области «подушечки». При этом в зоне поражения возникают выраженная боль, напряжение, отек, гиперемия. Мелкие пузырьки, появляющиеся чаще в области ногтевого ложа и на конце пальца, быстро превращаются в пустулы. Характерны общетоксические явления — лихорадка, мышечная боль, увеличение подмышечных лимфатических узлов. Процесс может рецидивировать. Очень важна четкая дифференциация от гнойно-воспалительного процесса, поскольку неоправданное хирургическое вмешательство будет только утяжелять течение болезни.

*Герпетическая экзема* — одна из наиболее тяжелых форм герпетической инфекции. Развивается у лиц с хроническими заболеваниями кожи, чаще всего с экземой. При этом на экзантематозных участках появляются герпетические высыпания, они обычно крупнее, чем при других формах, нередко сливаются, они могут распространяться и за пределы экзантематозных поражений. Содержимое пузырьков часто бывает геморрагическим. Высыпания сочетаются с общетоксическими симптомами, регионарным лимфаденитом. Заживление возникших дефектов происходит медленно, нередко рецидивы.

Герпетическая экзема возможна и при первичном инфицировании, и при рецидивах. В большинстве случаев она возникает на фоне поражений слизистой оболочки полости рта или генитальных поражений. Тяжесть течения этой формы обусловлена и тем, что нередко процесс может сочетаться с висцеральными поражениями, что всегда прогностически неблагоприятно.

*Герпетические поражения глаз* — одна из немногих форм герпетической инфекции, с самого начала «привязанная» к одному типу вируса — ВПГ-1. При первичном заражении процесс может ограничиться фолликулярным конъюнктивитом, блефаритом с мелкими бесцветными пузырьками по краю век или поверхностным древовидным кератитом,

возможно появление неглубокой язвы на роговице. Больные жалуются на чувство жжения в глазах, фотофобию, нарушение зрения. При осмотре определяются отек век, увеличение околоушных и заднешейных лимфатических узлов. Чаще поражение бывает односторонним. Возможны и более серьезные повреждения, связанные с проникновением вируса во внутренние структуры глаза — паренхиматозный увеит, хориоретинит, глубокая язва роговицы (острый некротический ретинит). Процесс продолжается до 2-3 недель, к тому же достаточно велика угроза вторичного инфицирования, что может затягивать и способствовать более глубокому внедрению вируса в ткани глаза. Заболевание может рецидивировать, при этом увеличивается и вероятность повреждения глубоких структур глаза, что связывают с развивающимися при рецидивах иммунопатологическими реакциями. Хориоретинит чаще возникает у лиц с иммунодефицитом.

*Генитальный герпес.* Слизистая оболочка влагалища и уретры является одной из наиболее чувствительных к ВПГ структур, особенно к ВПГ-2. Первичное инфицирование сопровождается общетоксическими симптомами, которые появляются раньше, чем местные изменения, — лихорадка (в отдельных случаях до 39 °С), миалгии, артралгии, головная боль. Спустя 6-24 ч, а иногда и позже у женщин появляется боль внизу живота, отечность половых губ, регионарный лимфаденит, а при исследовании можно обнаружить на наружных половых органах, а также во влагалище и даже на шейке матки элементы высыпаний — везикулы, пустулы, эрозии. У женщин при первичном генитальном герпесе поражается не только влагалище, но почти у 80 % заболевших в процесс вовлекаются мочевыводящие пути, что приводит к дизурии. Генитальный герпес у женщин может протекать также с явлениями эндометрита, сальпингита. У мужчин дизурические явления на фоне интоксикации — основные клинические проявления инфекции. При осмотре везикулы и

пустулы на отечном фоне могут выявляться на половом члене, в уретре (при уроскопии), возможны клинические проявления простатита.

Первичный генитальный герпес может быть вызван как ВПГ-1 (редко), так и ВПГ-2 (как правило), но его рецидивы в большинстве случаев обусловлены ВПГ-2. Если все-таки причиной рецидивов является ВПГ-1, они протекают легче, чем при инфицировании ВПГ-2. В целом рецидивам генитального герпеса свойственно более легкое течение, нередко общетоксический синдром бывает незначительным или даже отсутствует. При рецидивах процесс на половых губах у женщин бывает преимущественно односторонним, чаще поражаются малые губы. Иногда высыпания обнаруживаются не только на половых органах, а и на лобке, в паховых складках, на внутренней поверхности бедер. Как при первичном инфицировании, так и при рецидивах отмечается увеличение паховых лимфатических узлов.

В основном генитальный герпес передается при половых контактах на фоне манифестной инфекции. Но источником инфекции могут быть также лица без явных признаков герпетической инфекции, поскольку у них вирус может быть выявлен в моче, сперме, содержимом влагалища.

*Герпетический проктит* возникает главным образом при анальных сексуальных контактах. Помимо общетоксических явлений при первичном инфицировании появляются боль при дефекации, тенезмы, иногда в кале появляется примесь свежей крови. При осмотре можно обнаружить гиперемию параректальной области, нередко с располагающимися на ней эрозиями и везикулами. При ректороманоскопии на расстоянии до 10 см слизистая оболочка отечна, с поверхностными, местами кровоточащими эрозиями. Паховые лимфатические узлы увеличены. Боль в животе, возникающая у таких больных, может быть обусловлена увеличением мезентериальных лимфатических узлов. Заболевание может рецидивировать.

Простой герпес с поражениями нервной системы по Возиановой Ж.И. может проявляться в виде герпетического энцефалита, менингита, радикулопатий [65].

*Энцефалит* (менингоэнцефалит) может возникать при первичном инфицировании; в большинстве случаев (особенно у взрослых) он развивается уже на фоне кожно-слизистых поражений. Но у молодых людей и у детей возможно развитие энцефалита как самостоятельной патологии за счет проникновения вируса в мозг по обонятельным нервам. Характерно острое, внезапное начало, высокая лихорадка, рано появляются психоэмоциональные нарушения, а иногда и судорожные припадки, очаговые неврологические симптомы, парезы и даже параличи. Менингеальные знаки при этом могут быть весьма умеренными или даже отсутствовать.

В отдельных случаях герпетический энцефалит может развиваться постепенно. Первыми проявлениями болезни бывают лишь изменения поведения больного (психоэмоциональные нарушения) или неопределенные неврологические боли. Спутанность сознания, нарушение чувствительности, очаговые симптомы, вплоть до судорог и комы, могут развиваться лишь спустя несколько недель.

*Асептический герпетический менингит* практически не регистрируется как самостоятельное заболевание. Чаще он выявляется на фоне герпетической инфекции другой локализации, преимущественно генитального герпеса, вызванного ВПГ-2. Протекает, как правило, нетяжело, а во многих случаях клинические проявления бывают настолько незначительными, что его обычно «просматривают», тем более, что общетоксические признаки (головная боль, лихорадка) принимают за проявление герпетической генитальной инфекции. Иногда заподозрить такой менингит помогают сроки его развития — менингеальные знаки могут появиться не только в разгар генитального герпеса (3-4-й день), но и

в конце 2-й недели, когда местные проявления начинают угасать. Основные признаки герпетического менингита — головная боль, фотофобия; менингеальные знаки бывают нерезко выражены или даже отсутствуют. В таких случаях диагноз подтверждают выявлением лимфоцитарного цитоза и обнаружением вирусной ДНК в ликворе методом ПЦР. Заболевание протекает благоприятно, очаговые неврологические симптомы отсутствуют, сознание остается ясным, обратное развитие начинается уже через 3-4 дня после появления первых симптомов.

*Автономные радикулопатии* могут протекать в виде поперечного миелита и крестцовой радикулопатии. Основным доказательством участия ВПГ в этой патологии является обнаружение на аутопсии в соответствующих нервных ганглиях ДНК-вируса. Кроме того, имеются сообщения о возникновении таких поражений у больных с активной герпетической инфекцией в области гениталий и прямой кишки.

Висцеральные герпетические поражения могут выражаться герпетической пневмонией, герпетическим гепатитом и герпетическим эзофагитом [65].

У лиц с иммунодефицитом и новорожденных первичный простой герпес может приобретать генерализованный характер. При этом возникают одновременно не только поражения кожи, слизистых и/или гениталий, но и множественные висцеральные поражения с вовлечением в процесс печени, легких, пищевода, почек, поджелудочной железы, надпочечников, кишечника; могут также развиваться энцефалит или менингоэнцефалит. Таким образом, для простого герпеса характерна очень пестрая клиническая картина болезни с полиорганными проявлениями. Кожные поражения у таких больных могут быть обширными и локализоваться на разных участках тела; везикулы на слизистых оболочках, сливаясь, образуют почти сплошную раневую

поверхность. Заболевание протекает очень тяжело, без лечения почти все больные погибают [65].

#### *Особенности простого герпеса у беременных женщин*

Локализованная генитальная инфекция, связана ли она с поражениями или остается асимптоматической, является наиболее распространенной формой простого герпеса во время беременности. Исследования 80-х – 90-х годов прошлого столетия с использованием цитологического и вирусологического скрининга показывали, что генитальный герпес встречается с частотой около 1% у женщин, прошедших тестирование в любое время во время беременности [55, 56]. Но более поздние сероэпидемиологические исследования показали, что примерно каждая пятая беременная женщина инфицирована ВПГ-2 [46]. При чем, частота первичного инфицирования беременных женщин ВПГ-2 была сопоставима с показателями сероконверсии среди небеременных женщин, и у большинства женщин с антителами к ВПГ-2 эта инфекция течет бессимптомно [51, 52].

Редкие манифестные формы простого герпеса у беременных женщин, начинавшиеся орофарингитами или поражениями гениталий, могут приводить к тяжелым последствиям, включая некротизирующий гепатит с тромбоцитопенией или без нее, лейкопению, диссеминированную внутрисосудистую коагулопатию и энцефалит, которые в 50 % случаев заканчивались смертью пациентки, смертность плода была при этом была описана более чем в 50% случаев, но она не коррелировала со смертью матери [53, 54].

#### *Простой герпес новорожденных*

Новорожденный может быть инфицирован ВПГ внутриутробно, во время родов или в постнатальном периоде. Хотя заражение во время родов составляет 85-95 % случаев, внутриутробное и послеродовое инфицирование новорожденного также должны учитываться.

Внутриутробная передача редка, но она может приводить к клинически проявляющейся инфекции (от везикул на коже до самых тяжелых неврологических аномалий [60, 61, 62, 65].

Герпес новорожденных развивается главным образом у детей, рожденных матерями с первичным генитальным герпесом. Возможно заражение во время родов и от матерей с рецидивом герпетической инфекции и даже с бессимптомным течением, если в вагинальном секрете есть вирус, но опасность в этом случае меньше, так как у ребенка уже имеются IgG, полученные от матери в период внутриутробного развития. При заражении ВПГ при родах (чаще всего это ВПГ-2) симптомы заболевания (вялость, лихорадка, отказ от еды) появляются уже через несколько дней. Инфекция имеет тенденцию к генерализации, поэтому быстро возникают и прогрессируют признаки полиорганных повреждений. Почти закономерно вовлекается в процесс ЦНС, проявлением энцефалита могут быть судороги. Наиболее сложными для диагностики бывают случаи, протекающие без кожных и слизистых высыпаний. С подобной клинической симптоматикой возможно течение болезни, если заражение произошло в первые 6 недель после рождения ребенка при уходе за ним. Летальность при таких формах очень высока — до 80 %, хотя возможны и благоприятные исходы, а в дальнейшем нормальные рост и развитие ребенка. Если заражение происходит внутриутробно, то велика вероятность различных аномалий развития (при заражении в ранние сроки) или рождения ребенка с признаками генерализации и/или органных повреждений, чаще всего ЦНС (при инфицировании в поздние сроки) [65].

Разработка серологических тестов, позволяющих дифференцировать антитела к обоим типам ВПГ, дала возможность провести точный анализ рисков инфицирования в различные сроки беременности, при родах и в послеродовом периоде. Установлено, что частота неонатального заражения зависит от категории материнской генитальной инфекции (типа

возбудителя и первичного или вторичного характера инфекции матери), которые основаны только на результатах лабораторных тестов и не зависят от клинических признаков [41-44]. Максимальному риску инфицирования (50 % и более) подвергаются младенцы, матери которых были первично инфицированы на время родов, значительно ниже риск заражения новорожденных (менее 2 %), матери которых были заражены до беременности или во время беременности до начала родов [56-58].

Неонатальный простой герпес был идентифицирован в 30-х годах прошлого века [34, 35]. Исследованиями 80-х годов было установлено, что случаи неонатального простого герпеса были зафиксированы в большинстве случаев у младенцев, матери которых не имели ни генитального герпеса в анамнезе, ни инфицированного полового партнера. Эти женщины составляли 60-80 % от всех женщин, дети которых были инфицированы ВПГ [55, 56].

#### **5.4. Диагностика**

Крайнее разнообразие клинических форм простого герпеса существенно осложняет его диагностику. В связи с тем, что урогенитальные заболевания, обусловленные герпетической инфекцией, имеют большой спектр клинических проявлений как по характеру, интенсивности (степени тяжести) патологического процесса, так и по локализации, исключительно важное значение приобретают методы её лабораторной диагностики [40, 69].

Общеклинические методы исследования при этом включают общий анализ крови, в котором количество лейкоцитов обычно бывает нормальным или незначительно сниженным, со сдвигом формулы вправо; при частых рецидивах возможна тромбоцитопения, СОЭ нормальная или умеренно увеличена. В анализе мочи - без особенностей, но в случаях, протекающих с клиническими симптомами уретрита, возможно появление лейкоцитов и свежих эритроцитов. В копроцитограмме лейкоциты и

эритроциты обнаруживаются при герпетическом проктите. В спинномозговой жидкости при энцефалите чаще всего изменений не наблюдается, возможно лишь повышение ликворного давления. При менингите обнаруживается цитоз, который может колебаться в пределах 10-1000 клеток в 1 мкл, преобладают лимфоциты; у новорожденных в клеточном составе возможно преобладание полиморфноядерных лейкоцитов, белок незначительно повышен, сахар в норме.

Целесообразность и информативность биохимических исследований определяются клинической формой болезни. Поскольку рецидивы герпетической инфекции возникают главным образом на фоне иммунодефицита, изучение иммунологического статуса поможет выявить эту причину. В зависимости от клинической формы болезни могут потребоваться офтальмоскопия, эзофагоскопия, ларингоскопия, уроскопия, бронхоскопия, вагинальное исследование с помощью зеркал и использование других методов с привлечением к исследованию специалистов самого различного профиля [65].

Наиболее информативны методы специфической диагностики, в которые до сравнительно недавнего времени включали прямую детекцию ВПГ в образцах клинических материалов методами РИФ, РИА или выделение вируса из инфекционного материала заражением куриных эмбрионов, культур клеток и лабораторных животных. При этом материалами для исследования в острой стадии манифестной формы являлись соскоб из везикул, слюна при поражениях слизистой полости рта, кровь при генерализованной инфекции, цереброспинальная жидкость при менингите и энцефалите, кусочки головного и спинного мозга в летальных случаях [64].

Современные методы специфической лабораторной диагностики герпетической инфекции включают прямые методы детекции вирусной ДНК (ПЦР) или "ранних белков" ВПГ (РИФ) и серологические

исследования методами ИФА (выявление IgM, IgG, IgA, определение их динамики, авидности IgG) и ИБ (выявление антител разных классов к отдельным белкам ВПГ [70]. В настоящее время в связи с появлением высокоспецифичных и высокочувствительных ИФТС для выявления антител разных классов к ВПГ на первое место выходят методы серологической диагностики (ИФА, ИБ) [40].

### **5.5. Эпидемиологический надзор и контроль**

*Эпидемиологический надзор.* Истинная частота врожденного герпеса и герпеса новорожденных остается неустановленной, так как в большинстве стран мира отсутствуют правила обязательной регистрации герпетической инфекции [8, 28, 19, 29, 30, 31, 32].

А.П. Обрядина и М.В. Кувшинов [63] приводят схему скрининга на простой герпес по Kroon S. и Whitley.R (1995). По их мнению, поскольку около 80 % случаев неонатального герпеса связаны с заражением плода в период родов, наибольшую опасность представляет генитальный герпес у матери и поэтому большее значение имеет обнаружение антител к ВПГ-2. Так, позитивная по антителам к ВПГ-2 женщина в дальнейшем обследовании не нуждается, и при возникновении у нее клинических проявлений генитального герпеса необходимо лечение рецидива и при отсутствии патологии роды следует проводить естественным путем. Если же в период родов наблюдаются проявления, сходные с генитальным герпесом, то необходимо родоразрешение с помощью кесарева сечения. И в любом случае следует проявлять настороженность в плане развития у новорожденного неонатального герпеса.

Если женщина не инфицирована ВПГ-2 (ВПГ-1,2-серонегативна или инфицирована только ВПГ-1), то необходимо обследовать ее полового партнера (ов). Если партнер ВПГ-2-позитивен, то этой паре необходимо рекомендовать безопасный секс для предотвращения инфицирования женщины ВПГ-2 во время беременности.

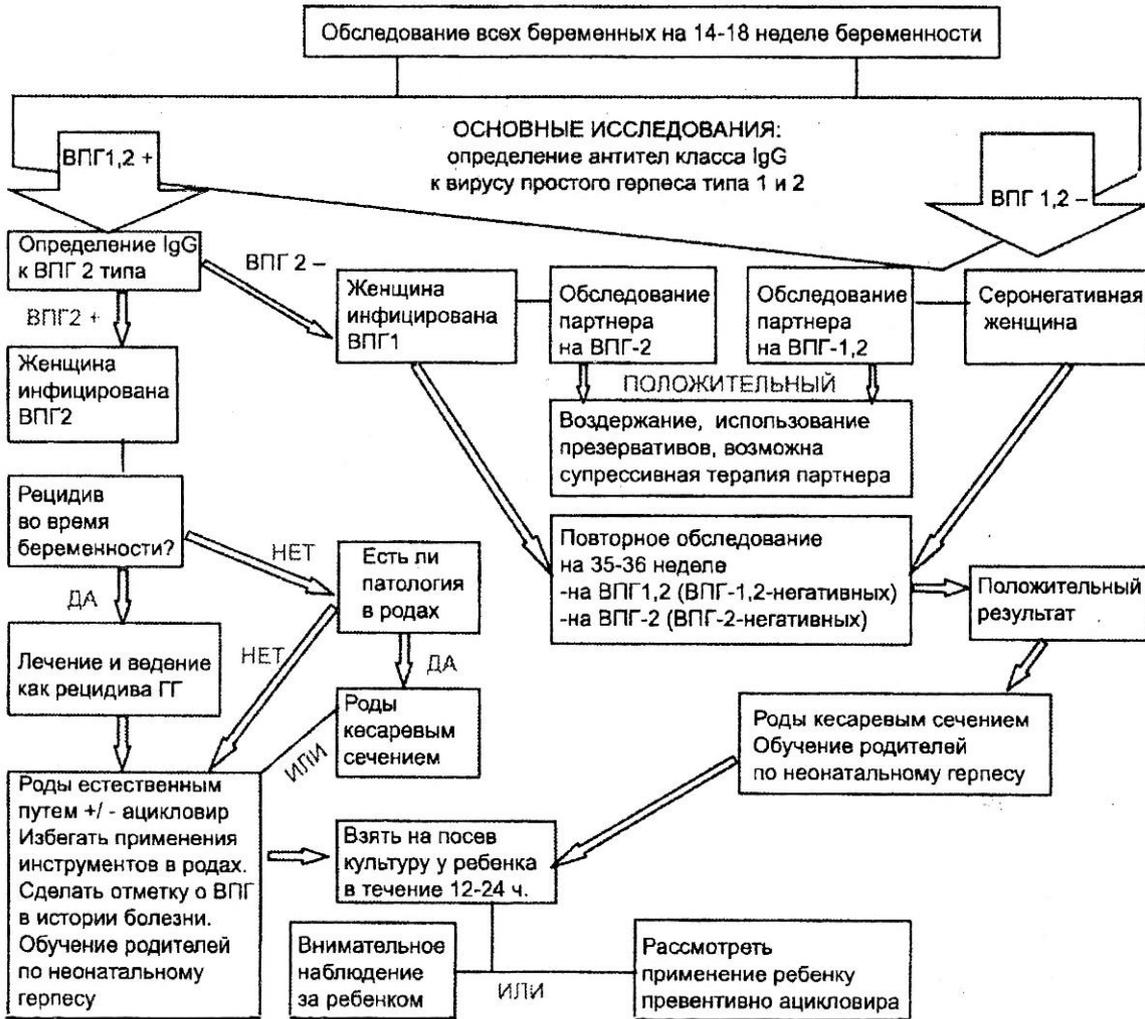


Рис. 43. Скрининг на простой герпес у беременных (по [63])

На следующем этапе таких пациенток необходимо обследовать в третьем триместре беременности с целью выявления возможного первичного инфицирования. Если сероконверсия произошла во время беременности, то это дает право поставить диагноз «первичный генитальный герпес». В этом случае необходимо его лечение, кесарево сечение и диагностика неонатального герпеса [63].

Аналогично оценке инфицированности населения ряда регионов России токсоплазмой, вирусом краснухи и ЦМВ нами были проведены исследования по изучению частоты выявления серологических маркеров ВПГ-1 и ВПГ-2.

Результаты проведенного исследования показали, что в среднем у 89,1% (72,0-94,2%) обследованных выявлены IgG к ВПГ-1 и у 16,1% (7,6-49,1%) – IgG к ВПГ-2 (табл. 32).

Таблица 32

Результаты клинико-лабораторных исследований на наличие серологических маркеров ВПГ-1 и ВПГ-2 у населения Калужской, Липецкой и Самарской областей, а также г. Москвы

ИФТС	Регион	Всего обследовано	Положительный результат	
			абс.	%
ИФА-ВПГ1+2-IgM	Липецк	64818	4270	6,6
	Самара	11534	1558	13,5
	Москва	800	9	1,1
Итого		77152	5837	7,6
ИФА-ВПГ-1-IgG	Липецк	66867	59142	88,4
	Самара	11534	10872	94,2
	Москва	800	576	72,0
Итого		79201	70590	89,1
ИФА-ВПГ-2-IgG	Липецк	66878	6987	10,4
	Самара	11534	5669	49,1
	Москва	800	61	7,6
Итого		79212	12717	16,1

Высокая частота выявления IgG к ВПГ-1 однозначно свидетельствует о значительном уровне инфицированности населения данным возбудителем, соответствующем максимальным показателям распространенности этой инфекции в мире.

Процент лиц, у которых выявлены IgG к ВПГ-2, соответствует средним мировым показателям, т.е. обследованные регионы не относятся к числу наиболее благополучных также и по простому герпесу 2 типа. При этом следует отметить, что значительных и статистически значимых различий в показателях по годам наблюдений, как в общей массе обследованных лиц, так и в отдельных их категориях выявлено не было.

При сравнении частоты выявления видоспецифических IgG, как общего показателя инфицированности населения по регионам,

установлено следующее. Максимальные различия были характерны для простого герпеса 2 типа – частота выявления IgG по регионам различалась почти в семь раз ( $p < 0,01$ ). Значительно меньшей вариабильностью показателей характеризовалась инфицированность населения ВПГ 1 типа ( $p < 0,05$ ).

Наличие видоспецифических IgM к возбудителям инфекций ToRCH-группы, как уже отмечалось, – это свидетельство активно текущего инфекционного процесса, и следует отметить, что у 7,6% (1,1-13,5%) обследованных были выявлены антитела этого класса к ВПГ.

При сравнении частоты выявления IgM по регионам были установлены очень большие различия (более чем в 13 раз) в частоте выявления данного маркера к ВПГ (вероятность их неслучайного характера выше 0,999).

Вторым свидетельством активно текущего характера инфекции принято считать низкую авидность IgG к антигенам возбудителя. Среди обследованных нами лиц у 1,3(0,6-1,6%) были выявлены низкоавидные IgG к ВПГ обоих типов (табл. 33).

Таблица 33

Результаты клинико-лабораторных исследований на авидность IgG к антигенам ВПГ у населения Калужской и Липецкой областей

ИФТС	Регион	Всего обследовано	Низкоавидные IgG	
			абс.	%
ИФА-антиВПГ-1+2-IgG-авидность	Калуга	5545	31	0,6
	Липецк	16344	256	1,6
Итого		21889	287	1,3

Следует отметить, что при сопоставлении этих показателей в динамике по годам проведения исследования значительных и статистически значимых различий выявить не удалось. В то же время при

сравнении различных групп обследованных лиц эти показатели в ряде случаев различались и значительно, и значимо.

Так, при обследовании 800 здоровых жителей разных административных округов г. Москвы было установлено, что если отличия процентов лиц с IgG к ВПГ-1 по отдельным округам друг от друга и от средних значений по Москве были невелики и не выходили за пределы статистической погрешности, то по IgG к ВПГ-2 крайние значения этих показателей различались более чем в 13 раз, что никак нельзя объяснить только случайными колебаниями (табл. 34).

Таблица 34

Частота выявления серологических маркеров герпесвирусной инфекции у жителей разных административных округов г. Москвы

Округ	Число обследованных	ВПГ-1,2	ВПГ-1	ВПГ-2
		IgM	IgG	IgG
ЦАО	80	0,0	66,2	8,7
САО	80	0,0	75,0	5,0
ЮАО	50	6,0	90,0	16,0
ВАО	80	2,5	66,2	1,2
ЗАО	110	0,9	62,7	10,9
СЗАО	80	0,0	76,2	8,7
ЮЗАО	80	1,2	70,0	5,0
СВАО	80	0,0	67,5	7,5
ЮВАО	80	1,2	81,2	5,0
г. Зеленоград	80	1,2	75,0	10,0
<b>Всего</b>	<b>800</b>	<b>1,1</b>	<b>72,0</b>	<b>7,6</b>

Аналогичное сравнение по процентам лиц с IgM к тем же возбудителям, дает не меньший разброс показателей, но ввиду малых абсолютных чисел положительных по IgM образцов этот разброс имеет преимущественно случайное происхождение.

В табл. 35 и 36 приведены проценты сероположительных по IgG и IgM к ВПГ, полученные на базе Липецкого центра для наиболее

представительных по численности групп лиц с разными клиническими диагнозами.

Таблица 35.

Частота выявления IgG к ВПГ у лиц с различными клиническими диагнозами

Клинический диагноз	Результаты выявления (1 - общее число обследованных, 2 - число положительных результатов, 3 - % положительных результатов)					
	ВПГ-1			ВПГ-2		
	1	2	3	1	2	3
Недоношенность	127	123	96,8	160	9	5,6
ВУИ, врожденные пороки	518	353	68,1	479	24	5,0
Новорожденные	2039	1982	97,2	1956	271	13,9
Контакт по ВИЧ-инфекции	60	40	66,7	68	8	11,8
Желтуха	437	410	93,8	502	25	5,0
Беременность	9067	8643	95,3	8874	924	10,4
Невынашивание	120	114	95,0	132	17	12,9
Диспансерная группа	527	501	95,1	590	159	26,9
Обследование	1820	1160	63,7	1906	121	6,3
Перинатальная энцефалопатия	288	268	93,0	299	20	6,7
Роженицы	238	230	96,6	270	36	13,3

Таблица 36

Частота выявления IgM к ВПГ у лиц с различными клиническими диагнозами

Клинический диагноз	Результаты выявления (1 - общее число обследованных, 2 - число положительных результатов, 3 - % положительных результатов)		
	1	2	3
Недоношенность	162	0	0,0
ВУИ, врожденные пороки	508	4	0,8
Новорожденные	1951	0	0,0
Контакт по ВИЧ-инфекции	54	0	0,0
Желтуха	494	0	0,0
Беременность	8879	27	0,3
Невынашивание	127	1	0,8
Обследование	2004	15	0,7

Перинатальная энцефалопатия	303	0	0,0
Роженицы	204	1	0,5

Как следует из приведенных данных, частота выявления IgG к к ВПГ-1 – колебалась от 63,7 до 97,2% и к ВПГ-2 – от 5,0 до 26,9%. Соответствующий показатель для IgM к ВПГ колебался в диапазоне 0,0-0,08%.

Различия между минимальными и максимальными значениями во всех случаях были неслучайны с вероятностью не ниже 0,95. При этом частота определения специфических IgG у рожениц и новорожденных была максимальной в каждой группе, а сами значения относительных показателей были очень близки друг другу, что обусловлено природной способностью трансплацентарного переноса антител этого класса от больной матери в кровотоки плода. Наиболее низкие показатели выявления специфических IgG наблюдали среди новорожденных, детей с ВУИ, врожденными пороками и желтухой, а у взрослых - в группах обследованных с профилактической целью и по контакту с ВИЧ-инфекцией.

Несомненный интерес представляют также результаты обследования на маркеры к ВПГ группы беременных женщин г. Москвы.

Наличие видоспецифических антител к ВПГ-1 и ВПГ-2 было оценено в образцах сыворотки крови от 716 беременных женщин (1, 2, 3 триместров), средний возраст которых составлял 31,5 года. В группу сравнения вошли образцы сыворотки крови от 315 небеременных женщин такого же среднего возраста (табл. 37).

Таблица 37.

Наличие IgG к ВПГ в сыворотках крови беременных и небеременных женщин

Группа	Число сероположительных образцов (абс. число и % от общего числа) по IgM и IgG к ВПГ-1 и ВПГ-2							
	IgM		IgG 1		IgG 2		IgG сумм	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
1 триместр беременности (n=355)	3	0,4	248	34,6	100	14,0	274	38,3
2 триместр беременности (n=274)	2	0,3	172	24,0	45	6,3	185	25,8
3 триместр беременности (n=59)	0	0,0	47	6,6	11	1,5	49	6,8
Без триместра (n=28)	0	0,0	15	2,1	15	2,1	22	3,1
Итого беременных (n=716)	5	0,7	482	67,3	171	23,9	530	74,0
Небеременные (n=301)	25	8,3	242	80,4	70	23,3	251	83,4
Всего (n=1017)	32	3,1	795	78,2	248	24,4	781	76,8

Установлено, что IgM к ВПГ-1 и ВПГ-2 были выявлены у 5 беременных женщин (0,7%) и у 25 небеременных (8,3%), IgG к ВПГ-1 – у 482 беременных (67,3%) и 242 небеременных (80,4%), а IgG к ВПГ-2 – у 171 беременной (23,9%) и 70 небеременных женщин (23,3%). Если не принимать во внимание очевидное различие в доле IgM-положительных результатов среди беременных и небеременных женщин, остальные показатели разнятся несущественно и соответствуют данным литературы о частоте выявления указанных маркеров у различных контингентов [97].

Дополнительное исследование авидности образцов, положительных по IgG показало практически одинаковую частоту выявления низкоавидных и высокоавидных антител у беременных и небеременных женщин, а очевидная зависимость процентов выявления соответствующих антител от срока беременности всего лишь отражает распределение обследованных женщин по срокам их беременности (табл. 38).

Показатели авидности IgG к ВПГ, выявленные у обследованных женщин

Группа	Число образцов (абс. число и % от общего числа) с индексом авидности (ИА).....					
	ИА <45%		ИА=45-49%		ИА≥50%	
	абс	%	абс	%	абс	%
1 триместр беременности (n=272)	7	1,0	6	0,8	259	36,2
2 триместр беременности (n=177)	4	0,6	0	0,0	173	24,2
3 триместр беременности (n=48)	0	0,0	1	0,1	47	6,6
Без триместра (n=22)	0	0,0	1	0,1	21	2,9
Итого беременных (n=519)	11	1,5	8	1,1	500	69,8
Небеременные (n=251)	8	2,7	8	2,7	235	78,1
Всего (n=837)	19	1,9	18	1,8	800	78,7

Полученные материалы позволили также оценить зависимость частоты выявления видоспецифических IgM и IgG к ВПГ от возраста обследованных (рис. 44 и 45).

Показано, что в течение первых трех лет жизни частота определения IgM к ВПГ достигает возрастного максимума, после чего она несколько понижается, подвергаясь вариативным колебаниям в течение последующей жизни.

Довольно высокая частота выявления специфических IgG к ВПГ-1 и ВПГ-2 в первые 6 месяцев жизни ребенка, соответствующая частоте их определения в репродуктивном возрасте человека (16-40 лет), объясняется наличием в крови новорожденного соответствующих материнских антител, которые затем постепенно элиминируют к возрасту 6-12 месяцев жизни.

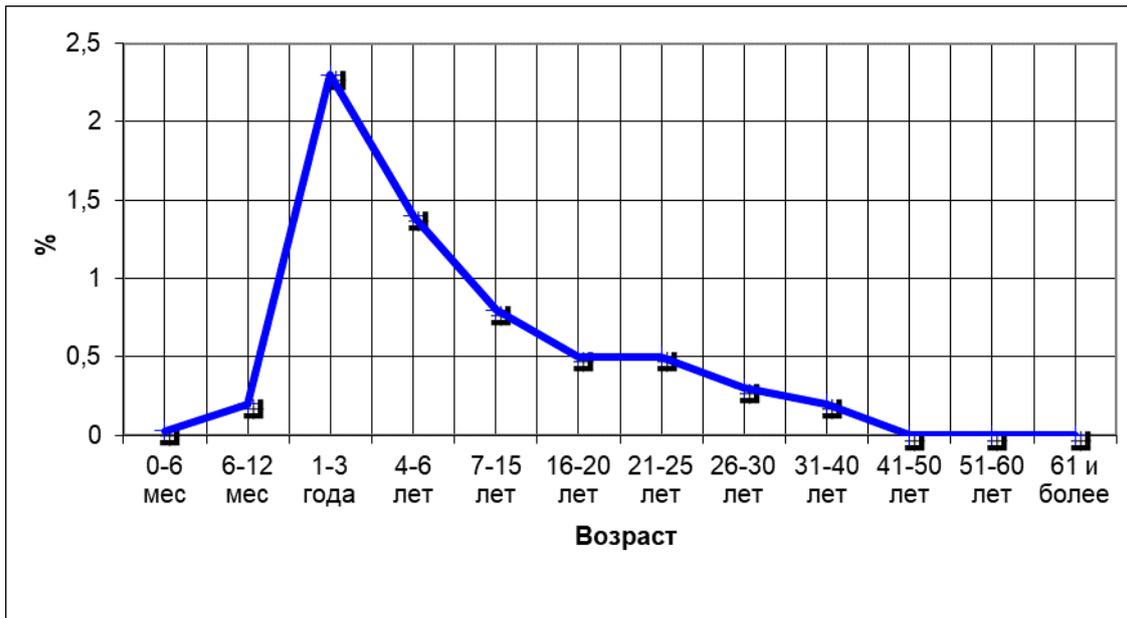


Рис. 44. Частота выявления IgM к ВПГ в различных возрастных группах

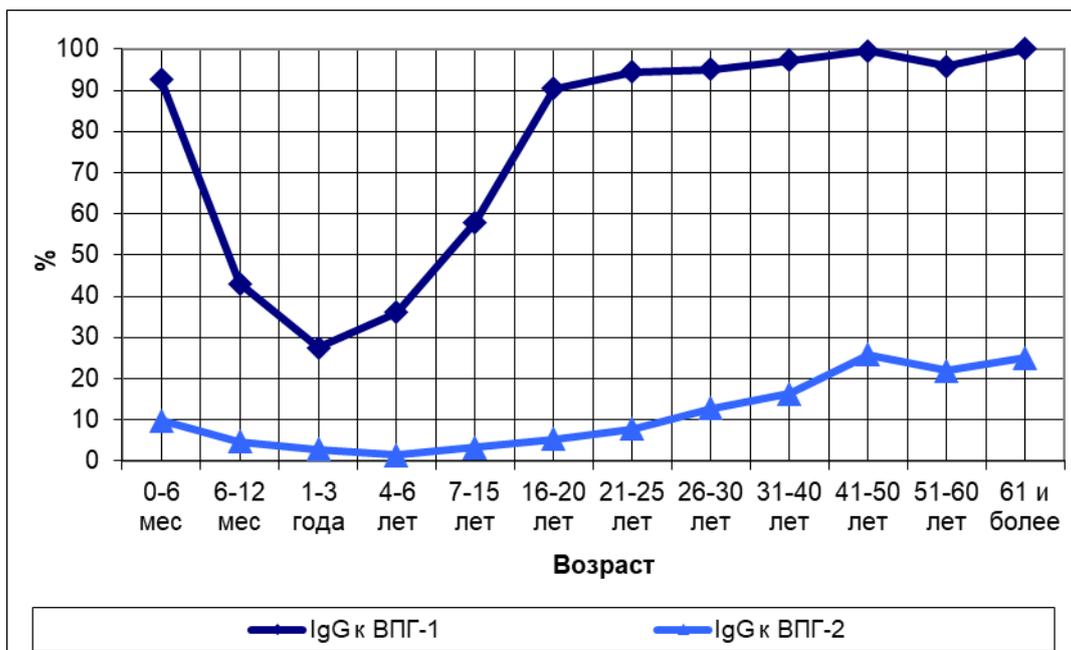


Рис. 45. Частота выявления IgG к ВПГ в различных возрастных группах

Последующее инфицирование приводит к активации собственного гуморального иммунитета. Частота определения специфических IgG быстрее нарастает в возрастном интервале 2-20 лет, а в последующие годы жизни - несколько медленнее. Отмечается некоторое снижение частоты определения специфических IgG в возрастной группе 51-60 лет, что, однако, не нашло отражения в изменении частоты выявления

соответствующих IgM.

Все выявленные тренды неслучайны с вероятностью более 0,999.

Приведенные в данной главе результаты серологического мониторинга населения четырех регионов Российской Федерации дают достаточно объективное представление о распространенности простого герпеса 1 и 11 типов. Особенно наглядно в этом плане сопоставление числа лиц с выявленными в 2008-2013 гг. маркерами этой инфекции, свидетельствующими об активном инфекционном процессе и нулевыми показателями заболеваемости по данным официальной статистики (табл. 39).

Таблица 39

Заболеваемость простым герпесом по данным официальной регистрации и результаты серологического мониторинга на отдельных территориях Российской Федерации в 2008-2013 гг., абс.

Территории	Заболеваемость по данным официальной регистрации	Положительные находки серологических маркеров, абс.	
		IgM	Низкоavidные IgG
Калужская область	0	0	31
Липецкая область	0	4270	256
Самарская область	0	1558	н/о
<b>ИТОГО</b>	<b>0</b>	<b>5828</b>	<b>287</b>

### *Эпидемиологический контроль*

Мероприятия направлены лечение простого герпеса и профилактику рецидивов. При локализованных формах, протекающих легко и средними рецидивами (1 раз в 6 мес и реже) показано симптоматическое лечение. При частых рецидивах (1 раз в 3 мес и чаще), а также при тяжелом течении инфекции лечение проводят в два этапа. На первом этапе - в остром периоде - применяются противовирусные химиопрепараты, иммуномодуляторы, интерфероны и их индукторы, а также специфические

иммуноглобулины. Второй этап реализуется в стадии ремиссии, когда назначают интерфероны или их индукторы, проводится санация очагов инфекции, продолжается симптоматическое, общеукрепляющее, физиотерапевтическое лечение в течение 2-3 мес. Для дальнейшей профилактики рецидивов рекомендуется назначение курса специфической вакцинотерапии с применением Витагерпавак и Герповакс [71].

Лечение беременных, как правило, проводится при помощи пероральных противовирусных препаратов. Чаще всего используют ацикловир в стандартных дозах. Тактика ведения беременной зависит от сроков возникновения первичного эпизода генитального герпеса. Так, если заражение произошло в I-II триместре беременности – планируют родоразрешение естественным путем. Если же первый эпизод возник в III триместре беременности, то женщине с целью профилактики неонатальной герпетической инфекции показано кесарево сечение и/или лечение матери и новорожденного. Все новорожденные с признаками герпеса должны быть немедленно обследованы и пролечены ацикловиром (30-60 мг/кг сут) в течение 10-21 дня.

Профилактика генитального герпеса включает комплекс мероприятий, воздействующие на основные звенья эпидемического процесса. Принято выделять первичную и вторичную профилактику. Первичная профилактика состоит в предотвращении заражения ВПГ, что с учетом широкой распространенности герпетической инфекции является сложной задачей. Для ее решения проводятся следующие мероприятия, общие для инфекций, передаваемых половым путем:

- санитарное просвещение и гигиеническое воспитание подростков, девушек и молодых женщин при обращении в женские консультации, работа с молодыми супругами при планировании и во время беременности, а также при любом обращении пациентов за дерматологической помощью;
- исключение случайных сексуальных контактов;

- использование презервативов и средств индивидуальной профилактики во время контактов с непостоянными партнерами;
- обязательное применение методов барьерной контрацепции во время беременности;
- отказ от сексуальных отношений во время рецидива герпетической инфекции, если один из партнеров не инфицирован ВПГ.

Вторичная профилактика направлена на замедление или прекращение развития инфекции в случае заражения. Она включает полноценное специфическое лечение первичного эпизода генитального герпеса, использование супрессивной терапии с целью предупреждения рецидивов генитального герпеса, а также контроль факторов, провоцирующих рецидивы.

Важное место в профилактике рецидивов занимает лечение осложнений вирусиндуцированного иммунодефицита, а также сопутствующих синдромов и заболеваний, в т.ч. инфекционной природы.

Другие мероприятия в отношении герпетической инфекции не регламентированы.

## **Литература**

1. Бахарева И.В. //Роль механизмов врожденного иммунитета в реализации внутриутробной инфекции при беременности высокого инфекционного риска: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2009, 40 с.
2. Бочарова И.И. //Клинико-иммунологические варианты патологических состояний у новорожденных, родившихся у матерей с урогенитальной инфекцией (диагностика, прогнозирование, технологии ведения): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2008, 42 с.
3. Кан Н.Е. //Современные технологии в диагностике и прогнозировании внутриутробных инфекций: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2005, 43 с.

4. Gammon J., Nahmias A. //Herpes simplex ocular infections in the newborn. In: Viral Diseases of the Eye. Lea and Febiger, Philadelphia, 1985, pp. 46-58.
5. Mosarski E.S. //The human herpesviruses. N.York: Raven Press, 1993. 334 p.
6. Тимченко В.Н., Леванович В.В., Михайлов И.Б. //Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение детских инфекций (справочник). Изд. 2-е дополненное и переработанное. СПб.: "ЭЛБИ-СПб", 2007, 384 с.
7. Randolph A. G., Washington A. E., Prober C. H. // Cesarean delivery for women presenting with genital herpes lesions // JAMA. 1993, № 270, pp. 77-8212
8. Рахманова А.Г., Кирпичникова Г.И., Неверов В.А. //Этиопатогенез, лабораторная диагностика и терапия герпесвирусных инфекций. СПб.: Питер, 2003, 47 с.
9. Землянская Н.О. //Разработка моделей влияния TORCH-инфекций и региональных экологических факторов на показатели здоровья беременных и детей: Автореф. дис. ... к-та биол. наук. М., 2006, 24 с.
10. Помелова В.Г., Осин Н.С. //Перспективы интеграции технологии сухого пятна крови в популяционные исследования здоровья и среды обитания человека //Вестник РАМН. 2007, №12, с.10-16.
11. Nahmias A. J., Lee F. K., Beckman-Nahmias S. //Seroepidemiological and sociological patterns of herpes simplex virus infection in the world // Scand. J. Infect. Dis. 1990, № 69, pp. 19-36.
13. Whitley R. J. //Neonatal herpes simplex virus infections // J. Med. Virol. Suppl. 1993, № 1, pp. 13-21.
14. Цурикова Е.Ю. //Особенности диагностики и иммунореабилитации генитального герпеса у мужчин: Автореф. дис. ... к-та мед. наук. Ростов-на-Дону, 2007, 23 с.

15. Кузьмин В.Н., Музыкантова В.С., Семенова Т. Б. //Герпетическая инфекция в акушерстве и перинатологии. М.: Медицина, 1999, 27с.
16. Ярославский В.К. //Герпетическая инфекция и беременность. – СПб.: Медицина, 1996, 32с.
17. Ярославский В.К. //Простой герпес. Л.: Медицина, 1988, 159 с.
18. Binkin N.J., Koplan J.P., Gates W. //Preventing neonatal herpes. The value of weekly viral cultures in pregnant women with recurrent genital herpes//J. Amer. Med. Assoc. 1984, № 251, pp. 2816-2821.
19. Corey L., Spear P.G. // Infections with herpes simplex viruses: Parts 1// New Engl. J. Med. 1986, № 314, pp. 686-691.
20. Gelb L. //The human herpesviruses. N.York: Raven Press, 1993. 145 p.
21. Рахманова А.Г., Кирпичникова Г.И., Неверов В.А. //Этиопатогенез, лабораторная диагностика и терапия герпесвирусных инфекций. СПб.: Питер, 2003, 47 с.
22. Исаков В.А., Сафонова М.М. //Клиника и лечение генитального герпеса. СПб.: Медицина, 1997, 33 с.
22. Рахманова А.Г., Неверов В.А., Пригожина В.К. //Инфекционные болезни: руководство для врачей общей практики (2 изд.). СПб: Питер, 2001, 576 с.
23. Кистенева Л.Б. //Клинико-лабораторные особенности цитомегаловирусной и hс-вирусной инфекции у беременных и новорожденных. Разработка системы ЛП мер: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010, 45 с.
24. Лебедев В.В., Никулин Л.А., Александрова О.К. //Герпетическая инфекция // [www.infectology.ru/RUK/herpes/index.asp](http://www.infectology.ru/RUK/herpes/index.asp).
25. Максимова Т.А. //Оптимизация диагностики и иммунокорригирующей терапии генитального герпеса II типа у женщин: Автореф. дис. ... к-та мед. наук. СПб., 2005, 20 с.

26. Семенова Т.Б.// Клинико-эпидемиологические особенности генитального герпеса // ЗППП, 1995, №3, с. 8-11.
27. Сидорова И.Ф. //Аналитические подходы к лабораторной диагностике социально значимых вирусных заболеваний: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Саратов, 2010, 43 с.
28. Ades A.E., Peckham C.S., Dalt G.E.// Prevalence of antibodies to herpes simplex virus types 1 and 2 in pregnant women and estimated rates of infection// J. Epidemiol. and Comm. Health. 1989, № 43, pp. 53 – 60.
29. Freij B.J., Sever J.L. //Herpes virus infections in pregnancy: risks to embryo, fetus and neonate//Clinics in Perinatology. 1988, №15, pp. 203-231.
30. Whitley R.J. //Herpes simplex viruses. In: Virology. - Raven Press, New York, 1980, pp. 1843-1887.
31. Yeager A.S., Arvin A.M. //Reasons for the absence of a history of recurrent genital infections in mothers of neonates infected with herpes simplex virus// Pediatrics. 1984, №73, pp. 188-193.
32. Nahmias A., Keyserling H.// Neonatal herpes simplex in context of the TORCH complex. In: Sexually transmitted diseases. - New York: McGraw Hill, 1984, pp. 816–826.
33. Kathleen M.G., Richard J.W., Ann M.A. //Herpes simplex virus infections /in Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 7 ed., red. Remington J.S., Klein J.O., Wilson C.B., Nizet V., Maldonado Y.A., Philadelphia, 2011, pp. 814-835.
34. Hass M. //Hepatoadrenal necrosis with intranuclear inclusion bodies: report of a case //Am. J. Pathol. 1935, 11, p. 127.
35. Batignani A. //Conjunctivite da virus herpeticoin neonate //Boll. Ocul. 1934, 13, p. 1217.
36. Nahmias A., Dowdle W.R. //Antigenic and biological differences in herpesvirus hominis // Prog. Med. Virol. 1968, 10, pp. 110–159.

37. Roizman B., Knipe D.M., Whitley R.J. // Herpes simplex viruses. In: D.M. Knipe, P.M. Howley (Eds.), *Fields Virology*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007, pp. 127-310.

38. Spear P.G. //Glycoproteins of herpes simplex virus. In: J. Bentz (Ed.), *Viral Fusion Mechanisms*, CRC Press, Boca Raton, FL, 1993, pp. 25-47..

39. Roizman B. //Identification and preliminary mapping with monoclonal antibodies of a herpes simplex virus 2 glycoprotein lacking a known type 1 counterpart // *Virology*. 1984, 133, pp. 242–247.

40. Марданлы С.Г. //Эпидемиологический надзор за инфекциями TORCH –группы на основе современных технологий лабораторной диагностики: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2016, 244 с.

41. Sullender W.M. //Type-specific antibodies to herpes simplex virus type 2 (HSV-2) glycoprotein G in pregnant women, infants exposed to maternal HSV-2 infection at delivery, and infants with neonatal herpes //*J. Infect. Dis.* 1988, 157, pp. 164–171.

42. Coleman R.M. // Determination of herpes simplex virus type-specific antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay //*J. Clin. Microbiol.* 1983, 18, pp. 287–291.

43. Wald A., Ashley-Morrow R. // Serological testing for herpes simplex virus (HSV)-1 and HSV-2 infection // *Clin. Infect. Dis.* 2002, 35 (Suppl. 2), pp. 173–182.

44. Ashley R.L. // Premarket evaluation of a commercial glycoprotein G-based enzyme immunoassay for herpes simplex virus type-specific antibodies // *J. Clin. Microbiol.* 1998, 36, pp. 294–295.

45. Xu F. // Seroprevalence of herpes simplex virus type 1 in children in the United States // *J. Pediatr.* 2007, 151, pp. 374–377.

46. Xu F. // Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2 in pregnant women in the United States //*Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007,196, pp. 43e1– 43e6.

47. Smith J.S., Robinson N.J. // Age-specific prevalence of infection with herpes simplex virus types 2 and 1: a global review // *J. Infect. Dis.* 2002, 186 (Suppl. 1), pp. 3–28.

48. Lafferty W.E. // Herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes: impact on surveillance and prevention // *J. Infect. Dis.* 2000, 181, pp. 1454–1457.

49. Xu F. // Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States // *JAMA* 2006, 296, pp. 964–973.

50. Frenkel L.M. // Clinical reactivation of herpes simplex virus type 2 infection in seropositive pregnant women with no history of genital herpes, *Ann. Intern. Med.* 1993, 118, pp. 414–418.

51. Brown Z.A. // Genital herpes in pregnancy: risk factors associated with recurrences and asymptomatic viral shedding // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985, 153, pp. 24–30.

52. Kulhanjian J.A. // Identification of women at unsuspected risk of primary infection with herpes simplex virus type 2 during pregnancy // *N. Engl. J. Med.* 1992, 326, pp. 916–920.

53. Young E.J., Killam A.P., Greene J.F. // Disseminated herpesvirus infection: association with primary genital herpes in pregnancy // *JAMA* 1976, 235, pp. 2731–2733

54. Hensleigh P.A. // Genital herpes during pregnancy: inability to distinguish primary and recurrent infections clinically // *Obstet. Gynecol.* 1997, 89, pp. 891–895.

55. Prober C.G. // Use of routine viral cultures at delivery to identify neonates exposed to herpes simplex virus // *N. Engl. J. Med.* 1988, 318, pp. 887–891.

56. Brown Z.A. // The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy, *N. Engl. J. Med.* 1997, 337, pp. 509–515.

57. Викулов Г.Х. Герпесвирусные инфекции человека в новом тысячелетии: классификация, эпидемиология и медико-социальное значение // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2014. – № 3. – С. 35-40.

58. Исаков В.А., Е.И. Архипова, Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей. Исаков В.А., ред. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 670 с.

59. Prober C.G. // Low risk of herpes simplex virus infections in neonates exposed to the virus at the time of vaginal delivery to mothers with recurrent genital herpes simplex virus infections // N. Engl. J. Med. 1987, 316, pp. 240–244.

60. Baldwin S., Whitley R.J. // Intrauterine herpes simplex virus infection // Teratology. 1989, 39, pp. 1–10.

61. Hutto C. // Intrauterine herpes simplex virus infections // J. Pediatr. 1987, 110, pp. 97–101.

62. Whitley R.J. // Changing presentation of herpes simplex virus infection in neonates // J. Infect. Dis. 1988, 158, pp. 109–116.

63. Обрядина А.П., Кувшинов М.В. // Алгоритмы серологической диагностики TORCH-инфекций у беременных. Материалы научно-практической конференции «Современные лабораторные технологии – в практику здравоохранения». Чебоксары, 2006, с. 9-18.

64. Букринская А.Г. // Вирусология. М.; Медицина, 1986, 336 с.

65. Возианова Ж. И. // Простой герпес. В кн. Инфекционные и паразитарные болезни, т. 3, Киев "ЗДОРОВ'Я", 2002, с. 82-115.

66. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология, под ред. заслуженного деятеля науки РФ, академика РАМН А. А. Воробьева М.: МИА. 2004, 688 с.

67. Зуев В. А. // Лабораторная диагностика латентных, хронических и медленных вирусных инфекций. М.: Медицина, 1979, 183 с.

68. Зуев В. А. // Медленные вирусные инфекции человека и животных. М.: Медицина, 1988, 231с.

69. Исаков В. А., Борисова В. В., Исаков Д. В. // Герпес: патогенез и лабораторная диагностика. Руководство для врачей. СПб.: Издательство «Лань», 1999, 192 с.

70. Долгих Т.И. // Современные возможности лабораторной диагностики инфекционных заболеваний (методы, алгоритмы, интерпретация результатов). Омск: 2005, 40 с.

71. Баринский И.Ф., Махмудов Ф.Р. Герпес. Баку: «Victory», 2013, 352 с.

## **6. ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА ИНФЕКЦИЯМИ ToRCH-ГРУППЫ**

Очевидная медико-социальная значимость инфекций ToRCH-группы, их несомненное влияние на демографическую ситуацию в стране требуют принципиального пересмотра действующих подходов к организации эпидемиологического надзора за ними с целью разработки комплекса мер по профилактике вертикального заражения.

До настоящего времени попытки разработки и реализации программ эпидемиологического надзора в рамках решения данной проблемы предпринимались только на уровне отдельных регионов и/или только по отдельным инфекциям, входящим в ToRCH-группу.

Так, в Белгородской области к 2004-2006 гг. были разработаны и реализованы программы эпидемиологического надзора за герпетической и цитомегаловирусной инфекциями, а также за внутриутробными инфекциями плодов и новорожденных [1]. Названная программа, в частности, включала сбор и анализ таких эпидемиологических данных как нарушения развития плодов, заболеваемость новорожденных и беременных женщин с указанием наличия отягощенного акушерского анамнеза, экстрагенитальной патологии, а также перенесенных ToRCH-инфекций, полученного лечения и способов предупреждения ВУИ. В результате анализа информации предполагалось оценить динамику заболеваемости беременных женщин и новорожденных; определить группы, время и территории риска. Программой был предусмотрен ежедневный сбор и обработка сведений об инфицированности и заболеваемости ToRCH-инфекциями беременных женщин, а также ВУИ у новорожденных по данным регистрации в действующих учетных и специально разработанных ежемесячных, квартальных и годовых формах оперативной информации. Сбор информации об интенсивности

эпидемического процесса ToRCH-инфекций у беременных и ВУИ у новорожденных, осуществлялся как в абсолютных цифрах, так и в интенсивных показателях (на 1000 беременных, родов и новорожденных). Наблюдение за динамикой заболеваемости проводили в помесечном разрезе и по годам. При этом учитывалось распределение заболеваемости по территориям с группировкой на районном или городском уровне по административно-территориальному принципу, в соответствии с радиусом обслуживания медицинских организаций (женской консультации, родильного дома, детской поликлиники и детского стационара для госпитализации новорожденных). Программа была разработана и внедрена в целях повышения качества диагностики и оценки эффективности системы консультативно-диагностического обслуживания беременных женщин, а также обеспечения преемственности в работе всех звеньев обслуживания беременных женщин, новорожденных и их матерей.

Кроме учета заболеваемости программа предусматривала также плановые и экстренные серологические исследования. Первые использовались для выявления беременных женщин, заболевших бактериальными и вирусными инфекциями, которые могут стать причиной внутриутробного заражения плодов, их заболевания, возникновения врожденной патологии новорожденных и их гибели; выявления врожденных заболеваний новорожденных (СКВ, токсоплазма, хламидиозов, герпесвирусной и цитомегаловирусной инфекций и других); изучения иммунологической структуры беременных женщин относительно краснухи и токсоплазма с целью определения степени риска возникновения СВК и токсоплазма у плодов и новорожденных.

Очевидно, что для повышения эффективности эпидемиологического надзора за всеми инфекциями ToRCH-группы необходимо создание единой системы с адекватным информационно-аналитическим обеспечением. Для этого должны быть пресмотрены параметры сбора

информации в направлении перехода от учета манифестных форм данных инфекций к учету всех случаев инфицирования. Только такой подход позволит получить объективную картину истинной распространенности инфекций ToRCH-группы среди населения Российской Федерации, оценить их фактическое влияние на демографическую ситуацию в стране за счет высокого удельного веса бессимптомных форм, которые не учитываются действующей системой надзора, но которые не менее опасны для плода и новорожденного, чем манифестные формы. Разумеется, речь идет не о широкомасштабном скрининге всего населения, а о контроле только тех групп, которые относятся к группам риска.

Приведенные в предыдущих главах монографии материалы, посвященные характеристике инфекций ToRCH-группы, свидетельствуют о наличии у четырех изученных инфекций схожих эпидемиологических закономерностей. Одна из них – это общие группы риска, к которым относятся женщины, планирующие беременность, беременные, роженицы, новорожденные и дети в возрасте до 1 года.

Поскольку одним из наиболее очевидных свидетельств текущего контакта с возбудителем конкретной инфекции или наличия такого контакта в анамнезе является определение в сыворотке крови обследуемого видоспецифических иммуноглобулинов, серологические исследования можно признать наиболее приемлемым способом оценки реальной инфицированности населения. Следовательно, основным компонентом эпидемиологического надзора за инфекциями ToRCH-группы должен стать серологический мониторинг<sup>13</sup> названных выше групп

---

<sup>13</sup> Нужно отметить, что в Российской Федерации серологический мониторинг уже является частью эпидемиологического надзора за рядом инфекций, но речь идет только об инфекциях, для профилактики которых разработаны высокоэффективные вакцины (так называемые вакциноуправляемые инфекции) [3, 4, 5]. В частности, такой мониторинг проводится в отношении краснухи, но он преследует несколько иную цель – оценку эпидемиологического благополучия через выявление доли серонегативных лиц. При этом критерием эпидемиологического благополучия по краснухе принято считать выявление в индикаторной группе не более 7% серонегативных лиц [6, 7].

риска. При этом рекомендательное лабораторное обследование на инфекции ToRCH-группы, предусмотренное Приказом МЗ РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» [2], должно быть заменено обязательным серологическим мониторингом указанных выше контингентов.

Алгоритм серологического мониторинга (рис. 46) включает скрининговые обследования групп риска, с целью выявления серопозитивных и с последующей дифференцировкой на подгруппы лиц, имевших контакт с возбудителями в прошлом, вакцинированных (относительно краснухи), а также недавно инфицированных и находящихся в фазе активно текущей инфекции.

Серонегативность, выявленная при скрининге, должна явиться основанием для регулярного повторного обследования данных контингентов с целью возможно более раннего обнаружения соответствующей инфекции, поскольку с эпидемиологической точки зрения именно серонегативные лица имеют максимальный риск заражения.

Серопозитивность должна стать основанием для дополнительных исследований уже с целью дифференциации анамнестического характера соответствующей серопозитивности от статуса, характерного для активно текущей инфекции, т.е. для определения класса видоспецифических иммуноглобулинов, авидности и динамики содержания иммуноглобулинов класса G и, при необходимости, углубленного анализа спектра антител к отдельным иммунологически наиболее значимым антигенам возбудителей.

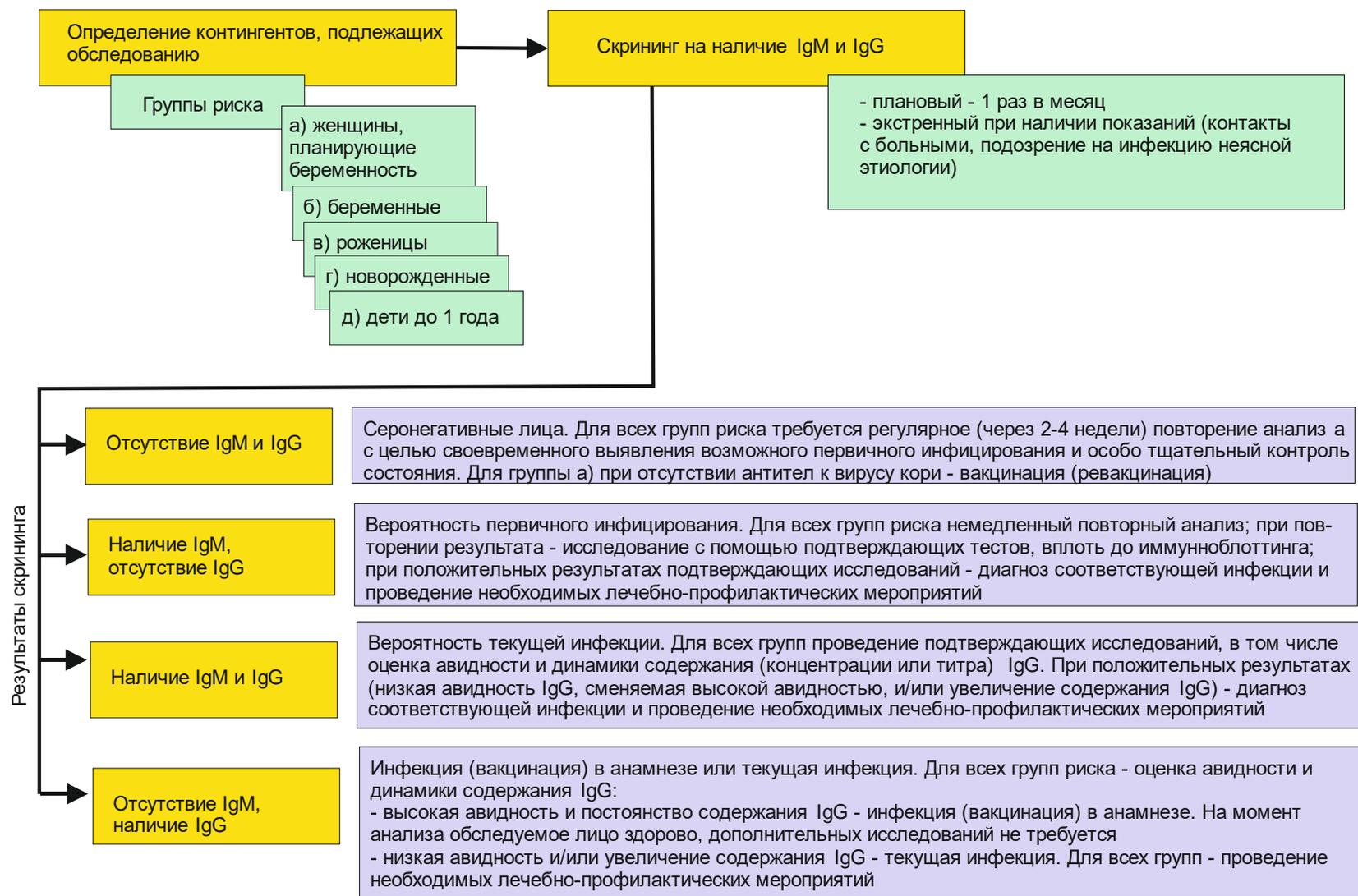


Рис. 46. Алгоритм серологического мониторинга инфекций ToRCH-группы (по [8])

До недавнего времени организация такого мониторинга была нереальной по причине относительной затратности скрининговых методов исследования при отсутствии унифицированных средств компьютерной регистрации и учета результатов, пригодных для всех используемых методов исследования.

Немаловажную роль играло и то обстоятельство, что ни одна из отечественных фирм не имела в номенклатуре выпускаемой продукции всего перечня наборов, необходимых для лабораторной диагностики инфекций ToRCH – группы, а как показывает практика, результаты анализа одного и того же пула образцов с использованием тест-систем различных производителей неизбежно дают определенные расхождения оценок, в особенности при количественном и полуколичественном учете результатов [9-12].

Проблема несоответствия возможностей клинической лабораторной диагностики задачам организации серологического мониторинга групп риска для выявления лиц, инфицированных возбудителями ToRCH-группы была решена в исследованиях, выполненных на базе ЗАО "ЭКОлаб" в 1995-2016 гг. [8]. Их результатом стало комплексное решение проблемы – разработан и внедрен в производство весь перечень диагностических наборов, необходимых для соответствующих лабораторных исследований, определен способ принципиального снижения стоимости скрининговых исследований, разработаны и введены в практику аппаратно-программные комплексы, выполняющие автоматизированный учет результатов всех диагностических исследований, предложен и апробирован комплекс организационных мероприятий, обеспечивающих реализацию серологического мониторинга групп риска.

Разработка наборов реагентов для диагностики инфекций ToRCH-группы была начата в 1995 г., когда лабораторная практика располагала лишь ограниченным числом отечественных иммуноферментных тест-систем для непрямого ИФА с невысокой чувствительностью. В связи с этим была начата

разработка более чувствительных и специфичных ИФТС, а также наборов для РИФ и ИБ с целью обеспечения возможности комплексной диагностики инфекций ToRCH-группы.

С учетом опыта практического использования ИФА в клинических лабораторных исследованиях для конструирования наборов был выбран непрямой твердофазный ИФА. В отличие от имевшихся на момент начала этой работы отечественных ИФТС, в которых использовались только рекомбинантные аналоги антигенов возбудителей, для приготовления иммуносорбента были использованы натуральные, инактивированные и очищенные видоспецифические антигены возбудителей в различных концентрациях. В качестве конъюгата при этом были использованы антитела к IgM и IgG человека, меченые пероксидазой хрена.

Контрольные положительные образцы готовили из сывороток крови больных с установленным диагнозом, получаемых из медицинских организаций. Контрольные отрицательные образцы готовили из сывороток крови здоровых доноров, получаемых от доноров из станций переливания крови. При выборе характеристик положительных контрольных образцов был установлен характер зависимости интенсивности цветной реакции, т.е. оптической плотности (ОП) соответствующей реакционной смеси от содержания в ней выявляемых антител. ОП в определенных диапазонах была прямо пропорциональна логарифму титра или концентрации антител. Указанные диапазоны были использованы затем при выборе заданных концентраций положительных контрольных образцов, а соответствующие значения их ОП были использованы как критерии зачетности результатов ИФА. В качестве неспецифических компонентов тест-систем использовали традиционно применяемые в практике ИФА реагенты.

Все образцы ИФТС были испытаны в ИФА с сыворотками соответствующих рабочих панелей. Полученные оценки сывороток были использованы затем для расчета их корреляции с известными характеристиками исследованных образцов.

Результаты оценок экспериментальных тест-систем на сыворотках собственных рабочих панелей позволили выбрать оптимальные концентрации антигена для приготовления иммуносорбентов в ИФТС для выявления IgM к ЦМВ, ВПГ-1 и ВПГ-2, а также IgG ко всем возбудителям.

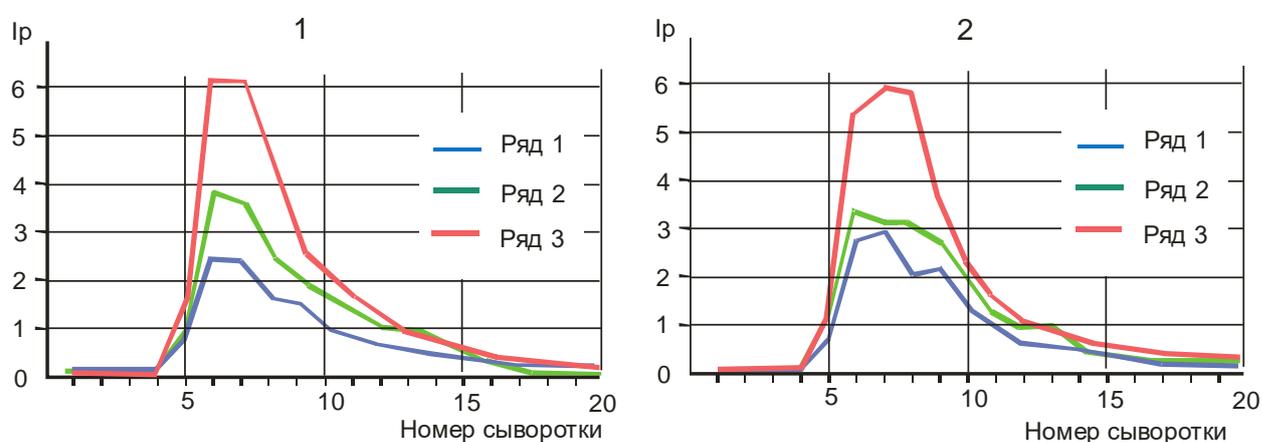
При конструировании ИФТС для выявления IgM к *Toxoplasma gondii* и вирусу краснухи была использована методика "capture", при которой иммуносорбентом служили антитела к IgM человека, а конъюгатом видоспецифические антигены, меченые пероксидазой хрена. Кроме того, в тест-системы для определения IgG к этим возбудителям были введены не 2, а 4 контрольных положительных образца с разным содержанием антител. Испытания модифицированных таким образом тест-систем показали полное соответствие полученных в них характеристик сывороток рабочих панелей их паспортным характеристикам.

В итоге были разработаны 9 тест-систем - "ИФА-Токсо-IgM", "ИФА-Токсо-IgG", "ИФА-Краснуха-IgM", "ИФА-Краснуха-IgG", "ИФА-ЦМВ-IgM", "ИФА-ЦМВ-IgG", "ИФА-ВПГ 1,2-IgM", "ИФА-ВПГ-1-IgG" и "ИФА-ВПГ-2-IgG". Перед их лабораторными и клиническими испытаниями были определены оптимальные параметры постановки ИФА: инкубация планшетов после внесения образцов (60 мин при 37 °С); инкубация планшетов после внесения конъюгата (30 мин при 37 °С), инкубация планшетов после внесения субстратно-индикаторного раствора (10-15 мин при 21-25 °С при определении IgG и 30 мин при определении IgM); четырехкратная промывка планшетов после первых двух инкубаций; учет результатов ИФА не позднее 15 мин после внесения в реакционную смесь стоп-реагента. Кроме того, было установлено, что новые наборы сохраняют свою диагностическую эффективность не менее 12 мес хранения при температуре 2-8 °С, в том числе и после предварительного их выдерживания в течение 14 сут при температуре 9-25 °С.

Предварительная оценка диагностической эффективности новых тест-систем была выполнена при исследовании коммерческих панелей сывороток,

содержащих и не содержащих соответствующие видоспецифические антитела. Оценка выполнялась в сравнительных испытаниях с наиболее известными импортными аналогами - "Bioelisa Toxo IgM", "Bioelisa Toxo IgG", "Enzygnost Toxoplasmosis IgM", "Abbott Labs EIARubazyme-M", "Gull Labs ELISA Rubella IgM", "Abbott Labs EIA Rubazyme-G", "Gull Labs ELISA Rubella IgG", " Human CMV IgM PLUS", " Human CMV IgG PLUS", "Anti-HSV-1-IgG", "Anti-HSV-2-IgG", "Anti-HSV-1+2-IgM".

В этих испытаниях были показаны практически 100% совпадение качественных оценок исследованных образцов при использовании разработанных нами ИФТС и их аналогов и очень высокая степень корреляции полученных при этом индексов позитивности (индекс позитивности,  $I_p$ , – отношение оптической плотности в лунке с исследуемым образцом к оптической плотности в лунке с  $K^+$  пор), отражающих содержание антител в образце. При этом тест-системы "ИФА-Краснуха-IgM", "ИФА-Краснуха-IgG" показали более высокую чувствительность нежели их аналоги (рис. 47).



1 ряд – Abbott Labs EIARubazyme-M, 2 ряд – Gull Labs ELISA Rubella IgM, 3 ряд – ИФА-Краснуха IgM  
 Коэффициенты корреляции между  $I_p$ : Abbott Labs EIARubazyme-M и ИФА-Краснуха IgM –  $0,99 \pm 0,10$ ; ИФА-Краснуха IgM и Gull Labs ELISA Rubella IgM –  $0,98 \pm 0,02$ .

Рис. 47. Распределения индексов позитивности в сравнительных испытаниях ИФТС Abbott Labs EIARubazyme-M, Gull Labs ELISA Rubella IgM и ИФА-Краснуха IgM на сероконверсионных панелях 55003 (1) и 57001 (2)

Кроме этого, была показана также полная воспроизводимость результатов анализа с использованием наборов как одной серии, так и

различных серий при испытаниях на заранее охарактеризованных положительных и отрицательных образцах сыворотки.

Высокая диагностическая эффективность (100 % диагностическая чувствительность и 95-100 % диагностическая специфичность) разработанных тест-систем была подтверждена затем их испытаниями на клиническом материале.

Так, в испытаниях ИФТС "ИФА-Краснуха-IgM", "ИФА-Краснуха-IgG", "ИФА-ЦМВ-IgM" и "ИФА-ЦМВ-IgG" на 170 образцах, полученных из СПб ГУЗ "Городской диагностический (вирусологический) центр» Комитета здравоохранения Правительства Санкт-Петербурга, результаты качественного исследования на наличие соответствующих антител совпали с предварительной оценкой исследованных образцов на аналогичных тест-системах фирмы Roche (Швейцария). Кроме того, была показана высокая корреляция оценок содержания этих антител в образцах (коэффициенты корреляции составили  $0,82 \pm 0,11$ ;  $0,76 \pm 0,15$ ;  $0,88 \pm 0,12$  и  $0,78 \pm 0,10$ , соответственно).

В табл. 40 приведены результаты исследования на токсоплазмоз 317 сывороток крови, полученных из Центра планирования семьи, клинико-диагностических лабораторий г. Москвы и Московской области, где они были предварительно оценены в ИФТС "ВектоТоксо-IgM-Стрип" (ЗАО "Вектор-Бест).

Таблица 40

Результаты испытаний ИФТС "ИФА-Токсо-IgM-capture"

Группы сывороток	Число образцов	% образцов, в которых IgM к <i>Toxoplasma gondii</i> обнаружены в ИФТС...	
		"ИФА-Токсо-IgM-capture"	"ВектоТоксо-IgM-Стрип"
Больные с подозрением на токсоплазмоз	62	100	100
Контрольная группа	255	3	0,4

Испытания показали, что в группе сывороток от лиц с подозрением на токсоплазмоз доля положительных результатов анализа в обеих тест-системах была одинаковой и составила 100 %. В то же время при обследовании лиц контрольной группы тест-система "ИФА-Токсо-IgM-capture" выявила видоспецифические антитела в 3 % случаев, тогда как тест-система сравнения - лишь в 0,4 % (различие достоверно с вероятностью 0,95). Последующее дополнительное исследование этих образцов с помощью иммунного блоттинга подтвердило их положительную оценку в ИФТС "ИФА-Токсо-IgM-capture", что позволяет говорить о ее более высокой чувствительности.

Высокая диагностическая эффективность разработанных ИФТС послужила основанием для использования их при исследовании 625 образцов сыворотки крови, полученных в 2009-2011 гг. в клинике акушерства и гинекологии им. В.Ф.Снегирева Первого МГМУ им. М.И.Сеченова (табл. 41).

Таблица 41

Результаты исследования на наличие антител к возбудителям инфекций ToRCH-группы

Группа обследованных	Число обследованных	% образцов, в которых обнаружены антитела к ...								
		Toxoplasma gondii		вирусу краснухи		ЦМВ		ВПГ-1	ВПГ-2	ВПГ-1+2
		IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	IgG	IgG	IgM
Женщины, планирующие беременность	265	2	47	0,2	89	1	85	87	11	1
Беременные без патологии	325	2	51	0,2	85	0,7	91	89	9	1,5
Бесплодие, выкидыш или его угроза	25	10	80	0	100	5	80	100	20	3
Новорожденные	10	0	100	0	100	4	100	100	0	0

Проведенные испытания показали очень высокий процент лиц из групп риска, сероположительных по токсоплазмозу, краснухе, ЦМВИ и простому герпесу. Проведенные исследования подтвердили значимость инфекций ToRCH-группы в патогенезе выкидышей и бесплодия. У 2 % женщин, планирующих беременность, и у беременных без видимой патологии были выявлены IgM к *Toxoplasma gondii*, у 0,2 % в обеих группах – IgM к вирусу краснухи, у 1 % и 0,7 % – к ЦМВ и у 1-1,5 % – к ВПГ, т.е. маркеры активных инфекционных процессов.

Была также подтверждена гипотеза об ассоциированном характере инфекций этой группы. Так, в образцах, содержащих IgG к *Toxoplasma gondii*, в 15% случаев были обнаружены IgM к одному, в 28 % – к двум и в 2 % – к трем из остальных возбудителей группы. Соответственно, IgG еще к одному возбудителю были обнаружены в 95 % этих образцов, к двум – в 93%, к трем – в 70 % и к четырем – в 4 %.

Аналогичные результаты были получены при исследовании сывороток, полученных из Научно-диагностической лаборатории федерального государственного бюджетного учреждения "Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова" МЗ РФ.

Поскольку необходимым элементом алгоритма лабораторной диагностики рассматриваемой группы инфекций должна быть оценка авидности IgG к их возбудителям, перечень ИФТС был дополнен четырьмя тест-системами для оценки авидности – "ИФА-анти-Токсо-IgG-авидность", "ИФА-анти-Краснуха-IgG-авидность", "ИФА-анти-ЦМВ-IgG-авидность", "ИФА-анти-ВПГ-1+2-IgG-авидность", которые отличались от предыдущих только наличием в своем составе высокоавидных и низкоавидных контрольных положительных образцов и диссоциирующего раствора. Все эти 13 тест-систем были официально зарегистрированы, налажен их промышленный выпуск.

Поскольку результаты ИФА в некоторых случаях не могут быть однозначно интерпретированы, был разработан набор для исследований

образцов с помощью реакции иммунофлюоресценции – "ЭКО-Флюороген-ToRCH", включающий как самостоятельные комплекты "Токсоплазма-флюороген-IgG/IgM", "ЦМВ-флюороген-IgG/IgM", "ВПГ-1-Флюороген-IgG/IgM", "ВПГ-2-Флюороген-IgG/IgM". В состав набора вошли антиген возбудителя, фиксированный в лунках слайда (стекла предметного); ФИТЦ-конъюгат-IgG/IgM – козы антитела к IgG/IgM человека, меченные флюоресцеин-5-изотиоцианатом (ФИТЦ); контрольные положительный и отрицательный образцы – сыворотка крови человека, содержащая и не содержащая соответствующие видоспецифические антитела; концентрат отмывающего раствора; разводящий буферный раствор; краситель (Эванс голубой); монтирующая жидкость. Были отработаны методики приготовления слайдов с антигеном возбудителя, ФИТЦ-конъюгатов и техника проведения самого исследования.

Диагностическая эффективность набора при исследовании клинических образцов, ранее изученных с применением соответствующих ИФТС, была вполне сопоставима с результатами ИФА. В качестве примера можно привести результаты исследования на токсоплазмоз (табл. 42).

Таблица 42

Сравнительные результаты качественного исследования образцов сыворотки (плазмы) в ИФА и РИФ

Число образцов	Оценка в ИФА	Оценка в РИФ, абс.		
		Положительная	Отрицательная	Сомнительная
90	Положительная	82	1	7
65	Отрицательная	1	64	0

Качественные оценки исследованных образцов в ИФА и РИФ практически совпали. При этом следует отметить, что в образцах, по которым были получены несовпадающие результаты, содержание антител находилось в зоне минимальных значений (максимальные значения

концентрации антител превышали 1000 МЕ/мл при "пороговой", т.е. минимальной диагностической концентрации – 10 МЕ/мл).

Общепризнанным тестом для подтверждения положительных результатов предварительных исследований сегодня считается иммунный блоттинг (ИБ), что послужило основанием для создания соответствующих тест-систем. Разработка была начата с конструирования тест-системы для ИБ в формате Вестерн-Блот при выявлении антител к отдельным антигенам ЦМВ. В состав набора, в соответствии с принятой практикой, вошли: иммуносорбент - полоски (стрипы) из нитроцеллюлозной мембраны с сорбированными на них методом электропереноса индивидуальными белками; К<sup>-</sup> - контрольный отрицательный образец – сыворотка крови, не содержащая антитела к возбудителю; К<sup>+</sup> - контрольный положительный образец – сыворотка крови, содержащая антитела к возбудителю; конъюгат - козы антитела к IgG человека, меченные щелочной фосфатазой; окрашивающий раствор - 5-бром-4-хлор-3-индолилфосфат и нитроголубой тетразолий; ПР(х5) – 5-кратный концентрат промывочного раствора; референс-стрип (или его фотография) – полоска нитроцеллюлозной мембраны (или ее фотография) с проявленным с помощью К<sup>+</sup> белковым профилем антигенов возбудителя.

В ходе разработки были решены задачи получения очищенного вирусного лизата (включая технологию приготовления рабочей питательной среды, получения культуры клеток, ее инфицирования, выделения и очистки вирусосодержащей жидкости), определены составы и технология приготовления растворов для электрофореза и электропереноса, отработана технология электрофореза вирусного лизата и электропереноса вирусных белков в процессе приготовления иммуносорбента, разработана технология блокировки иммуносорбента, определены оптимальные составы и отработана технология приготовления остальных компонентов тест-системы, определены оптимальные параметры проведения ИБ.

Сравнение диагностической эффективности разработанной тест-системы с аналогичным импортным набором "Anti-CMV (IgG) WESTERNBLOT", Euroimmun AG (Германия) дало полное совпадение итоговых оценок исследованных образцов и практически полное совпадение оценок наличия антител почти ко всем отдельным антигенам ЦМВ (рис. 48), в том числе и по антигену gp75, учет наличия антител к которому не предусмотрен инструкцией по применению набора фирмы Euroimmun.

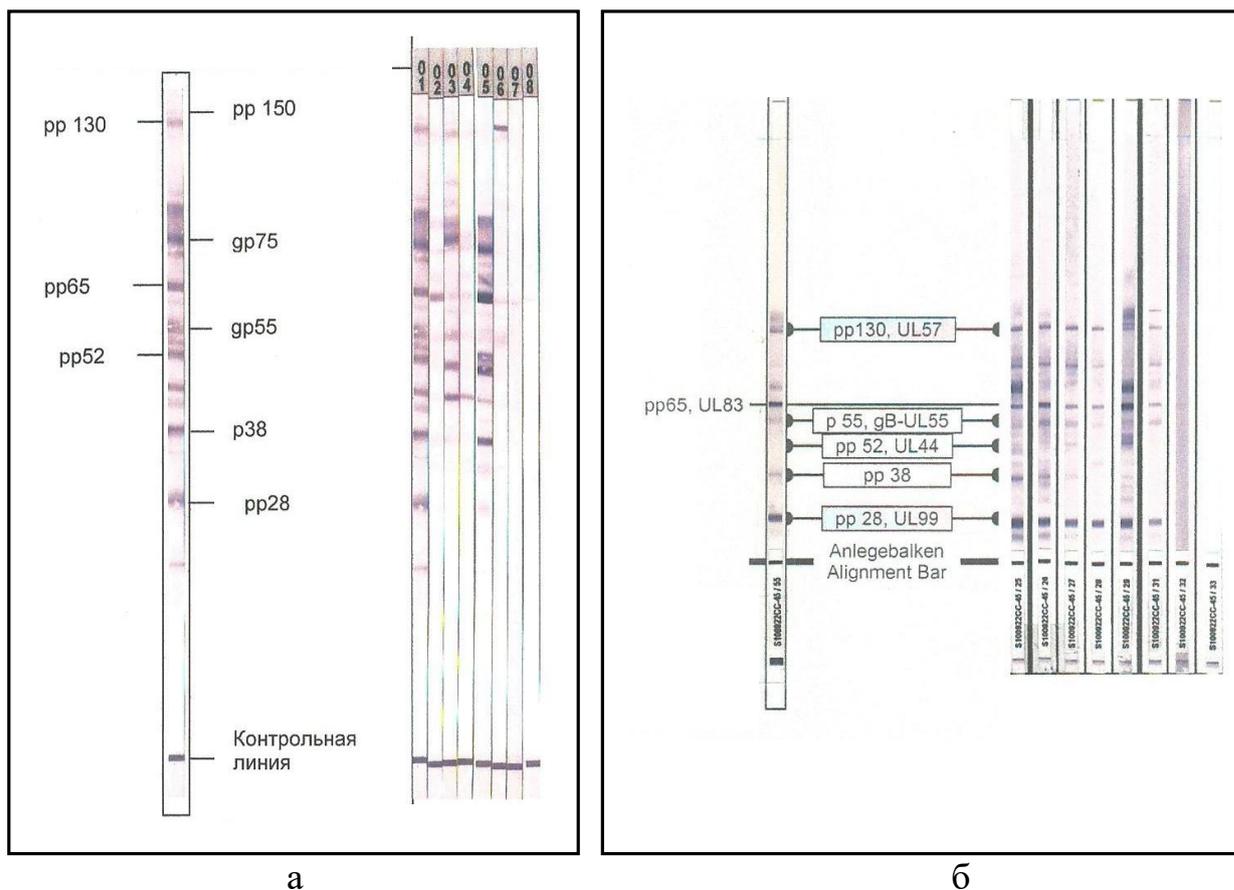


Рис. 48. Внешний вид стрипов с результатами ИБ в тест-системах "ИФА-Блот-ЦМВ-IgG" (а) и "Anti-CMV (IgG) WESTERNBLOT" (б).

В левой части каждой фотографии приведен контрольный стрип с результатами ИБ положительного контрольного образца, в правой части – стрипы с результатами ИБ исследуемых образцов.

Несколько меньшим (с коэффициентом корреляции  $0,66+0,15$ ) было соответствие оценок наличия антител к антигену pp150, которые также не учитываются при использовании набора сравнения. Полученные результаты позволяют утверждать, что разработанная тест-система для проведения подтверждающих исследований на ЦМВИ методом ИБ имеет высокую диагностическую эффективность, не уступающую использованному

импортному аналогу. Более того, с учетом данных последних лет, согласно которым антигены pp150 и gp75 играют далеко не последнюю роль в процессе взаимодействия ЦМВ с организмом хозяина, выявление антител к ним, несомненно, повышает диагностическую эффективность исследования и может рассматриваться как очевидное преимущество новой тест-системы перед ее аналогом.

Аналогичные подходы были реализованы при разработке тест-системы для выявления антител класса М к ЦМВ - "ИФА-Блот-ЦМВ-IgM," а также соответствующих тест-систем для ИБ в формате Вестерн-Блот для диагностики токсоплазмоза, краснухи и простого герпеса – "ИФА-Блот-Токсо-IgM, IgG", "ИФА-Блот-Краснуха-IgM, IgG", "ИФА-Блот-ВПГ-1,2-IgM, IgG".

Таким образом, в России был создан полный перечень диагностических наборов, необходимых для проведения исследований на инфекции ToRCH-группы. Между тем, наличие средств эффективной диагностики все же не решало проблему организации массового серологического мониторинга групп риска по причине относительной дороговизны соответствующих исследований.

Решением проблемы стала разработка тест-систем для диагностики инфекций ToRCH-группы иммунофлуоресцентным методом с использованием технологии ФОСФАН, которая позволяет в одной постановке (в одной лунке) оценивать наличие в исследуемом образце антител к каждому из нескольких возбудителей, но в отличие от других иммунохимических методов – с использованием нанокolicеств дорогостоящих реагентов, что существенно снижает стоимость диагностических исследований [13, 14, 15, 16, 17] (табл.43).

Технико-экономическая эффективность использования биочипов  
(по[21])

Параметр	Ед. изм	Конкурирующие методы		Анализ с помощью биочипов
		Иммунофлуоресцентный	Иммуноферментный	
Рыночная цена определения 1 антигена	руб.	200-250**	800 ***	15-20 *
Стоимость необходимого оборудования	руб.	400 тыс.	60-80 тыс. ****	50-70 тыс. ****
Число одновременно определяемых антигенов на разных клетках	шт.	1-4	1	От нескольких десятков до нескольких тысяч
Число одновременно определяемых антигенов на одной клетке	шт.	1-4	1	1*
Время выполнения анализа с учётом пробоподготовки	часы	2,5-3	8	2,5-4

**Примечания:**

\* Данные указаны для биочипов с панелью, включающей 30-35 антител, при проведении анализа без дополнительного определения коэкспрессии антигенов. При расширении панели антител стоимость биочипа будет увеличиваться весьма незначительно, а цена определения 1 антигена будет существенно снижаться.

\*\* Приводится рыночная цена определения 1 антигена при использовании антител отечественного производства. При использовании антител зарубежного производства цена проведения анализа возрастает, по меньшей мере, в 3-5 раз.

\*\*\* Приводится рыночная цена определения 1 антигена при использовании набора реактивов для EnVision – метода (производитель: компания "Daco", США).

\*\*\* С учетом стоимости штатного общелабораторного оборудования.

Дополнительные преимущества иммуночипов (ИЧ) на основе технологии ФОСФАН связаны с высокой стабильностью фосфоресцентной метки и возможностью использовать для анализа даже высушенные на фильтровальной бумаге образцы клинических материалов. Достоинства бумажных бланков с сухой кровью связаны с удобством взятия капиллярной крови из пальца пациента, хранением и транспортировкой образцов.

С точки зрения безопасности исследования, использование бумажных бланков также является предпочтительным, так как многие вирусы (ВИЧ-1,2, ВГС, HTLV-1,2) теряют свои инфекционные свойства при высушивании образца [20]. Применение в практике бумажных бланков позволяет создавать

региональные банки биоматериалов, которые могут быть использованы для повторного исследования в случае неопределённых результатов скрининга, клинического мониторинга и т.д. Более того, при надлежащей организации межведомственной информационной службы, исследуемые образцы в виде высушенных пятен крови могут анализироваться в региональном референс-центре (центральной клинической лаборатории), и в этом случае достаточно технически оснастить одну медицинскую организацию в регионе для проведения скрининга населения данной территории. Это позволит стандартизировать, удешевить, повысить производительность исследования, создать базу для проведения скрининга населения в масштабах страны. На сегодняшний день подобные модели неонатального скрининга созданы во многих странах, в том числе в США.

Преимущества технологии ИЧ очевидны, когда речь заходит о получении комплексной картины заболевания, формируемой с помощью лабораторных тестов, а также при анализе малых количеств тестируемого материала, например, при скрининге новорожденных с использованием микрообразцов крови, высушенной на фильтровальной бумаге.

Несомненно, ИЧ в ближайшей перспективе сформируют свой сегмент диагностического рынка и потеснят традиционные технологии иммунохимического анализа. Для этого имеются очень веские основания. Конкурентные преимущества микропланшетных ИЧ обусловлены тем, что их применение позволяет кардинально поднять производительность лабораторий. Кроме того, снижаются затраты на расходные реагенты, так как стоимость мультиплексных тестов в расчете на один выявляемый аналит значительно ниже.

В настоящее время известны отечественные разработки белковых ИЧ для серодиагностики ряда инфекционных заболеваний, в том числе и инфекций ToRCH-группы [16, 17, 18, 19]. Однако эти разработки, к сожалению, еще не вышли из стадии научных исследований.

Аналогичные исследования проводятся также на базе ЗАО "ЭКОлаб".

Использованная при этом схема получения и применения ИЧ для определения IgG представлена на рис. 49.

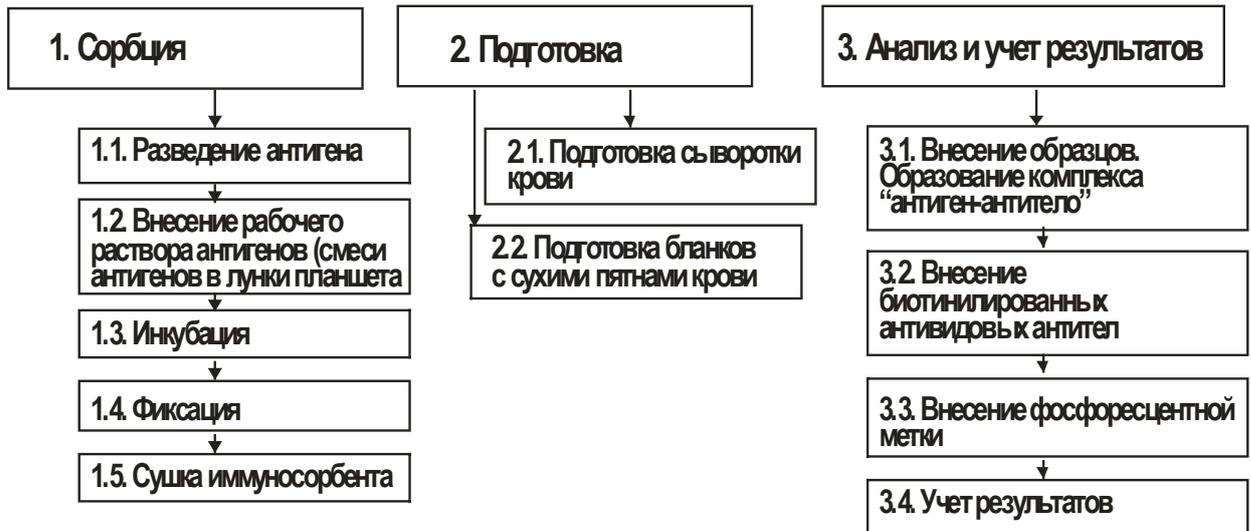


Рис. 49. Схема получения и применения иммуночипов для определения-IgG

Схема анализа для определения IgM отличается от приведенной лишь стадией предварительной инкубации исследуемых образцов с блокирующим раствором, содержащим антивидам IgG для исключения влияния на результат реакции специфических IgG.

На модели монотестового варианта ИЧ для определения IgM и IgG к антигенам ЦМВ отработаны протокол анализа, состав и концентрация компонентов, время инкубаций и другие процедуры. Основным этапом в отработке технологии получения ИЧ явился выбор оптимальной концентрации антигена для сорбции на планшетах. С этой целью были проведены исследования зависимости интенсивности фосфоресценции от концентрации антигенов, в растворах, используемых для получения иммуносорбента, при исследовании контрольных образцов (положительного, порогового, и отрицательного). Полученные при этом данные позволили использовать в дальнейшем рабочую концентрацию антигенов 50 мкг/мл, поскольку при ней наблюдается наибольшая дифференциация сигналов фосфоресценции контрольных образцов (положительного, порогового и отрицательного значения) без снижения чувствительности.

Диагностическая эффективность монотестового варианта ИЧ для определения IgG к ЦМВ была оценена на 173 образцах (ЦРБ г. Павлово-Посад), параллельно исследованных также в ИФА с использованием ИФТС "ИФА-ЦМВ-IgG". При анализе образцов с помощью метода ИЧ результаты исследования учитывали по 3 антигенам ЦМВ (pp 28, pp65 и pp150). Образец считали положительным при положительной реакции как минимум на два антигена (или резко положительной реакции только на антиген pp150), отрицательным - при отрицательной реакции на все антигены или хотя бы на два из них, и сомнительным – во всех остальных случаях.

Высокая эффективность использования монотестовых ИЧ послужила основанием для получения и применения мультитестовых ИЧ, позволяющих проводить скрининг по всем инфекциям ToRCH-группы в одной и той же постановке.

Конкретным практическим выходом проведенных исследований явилось создание двух тест-систем для проведения скрининговых исследований по выявлению антител к возбудителям этой группы в формате мультитестовых ИЧ, проходящих в настоящее время необходимые предрегистрационные испытания:

1. "ИЧ-ToRCH-IgG" - тест-система для выявления IgG к возбудителям токсоплазмоза, краснухи, цитомегаловирусной инфекции и простого герпеса на основе технологии иммуночипов с использованием рекомбинантных антигенов;

2. "ИЧ-ToRCH-IgM" -тест-система для выявления IgM к возбудителям токсоплазмоза, краснухи, цитомегаловирусной инфекции и простого герпеса на основе технологии иммуночипов с использованием рекомбинантных антигенов.

Следует отметить, что потенциальные возможности иммунофлуоресцентного метода позволяют рассчитывать на разработку ИЧ, для оценки наличия в исследуемых образцах до 36 различных анализов.

Следует отметить, что очевидным недостатком системы отечественной клинической лабораторной диагностики на сегодня является крайнее разнообразие аппаратурно-технического обеспечения лабораторной практики, не позволяющее унифицировать и автоматизировать технологии регистрации, учета и интерпретации результатов не только различных, но даже тождественных иммунохимических реакций, что делает невозможным создание единого банка данных о пациентах соответствующих групп риска, хранящего не только конечные результаты каждого лабораторного исследования, но и саму картину полученной в каждом исследовании реакции. Результаты многих лабораторных исследований учитываются по-прежнему *ad oculus* и сохраняются, в лучшем случае, в виде протокольных записей в рабочих журналах соответствующих лабораторий. Решение данной задачи видится в использовании современных средств фиксирования и анализа визуальной картины реакции.

В течение последнего десятилетия в лабораторной диагностике широко используется получение аналитической информации с помощью устройств на основе видеоцифровых камер или сканеров [22-30]. Сфера применения таких устройств для клинико-диагностических исследований постоянно расширяется благодаря улучшению характеристик и снижению стоимости серийно выпускаемых сканеров, цифровых камер, разработкам новых технологических решений и пакетов программного обеспечения.

Под термином «видеоцифровая регистрация» (ВЦР) подразумевается не частный элемент конкретного технического решения (получение цифрового изображения), а совокупность возможностей, позволяющих использовать видеоцифровые устройства и получение аналитической информации с помощью компьютерной обработки изображений в качестве основного компонента специализированных систем для лабораторной диагностики. Последнее время методы ВЦР во многих зонах лабораторной диагностики с успехом конкурируют с традиционными фотометрическими подходами [26].

Методы традиционной фотометрии используются в клинической лабораторной диагностике для регистрации результатов реакций, приводящих к изменению светопропускания или светоотражения объектов с одинаковой оптической плотностью во всех точках аналитического компонента системы, то есть раствора в кювете или реагентной зоны тест-полоски, то есть объектов, однородных по своей сути [30]. При этом для каждого объекта измерения определяется одно значение оптической плотности или коэффициента отражения (один объект – одна цифра). Хотя этот подход адекватен для большинства биохимических тестов и для ряда иммунологических реакций (например, иммуноферментный анализ в микропланшетах), существует множество диагностических методов иммунохимии, коллоидной химии, биохимии, изосерологии и др., где применение традиционной фотометрии сталкивается со значительными трудностями или в принципе невозможно. Это значительная группа лабораторных методов, где в результате реакции появляется градиент окрашивания, возникают полосы и пятна, изменяется структура объектов. Часто это упрощенные методы, где результаты исследований учитываются визуально. Такие весьма распространенные лабораторные исследования являются зоной, где подходы ВЦР наиболее перспективны [23, 29].

Принципиальное отличие систем ВЦР от приборов традиционной фотометрии состоит в способе детекции. В фотометрических приборах детектирующим элементом обычно является одиночный фотодиод, а в системах ВЦР детектор – это или линейка в случае сканера, или матрица в случае цифровых камер, которые состоят из сотен или тысяч чувствительных элементов микроскопического размера. Такие устройства называются ПЗС-линейками или ПЗС-камерами и производятся в массовых количествах. ПЗС - прибор с зарядовой связью и обозначает системы чувствительных элементов, позволяющее накапливать, хранить и передавать на внешнее регистрирующее устройство количество электрических зарядов, пропорциональное числу попавших на элемент фотонов.

На рис. 50 представлена схема, которая на примере измерений характеристик растворов в лунках микропланшетов для вертикальной фотометрии иллюстрирует принципы получения информации и возможности технологии ВЦР и обычных фотометрических методов при исследованиях однородных объектов и объектов, имеющих неоднородную структуру. Как видно из рисунка, системы ВЦР дают возможность получать изображение образца, представляющее собой совокупность сигналов, отвечающих большому количеству точек выбранного объекта. Естественно, это относится не только к лункам микропланшета для ИФА, но и другим объектам, таким как мембраны для дот-анализа или блот-анализа, иммуночипы, иммунохроматографические тест-полоски, тест-полоски сухой химии и т.п.

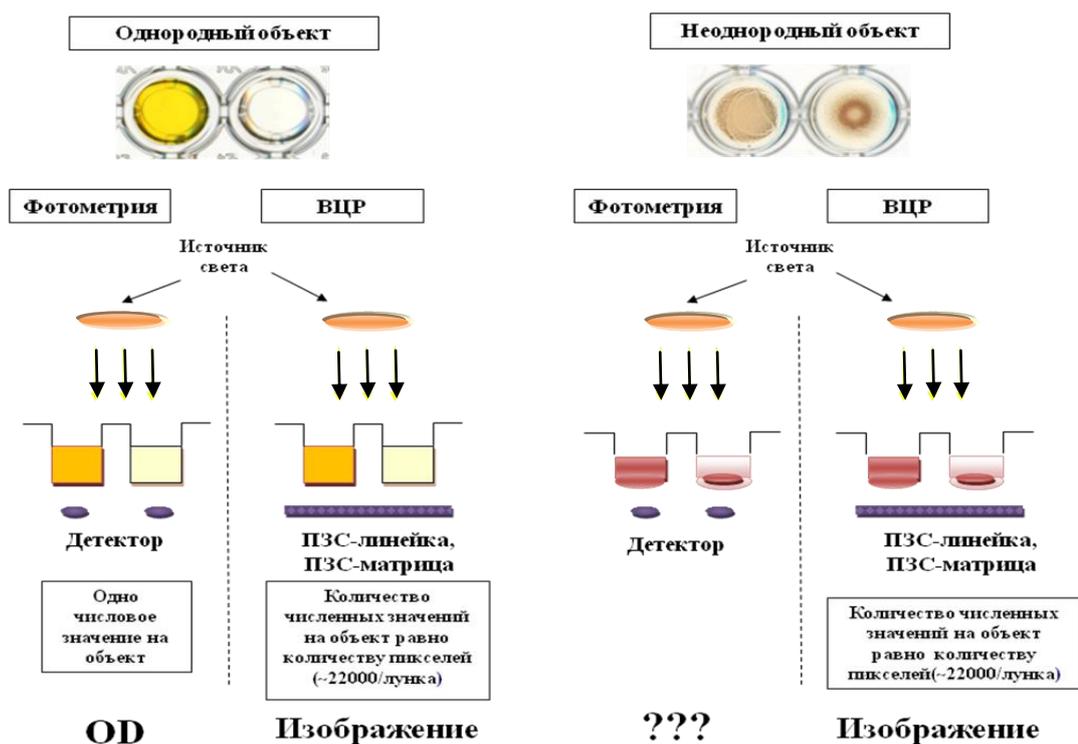


Рис. 50. Сопоставление возможностей технологии видеоцифровой регистрации с традиционной фотометрией для однородных и неоднородных лабораторных объектов (по [29])

В случае ВЦР на один объект приходится большое количество регистрируемых цифровых характеристик, количество которых определяется пространственным разрешением соответствующего ПЗС устройства.

Очевидно, что получаемое изображение с высоким разрешением несет гораздо больше информации, чем единичное значение оптической плотности или коэффициента отражения, получаемое методами обычной фотометрии или рефлектометрии или даже несколько таких значений, получаемых обычными устройствами с системой из нескольких детекторов.

В случае однородных объектов при ВЦР цифровые характеристики для каждой точки изображения усредняются, и таким образом можно вычислить значение оптической плотности или коэффициента светоотражения для всего объекта с большой точностью (обычно для таких вычислений берется не менее 1 тыс. точек). Это позволяет уменьшить погрешность измерения из-за возможных случайных факторов при проведении исследования. Кроме того, при компьютерной обработке есть возможность исключить точки, характеристики которых свидетельствуют об их артефактном происхождении [22]. Например, таким образом можно выявить лунки микропланшетов для ИФА с царапинами или пузырьками воздуха, искажающими результаты измерений, и скорректировать данные. Все эти преимущества ВЦР перед методами обычной фотометрии могут быть использованы для усовершенствования методов регистрации результатов различных типов иммунологических и биохимических лабораторных исследований, а также для создания принципиально новых вариантов методик.

Поэтому завершающим этапом совершенствования технологии лабораторной диагностики инфекций ToRCH-группы явилось внедрение в практику иммунохимических исследований видеоцифровой регистрации их результатов (ВЦР) с последующей компьютерной обработкой оцифрованных изображений результатов реакции с использованием соответствующих специализированного программного обеспечения (ПО).

В наших исследованиях были использованы два аппаратно-программных комплекса (АПК): "Эксперт-Лаб-ToRCH" – для учета и регистрации результатов ИФА и ИБ) и биочип-анализатор "Диagem-ToRCH"

– для учета результатов исследований с использованием микрочипов (рис. 51).



1

2

Рис. 51. АПК "Эксперт-Лаб" (1) и "Диагем-ТоРСН" (2)

АПК "Эксперт-Лаб-ТоРСН" был создан на основе АПК "Эксперт-Лаб", разработанного на базе Института биохимии им. А. Н. Баха РАН. В "Эксперт-Лаб-ТоРСН" использовано методическое и программное обеспечение (в частности "ЭкспертЛаб-ИФА-ТоРСН"), разработанное и запатентованное с участием специалистов ЗАО "ЭКОлаб".

Для оценки адекватности видеоцифрового учета результатов ИФА было выполнено исследование содержания IgG к *Toxoplasma gondii* в 91 образце сывороток крови, полученных от пациентов Электрогорского диагностического центра и от доноров Орехово-Зуевской станции переливания крови, в иммуноферментной тест-системе "ИФА-Токсо-IgG" с использованием АПК "Эксперт-Лаб" и ПО "ЭкспертЛаб-ИФА-ТоРСН". Все исследованные образцы предварительно были оценены по содержанию IgG к *Toxoplasma gondii* в той же тест-системе с помощью традиционной спектрофотометрии. Расчет коэффициента корреляции значений МЕ/мл, полученных обоими способами, составил  $0,98 \pm 0,13$ , т.е. показал почти функциональную связь, что позволяет говорить об эффективности адаптации программного обеспечения АПК "Эксперт-Лаб" к тест-системам, предназначенным для диагностики инфекций ТоРСН-группы.

Следует отметить, что программный продукт "ЭкспертЛаб-ИФА-ToRCH" позволяет также проводить обработку результатов исследований на avidность антител. После сканирования планшета программа рассчитывает для каждого образца индекс avidности, и, далее, эти данные интерпретируются согласно инструкции, что программно отражается в цветовой гамме на схеме анализа и в таблице результатов.

АПК «Диagem-ToRCH» создан на основе биочип-анализатора «Диagem», разработанного на предприятии ЗАО «Имуноскрин». Для него совместно со специалистами ЗАО «Имуноскрин» и ЗАО «ЭКОлаб» было разработано необходимое методическое и программное обеспечение, позволившее вести регистрацию результатов описанных выше исследований с ИЧ.

Завершением всех исследований методического, технологического и конструкторского характера явилась разработка "Комплекса иммунохимических реагентных и приборных средств лабораторной клинической диагностики инфекций ToRCH-группы" (рис. 52).

Комплекс объединяет все полученные в работе результаты и предназначен для использования в практике клинической лабораторной диагностики с целью решения проблемы организации эффективного лабораторного контроля за инфекциями ToRCH-группы. Он состоит из 17 блоков, объединенных в 4 многофункциональных модуля – преаналитический, аналитический, постаналитический и вспомогательный. Его работоспособность проверена при организации лабораторного обследования групп риска в г. Электрогорске Московской обл. При этом, преаналитический и постаналитический модули были организованы и функционируют на базе ЛПУ – городской больницы, аналитический блок – на базе Электрогорского диагностического центра "El-Clinik", созданного для этих целей; вспомогательный модуль реализован на научной и производственной базе ЗАО "ЭКОлаб" совместно с аналогичными предприятиями, в том числе с ЗАО "Имуноскрин", ООО "Синтеко-Комплекс".

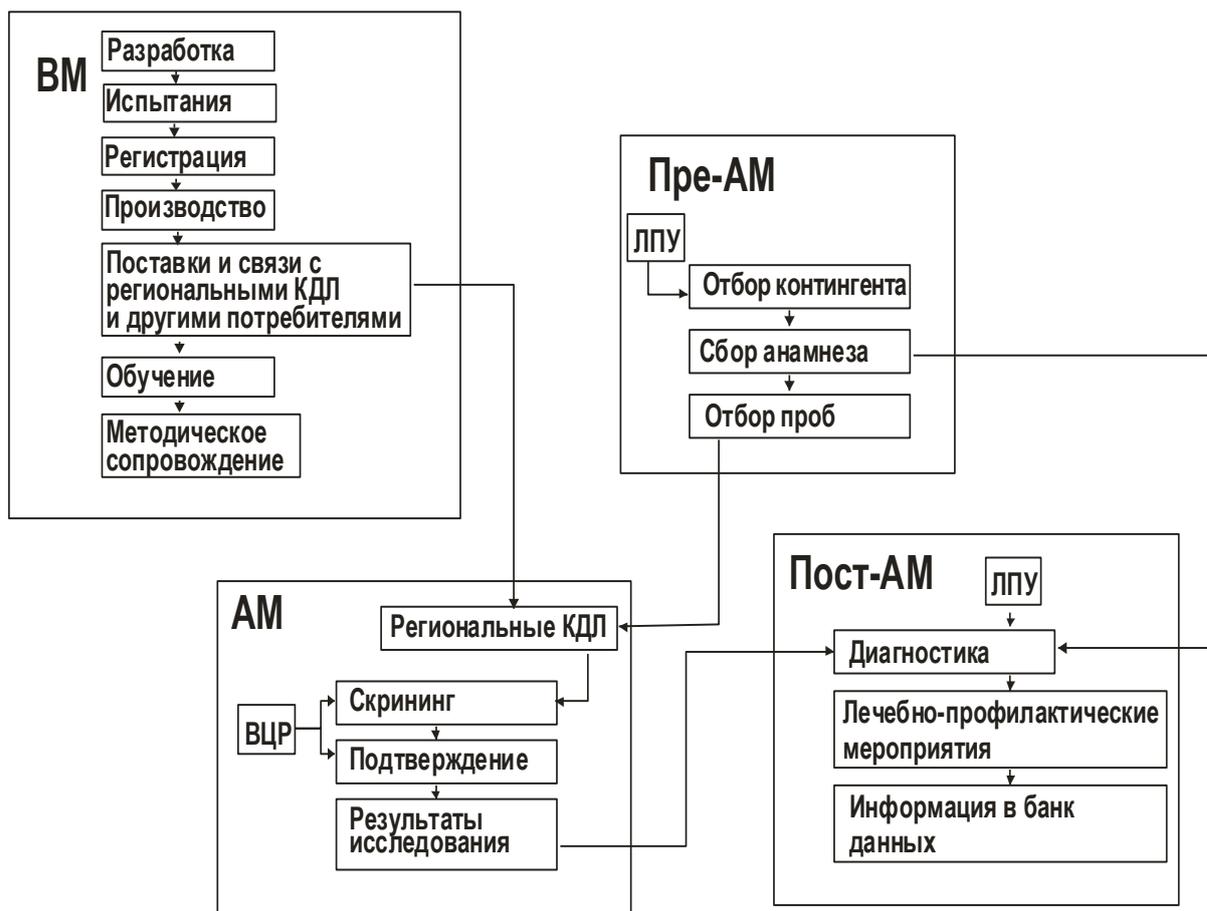


Рис. 52. Блочно-модульная схема "Комплекса иммунохимических реактивных и технических средств клинической лабораторной диагностики инфекций ToRCH-группы"

Предложенный организационный подход с положительным результатом был испытан также в Липецкой, Самарской и Калужской областях и может быть рекомендован для реализации в других регионах Российской Федерации.

Таким образом, проведенные исследования, направленные на создание не только новых современных средств и методов, но и самой технологии лабораторной диагностики инфекций ToRCH-группы, являются прорывом в области совершенствования эпидемиологического надзора [31]. Предложенный АПК позволяет наилучшим образом организовать сбор, хранение и передачу (блок А) всей необходимой для нужд эпидемиологического надзора информации, независимо от уровня его применения (локальный, региональный), обеспечить создание баз данных для проведения последующего эпидемиологического анализа (блок Б) и

эпидемиологической диагностики (блок В), а также обеспечить оперативность обмена информацией (обратная связь) между заинтересованными участниками надзора [32] (рис. 53).

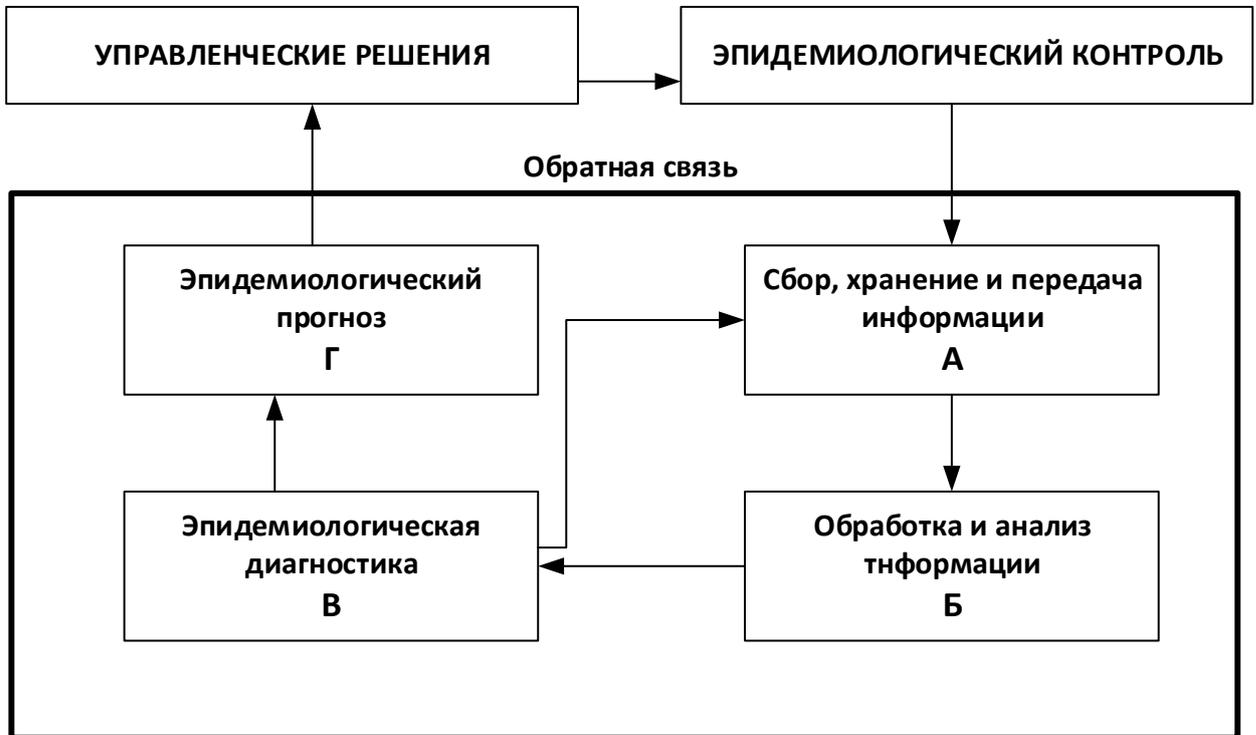


Рис. 53. Функциональная структура системы эпидемиологического надзора за инфекциями ToRCH-группы

Применение АПК также способствует повышению объективности надзора, т.к. минимизирует ошибки в интерпретации результатов диагностических исследований, высвобождает значительные силы и средства, затрачиваемые на информационно-аналитическую деятельность специалистов – участников надзора.

В системе надзора за инфекциями ToRCH-группы такими участниками кроме учреждений Роспотребнадзора, являются женские консультации, центры планирования семьи и репродукции, родильные дома, перинатальные центры и т.д., т.е. медицинские организации, оказывающие услуги населению, относящемуся к группам риска.

Использование ИЧ и биочип-анализаторов раскрывает новые горизонты в надзоре за инфекционными болезнями, позволяя расширять число

мониторимых патогенов. Наконец, представленные технологические подходы могут использоваться и в качестве аналогов для совершенствования систем лабораторной диагностики и программ эпидемиологического надзора за другими инфекциями.

### Литература

1. Землянский О.А. //Эпидемиология внутриутробных инфекций плодов и новорожденных и оптимизация системы слежения за ними: Автореф. дис.... д-ра. мед. наук. – М, 2004, 33 с.
2. Приказ МЗ РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» // <https://www.rosminzdrav.ru/documents/5828-prikaz-minzdrava-rossii-ot-12-noyabrya-2012g-572n>.
3. Симонова Е.Г. //Научно-методические и организационные основы системы управления эпидемическим процессом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2010, 48 с.
4. Брико Н.И. //Критерии оценки эффективности вакцинации // Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики. 2000, №36, с.3-5.
5. Ермоленко М.В //Серологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за ветряной оспой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014, 24 с.
6. Методические указания «Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В)». МУ 3.1.2943-11.
7. Лыткина И.Н. Создание унифицированной системы управления эпидемическим процессом кори, краснухи и эпидемическим паротита: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. М., 2011, 44 с.

8. Марданлы С.Г. //Эпидемиологический надзор за инфекциями TORCH –группы на основе современных технологий лабораторной диагностики: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2016, 244 с.

9. Юминова Н.В. //Диагностика краснухи в Российской Федерации// Вакцинопрофилактика краснухи. 2004, №6 (36)// <https://medi.ru/info/10193/>.

10. Dimech W., Bettoli A., Eckert D., et al. //Multicenter evaluation of five commercial rubella virus immunoglobulin G kits which report in international units per milliliter // J. clinic. microbial. 1992 , vol. 30, pp. 633-635.

11. Dimech W., Panagiotopoulos L., Marler J., et al. //Evaluation of Three Immunoassays Used for Detection of Anti-Rubella Virus Immunoglobulin M Antibodies" // Clin. Diagn. Lab. Immunol. 2005, vol. 12 (9), pp. 1104-1108.

12. Dimech W., Panagiotopoulos L., Francis B. et al. //Evaluation of eight anti-rubella virus immunoglobulin G immunoassays that report results in international units per milliliter // J. clinic. microbiol. 2008, vol. 46 (6), pp. 1955-1960.

13. Осин Н.С., Соколов А.С., Михайлов В.А. и др. // Иммунолюминесцентный анализатор для планшетных диагностических технологий// Тезисы докл. конф. Биотехнологии. Пущино. 2001, с. 175.

14. Осин Н.С., Помелова В.Г. //Мультиплексный планшетный микроанализ с фосфоресцентной детекцией сигнала для диагностики инфекционных заболеваний // Молекулярная диагностика. 2007, т. I, с. 83.

15. Осин Н.С., Помелова В.Г., Быченкова Т.А. //Фосфоресцентный микроанализ (ФОСФАН) как новая технология для диагностики инфекций // Арбовирусы и арбовирусные инфекции. Материалы расширенного пленума проблемной комиссии «Арбовирусы» и научно-практической конференции «Арбовирусы и арбовирусные инфекции». М., 2007. с.79-80.

16. Помелова В.Г., Осин Н.С., Коренберг Э.И. и др. //Перспективы серодиагностики природноочаговых инфекций методом мультиплексного фосфоресцентного микроанализа // Актуальные проблемы природной очаговости болезней. 2009, №2 (2), с. 61-63.

17. Помелова В.Г. //Планшетная технология иммуночипов ФОСФАН для серологической диагностики клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов// Молекулярная диагностика. 2010, т. II, с. 259-261.

18. Чеканова Т. А., Маркелов М.Л., Манзенюк И.Н. //Разработка иммуночипа для отдельной детекции антител к вирусу гепатита С // Клиническая лабораторная медицина. 2008, № 6, с. 25.

19. Чеканова Т.А., Маркелов М.Л., Пудова Е.А. и др. //Серологическая диагностика TORCH-инфекций в новом формате иммуночипа // Инфекция и иммунитет. 2012, т.2, № 1-2, с. 339-340.

20. Resnick L., Veren K., Salahuddin S. et al. // Stability and inactivation of HTLV III/LAV under clinical and laboratory environments// JAMA. 1986, № 6, pp. 1887-1891.

21. Osin N.S., Pomelova V.G. // Multi-array immunophosphorescence technology for the detection of pathogens// Frontiers in research. 2008, Vol. 24, pp. 233-240.

22. Венгеров Ю.Ю. //Иммунохимические "быстрые" тесты с компьютерной видеоцифровой регистрацией – эффективная лабораторная технология для массовых анализов // Клин. лаб. диагност. 2008, №9, с. 19.

23. Венгеров Ю.Ю. //Микроминиатюаризация лабораторных технологий: перспективы и проблемы // Клин. лаб. диагност. – 1999, №9, с. 5.

24. Старовойтова Т.А., Зайко В.В., Стериополо Н.А. и др. //Видеоцифровой анализ для лабораторной диагностики: комплекс "Эксперт-Лаб" на основе сканера для документирования, объективизации и регистрации результатов латекс-агглютинационных, гемагглютинационных тестов, изосерологических и иммуноферментных исследований // Лаборатория. 2006, № 1, с.19-22.

25. Старовойтова Т.А., Стериополо Н.А., Зайко В.В. и др. // Видеоцифровой анализ для лабораторной диагностики: комплекс "Эксперт-Лаб" на основе сканера для документирования и регистрации результатов латекс-агглютинационных тестов и иммуноферментных исследований //

Материалы докладов семинаров и конференции в рамках выставки "AnalyticaExpo-2006". М., 2006, с. 42-43.

26. Долгов В.В., Ованесов Е.Н., Щетникович К.А. //Фотометрия в лабораторной практике. СПб: Витал Диагностикс, 2004. – 192 с.

27. Венгеров Ю.Ю., Туголуков А.Е., Марданлы С.Г. и др.// Патент на изобретение № 2013116455 RU. МПК G 01 N 33/53. Способ автоматизированной оценки и документирования результатов реакции микропреципитации для диагностики сифилиса - Заявл. 11.04.13.

28. Стериополо Н.А., Зайко В.В., Калачева О.С. и др. //Применение сканера для регистрации результатов иммуноферментного анализа в стандартных микропланшетах // Клиническая лабораторная диагностика. 2006, № 11, с. 44-46.

29. Старовойтова Т.А. //Видеоцифровая регистрация для иммунологических и биохимических исследований в практике клинической лабораторной диагностики: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.: ГОУ "РГМУ" Росздрава, 2010, 36 с.

30. Pope V., Fears V.B. //Comparison of the Serodia Treponema pallidum particle agglutination, Captia Syphilis-G, and SpiroTek Reagin II test with standard test techniques for diagnosis of syphilis // J. Clin. Microbiol. 2000, №7, pp. 2543-2545.

31. Симонова Е.Г. Современный этап развития эпидемиологического надзора и перспективы его совершенствования. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017. Т. 16. № 4 (95). С. 4-7.

32. Черкасский Б.Л., Симонова Е.Г. Современные представления о системе управления эпидемическим процессом. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2006. № 5. С. 4-7.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

CISID	Centralized information system for infectious diseases (Централизованная система информации об инфекционных заболеваниях)
IgG	Иммуноглобулины класса G
IgM	Иммуноглобулины класса M
IgA	Иммуноглобулины класса A
Ip	Индекс позитивности
АГ	Антиген (антигены)
АЛАТ	Аланинаминотрансфераза
АПК	Аппаратурно-программный комплекс
АсАТ	Аспаратаминотрансфераза
АТ	Антитело (антитела)
БАЛ	Бронхоальвеолярный лаваж
ВАО	Восточный административный округ
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВПГ	Вирус простого герпеса
ВПГ-1	Вирус простого герпеса 1 типа
ВПГ-2	Вирус простого герпеса 2 типа
ВУИ	Внутриутробные инфекции
ВЦР	Видеоцифровая регистрация
ВЭБ	Вирус Эпштейна-Барр
ДМИ	Дополнительные мероприятия по иммунизации
ДНК (DNA)	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗАО	Западный административный округ
ИБ	Иммунный блоттинг
ИФА	Иммуноферментный анализ
ИФТС	Иммуноферментная система

ИЧ	Иммуночип
К+пор	Контрольный положительный образец уровня "среза" (порогового уровня)
КДЦ МНИИЭМ	Клинико-диагностический центр Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии
МГМУ	Московский Государственный медицинский университет
МЕ	Международная единица
МЗ РФ	Министерство здравоохранения Российской Федерации
МКБ	Международная классификация болезней
НИИЭМ	Научно-исследовательский институт эпидемиологии и медицины
ОП	Оптическая плотность
ОРВИ	Острая респираторная вирусная инфекция
ПЗС	Прибор с зарядовой связью
ПР	Промывающий раствор
ПФО	Приволжский Федеральный округ
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
РИФ	Реакция иммунофлюоресценции
РНИФ	Реакция непрямой иммунофлюоресценции
РНК	Рибонуклеиновая кислота
РСК	Реакция связывания комплемента
РТГА	Реакция торможения гемагглютинации
САО	Северный административный округ
СВАО	Северо-восточный административный округ
СВК	Синдром врожденной краснухи
СЗАО	Северо-западный административный округ
СМЖ	Спинномозговая жидкость
СПИД	Синдром приобретенного иммунодефицита
УФО	Уральский Федеральный округ
ФИТЦ	Флюоресцени-5-изотиоцианат

ЦАО	Центральный административный округ
ЦМВ	Цитомегаловирус
ЦМВИ	Цитомегаловирусная инфекция
ЦНС	Центральная нервная система
ЦПД	Цитопатогенное действие
ЦФО	Центральный Федеральный округ
ЩФ	Щелочная фосфатаза
ЮАО	Южный административный округ
ЮВАО	Юго-восточный административный округ
ЮЗАО	Юго-западный административный округ