

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи



ВНУТРІШНЬОУТРОБНІ ІНФЕКЦІЇ ГРУПИ TORCH
(ТОКСОПЛАЗМОЗ, КРАСНУХА, ЦИТОМЕГАЛІЯ, ГЕРПЕТИЧНА ІНФЕКЦІЯ),
ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ, ДІСПАНСЕРИЗАЦІЯ,
ПРОФІЛАКТИКА
(Методичні рекомендації)

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи

ВНУТРІШНЬОУТРОБНІ ІНФЕКЦІЇ ГРУПИ TORCH

(ТОКСОПЛАЗМОЗ, КРАСНУХА, ЦИТОМЕГАЛІЯ, ГЕРПЕТИЧНА ІНФЕКЦІЯ).
ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ, ДИСПАНСЕРИЗАЦІЯ,
ПРОФІЛАКТИКА
(Методичні рекомендації)

Київ - 2008

Установа-розробник:

Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України

Укладачі:

доктор мед. наук, професор Овчаренко Л.С.

кандидат мед. наук, доцент Редько І.І.

кандидат мед. наук, доцент Медведев В.П.

кандидат мед. наук, доцент Андрієнко Т.Г.

кандидат мед. наук Вертегел А.О.

кандидат мед. наук Жихарєва Н.В.

кандидат мед. наук Самохін І.В.

контактний телефон: (0612) 96-16-70

Рецензент:

Завідувач кафедри пропедевтики дитячих хвороб Дніпропетровської державної медичної академії д.мед.н. професор Дука Катерина Дмитрівна

Заступник Голови проблемної комісії: "Педіатрія" АМН та МОЗ України, д.мед.н., професор Л. І. Омельченко

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень

Вступ.....	6
Загальна характеристика TORCH-інфекцій. Принципи діагностики.....	7
Етіологія, клініка та діагностика вродженого токсоплазмозу.....	10
Лікування, диспансеризація та профілактика вродженого токсоплазмозу.....	13
Вроджена краснуха - етіологія, клініка, діагностика, лікування, диспансерний нагляд, профілактика	15
Вроджена цитомегаловірусна інфекція –етіологія, клініка, діагностика.....	19
Вроджена ЦМВІ - лікування, диспансеризація, профілактика.....	22
Неонатальна герпетична інфекція - етіологія, клініка, діагностика.....	24
Лікування, диспансеризація, профілактика неонатальної герпетичної інфекції.....	26
Заключення.....	29
Висновки.....	30
Перелік рекомендованої літератури.....	31

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ	- антитіла
АГ	- антиген
ВК	- вроджена краснуха
в в	- внутрішньовенне
в/м	- внутрішньом'язово
ВПГ	- вірус простого герпесу
ВТ	- вроджений токсоплазмоз
ВУІ	- внутрішньоутробні інфекції
ЕКГ	- електрокардіографія
Ехо-ЕГ	- ехоенцефалографія
ЗВУР	- затримка внутрішньоутробного розвитку
ІФА	- Імуноферментний аналіз
КТ	- комп'ютерна томографія
МРТ	- магнітно-резонансна терапія
НН	- новонароджені
НСГ	-нейросонографія
ПЛР	- полімеразна ланцюгова реакція
ПОН	- поліорганна недостатність
ЦМВ	- цитомегаловірус
ЦМВІ	- цитомегаловірусна інфекція
ЦСР	- цереброспинальна рідина

ВСТУП

Однією з головних задач стратегічної програми Європейського регіонального бюро ВООЗ "Здоров'я усіх у 21 віці" є зниження рівня дитячої смертності у Європейському регіоні нижче 10 на 1000 живонароджених та частоти інвалідності з дитинства.

Не дивлячись на досягнення сучасної перинатальної медицини, показники перинатальної та малюкової смертності в нашій країні залишаються дуже високими і значно перевищують аналогічні показники в інших європейських країнах. Серед причин перинатальної та малюкової смертності одне з ведучих місце належить внутрішньоутробним інфекціям (ВУІ).

Доля ВУІ в структурі перинатальної смертності у нашій країні займає майже 25° о. Поряд з цим трансплацентарне інфікування плоду вважається однією з найбільш вірогідних причин 80% вроджених вад розвитку, які, у свою чергу, складають 30° о усіх смертей дітей до 1 року.

Актуальність даної проблеми обумовлена не тільки значними перинатальними втратами, але й тим, що у дітей з ВУІ, які вижили, дуже часто у подальшому розвиваються серйозні порушення здоров'я. При цьому віддаленими наслідками перенесених вроджених інфекцій є різноманітні психо-неврологічні, нейросенсорні, соматичні, ендокринні та інші порушення, які призводять до інвалідизації дітей та значного зниження якості їх життя в цілому.

Негативний вплив інфекцій, перенесених жінкою під час вагітності, на стан плоду та новонародженого (НН) доказаний у більшості робіт. Наявність хронічної інфекції в організмі вагітної, відсутність адекватного лікування або санації вогнищ цієї інфекції часто стає причиною розвитку фетоплацентарної недостатності, що призводить до затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) плоду, ураження його важливіших органів життєздатності і, навіть, до внутрішньоутробної загибелі плоду або смерті дитини в ранньому неонатальному періоді. До того ж, як свідчать дані літератури, тільки у 10% вагітних інфекція має яскраві клінічні симптоми, що дозволяє своєчасно її діагностувати та лікувати. У більшості жінок вона передігає приховано, субклінічно, а коли ще урахувати і фізіологічну імуносупресію під час вагітності, то стає зрозумілим, чому такий невиражений перебіг інфекції може привести до тяжких наслідків як для матері, так і для плоду. Слід зазначити, що не існує залежності між тяжкістю інфекційного процесу у матері і плоду. Навіть легка, безсимптомна, прихована інфекція у вагітності (особливо це стосується хронічних вірусних інфекцій) може привести до тяжких уражень плоду аж до фатального кінця. Так, за даними різних авторів, первинне інфікування під час вагітності збільшує ризик ураження плоду на 30-50%, у 10-15% о інфікованих дітей відмічається маніфестна форма захворювання, яка призводить у 80% о випадків до тяжких соматичних захворювань.

Діагностика ВУІ ускладнена, бо незалежно від етіологічного фактору вони мають схожі клінічні прояви. Відсутність до останнього часу в нашій країні широкої можливості етіологічної розшифровки передбаченої клінічне ВУІ призводить до пізньої діагностики та лікування дітей різних вікових груп, до росту інвалідізації дитячого населення. Враховуючи, що основним джерелом зараження для дитини є матір, вагітна жінка або породілля, комплексне обстеження жінок з метою виявлення їх інфікованості збудниками ВУІ, особливо групи TORCH, слід проводити до планування вагітності.

Повсюдна відсутність обстеження та лікування інфекції у жінок на етапі планування вагітності показує, що більша частина інфекцій під час вагітності лікується неефективно, або взагалі не лікується. Залишається гострою проблема розробки оптимальних схем лікування як вагітних жінок, так і дітей різних вікових груп.

У даних методичних рекомендаціях узагальнені матеріали клініко-лабораторного обстеження понад 500 НН з групи високого ризику по ВУІ, а також 300 дітей у віці від 1 місяця до 3 років з залишковими явищами перинатальної патології на фоні перsistуючих інфекцій групи TORCH. Автори щиро сподіваються, що їх власний багаторічний досвід діагностики, лікування та профілактики найбільш важливих TORCH-інфекцій: токсоплазмоз, цитомегаловірусна інфекція, герпетична інфекція, краснуха у НН та дітей раннього віку, втілений у даних рекомендаціях з розробкою вперше схем диспансерного нагляду, допоможе всім зацікавленим лікарям у ранньому виявленні хворих та дозволити проводити цілеспрямоване ефективне лікування та диспансерний нагляд. Методичні рекомендації призначенні для лікарів-неонатологів, лікарів - педіатрів, інфекціоністів, лікарів сімейної медицини, загальної практики, імунологів, акушерів-гінекологів. Дані методичні рекомендації видаються вперше на Україні.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА TORCH-ІНФЕКЦІЙ. ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ.

Спектр збудників ВУІ численний. В останні роки в структурі захворювань НН і дітей раннього віку збільшилась значущість інфекцій, які обумовлені атиповими внутрішньоклітинними агентами. Як правило, ці інфекції характеризуються повільним перебіgom, антибіотикостійкістю та вираженими імуносупресивними властивостями. До них відносять TORCH- інфекції (термін був запропонований A.Namias у 1971 р.): Т - токсоплазмоз, R - краснуха, C - цитомегаловірусна інфекція, H - герпесвірусна Інфекція, O – інші інфекції, серед яких абсолютно доведеними вважають: сифіліс, хламідіоз, гепатити А, В і С, гонококова інфекція, лістеріоз, ентеровірусні інфекції.

Збудники викликають особливий вид патології у НН і, незважаючи на етіопатогенетичні відмінності, мають ряд загальних рис, головними з яких є: персистенція в організмі людини з народження або з раннього дитинства, часто на протязі усього життя, перебігаючи з рецидивами або латентно, значно змінюючи при цьому функціональний стан імунної системи; паразитування усередині клітин різних тканин організму, викликаючи в них не тільки дистрофічні, але й деструктивні процеси.

Характерна риса цих інфекцій переважне їх внутрішньоклітинне паразитування і, як наслідок цього, утруднення виведення з організму.

Внутрішньоутробне, пренатальне інфікування може викликати різні за ступенем органні та функціональні зміни практично в усіх органах та системах дитини, сприяти розвитку наявного імунодефіциту, сприяти формуванню хронічних рецидивуючих інфекційно-запальних процесів і, як наслідок цього, визначати розвиток аутоімунних захворювань. У зв'язку з цим клініцистів непокоїть паралелізм, що спостерігається між зростанням випадків

внутрішньоутробного інфікування плоду і зростом імунозалежних захворювань у дітей з перевагою хронічних патологічних процесів, що розвиваються за фоном дизадаптації імунної системи та преморбідних станів.

Джерелом зараження при вроджених, перинатальних TORCH-інфекціях є вагітна жінка, породілля або мати. У вагітних TORCH-інфекції можуть перебігати у гострій, хронічній рецидивуючій та латентній формах. В гостром періоді ці інфекції часто перебігають безсимптомно або субклінічно з нечіткою припоподібною симптоматикою, що не виключає розвиток тяжкої патології у дитини. Плацентарна патологія збільшує ризик генералізації інфекції при будь-якому гострому або хронічному інфекційному захворюванні матері. Для плоду головну небезпеку представляють збудники, з якими мати зустрілася вперше під час вагітності, коли відсутня специфічна імунна відповідь. Хронічні форми захворювань загострюються під впливом ряду факторів (стреси, фізичне перевантаження, вагітність, авітамінози, екологічні чинники тощо).

Під час вагітності інфекції передаються трансплацентарно (гематогенне), висхідним шляхом або в період пологів при проходженні дитини через інфіковані половові шляхи, а також при тісних контактах з матір'ю (переважно ЦМВІ), або через Інфіковане материнське молоко (ЦМВІ, ВІЛ).

Ступінь ураження залежить від масивності інфекції, строків гестації, в які проходить зараження, імунологічної реактивності жінки.

При інфікуванні в ранні строки вагітності (I триместр) формуються інфекційні ембріопатії, які проявляються вродженими вадами розвитку, первинно плацентарною недостатністю і завершуються самовільним викиднем, нерозвинутою вагітністю, мертвонародженістю, ЗВУР плоду. В цьому періоді також можуть розвиватися генералізовані ВІ, коли плід ще не здатний локалізувати запальний процес.

Інфікування у II триместрі вагітності супроводжується ЗВУР плоду, формуванням вторинної плацентарної недостатності, аномальним розвитком вже сформованого органу - псевдоуродства, локальними або генералізованими інфекційними ураженнями плоду і НН або смертю в неонатальному періоді.

При зараженні у III триместрі дитина може мати при народженні ознаки ураження окремих органів (гепатит, міокардит, менінгіт, менінгоенцефаліт), або народиться без ознак захворювання, яке перебігає латентно і може виявитися в більш пізні строки життя від 2 тижнів до декількох років, викликаючи незворотні ураження органів та систем аж до розумової відсталості дитини. Крім того, латентний перебіг ЦМВІ і краснухи супроводжується виділенням збудника з організму дитини навіть при наявності високих титрів специфічних антитіл (АТ), що є небезпечним для оточуючих в епідемічному відношенні.

Враховуючи, що внутрішньоутробне інфікування не завжди супроводжується розвитком інфекційного захворювання, нами виявлено, що при народженні дітей від матерів з обтяженим гінекологічним і акушерським анамнезом у 70% випадків виявляється генетичний матеріал різних збудників TORCH-інфекцій. Інфекційна патологія часто ховається за такими діагнозами, як внутрішньоутробна гіпоксія, пневмонія, асфіксія, внутрішньочерепна травма, перинатальна енцефалопатія та інші. При виявленні явних симптомів хвороби на протязі перших трьох тижнів життя дитини інфекція може розглядатися як вроджена.

Поряд з гострим перебіgom інфекції у НН та дітей раннього віку може спостерігатися тривала персистенція збудника з формуванням латентного або

повільного хронічного інфекційного процесу, коли формується синдром часто та тривало хворіючої дитини. При цьому різні стресові фактори (вторинна інфекція, переохолодження, вакцинація, алергія та інше) можуть сприяти реактивації хронічної латентної інфекції.

TORCH-інфекції входять до групи хвороб, на які жінка та майбутній чоловік повинні обстежуватися ще до зачаття з метою попередження внутрішньоутробного інфікування плоду. Неспецифічність клінічних ознак під час вагітності вимагає врахування не тільки клінічних проявів, але й даних лабораторних методів діагностики. Для своєчасної постановки діагнозу TORCH-інфекції у НН лабораторна діагностика необхідна за допомогою двох різних методів: прямого - виявлення ДНК збудника або його антигену (АГ) у дослідному матеріалі і непрямого - виявлення рівня антитіл (АТ) до збудника для визначення характеру перебігу та ступеня активності інфекційного процесу.

Алгоритм проведення лабораторного обстеження вроджених TORCH-інфекцій повинний бути поетапним:

I етап - тестування на наявність специфічних АТ класу М і G методом імуноферментного аналізу (ІФА), а також визначення інфекційних агентів методом полімеразної ланцюгової реакції (кров, ліквор, секрет слизових оболонок) - ПЛР. На даному етапі слід враховувати (ідеально жінка-чоловік):

- виявлення специфічного IgM в крові НН є критерієм ВУІ;
 - виявлення специфічного імуноглобуліну класу G в крові НН, навіть на високому рівні, без зіставлення з материнськими титрами не є діагностичне значущим внаслідок можливості трансплацентарного переносу з організму матері;
 - значно більш високий рівень IgG у НН (більш, ніж у 2 рази), чим у матері, може свідчити про ВУІ;
 - наявність постійно високих титрів специфічних АТ класу IgG у дітей в віці від 6 до 12 і більше тижнів життя ретроспективно підтверджує діагноз ВУІ.
- Діагностичну цінність ІФА підвищує виявлення овідності специфічних IgG, особливо у випадках, коли не визначається IgM при високому рівні IgG і коли немає можливості здійснити ПЛР;
- виявлення низькоовідних специфічних IgG свідчить про перебігаючу або нещодавно перенесену інфекцію;
 - виявлення високоовідних АТ дозволяє виключити активну фазу захворювання;
 - відсутність у НН при обстеженні специфічних IgG та M можлива як хибногативний результат внаслідок високої концентрації материнських АТ класу IgG або імунологічної толерантності, тому необхідно використовувати прямий метод діагностики - ПЛР.

II етап - не раніше, ніж через 2-3 тижні повторне обстеження методом ІФА на визначення IgG в динаміці (зріст більш, ніж у 2 рази, свідчить про ВУІ). Проведення ПЛР на даному етапі необхідно у випадках суперечливої клінічної ситуації.

Перші два етапи дозволяють встановити етіологію і характер інфекційного процесу (гостра, хронічна чи латентна форма).

III етап - обов'язкове обстеження методом ПЛР для визначення ДНК в сироватці крові, лікворі чи іншому біологічному субстраті, строки якого визначають клінічно і залежать від протоколу лікування. На даному етапі лікар здійснює прогноз Інфекції і, якщо призначалося лікування, оцінює його

ефективність. Серологічні обстеження на даному етапі є другорядними, бо не відображають ступень віремії і, як наслідок, прогноз хвороби і ефективність терапії.

ЕТІОЛОГІЯ, КЛІНІКА ТА ДІАГНОСТИКА ВРОДЖЕНОГО ТОКСОПЛАЗМОЗУ

Токсоплазмоз одна з найбільш розповсюджених паразитарних інфекцій, її збудник - *Toxoplasma gondii* уражає більш як 350 видів ссавців, птахів та рептилій, які (включаючи людину) є проміжними хазяями. Остаточними хазяями токсоплазми є домашня кішка, а також дики представники сімейства котячих, у кишечнику яких відбувається статевий цикл розвитку збудника з утворенням стійких форм паразита ооцист. Ооцисти виділяються з фекаліями у зовнішнє середовище, де тривало зберігаються. При наявності оптимальних умов в них відбувається процес спорогенії з утворенням спорозоїтів, які інфікують ґрунт, рослинний та тваринний світ.

В організмі проміжного хазяїна токсоплазма розмножується тільки нестатевим шляхом та проходить дві стадії розвитку. В їх організмі при гострій формі інфекції токсоплазма паразитує у вигляді проліферативної форми - ендозоїтів, а при хронічній - у вигляді цист.

Зараження людини відбувається:

- при вживанні термічне не оброблених продуктів, інфікованих токсоплазмою (м'ясо, молоко, яйця), овоців і фруктів, забруднених виділеннями кішок;
- через порізи та садна на шкірі;
- при контактах з хворими тваринами;
- при kontaktі з ґрунтом або піском (де спорожнюються тварини).

Розрізняють дві клініко-епідеміологічні форми токсоплазмозу: вроджений токсоплазмоз та набутий.

Вроджений токсоплазмоз (ВТ) це гостре чи хронічне захворювання НН, яке виникає при ураженні плоду *Toxoplasma gondii* під час внутрішньоутробного розвитку.

Основним шляхом передачі інфекції при ВТ є трансплацентарний, коли ураження плоду відбувається гематогенным шляхом у 30-40% жінок, які заразилися токсоплазмозом під час вагітності при наявності в них гостро розвинутої Інфекції або первинної безсимптомної форми, а також у вагітних з вираженим імунодефіцитом, у яких при наявності тканинних цист токсоплазм при рецидиві з'являються трофозоїти у крові.

До останнього часу серед акушерів-гінекологів, які спостерігають вагітних, існує думка про безпечності носійства збудника токсоплазменої інфекції, про те, що тільки первинне зараження під час вагітності може призвести до передачі інфекції плоду. Також, треба зазначити, що існуюча концепція про так званий "імунний прошарок" серед жіночого населення, що виникає як результат тривалого контакту зі збудником і, нібито, захищає від виникнення інфекції і трансплацентарної трансмісії у соціально-економічних умовах нашого регіону є неспроможною через високу соматичну захворюваність жінок дітородного віку і формування у них, внаслідок цього, різноманітних форм імунологічної недостатності.

За нашими даними, навіть за умов носійства інфекції (при відсутності

зараження токсоплазмозом під час вагітності), у таких жінок зберігається можливість трансплацентарної передачі, особливо при наявності фетоплацентарної недостатності та запальних уражень плаценти. При наявності у вагітної жінки гормональної та фетоплацентарної недостатності, уrogenітальних інфекцій, які призводять до вторинного імунодефіциту, можливо загострення хронічного токсоплазмозу з формуванням патології плоду.

Ступінь ураження плоду залежить від строку гестації, тривалості та інтенсивності паразитемії, індивідуальних особливостей імунного статусу. В першому триместрі вагітності інфікуються 17% плодів, у другому - 25%, в третьому - 65% (F.Robert-Gangneux).

У новонароджених гострий ВТ характеризується поліморфізмом клінічних ознак та значною варіабельністю процесу: від безсимптомного носійства до тяжких летальних форм хвороби. Тяжка форма частіше зустрічається при зараженні плоду у I триместрі вагітності, латентна інфекція - при зараженні у III триместрі.

За характером перебігу ВТ виділяють: первинне-латентну форму та маніфестну (клінічно виражену). Маніфестні форми ВТ складають приблизно 25-30% від усіх випадків ВТ (Holiman R.E., Miron D.). Прояви латентного ВТ мало нагадують інфекційне захворювання, і класична маніфестація виникає у більш пізньому дитячому віці чи у підлітковому у вигляді уражень очей, нервової системи та серця. Доведено, також, зв'язок хронічного ВТ з нервово-психічними захворюваннями у дітей у старшому віці. Дитина, хвора на ВТ, ніколи не буває здоровою, прояви хвороби можливо встановити з перших місяців життя.

Вивчення особливостей перебігу ВТ у дітей першого року життя в умовах клінічної бази (кафедри педіатрії ЗМАПО та Дитячого центру імунодіагностики) дозволило встановити, що частота маніфестної форми зустрічається у 2 рази рідше, ніж латентна форма. Серед пацієнтів, які знаходилися під спостереженням, тільки у 13% виявлена маніфестна форма ВТ.

Частота клінічних симптомів при ВТ

Симптоми	Маніфестна форма (n = 14), %	Латентний перебіг (n = 26), %
Субфебрилітет	23	-
Хоріоретиніт	22	11
Гепатомегалія	50	-
Жовтяниця	79	36
Гіпертензійно-гідроцефальний синдром	36	15
Синдром рухових порушень	79	16
Синдром вегето-вісцеральних порушень	50	23
Вентрикуломегалія	43	15

Кальцифікати у головному мозку	22	25
Тромбоцитопенія	8	-
Менінгоенцефаліт в анамнезі	21	
Відставання увазі та зрості	86	25
Броджена вада серця	-	12
Кардит	-	15
Затримка психомоторного розвитку	-	12
Анофтальмія	7	-

Основу діагностики ВТ складають обстеження, результати яких значно залежать від стану імунологічної реактивності організму матері або НН і дозволяють не тільки контролювати терапевтичну тактику, але й прогнозувати перебіг інфекції.

Діагноз ВТ встановлюється на підставі анамнестичних, клінічних даних, результатів лабораторних і інструментальних обстежень.

Клініко-анамнестичні критерії діагностики ВТ:

- у матері: обтяжений акушерський анамнез (мимовільні викидні, мертвонароджуваність, загроза переривання вагітності); клінічні прояви хронічного набутого токсоплазмозу у матері чи клінічні прояви гострого токсоплазмозу у період вагітності (лихоманка неясного генезу, збільшення лімфатичних вузлів, висипи, порушення зору, патологія серцево-судинної системи - аритмічні варіанти, ознаки ураження нервової системи); характерні зміни запального та дистрофічного характеру у гістологічних зрізах плаценти при обстеженні плаценти у післяпологовому періоді;
- у дитини: ознаки ураження головного мозку (гідроцефалія, мікроцефалія, менінгоенцефаліт, судомний синдром, кальцифікати у речовині головного мозку), вади розвитку, затяжна жовтяниця, гепатомегалія; сепсис НН без ефективності антибактеріальної терапії; ураження органів зору (хоріоретиніт, мікрофтальмія, анофтальмія), відставання у психомоторному та фізичному розвитку, затримка мовного розвитку, порушення серцево-судинної системи (кардит, аритмія).

Для підтвердження діагнозу ВТ необхідна лабораторна діагностика, яка на сучасному етапі включає:

1. Метод ІФА з виявленням АТ до *Toxoplasma gondii* класу IgM та IgG.
2. Виявлення ступеня овідності AT IgG.
3. ПЛР з виявленням ДНК *Toxoplasma gondii* в крові.

При підозрі на ВТ обов'язково обстежують дитину одночасно з матір'ю, враховуючи проходження материнських АТ через плаценту від матері до плоду.

Лабораторні критерії діагностики:

За даними ІФА знаходження IgM підтверджує наявність гострого ВТ у дитини, а при їх відсутності діагноз встановлюється по зростанню титрів специфічних АТ (IgG) через 2-3 тижні,

Враховуючи, що при первинному обстеженні хворого методом ІФА неможливо встановити фазу процесу, необхідне виявлення овідності АТ (IgG). Кількісні показники низькоовідних IgG свідчать про гостру або нещодавно перенесену інфекцію.

При латентній формі ВТ визначаються підвищені титри IgG при відсутності IgM.

ПЛР дозволяє ідентифікувати специфічні ланки молекули ДНК в крові, лікворі. Обмеження використання ПЛР пов'язані з короткочасною паразитемією (до 1 тижня), але в сполученні з ІФА може бути використаний для встановлення активності процесу при ВТ.

ЛІКУВАННЯ, ДИСПАНСЕРИЗАЦІЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА ВРОДЖЕНОГО ТОКСОПЛАЗМОЗУ

Профілактика ВТ у НН при первинному інфікуванні токсоплазмозом під час вагітності і подальше лікування НН значно не відрізняється від протоколів Східних країн та України. Однак, застосування специфічних препаратів при ВТ не завжди продовжують на протязі 1 року так, як це робиться на Заході. Серед неонатологів та педіатрів, що мають справу із дітьми першого року життя, існує думка про неможливість використання методів довготривалої медикаментозної терапії у дітей. У зв'язку з цим, групою американських вчених на підставі 10-річного катамнестичного дослідження було показано, що тільки лікування ВТ з періоду новонародженості на протязі не менш 1 року дозволяє уникнути тяжких інвалідизуючих органічних наслідків з боку ЦНС.

Схема лікування ВТ

1. Етіотропна терапія:

При маніфестній формі:

- Фансидар (комбінація сульфадоксину з піриметаміном) перорально – 1мг/кг добова доза.
- Роваміцин (спіраміцин) перорально - 100 мг/кг добова, доза у 2 прийоми. Дані препарати призначають безперервно до 1 року чергуючими курсами по 4-6 тижнів.
- 2. Препарати для зменшення побічних ефектів антитропозойної терапії:
 - фолієва кислота у вікових дозах по 2 тижня (1 мг - 1/4 таблетки 2-3 рази на добу).
 - Вітаміни групи В у вікових дозах по 2 тижня (нейровітан — 1/4 таблетки на добу).

Призначають між курсами антибактеріальної терапії:

препарати для нормалізації кишкової флори: лацидофіл (Institut Rosell Inc., Montreal, Canada), біфіформ ("Ferrosan A/C", Данія) 2 тижні після курсу антибіотикотерапії.

Лікування токсоплазменного інфікування у НН - роваміцин 100 мг/кг добова доза у 2 прийоми на протязі 3-4 тижнів під контролем ІФА.

Лікування латентної форми токсоплазменного інфікування – роваміцин 100 мг/кг добова доза у 2 прийоми на протязі 4 тижнів під контролем ІФА. Підвищення IgG через 4 тижні слід вважати реактивацією латентної форми

ВТ і призначити лікування, як при маніфестній формі.

Принципи диспансерного нагляду за дітьми з ВТ

Диспансерний нагляд	Характер перебігу ВТ		Токсоплазменне інфікування
	Маніфестна форма	Латентна форма та резидуаль- ні прояви	
Тривалість спостереження	Не менше 5 років		До 1 року
Огляд невролога та інфекціоніста	Через 1, 3, 6, 12 міс. протягом 1 року і потім 1раз на рік	1 раз на рік	Кожні 3 місяці на 1-му році
Огляд окуліста	Кожні 2-3 міс. протягом 1-го року, потім 2 рази на рік	1 раз у 2-3 міс. протягом 1-го року	Кожні 3 місяці на 1-му році
Нейросонографія	У 3, 6, 12 міс.	2 рази на 1-му році	2 рази на 1- му році
ExoEr	За показаннями	За показаннями	За показаннями
ЕКГ	1 раз на рік	1 раз на рік	1 раз на рік
Обстеження крові методом ІФА	Кожні 2-3 міс. на 1-му році	Кожні 2-3 міс. на 1- му році	Кожні 2-3 міс. на 1-му році
Обстеження крові матері методом ПЛР	1 раз з моменту звертання		За показаннями

Профілактика

Специфічна профілактика відсутня. Профілактика ВТ:

- 1) Виявлення інфікованих жінок на етапі планування вагітності (так як наші спостереження свідчать, що навіть етіотропне лікування вагітних жінок при виявленні у них серологічних маркерів захворювання не знижує істотно ризик трансплацентарної трансмісії токсоплазм);
- 2) Відсутність обстеження на етапі планування вагітності потребує активного виявлення жінок, які заразилися у період даної вагітності. Якщо при первинному обстеженні серологічні реакції негативні, то жінка не заражена

токсоплазмозом, але під час всієї вагітності повинна обстежуватися кожні 2-3 місяці. Переход негативної проби у позитивну свідчить про первинну інфекцію, і також жінки повинні лікуватися (після 12 тижнів вагітності). Якщо у вагітності визначається рівень толерантності до токсоплазми (позитивні IgG у високих титрах, негативні IgM), необхідний серологічний контроль кожні 3 місяці, так як при виникненні фетоплацентарної недостатності, клінічних проявах гострої респіраторної вірусної інфекції спостерігається рецидив хронічної інфекції.

- 3) Лікуванню підлягають вагітні з серологічними маркерами рецидиву, або загостренням хронічної токсоплазменої інфекції (зростання специфічних IgG в динаміці на протязі вагітності).

Неспецифічна профілактика під час вагітності:

- не вживати в їжі м'ясо без достатньої термічної обробки, запобігати вживання м'ясних маринадів, сирого коров'ячого молока, копченостей та шашликів
- мити фрукти та овочі, які використовуються сирими
- дотримуватися гігієни в процесі приготування їжі
- виключити контакт з кішками
- ретельно мити руки, посуд та кухонні знаряддя.

ВРОДЖЕНА КРАСНУХА: ЕТІОЛОГІЯ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ, ДИСПАНСЕРНИЙ НАГЛЯД, ПРОФІЛАКТИКА

Краснушна інфекція є проблемою клінічної вірусології, як і раніше, є актуальною в системі охорони здоров'я в Україні і за кордоном. Це пов'язано з її розповсюдженістю, стійким зростанням захворюваності дорослих та дітей, що народилися з вродженою краснухою (ВК). За даними ВООЗ з усіх випадків краснухи, що реєструються у Європі, 83% припадає на країни СНД. Тому 48 сесія Регіонального Комітету ВООЗ для Європи у 1998 році включила краснуху у число інфекцій, боротьба з якими буде визначатися метою програми "Здоров'я для всіх у ХХІ столітті". Сесія підкреслила, що "основною задачею є купирання синдрому вродженої краснухи є захист жінок дітей молодшого віку, а наступною задачею - перерив передачі краснухи у дітей молодшого віку. "Елімінація синдрому ВК Регіональним Комітетом ВООЗ планувалася до 2000 року, але на цей час ця проблема до кінця не вирішена. Якщо у Росії щорічно реєструється до 300-500 випадків ВК, в Україні відсутні достовірні статистичні дані.

Етіологія. Збудник краснухи РНК-вміщуючий вірус Поширюється від людини до людини повітряно-крапельним шляхом. Шлях передачі вродженої краснухи вертикальний або трансплацентарний (від матері до плода під час вагітності). Внутрішньоутробне ураження плода можливе при будь-якій формі краснушної інфекції. У дорослих, в тому числі і вагітних жінок, краснуха може бути як у безсимптомній формі (до 50% випадків), і які клінічне маніфестне захворювання.

Ускладнення при краснусі під час вагітності:

- самовільний аборт (10-40%)
- замерла вагітність (15-20%)

- мертвонароджуваність (20%)
- невинушування (25%)
- тяжкі ураження всіх органів та систем майбутньої дитини (вроджені вади розвитку)
- рання неонатальна смертність (10-25%)

Ризик вроджених вад у плоду в залежності від строку вагітності:

- I триместр - до 100%
- II триместр - 1,4-5,7%
- III триместр-0,4-1,7%

Особливості клініки вродженої краснухи:

1. Класичний "малий краснушний синдром" (триада Грека): катараракта, вада серця, глухота.

Катаракта - наслідок прямої цитопатогенної дії вірусу, який може персистувати в кришталіку декілька років. Вірус краснухи вражає одно або два ока, може поєднуватися з мікрофталмією. Катаракта може бути відсутньою при народженні і розвинутись протягом періоду новонародженості.

Серед вад серця найчастіше спостерігається (78%):

- незарощення артеріальної протоки
- вади аортального клапана
- стеноз аорти
- коарктация аорти
- дефект міжшлуночкової перетинки
- стеноз легеневої артерії
- дефект міжпередсердної перетинки
- транспозиція аорти та легеневої артерії.

Вади серця "синього типу" не є характерними для краснухи.

Глухота може бути одно- або двосторонньою, в легкій чи тяжкій формі. Легкі форми часто виявляються через декілька років після перенесеної краснухи.

2. Постижений синдром вродженої краснухи:

- мікроцефалія
 - мікрофталмія
 - гідроцефалія
 - глаукома
 - розщеплення піднебіння
 - ураження вестибулярного апарату
 - вади розвитку сечостатевих органів (крипторхізм, гіпоспадія, гідроцеле, дворога матка, дводольні нирки)
 - вади розвитку травного тракту (пілоростеноз, атрезія жовчних протоків) гепатит, гепатосplenомегалія
 - вади розвитку скелету
 - міокардит (кардит)
 - менінгоенцефаліт
 - інтерстиціальна пневмонія
 - тромбоцитопенія, тромбоцитопенічна пурпуря
 - гемолітична анемія
3. Віддалені наслідки:
- зниження розумових здібностей
 - глухота

- ретинопатії
- цукровий діабет
- тиреоїдит
- гіпотиреоз
- патологія міокарду
- виражена міопія

У дітей з вродженою краснухою розвивається хронічна (перsistуюча) інфекція, вірус може виділятися з організму з мокротинням, калом, сечею до 1,5-2 років.

Діагностика:

Різноманітність та схожість клінічних прояв вроджених інфекцій, які викликані вірусами краснухи, цитомегалії, герпесу, а також токсоплазмою, дуже затруднює розшифровку етіології вродженої патології. Подібна ситуація обумовлює ту обставину, що на перший план діагностики краснухи висуваються лабораторні методи обстеження.

Специфічні методи діагностики:

- Серологічні (ІФА): визначення специфічних АТ класу IgM та низькоавідні IgG свідчать про гостру інфекцію, б) Високоавідні IgG свідчать про перенесену інфекцію і лишаються на все життя, в) При відсутності виявлення IgM при наявності клінічних прояв необхідно повторити обстеження через 7-10 днів на рівень специфічних IgG (зростання АТ у 4 рази і більше свідчить про гостру інфекцію)
- ПЛР-виявлення РНК віrusу у носоглотковому слізі, сечі, крові, спинномозковій рідині, кон'юнктиві - при наявності певних клінічних ознак встановлюється діагноз ВК
- Виявлення віrusа краснухи (ПЛР) або специфічних IgM-АТ за відсутністю клінічних прояв означає природжене інфікування краснухою.
- Якщо точний діагноз встановлюється у той період, коли вже пізно виявляти специфічні IgM-АТ (після 6 міс. життя), необхідно обстежувати на наявність специфічних IgG-АТ. Виявлення АТ (IgG) у період від 6 міс. до 2-х років життя дитини вказує на вірогідність ВК, так як інфікування дітей краснухою у цьому віці виникає рідко. Низькоавідні IgG свідчать про гостру або нещодавно перенесену Інфекцію.

Природжене інфікування краснухою згідно літературних джерел встановлено у 6% обстежених НН, а наслідки перенесеної краснухи у періоді новонародженості виявлені у 10% дітей більш старшого віку,

Специфічних препаратів для лікування ВК немає. Використання полівалентного імуноглобуліну людини дає позитивний ефект при ранньому та тривалому застосуванні. Введення парентерально препаратів інтерферону (реаферон) та застосування індукторів інтерфероногенезу (флавозид) може запобігти розвитку тяжких наслідків ВК. При краснушному енцефаліті призначають кортикостероїдні гормони.

Принципи диспансерного нагляду за дітьми з ВК.

Диспансерний нагляд	Характер ВК		Вроджене інфікування краснуховою
	Латентна форма	Безсимптомна форма	
Тривалість спостереження	При вадах розвитку до переводу у дорослу сіль	Не менше 7 років	Не менше 7 років
Огляд невролога	Через 1, 3, 6, 12 міс. протягом 1 року, в подальшому 1 раз на півроку	Кожні. 3 міс. протягом року, далі 1 раз на рік	Кожні 3 міс. протягом року, далі 1 раз на півроку
Огляд окуліста	Кожні 3 міс. протягом рока, далі 1 раз у півроку	Кожні 3 міс. протягом року, далі 1 раз на рік	Кожні 3 міс. протягом року, далі 1 раз у півроку
Огляд отоларинголога	1 раз на рік	1 раз на рік	1 раз на рік
Нейросонографія	У 3, 6, 12 міс.	2 рази на першому році	У 3, 6, 12 міс. на першому році
Ехо-ЕГ	За показаннями	За показаннями	За показаннями
ЕКГ	1 раз на рік	1 раз на рік	1 раз на рік
Ехо-КГ	За показаннями	За показаннями	За показаннями
Обстеження крові методом ІФА	3 моменту звернення або двічі в динаміці (за показаннями)	Двічі в динаміці (за показаннями)	3 моменту звернення та в динаміці (за показаннями)
ПЛР	1 раз з моменту звертання	1 раз з моменту звертання	За показаннями
Імунологічне обстеження	2 рази на першому році	За показаннями	За показаннями
Ендокринолог	За показаннями	За показаннями	За показаннями
Біохімічне обстеження	За показаннями	За показаннями	За показаннями

Профілактика ВК

1. Специфічна профілактика - вакцинація живою краснушною вакциною: усім дівчатам-підліткам у віці від 12 до 16 років з можливою ревакцинацією перед вагітністю, що планується (згідно з «Додатком по імунізації проти кору та краснухи»).
2. Обстеження жінок, які планують вагітність., якщо жінка раніше не хворіла краснушою або не може вказати, хворіла чи ні. Якщо результат на виявлення специфічних IgG до краснухи негативний або титр АТ 10 МО/л і нижче, необхідне проведення специфічної вакцинації, а планування вагітності відкласти на 3-6-12 місяців. Якщо вагітність вже наступила, або вакцинація випадково була зроблена під час вагітності, це не є показанням до переривання вагітності.
3. У разі контакту вагітної з хворим на краснуху (якщо жінка не хворіла на краснуху і не пройшла специфічну вакцинацію), необхідне термінове (протягом 10-12 днів) серологічне обстеження.
4. Якщо у вагітної, яка не хворіла краснушою, відмічаються зміни загального стану, короткочасна лихоманка, висил на, шкірі неясного генезу, значне збільшення лімфатичних вузлів, необхідне обстеження на краснуху.
5. Якщо обстеження жінки на краснуху вперше проведено під час вагітності. І виявлений негативний результат (серонегативна), необхідно аналіз на виявлення серологічних маркерів краснухи проводити щомісячно на протязі вагітності.
6. Вагітна жінка, особливо з групи ризику, повинна уникати будь- якого контакту з хворими екзантемними інфекціями.

ВРОДЖЕНА ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ. ЕТІОЛОГІЯ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА

Етіологія. ЦМВ - це ДНК-вміщуючий вірус сімейства герпес-вірусів типу 5), має з ними однотипну будову та ряд загальних властивостей: термолабільність, здатність до довготривалої персистенції, онкогеніність, стійкість до коливань pH середовища. ЦМВ - внутрішньоклітинний паразит. Носієм ЦМВ є лімфоцити крові, моноцити та поліморфноядерні лейкоцити. ЦМВ володіє вираженим тропізмом до будь-яких епітеліальних клітин, особливо до епітелію спинних залоз.

Епідеміологія.

ЦМВ широко розповсюджена, у людській популяції і є одною з вроджених вірусних інфекцій, що часто зустрічається. ЦМВ - - це типовий представник опортуністичних інфекцій, коли клінічні прояви захворювання з'являються тільки на фоні імунодефіцитного стану. Серопозитивність населення України до ЦМВ виявляється більше, у половини дітей та 80% дорослих. Рівень серопозитивності серед вагітних вар'ює від 40 до 95%.

Джерело інфекції

- мати.

Механізм передачі

- вертикальний.

Шляхи передачі:

1. Гематогенний (трансплацентарний).
2. Сходячий і нисходячий через біляплодні води та оболонки.
3. Передача збудника при контакті уражених покривних тканин плоду з інфікованими пологовими шляхами матері.
4. Аспірація або проковтування інфікованих біляплодних вод під час полового акту.

Інфікування після народження:

- від батьків, медичного персоналу, якщо вони є хворими чи носіями
- через грудне молоко у дітей 1-го року життя.

Ризик виникнення вродженої ЦМВІ:

- імовірність того, що у жінки розі'ється первинна інфекція в перебігу вагітності, складає менш 1 на 100
- при розвитку первинної ЦМВІ у матері, плід інфікується у 50% випадків
- при рецидиві, або загостренні латентної інфекції у жінки під час вагітності, інфікування плоду виникає у 10% випадків
- гострі (генералізовані) форми захворювання і тяжкі неврологічні ускладнення у НН зустрічаються тільки при первинній ЦМВІ у матері.

Характеристика інфекційних внутрішньоутробних уражень в залежності від строків гестації

Тип ураження	Строк гестації	Характер ураження
Бластопатії	0-14 день	Загибель зародиша або системна патологія у вигляді генетичного захворювання
Ембріопатії	15-75 день	Загроза переривання вагітності. Вади розвитку на органному або клітинному рівні (істинні вади).
Ранні фетопатії	78- 180 день	Загроза переривання вагітності. Генералізована запальна реакція та хибні пороки (фіброзно-склеротичні деформації органів).
Пізні фетопатії	з 181 дня	Розвиток маніфестної запальної фетопатії з ураженням різних органів і систем (гепатит, енцефаліт, кардіт, пневмонія).

Клінічні форми вродженої ЦМВІ:

- гостра
- хронічна
- латентна

Найбільш типові симптомокомплекси клінічної картини гострої

вродженої ЦМВІ у НН (зустрічаються у 10% випадків):

- невиношуваність
- тромбоцитопенія
- гепатомегалія
- спленомегалія
- петехії
- гіпотрофія
- ЗВУР
- затяжна жовтяниця
- пневмонії
- мікроцефалія
- енцефаліт
- гепатит
- хоріоретиніт
- анемія
- кальцифікації головного мозку.

У 90% НН при вроджений ЦМВІ - латентний (безсимптомний) перебіг, однак у 20% з них розвиваються віддалені ускладнення (через 3-7 місяців життя та більше):

- нейросенсорна глухота
- епілепсія
- центральний параліч
- затримка психічного розвитку
- хоріоретиніт
- атрофія зорового нерву
- затримка розвитку мови
- нездібність до навчання.

При інфікуванні у антенатальному періоді (перший та другий триместри вагітності) ЦМВІ може перебігати внутрішньоутробно як генералізований процес з формуванням хронічних форм при народженні у вигляді локальних уражень ЦНС з ознаками гідроцефалії, внутрішньочерепної гіпертензії, гепатосplenомегалії.

Нами встановлено, що перинатальна та інtranatalна передача ЦМВ виникає значно частіше (від 5 до 30%), ніж трансплацентарна (1-2%).

Після народження епідеміологічна небезпека матері для дитини збільшується за рахунок можливості передачі вірусу через грудне молоко. Тому активізація інфекції у годуючої серопозитивної жінки у 25% випадків (з наших спостережень) призводить до зараження серонегативної дитини на першому році життя. Вважається недопустимим грудне вигодовування серонегативного НН (відсутність у нього в крові специфічних АТ до ЦМВ) молоком з серопозитивної матері.

Спостереження за дітьми першого року життя, які були інфіковані ЦМВІ у період новонародженості та вигодовувалися грудним молоком з індикацією ДНК ЦМВ в ньому, виявили у 40% порушення неврологічного статусу: гіпертензійний синдром, м'язова дистонія, внутрішня гідроцефалія, синдром рухових порушень, пірамідної недостатності; у 25% - соматичні порушення: постнатальна гіпотрофія, анемія, дисбактеріоз.

Показання для обстеження НН на ЦМВІ:

Клінічні:

- ураження ЦНС (осередкова неврологічна симптоматика, судоми, синдром пригнічення, мікроцефалія, гідроцефалія, а також нейросонографічні знахідки - кісти, кальцифікати та інш.)
- жовтяніця, пряма гіперблірубінемія, гепатосplenомегалія, підвищення активності амінотрансфераз
- геморагічний синдром, тромбоцитопенія, анемія з ретикулоцитозом
- недоношеність, синдром ЗВУР.

Анамнестичні:

- перенесений матір'ю під час вагітності мононуклеозоподібний синдром (сіалоаденіт, лімфоцитоз, атипічні мононуклеари)
- виявлення у матері під час вагітності сероконверсії до вірусу цитомегалії (при динамічному обстеженні ІФА крові серонегативна стає серопозитивною)
- виявлення у матері під час вагітності маркерів активної реплікації вірусу цитомегалії (IgM - при ІФА, позитивна. ПЛР крові, мазків-зіскобів цервіального каналу та уретри)
- обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез матері (викидні, мертвонароджуваність та інш.)

Ультразвукові ознаки цитомегаловірусного пошкодження мозку:

- кальцифікати у корі головного мозку та в перивентрикулярній області чи в області базальних гангліїв (перший рік життя)
- множинні субепендімальні цисти
- дільниці інтенсивного перивентрикулярного ущілення
- помірна дилатация шлуночків
- ознаки вад розвитку: паренцефалія, полімікрогірія, гідроцефалія

Критерії лабораторної верифікації діагнозу вродженої ЦМВІ:

- виявлення ДНК ЦМВ в крові, сечі, спині, лікові НН методом ПЛР
- виявлення специфічних IgM в перші 3 тижні життя
- виявлення низькоавідніх IgG до ЦМВ та їх зростання в динаміці через 2-3 тижні ("парні сироватки") більш, ніж у 2 рази
- наявність постійно високих титрів специфічних IgG у віці від 6 до 12 тижнів життя ретроспективне підтверджує вродженну ЦМВІ.

ВРОДЖЕНА ЦМВІ – ЛІКУВАННЯ, ДИСПАНСЕРИЗАЦІЯ, ПРОФІЛАКТИКА

Схема лікування гострої, реактивації латентної або хронічної форми є однотиповою:

1. Етіотропна противірусна терапія:

- Ганцикловір (цимевен) - препарат вибору при тяжких формах (енцефаліт, хоріоретиніт) - в/в інфузії у дозі 5 мг/кг маси тіла кожні 12 годин, курс - 10-14 днів
- ФЛАВОЗІД ("Екофарм", Україна) НН та дітям 1 року - по 0,5 мл 2 рази на добу, курс 1-3 міс.
- Вальтрекс (аналог ацикловіру) - при нетяжких формах: НН по % т. (0,5 г) 2 р., дітям раннього віку - по Y_2 т. 2р. - 10-14 днів.

2. Імуноглобулін людини для в/в введення - "Цитобіотект" (ЗАТ "Біофарма",

Україна) - при тяжких формах доза 50 МО на 1 кг маси через 1-2 доби по 1-5 інфузій;

- Імуноглобулін людини антицитомегаловірусний для в/м введення " (ЗАТ "Біофарма", Україна), особливо при нетяжких формах: НН - по 0,5 мл/кг 1 раз на добу через 2-3 дні №5-10, дітям раннього віку -- по 1,5 мл 1 раз на добу кожні 4-5 дні №5.

3. Імунотерапія:

- рекомбінантні інтерферони: віферон-1 по 1 свічці 2 рази на добу, курс 10-15 днів.
- індуктори ендогенних інтерферонів.
- Латентна форма без ознак реактивації лікування не потребує.

Принципи диспансерного нагляду за дітьми з ЦМВІ

Диспансерний нагляд	Характер перебігу ЦМВІ		ЦМВІ-інфікування
	Маніфестна форма	Латентна форма	
Тривалість спостереження	Не менш 5 років		Не менш 1 року
Огляд невролога	Через 1, 3, 6, 12 міс. протягом 1 року, потім 1 раз на рік	2 рази на рік протягом року, далі 1 раз на рік	Кожні 3 міс. протягом року, далі 1 раз на рік
Огляд окуліста	Кожні 3 міс. протягом року, далі 1 раз на рік	Кожні 3 міс. протягом року, далі 1 раз на рік	Кожні 3 міс. протягом року, далі 1 раз на рік
Нейросонографія	Щомісячно	Кожні 3 міс. на першому році	1-2 рази на рік
МРТ	За показаннями		
Ехо-ЕГ	Після закриття великого джерельца		
ЕКГ	1 раз на рік	1 раз на рік	1 раз на рік
Обстеження крові методом ІФА (І§0, М)	1 раз на квартал протягом року	За показаннями	Кожні 3 міс. на першому році (перші 3 міс. паралельно з матір'ю)
ПЛР	1 раз з моменту звертання	1 раз з моменту звертання	За показаннями

Імунологічне обстеження	2 рази на першому році, далі за показаннями	За показаннями	За показаннями
Біохімічне обстеження	Щоквартально на першому році життя	За показаннями	За показаннями

Профілактика вродженої ЦМВІ:

1. Усі жінки, які планують вагітність і мають обтяжений акушерський (генітальний та соматичний) анамнез, повинні мати інформацію про наявність у них імунітету до ЦМВІ.
2. Серонегативні вагітні не повинні допускатися до нагляду за дитиною з вродженою ЦМВІ.
3. При первинній або реактивації ЦМВІ у вагітної необхідне лікування специфічним анти-ЦМВ-імуноглобуліном.
4. Обмеження годування грудним молоком серонегативного НН, особливо у недоношених, з тяжкими захворюваннями (сепсис, пологова травма ЦНС, менінгіт).
5. При гемотрансфузії НН використовувати кров та її компоненти тільки від серонегативних до ЦМВ донорів.
6. Вагітні повинні уникати контактів з потенційно інфікованими предметами(чужі рушники та посуд), з хворими респіраторним синдромом.

НЕОНАТАЛЬНА ГЕРПЕТИЧНА ІНФЕКЦІЯ - ЕТІОЛОГІЯ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА

Неонатальний герпес це захворювання, викликані вірусами простого герпесу (ВИР) I та II типів. Обидва типи ВІГ можуть призводити до формування патології плоду та НН, але неонатальний герпес частіше викликається ВПГ II типу (збудник генітального герпесу)

- ВПГ є ДНК-вміщуючий вірус, латентний вірус, може реактивуватися, знаходячись у сакральних тригемінальних гангліях
 - джерело інфекції – мати
 - механізм передачі – вертикальний
 - шляхи передачі: гематогенний (трансплацентарний) 5%, при контакті плоду з інфікованими виділеннями пологових шляхів матері - 75-80% вагітна з первинною формою генітального герпесу у 50% випадків може народити НН з інфекцією
- при безсимптомній формі генітального герпесу вагітна у 70% випадків народжує хвору дитину (рецидиви перебігають безсимптомно)
- з рецидивуючого формою генітального герпесу - хворі 5-8% НН
- загальний ризик передачі інфекції НН при наявності її у матері до 40%
- ВПГ проходить через гематоенцефалічний бартер (нейроінфекція НН)
- на відміну від ЦМВІ, герпетична інфекція у НН та дітей раннього віку

завжди має клінічну симптоматику.

Клінічні форми неонатального герпесу:

1. **Локалізована форма** з ураженням шкіри та слизових оболонок ротової порожнини і очей:
 - везікули з'являються на 5-14 день життя або відразу народженні у випадку антенатального зараження у вигляді поодиноких або множинних елементів на різних ділянках тіла при відсутності ознак системної запальної реакції, після розриву везікул утворюються ерозії, потім еритема, яка поступово зникає і може бути нестійка пігментація, процес загоєння триває 10-14 днів;
 - герпетичні ураження очей: кератокон'юнктивіт, уевіт, хоріоретиніт;
 - ускладнення герпетичної інфекції очей: атрофія зорового нерву, виразка роговиці, сліпота.
2. **Генералізована форма** - від 20 до 50% випадків неонатального герпесу. мультиорганне ураження із змінами з боку вісцеральних органів: гепатосplenомегалія, панкардит, пневмонія, крововиливи у наднирники, ураження ЦНС з синдромом пригнічення, судомним синдромом та очною симптоматикою. При відсутності специфічного лікування летальність до 95%, особливо у недоношених новонароджених.
3. **Герпетична інфекція з обмеженим енцефалітом:**
 - можливість виникнення герпетичного енцефаліту у НН у 10 разів більше, ніж на протязі всього життя людини
 - внутрішньоутробний енцефаліт викликають ВПГ 2 типу у 90% випадків (ураження лобної, теменних, скроневих долей), ВПГ 1 типу - у 10%.
4. **Вади розвитку мозку:** внутрішньоутробна ідроцефалія, поренцефалічні кісти, кальцифікати (при інфікуванні у I триместрі).

Алгоритм діагностичної технології неонатального герпесу:

1. Епідеміологічний анамнез.
2. Урахування факторів внутрішньоутробного інфікування, симптоми у НН: у дітей, народжених від матерів з гострим або рецидивуючим геніталічним герпесом, догляд за шкірою та слизовими оболонками необхідно проводити ретельно з метою раннього виявлення герпетичних елементів
 - при виникненні у НН судом неясної етіології показане проведення діагностичної лумбальної пункції для специфічного обстеження ліковору методом ПЛР
 - при виникненні у НН клініки сепсису, при якому не вдається добитися ефекту від цілеспрямованої антибактеріальної терапії, необхідно проводити лабораторне обстеження на герпес.
3. Імуносерологічне обстеження (ІФА).
4. ПЛР крові, ліковору.
5. НСТ, Ехо-ЕГ та УЗД внутрішніх органів.

ЛІКУВАННЯ, ДИСПАНСЕРІЗАЦІЯ, ПРОФІЛАКТИКА ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ

При всіх формах неонатального герпесу показана специфічна противірусна терапія:

1. Синтетичні ациклічні нуклеозиди: ацикловір з розрахунку 30-60 мг/кг на добу в 3 прийоми в/в крапельно, при локальній формі - на протязі 10-14 днів, при генералізованій формі та енцефаліті -21 день.

Ефективність ацикловіру при енцефаліті у НН та дітей раннього віку визначається строками його призначення: в перші 3 доби захворювання - видужання у 55,6% випадків; на 4-8 добу - одужання у 28,6% випадків; після 9 доби - практично неефективне і супроводжується формуванням у 53% вегетативного стану, у 48% вогнищової неврологічної симптоматики.

Вальтрекс - при локальних нетяжких формах герпетичної інфекції: НН – по 1/4 пігулки (0,5г) ентерально двічі на добу, дітям раннього віку – по 1/2 пігулки 2 рази на добу, курс 10-14 днів.

2. Інші засоби з прямою противірусною дією: **ФЛАВОЗІД** ("Екофарм", Україна) – НН та дітям 1-го року по 0,5мл 2 рази на добу протягом місяця (2-3 курси на рік).

Специфічна імунотерапія: **Специфічний імуноглобулін людини проти герпесу II типу** – 0,5мл/кг маси в/м однократно з інтервалом 3-5 днів № 5-7.

Імунотерапія:

- препарати інтерферону: віферон-1 (по 1 свічці 2 рази 5 днів, 2-3 курси).
- індуктори ендогенних інтерферонів.

Антибіотики - при вірусно бактеріальній інфекції (цефалоспорини ІІ-ІІІ покоління).

Патогенетична терапія

Схема диспансерного нагляду реконвалесцентів герпетичної інфекції (енцефалітів) в залежності від характеру перебігу.

Диспансерний нагляд	Гострий перебіг	Підгострий перебіг	Хронічний перебіг
Тривалість спостереження	Не менш 3 років	Не менш 5 років	До переводу у дорослу поліклініку
Огляд невролога	Здійснюється неврологом стаціонару щомісячно впродовж 3 міс після виписки, далі 1 раз у півріччя	Здійснюється неврологом стаціонару щомісячно впродовж 6 міс після виписки, далі 1 раз у півріччя	Здійснюється неврологом стаціонару не рідше 1 разу в 3 міс., по індівідуальним показанням - частіше
Огляд окуліста	Щорічно не менш 3 років	Щорічно не менш 5 років	Кожні 5 міс. до переводу у дорослу поліклініку

Огляд ортопеда	Щорічно не менш 3 років	Щорічно не менш 5 років	Кожні 5 міс. до переводу у дорослу поліклініку
Нейросонографія	Через 6 міс. від початку захворювання, далі – при наявності змін у попередньому обстеженні через 3 міс.	Через 6 та 12 міс. від початку захворювання, далі – при наявності змін у попередньому обстеженні через 3 міс.	Щорічно, за клінічними показаннями - частіше
МРТ	Через 3 міс. від початку захворювання, далі в 6 міс. при відсутності завершеності змін на попередній томограмі	Через 3 та 12 міс. від початку захворювання, далі при відсутності завершеності змін на попередній томограмі з інтервалом 12 міс. до завершення процесу	Щорічно до клінічного одужання або стійкої стабілізації (не менш Зроків), далі – за індивідуальними показаннями.
ЕхоЕГ	На 1 році - 1 р. в 3 міс., далі — 1 раз в 6 міс.	Протягом перших 2 років - 1 р. в 3 міс., далі - 1 раз в 6 міс.	Кожні 3 міс. протягом усього терміну катамнестичного спостереження
Імунологічне обстеження	Планово не проводиться	Планово не проводиться	Кожні 3 міс. протягом 1 року лікування, далі 1 раз в 6 міс.: спорт.проліф-активність, РБТЛ на ФГА, РТМЛ до ОБМ, СД4, СД8
Планові госпіталізації на нейрон-реабілітацію	Щорічно протягом 3 років, за індивідуальними показаннями - частіше	1 раз в 6 міс.перші 3 роки, далі щорічно, за індивідуальними показаннями - частіше	Кожні 6 міс. протягом всього терміну спостереження,за індивідуальними показаннями - частіше

Санаторне лікування	Щорічно протягом 3 років	Щорічно протягом 5 років	Щорічно протягом всього терміну спостереження при епілепсії, що контролюється, або її відсутності. При прогридиентному перебігу – не показане.
---------------------	--------------------------	--------------------------	--

Профілактика

1. Виявлення вагітних високого ризику:

- вірусологічне підтвердження герпесподібних генітальних уражень у всіх жінок, які плаштоть вагітність, а також у їх партнерів
- ретельний збір анамнезу з метою виявлення епізодів генітального герпесу у всіх вагітних та їх партнерів
- ретельне клінічне обстеження половових шляхів, проміжності та піхви перед початком пологів для виявлення можливих вогнищ герпесу

2. Ведення вагітної та пологів повинно базуватися на клінічних принципах та анамнезі:

- у жінок з первинним клінічним епізодом менш, ніж за 6 тижнів до пологів - плановий кесаревий розгин
- якщо перший клінічний епізод мав місце більш, ніж за 6 тижнів до пологів, можливі пологи природним шляхом
- при рецидивах герпетичної інфекції можливо застосування ацикловіру у супресивних дозах з 36 тижнів вагітності, протягом всієї вагітності можливо застосування протефлазиду по схемі.
- при наявності проявів генітального герпесу у вагітної і при пологах природнім шляхом, НН підлягають додатковому обстеженню і проведенню профілактичної терапії ацикловіром.

При відсутності клінічних проявів та негативних результатах лабораторного обстеження на герпес противірусна терапія припиняється.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Авторами даних методичних рекомендацій доведено, що з TORCH-інфекціями пов'язані виникнення аномалій розвитку, синдром затримки внутрішньоутробного розвитку, гострі захворювання в неонатальному періоді, а також латентне, бессимптомне інфікування. По даним клінічних спостережень виявлено, що діагностика TORCH інфекцій ускладнена, бо клінічні симптоми неспецифічні. Остаточний клінічний діагноз TORCH інфекції повинен бути клініко-лабораторним і не може бути тільки лабораторним.

Авторами доведено, що кожний лабораторний тест – ІФА або ПЛР займає своє місце у діагностичній ієархії TORCH інфекцій. Причому відсутність виявлення ДНК збудника у крові чи сечі свідчить лише про те, що його немає у цих біологічних рідинах але він при цьому може бути присутнім у інших рідинах та тканинах з можливістю серологічного визначення АТ різних класів. Тому для ранньої діагностики важливо застосовувати обидва методи (ІФА та ПЛР).

По даним катамнестичних клінічних спостережень доказано, що носійство збудника токсоплазменої інфекції не завжди є небезпечним і що частіше зараження плоду відбувається за рахунок загострення хронічного перебігу інфекції у вагітної. Рекомендовано проводити профілактичне лікування новонароджених з токсоплазменим інфікуванням при наявності неспецифічних клінічних проявів інфекції та продовжувати диспансерний нагляд за цими дітьми, особливо впродовж першого року життя.

Клінічними спостереженнями доведено, що не всі жінки володіють інформацією про перенесену краснуху в анамнезі, а специфічна вакцинація у підлітковому віці не завжди призводить до стійкого імунітету, тому рекомендується обстеження на етапі планування вагітності.

Авторами доведено, що у дітей з ЦМВ-інфікуванням інфекція частіше проявляється у постнатальному періоді, особливо на першому році життя, тому необхідний диспансерний нагляд з контрольним обстеженням. Доказано, що грудне вигодування дитини з індикацією ЦМВ у молоці може привести к реалізації постнатальної ЦМВ-інфекції на першому році життя у вигляді багатьох клінічних симптомів з ураженням різних органів і систем, особливо ЦНС, ШКТ, серця, імунітету. Тому необхідне профілактичне лікування дітей та годуючих жінок.

Тяжкість та специфічність перебігу герпетичної інфекції у НН та дітей раннього віку потребує санації сімейних вогнищ цієї інфекції на етапі планування вагітності, під час вагітності і особливо на першому році життя дитини для запобігання постнатального інфікування.

Авторами доведено необхідність диспансерного нагляду за дітьми не тільки з маніфестними формами TORCH інфекцій, але і з латентними, бессимптомними та субклінічними формами інфікування, враховуючи, що інфекція може проявитися через декілька місяців після народження.

По даним клінічних спостережень виявлено, що перше обстеження та лікування жінки під час вагітності від TORCH інфекцій не запобігає внутрішньоутробному інфікуванню плоду. Необхідне обстеження та лікування на етапі планування вагітності та формування груп ризику під час вагітності для своєчасного обстеження на протязі всієї вагітності.

ВИСНОВКИ

Для успішного впровадження рекомендованих пропозицій з діагностики та лікування захворювань TORCH-групи необхідно:

1. Дотримуватись послідовності спостереження за вагітними жінками та їх новонародженими дітьми у проведенні всіх обов'язкових заходів:

а) в жіночих консультаціях спостереження за вагітними, проведення скринінгового обстеження підозрілих на захворювання жінок, виділення груп ризику для наступного спостереження, а при виявленні захворілих – їх лікування або вирішення питання щодо медичних показань до переривання вагітності;

б) у пологових будинках — повторне обстеження породіль для контролю проведення санації обстеження новонароджених дітей згідно з клінічними проявами у них і анамнезом матері для підтвердження або зняття діагнозу TORCH-інфекції, а у випадку встановлення захворювання для своєчасного призначення етотропного лікування;

в) у відділеннях реанімації і патології новонароджених продовження розпочатого специфічного лікування і повторне обстеження дітей від хворих матерів та матерів груп ризику, а також за клінічними показаннями при первинні негативних результатах досліджень;

г) в дитячих консультаціях та поліклініках продовження розпочатого лікування та проведення диспансерного спостереження.

2. При підозрі на TORCH-інфекцію у дитини: проводити консультації невропатолога, офтальмолога, функціонально-діагностичне обстеження уражених органів та систем.

3. При встановленні діагнозу захворювання з групи TORCH обов'язкова консультація інфекціоніста для правильної інтерпретації даних лабораторних досліджень у порівнянні з клінічним, функціонально-діагностичним та епідеміологічним обстеженням та для призначення комплексної терапії з використанням адекватних специфічних засобів з урахуванням їх сумісності з іншими лікарськими формами.

4. Лабораторні дослідження на TORCH-інфекції повинні проводитись в ліцензованих лабораторіях добре підготовленим персоналом, який володіє всіма видами вірусологічного, серологічного, паразитологічного, мікроскопічного та інших досліджень з використанням відповідних ліцензованих в Україні в даний період діагностичних тест-систем.

Перелік рекомендованої літератури

1. Внутриутробные инфекции и патология новорожденных / Под ред К.В.Орехова.- М.: Медпрактика-М, 2002.- 252с.
2. Внутриклеточные инфекции и состояние здоровья детей в ХХI веке Материалы международной научно-практической конференции посвященной 75-летию Донецкого государственного университета им Горького.- Донецк, 2005.- 186с.
3. До питання профілактичного лікування токсоплазменного інфікування у новонароджених / Л.С. Овчаренко, І.І. Редько, В.П. Медведєв, Л.С. Желєзова. Матеріали III Конгресу педіатрів України "Сучасні проблеми клінічної педіатрії", - К., 2006,- С116-117.
4. Инфекции TORCH-комплекса в акушерстве и неонатологии: Метод рекомендации / Т.М.Соболевская, Л.А.Ткачук, О.С.Швец и др. Тирасполь, 2005.-54с.
5. Кан В.Н., Орджоникидзе Н.В. Современные представления с внутриутробной инфекции// Акушерство и гинекология.- 2004, №6.- С.3-5.
6. Крамарев С.О., Виговська О.В. Застосування препаратів імуноглобулінів при інфекційних захворюваннях у дітей // Современная педиатрия.- 2005, №4 (9).-С139-143.
7. Нові підходи до імунотерапії у дітей з врожденим токсоплазмозом , Л.С.Овчаренко., І.І.Редько., Т.Д.Волкова // Матеріали VI Всеукраїнської наук.-практ. конференції "Питання імунології в педіатрії - сучасні підходи до імунопрофілактики та імунотерапії у дітей", - Київ, 2006.- С.22.
8. Овчаренко Л.С., Вертегел А.А., Андриенко Т.Г., Медведев В.П. и др Лечение герпетической и цитомегаловирусной инфекции у детей с вторичным иммунодефицитом // Перинатология и Педиатрия,- 2007 №2 (30).- С.68-74.
9. Овчаренко Л.С., Редько И.И., Григорьева Н.П., Волкова Т.Д Эффективность лечения врожденной цитомегаловирусной инфекции и врожденного токсоплазмоза с применением отечественных специфических иммуноглобулинов // Современная педиатрия.- 2005 №2 (7).- С.201-204.
10. Охотникова И.М., Агейкин В.А., Лозовская А.С. Значение внутриутробной вирусной инфекции в органной патологии детей грудного возраста // Медицинский научный и учебно-методический журнал.- 2001, №5.- С.81-87.
11. Перинатальні інфекції - аналіз факторів ризику, клінічних проявів та лабораторної діагностики / О.С.Рубіна, О.С.Яблонь, М.В.Добіжа / Матеріали IV Конгресу неонатологів України "Актуальні питання неонатології" (16-17 травня 2006 року, м.Київ).- К., 2006,- С. 124-125.
12. Сидорова И.О., Макаров И.О., Воеводин О.В. Диагностика и лечение внутриутробной инфекции в различные периоды беременности / Акушерство и гинекология.- 2004, №2.- С.40-44.
13. Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: Руководство для врачей. - М.: «Изд-во, Медицина», 2004.- 416с.

14. Ткаченко Ю.П., Леженко Г.О., Гиря О.М., Каменщик А.В. Внутрішньоутробні інфекції. Епідеміологія, клініка, діагностика та сучасні принципи терапії цитомегалії та токсоплазмозу.- Запоріжжя, 2005,- 48с.
15. Токсоплазменная инфекция у детей (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение, диспансеризация): Учебное пособие.- Санкт-Петербург, 1999.- 8с.
16. Шунько Є.Є., Лакша О.Т, Проблема перинатальних інфекцій у сучасній неонатології Нова медицина,- 2002, №1.- С.30-35.
17. Юлиш Е.И., Волосовец А.П. Врожденные и приобретенные TORCH-инфекции у детей.- Донецк: Регина, 2005.- 216с.