

## АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ВРОЖДЕННЫХ ИНФЕКЦИЙ В РОССИИ

Ю.В. Лобзин<sup>1</sup>, В.В. Васильев<sup>1</sup>, Н.В. Скрипченко<sup>1</sup>, В.В. Иванова<sup>1</sup>, И.В. Бабаченко<sup>1</sup>,  
И.Г. Техова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России,  
Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Медицинский информационно-аналитический центр, Санкт-Петербург

### Urgent aspects of congenital infections in Russia

Yu.V. Lobzin<sup>1</sup>, V.V. Vasiliev<sup>1</sup>, N.V. Skripchenko<sup>1</sup>, V.V. Ivanova<sup>1</sup>, I.V. Babachenko<sup>1</sup>, I.G. Tekhova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Research institute of children infections of FMBA of Russia, Saint-Petersburg

<sup>2</sup> Medical Information and Analysis Center, Saint-Petersburg

**Резюме.** Врожденные инфекции – актуальная проблема здравоохранения вследствие высокой частоты, тяжелого течения, неблагоприятных исходов, значительного экономического ущерба. Авторы обсуждают современное состояние системы диагностики, лечения и профилактики врожденных инфекций. Рассмотрены вопросы, связанные с применением некоторых терминов, дискуссионные аспекты классификаций врожденных инфекций, перинатальных поражений нервной системы. Особое внимание уделено анализу и путям совершенствования действующей системы оценки риска врожденных инфекций в антенатальном периоде. Показана необходимость раннего лабораторного обследования беременной с применением современных методик количественного учета, а также участия инфекционистов в оценке результатов.

**Ключевые слова:** врожденные инфекции, диагностика, профилактика, организация медицинской помощи.

Актуальность проблемы врожденных инфекций (ВИ) в России обусловлена их высокой частотой (от 25% от числа живорожденных до 50% и более в структуре перинатальных потерь, до 80% случаев – микстинфекции), ростом инвалидизации детей вследствие врожденного инфицирования (более 30%), значительным экономическим ущербом, связанным с затратами на диагностику, лечение, динамическое диспансерное наблюдение за этими детьми, их социальную адаптацию и реабилитацию [1, 2].

Известно, что ВИ характеризуются полиэтиологичностью, полиморфизмом клинических проявлений, отсутствием патогномичных признаков. При этом, несмотря на очевидные достижения в диагностике и лечении целого ряда инфекционных заболеваний, частота ВИ не имеет отчетливой тенденции к снижению.

Негативное влияние на своевременность и адекватность прогноза риска развития ВИ, ран-

**Abstract.** The problem of congenital infections (CI) is topical for health care services due to its high rate, severity, unfavorable outcomes and considerable economic burden. The authors review state-of-the-art in diagnostics, treatment and prophylaxis of CI. Using of some terms, debatable questions in classification of CI and classification of perinatal cerebral affections are considered. Special attention is paid to analyze and ways to improve modern system of antenatal evaluation risks of CI. It was shown the necessity in early lab exam of pregnant women by using modern quantitative methods and specialists' in infectious diseases participation in results evaluation, as well.

**Key words:** congenital infections, diagnostics, prophylaxis, organization of medical care.

нюю этиологическую верификацию диагноза оказывает недостаточное взаимодействие и отсутствие преемственности между системой оказания акушерско-гинекологической помощи и службой инфекционистов. Объем и порядок обследования беременных, определенный в действующих нормативных документах, не соответствует современным достижениям и возможностям [3, 4]. Отсутствие должной подготовки по специальности «инфекционные болезни» не позволяют акушеру-гинекологу и терапевту достоверно выявлять факторы риска врожденных инфекций в пренатальном периоде. Эти обстоятельства в сочетании с недостаточно разработанными критериями диагностики ВИ у детей раннего возраста обуславливают факты поздней диагностики и, как следствие, неблагоприятное течение заболеваний.

Следует также особо отметить неоднозначность трактовки и применения некоторых тер-

минов, используемых в данной области медицины [5, 6].

Широко распространенный термин «внутриутробная инфекция», с точки зрения семантики, имеет одно значение – инфекция, приобретенная (или проявившаяся) в период пребывания плода в полости матки. Учитывая, что в ряде случаев заражение плода наступает во время прохождения через родовые пути, т.е. вне полости матки (вирусный гепатит В, ВИЧ-инфекция, хламидийная инфекция и др.), у ребенка разовьется инфекционное заболевание, являющееся врожденным (заражение произошло ДО родов, ребенок с ним родился), но не внутриутробным.

В любом иностранном языке понятия «врожденный» и «внутриутробный» передаются совершенно разными словами (например, в английском «врожденный» – congenital, «внутриутробный» – intrauterine). При этом под врожденными (congenital) инфекциями подразумеваются ВСЕ инфекционные заболевания, приобретенные ребенком ДО рождения, а под внутриутробными (intrauterine) – те, заражение которыми произошло в период пребывания плода в полости матки. Поэтому представляется более правильным употребление термина «врожденные инфекции».

С позиций инфекционистов представляется необходимым внести ясность в противопоставление таких терминов как «внутриутробное инфицирование» и «внутриутробная инфекция» [5].

Под внутриутробным инфицированием рекомендуется понимать исключительно факт проникновения микроорганизмов к плоду и заражение последнего при отсутствии признаков и проявлений инфекционной болезни. Диагноз внутриутробного инфицирования у новорожденного в этом случае устанавливается на основании выделения возбудителя из организма новорожденного, выявления антител IgM и низкоавидных антител IgG к возбудителям инфекции в пуповинной крови. Некоторые авторы считают, что существует некая быстрая элиминация инфекционного агента, вообще не сопровождающаяся реакцией со стороны макроорганизма. Внутриутробную инфекцию предлагается понимать как реализацию внутриутробного инфицирования в виде клинических проявлений инфекционного заболевания, которое может быть выявлено у плода и новорожденного.

С позиций современных представлений об инфекционных болезнях, если заражение вызвало реакцию со стороны иммунной системы в виде выработки специфических антител, то при отсутствии клинически значимых проявлений человек переносит иннапарантную форму инфекционного заболевания. Следует также понимать, что любая форма врожденной инфекции, в том числе – иннапарантная в раннем периоде жизни, может в определен-

ных условиях манифестировать с весьма серьезными последствиями (классический пример – реактивация врожденного латентного токсоплазмоза в пубертатном периоде с развитием тяжелого хориоретинита с нарушением функции зрения) [7]. Неприятие этого факта означает отказ от активного динамического диспансерного наблюдения за детьми, родившимися с иннапарантной формой ВИ, и, как следствие, рост частоты реактивации ВИ с инвалидизирующими последствиями.

Термин «быстрая элиминация инфекционного агента» соответствует «транзиторному» выявлению некоего микроорганизма (в основном, в отношении шигелл и сальмонелл), но не имеет эквивалента в «Международной классификации болезней...» X пересмотра (МКБ-10). То, что исследователи не находят в таких ситуациях следов взаимодействия микро- и макроорганизма, отражает лишь ограниченность существующих технических возможностей (методов исследования).

В некоторых случаях, помимо быстрой элиминации инфекционного агента, предлагается выделять инфекционную болезнь (протекающую в манифестной, бессимптомной, или иннапарантной, и субклинической формах) и носительство. С точки зрения иммунологов и инфекционистов, закономерным является вопрос о месте врожденных хронических вирусных гепатитов, цитомегаловирусной инфекции, инфекции вирусом Эпштейна – Барр и ряда других.

Причины недостаточного понимания акушерами-гинекологами, педиатрами, неонатологами и другими специалистами особенностей инфекционных болезней обусловлены существующими до сих пор в стране организационно-методическими подходами: уровень подготовки по специальности «инфекционные болезни» лиц, организующих и реализующих борьбу с ВИ (в соответствии с руководящими документами), не соответствует уровню развития современной инфектологии; привлечение специалистов в области особенностей инфекционных болезней у беременных в этом процессе не предусмотрено теми же документами, а специальность «педиатр-инфекционист» отсутствует как категория [3, 4].

Значительные трудности связаны с практическим применением статей Международной классификации X пересмотра (МКБ-10) в отношении ВИ.

По МКБ-10 ВИ сгруппированы в подразбикулы P23 («Врожденная пневмония») и P35-P39 («Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода») (табл.).

Анализ МКБ-10 показывает, что к ВИ могут относиться заболевания из классов I (A50 – врожденный сифилис) и XVI (P23 – врожденная пневмония; P35 – врожденные вирусные болезни; P36 – бактериальный сепсис новорожденного; P37 – другие

**Врожденные инфекции в МКБ-10****Р23. Врожденная пневмония**

Р23.0. Вирусная врожденная пневмония

Р23.1. Врожденная пневмония, вызванная хламидиями

Р23.2. Врожденная пневмония, вызванная стафилококком

Р23.3. Врожденная пневмония, вызванная стрептококком группы В

Р23.4. Врожденная пневмония, вызванная кишечной палочкой (*Escherichia coli*)Р23.5. Врожденная пневмония, вызванная *Pseudomonas*

Р23.6. Врожденная пневмония, вызванная другими бактериальными агентами

Р23.8. Врожденная пневмония, вызванная другими возбудителями

Р23.9. Врожденная пневмония неуточненная

**Р35-Р39. Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода****Р35. Врожденные вирусные болезни**

Р35.0. Синдром врожденной краснухи

Р35.1. Врожденная цитомегаловирусная инфекция

Р35.2. Врожденная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса (*herpes simplex*)

Р35.3. Врожденный вирусный гепатит

Р35.8. Другие врожденные вирусные инфекции

Р35.9. Врожденная вирусная болезнь неуточненная

**Р36. Бактериальный сепсис новорожденного**

Р36.0. Сепсис новорожденного, обусловленный стрептококком группы В

Р36.1. Сепсис новорожденного, обусловленный другими и неуточненными стрептококками

Р36.2. Сепсис новорожденного, обусловленный золотистым стафилококком (*Staphylococcus aureus*)

Р36.3. Сепсис новорожденного, обусловленный другими и неуточненными стафилококками

Р36.4. Сепсис новорожденного, обусловленный кишечной палочкой (*Escherichia coli*)

Р36.5. Сепсис новорожденного, обусловленный анаэробными микроорганизмами

Р36.8. Сепсис новорожденного, обусловленный другими бактериальными агентами

Р36.9. Бактериальный сепсис новорожденного неуточненный

**Р37. Другие врожденные инфекционные и паразитарные болезни**

Р37.0. Врожденный туберкулез

Р37.1. Врожденный токсоплазмоз

Р37.2. Неонатальный (диссеминированный) листериоз

Р37.3. Врожденная малярия, вызванная *Plasmodium falciparum*

Р37.4. Другая врожденная малярия

Р37.5. Кандидоз новорожденного

Р37.8. Другие уточненные врожденные инфекционные и паразитарные болезни

Р37.9. Врожденная инфекционная или паразитарная болезнь неуточненная

**Р38. Омфалит новорожденного с небольшим кровотечением или без него****Р39. Другие инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода**

Р39.0. Неонатальный инфекционный мастит

Р39.1. Конъюнктивит и дакриоцистит у новорожденного

Р39.2. Внутриамниотическая инфекция плода, не классифицированная в других рубриках

Р39.3. Неонатальная инфекция мочевых путей

Р39.4. Неонатальная инфекция кожных покровов

Р39.8. Другая уточненная инфекция, специфичная для перинатального периода

Р39.9. Инфекция, специфичная для перинатального периода, неуточненная

врожденные инфекционные и паразитарные болезни; P39 — другие инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода).

XVI класс МКБ-10 называется «Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде» и, соответственно, охватывает промежуток времени от 28-й недели беременности до 168 часов жизни новорожденного (из пропедевтики). В то же время «новорожденный» — это живорожденный до 28-го дня жизни ( $28 \times 24 = 672$  часа жизни)! Следуя логике МКБ, к категории ВИ могут относиться заболевания, выявленные в раннем неонатальном периоде жизни (первые 7 суток). Отсюда следует, что в случае выявления у новорожденного цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) на 8-е сутки жизни, она не является врожденной. Хорошо известно, что врожденная ЦМВИ может манифестировать через 3 мес. после рождения и позже.

Особого внимания заслуживает применение статей раздела P39 «Другие инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода». Сюда отнесены: неонатальный инфекционный мастит, конъюнктивит и дакриоцистит новорожденного; внутриамниотическая инфекция плода, не классифицированная в других рубриках; неонатальные инфекции мочевых путей, кожных покровов; уточненные и неуточненные инфекции, специфичные для перинатального периода. Смешалось все: и возраст, и хирургические инфекции, и поражения органа зрения инфекционными агентами (трахома — собственно инфекционное заболевание — относится к классу I)...

В силу указанных обстоятельств, а также известных сложностей с верификацией инфекционных заболеваний у детей первых месяцев жизни (особенности иммуногенеза, эффективность методов), достоверно говорить о ВИ удастся только в отношении новорожденных, реже — детей в возрасте до 3 мес. жизни.

Именно по этой причине (редкость этиологической верификации) Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России предложил регистрировать ВИ по МКБ только при манифестации в первые трое суток жизни ребенка. Понятно, что такой подход сужает спектр ВИ и уменьшает их частоту, но позволяет избежать высокой частоты применения статьи P39.9 («Неуточненные инфекции, специфичные для перинатального периода»).

Таким образом, в отношении заболеваний, заражение плода возбудителями которых произошло ДО отделения пуповины, целесообразен термин «врожденные инфекции», а не внутриутробные.

Документированные признаки заражения плода или новорожденного (выделение возбудителя, обнаружение генома, выявление специфических IgA, IgM) при отсутствии клинических проявле-

ний являются основанием для постановки диагноза иннаппарантной (или латентной) формы соответствующего заболевания, но не использования термина «врожденного инфицирования».

При этом относить имеющееся у ребенка заболевание к группе врожденных и присваивать классификационную категорию по МКБ рекомендуется только по результатам комплексного обследования с учетом возраста, состояния здоровья родителей и других факторов.

По мнению авторов, нуждается в некоторых комментариях и рекомендуемая к руководству в практике классификация перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни [8].

Во-первых, врач родовспомогательного учреждения весьма ограничен в возможности точной верификации диагноза в соответствии с предложенной классификацией, как по времени, так и по техническим возможностям. Срок пребывания в роддоме ограничен, если ребенок клинически здоров (или при отсутствии угрожающих ближайшему будущему клинических проявлений), он будет выписан в течение первых 5–7 дней под наблюдение поликлиники по месту жительства [4]. Если состояние здоровья ребенка не позволяет это сделать, он будет переведен в стационар патологии новорожденных (в обычном роддоме нет ни магнитно-резонансной томографии, ни собственной серьезной лабораторной базы).

Если в отношении наличия (отсутствия) родовой травмы в анамнезе роддом вполне компетентен, то в отношении других причин патологии ЦНС — отнюдь. Огромное количество женщин во время беременности курит, одновременно употребляет алкоголь и т.д. и т.п. При этом механизм повреждения ЦНС плода может быть связан как с собственно интоксикацией (передозировка), так и с результатом хронической интоксикации (хронической гипоксией плода). И как классифицировать данную ситуацию без серьезных токсикологических и других исследований?

Во-вторых, доказано, многократно опубликовано и озвучено на самых разных уровнях, что механизм повреждения ЦНС у новорожденных при наличии ВИ является, во-первых, смешанным, во-вторых, регулярно сочетается с гипоксией плода во время беременности, никак не связанной с ВИ (чаще — с вредными привычками и интеркуррентными заболеваниями). Поэтому классифицировать большинство случаев поражений нервной системы придется в разделе «Сочетанные ишемические и геморрагические поражения ЦНС (нетравматические)». А как быть в случае сочетания ВИ с родовой травмой (отсутствует раздел, сочетающий разные патогенетические характеристики)?

Имея достаточно обширный и длительный опыт изучения состояния ЦНС у детей с ВИ, мы считаем

возможным согласиться с авторами приведенной классификации в той части, что термин «перинатальная энцефалопатия» устарел и не должен использоваться на практике. Вместе с тем, использование этой классификации представляется также крайне затруднительным в силу указанных выше причин. Необоснованность регистрации диагноза по МКБ-10 (слабость доказательной базы) способствует формированию неправильного представления о проблеме.

Авторы данной статьи предлагают для целей клинической практики использовать вместо понятия «перинатальная энцефалопатия» термин «церебральная дисфункция» в качестве собирательного понятия имеющихся нарушений со стороны ЦНС с уточнением их характера (функционально или морфологически обусловленного), периода болезни, степени тяжести и предполагаемой этиологии. Мнение врача о природе состояния может быть высказано в качестве уточнения (родовая травма, передозировка героина, врожденная инфекция и т.д.), но не должно служить поводом для статистического учета. К примеру, при осмотре ребенка в 1 год и выявлении у него неврологической симптоматики рабочий диагноз может звучать так: «Церебральная дисфункция смешанного генеза (травма в родах и внутриутробная инфекция). Синдром задержки психомоторного и речевого развития, синдром внутренней гидроцефалии средней степени тяжести. Поздний восстановительный период».

Повышенное внимание со стороны специалистов разного профиля к инфекционным поражениям ЦНС у детей раннего возраста обусловлено их высокой частотой, сходством клинических проявлений, тяжестью течения, трудностями этиологической верификации диагноза, ограниченными возможностями этиотропной терапии, частым формированием неврологического дефицита и инвалидизации в исходе. Эти аспекты проблемы могут быть иллюстрированы данными о спектре поражений ЦНС при широко распространенных инфекциях TORCH-комплекса.

При синдроме врожденной краснухи (официально регистрируемое в России заболевание) поражение плода на ранних сроках гестации обусловлено непосредственным поражением вирусом различных отделов ЦНС (оболочки, головной и спинной мозг). Повреждающее действие вируса реализуется в замедлении или прекращении дифференцировки клеток мозга (ингибирование митоза и изменения эндоплазматической структуры). Размножение вируса краснухи в эндотелии мозговых сосудов приводит к их последующему сужению, разрушению и образованию очагов некроза в мозговой ткани. Вирус краснухи способен длительно персистировать в клетках мозга во время всей жизни плода и после рождения и может обусловить развитие хронически прогрессирующе-

го заболевания в виде подострого склерозирующего панэнцефалита (ПСПЭ) с летальным исходом [9, 10].

Степень выраженности проявлений может варьировать в разные периоды развития и жизни ребенка и взрослого. Так, глухота, возникающая у 70–90% детей, может проявиться спустя несколько лет после рождения и являться единственным проявлением внутриутробного инфицирования; быть полной или частичной, уни- или билатеральной.

У 80% детей с синдромом врожденной краснухи возникают неврологические нарушения. Наиболее часто при рождении обнаруживается микроцефалия, которая сочетается с маленьким ростом и весом ребенка, сонливость, раздражительность, замедленность моторики, бульбарно-псевдобульбарный синдром. На ранней стадии развития становятся очевидными низкие признаки коммуникабельности со сниженной степенью активности, в то время как олигофрения, моторные нарушения, патологическое установление и гиперкинезы, эпилептические припадки выявляются позднее по мере прогрессирования заболевания. У некоторых пациентов развивается шизофреноподобный синдром, в 6% случаев – аутизм. Очаговые симптомы поражения ЦНС являются следствием фокального разрушения нервной ткани в результате сосудистых повреждений. Частыми являются также тяжелые поражения слуха периферического (50–75%), реже – центрального характера, глазные дефекты (20–50%) в виде ретинопатии с характерным изменением сетчатки («соль с перцем»), катаракты, интерстициальная пневмония, повреждение костей и кожный эритропоз («пирог с ежевикой»), тиреоидит, диабет и прогрессирующие неврологические расстройства [10–12].

Наиболее тяжело протекает ПСПЭ, заболевание развивается, в основном, у мальчиков и характеризуется прогрессирующим нарушением интеллекта и двигательными расстройствами. Первые симптомы проявляются замедлением речи, которая постепенно становится невнятной, появляются миоклонические подергивания мышц, больше лица, прогрессирует слабоумие. Одновременно повышается мышечный тонус, появляется атаксия, парезы, присоединяются эпилептические припадки и панагнозия. Течение заболевания при развитии ПСПЭ всегда неблагоприятное со смертельным исходом через 1,5–2 года.

При врожденном токсоплазмозе (ВТ) развитие паразитемии у беременной, переносящей острую стадию первичной инвазии (манифестно или бессимптомно) в сочетании с низким уровнем специфических (протективных) антител класса IgG, обуславливает развитие плацентита и последующей инвазии плода токсоплазмами. Инвазия с самого начала принимает генерализованный характер,

тем более тяжелый, чем менее зрелой является иммунная система плода.

При ВТ обнаруживаются признаки анемии, гемморрагии в серозные оболочки, полнокровие головного мозга. В пораженных тканях выявляются очаговые некрозы, диффузная или гранулематозная пролиферация ретикулярных клеток, лимфогистиоцитарные или плазмноклеточные инфильтраты. Нарушается развитие больших полушарий головного мозга. Поражение эпендимы, возникновение спаек в желудочках мозга и облитерация подпаутинных пространств, окклюзия водопровода мозга, центральной и боковых апертур 4-го желудочка, а также утолщение стенок боковых желудочков (вентрикулит) приводят к развитию гидроцефалии [13].

При поздней фетопатии в коре головного мозга, подкорковой области и стволовом отделе появляются очаги некроза и обызвествления. Возникают очаги некробиоза в сетчатой оболочке с образованием гранул в сосудистом тракте (продуктивно-некротический эндофтальмит).

Клиническая картина ВТ варьирует от тяжелых поражений у новорожденного, которые могут привести к смертельному исходу, до отсутствия клинических проявлений у инвазированного ребенка.

При заражении токсоплазмами за 1–2 мес. до зачатия и в первом триместре беременности чаще всего наблюдается самопроизвольный выкидыш, случаи рождения таких детей являются казуистикой. При заражении беременной в конце второго – начале третьего триместра беременности манифестное течение ВТ частично приходится на период внутриутробного развития плода. Происходящая при этом инвазия токсоплазмами ЦНС приводит к развитию энцефалита. У новорожденного наблюдаются судороги, выбухающий большой родничок, нистагм, необычно выраженная округлость черепа, кальцификаты в головном мозге, тромбоцитопения. В динамике нарастает гидроцефалия, появляются симптомы летаргии, наблюдаются частые судорожные подергивания. Состояние нередко расценивается как родовая травма. Классическая тетрада симптомов (сыпь, гидроцефалия, очаговые кальцификаты, хориоретинит) в последние десятилетия наблюдается редко.

При заражении матери после 30-й недели беременности ВТ, как правило, протекает в субклинической форме с последующим формированием латентного токсоплазмоза. При этом у 50–60% детей в период гормональных кризов возможно развитие поздних проявлений ВТ, чаще в виде хориоретинита. В других случаях у детей и подростков наблюдаются повышенная утомляемость, задержка физического и психического развития, дефекты слуха, судорожные или эпилептические припадки, слабоумие, эндокринные нарушения.

При заражении в конце беременности ВТ у новорожденного может проявляться лихорадкой, симптомами энцефалита, макулезной сыпью, полилимфаденитом, гепатоспленомегалией с прогрессирующей желтухой, тяжелым миокардитом, изъязвлениями на слизистой оболочке носоглотки, пневмонией, нарушением ритма дыхания, цианозом и отеками [13, 14].

Для врожденной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) характерно антенатальное инфицирование плода (90%), частота интранатального (при обсеменении шейки матки) не превышает 10%. Генерализованная ЦМВИ может поражать различные системы и органы, в патологический процесс наиболее часто вовлекаются слюнные железы, почки, желудочно-кишечный тракт и ЦНС. Нейротропизм ЦМВ подтверждается размножением его в клетках глиального, нейронального или эндотелиального ряда. Выделено два типа ЦМВ-энцефалита: микроглиальный и некротический [10, 15].

Гистопатологические изменения варьируют от фокальных паренхиматозных или перивентрикулярных некрозов до микроглиальных узелков (глиоза) и разбросанных клеток-цитомегалов. Инфицированными ЦМВ могут быть как нейроны, так и глия. Некротические изменения на начальных стадиях сопровождаются воспалительной инфильтрацией, состоящей из циркулирующих мононуклеарных клеток, главным образом – моноцитов [16, 17].

Наиболее тяжелой из традиционно описываемых форм является цитомегаловирусное заболевание с включениями, характеризующееся поражением различных органов, включая костный мозг, печень, ЖКТ и нервную систему. При этом мозг является основным объектом поражения, характеризующимся диссеминированным либо локальным повреждением. Летальность составляет 10–20%. У оставшихся в живых после диссеминированной формы поражения мозга в 90% возникают серьезные неврологические нарушения. При локальных повреждениях мозга ЦМВИ может иметь клинически выраженные симптомы или протекать субклинически или бессимптомно [9–10].

Среди новорожденных отмечена высокая частота недоношенности (34%), в половине случаев – микроцефалии и дефицита массы тела (60–70%). Выявляются также гепатоспленомегалия, желтуха, петехии, лабораторно обнаруживаются повышение аминотрансфераз, гипербилирубинемия, тромбоцитопения, гемолиз [18–19].

Неврологически ведущим является синдром угнетения ЦНС, гипертензионный синдром. Отмечаются снижение физиологических рефлексов, мышечная дистония, судорожные припадки. В ликворе обнаруживается повышение белка и умеренный плеоцитоз.

Врожденная ЦМВИ может проявляться различными эмбриофетопатиями и пороками развития: микроцефалией, гидроцефалией, деформацией ушных раковин, высоким небом. В дальнейшем формируется классическое отставание в умственном развитии в виде различной степени олигофрении в сочетании с вышеуказанной симптоматикой врожденной ЦМВИ.

Установлено, что ЦМВ размножается во внутреннем ухе и нейронах слухового ганглия, поэтому снижение слуха (вплоть до глухоты) может прогрессировать в течение нескольких лет. Со стороны глаз выявляется микрофтальмия, катаракта, ретинальный некроз, слепота, колобома радужки. Даже при асимптомном начальном развитии ЦМВИ в дальнейшем на протяжении 2–3 лет у 10–15% инфицированных проявляются такие признаки, как микроцефалия, церебральный паралич, задержка психического развития, хориоретинит, дефекты зубов и потеря слуха. Полагают, что эти поздние неврологические проявления могут возникать в результате сохранения вируса в мозге после эмбриональной инфекции [9].

Следует отметить, что неонатальный менингоэнцефалит в 98% случаев является проявлением генерализованной ВИ (54,6%) неонатального сепсиса (28,5%), постнатального инфицирования на фоне ВИ (16,9%).

В современной структуре вирусных энцефалитов у детей преобладают энцефалиты, вызванные вирусами простого герпеса (ГЭ), составляющие более 20% всех острых энцефалитов. ГЭ встречается во всех возрастных группах, начиная с периода новорожденности, причем в раннем детском возрасте заболеваемость ГЭ значительно выше.

Считается, что в 75–85% случаев инфицирование плода происходит непосредственно перед родами после разрыва околоплодных оболочек или во время родов при прохождении через инфицированные родовые пути [20–22].

Передача инфекции интранатально происходит как при наличии активной генитальной герпетической инфекции в области шейки матки и вульвы, так и при бессимптомном выделении вируса у роженицы. Патоморфологические изменения при поражении головного мозга характеризуются выраженным отеком мозга, особенно при диссеминированном его поражении с последующей энцефаломалиацией и образованием некротических очагов. Последние могут располагаться в отдельных долях мозга одного или обоих полушарий (чаще лобных, височных, реже теменных, затылочных), либо охватывать обширные зоны, распространяясь на оба полушария [16–18].

Известны 3 основные формы неонатальной герпетической инфекции (ГИ): локализованная с поражением кожи и слизистых оболочек рта и глаз,

составляющая 20–40%, изолированное поражение ЦНС (энцефалит, менингоэнцефалит), имеющее место в 30–35% случаев, и генерализованная ГИ (ГГИ), встречающаяся в 20–50% случаев. В то же время в половине случаев ГГИ в процесс вовлекается головной мозг, и, таким образом, поражение ЦНС имеет место более чем у половины детей с неонатальным герпесом [9–10].

В большинстве случаев энцефалит развивается в конце 1-й – на 3-й неделе жизни. При ГГИ заболевание развивается раньше – на 5–9-й день жизни, а первые симптомы изолированного ГЭ чаще появляются на 2–3-й неделе жизни. Возможно развитие ГЭ и в более ранние сроки (уже в первые 2–3 суток жизни), указывающее на вероятное трансплацентарное инфицирование.

Начало заболевания в большинстве случаев острое и имеет сходство с картиной неонатального сепсиса. Первым симптомом является нарушение сознания уже в 1–2-е сутки ГЭ. Реже заболевание развивается постепенно, с нарастающей вялостью, сменяющейся эпизодами повышенной возбудимости, немотивированным беспокойством, тремором, отказом от еды, срыгиваниями. Судороги развиваются у 60–80% новорожденных, чаще генерализованные, характерны миокритии. Очаговые симптомы поражения ЦНС в остром периоде ГЭ, как правило, не выявляются. При ГГИ, наряду с поражением ЦНС, отмечаются симптомы поражения внутренних органов, чаще печени, легких, характерно развитие ДВС-синдрома.

Детальный анализ собственных данных о клинико-неврологических проявлениях ГЭ у детей первых 2 лет жизни в остром периоде позволил выявить различные варианты развития заболевания в зависимости от возраста больных [10, 20, 22].

Так, дебют заболевания на первой неделе жизни характеризуется быстрым развитием уже в первые сутки общемозговых нарушений с угнетением сознания до комы и генерализованными судорогами в виде судорожно-коматозного синдрома в половине наблюдений. Реже нарушение сознания нарастает в течение 2–5 суток. Характерно развитие заболевания на фоне нормальной температуры, отсутствия других общеинфекционных симптомов и герпетических высыпаний более чем у половины больных с генерализованным ГИ. Симптомы очагового поражения ЦНС не определяются либо выявляются со 2–3-й недели болезни. В неврологическом статусе преобладает симптоматика диффузного поражения ЦНС в виде синдрома угнетения, псевдобульбарных нарушений, с развитием в дальнейшем парезов, лобно-мозжечковой атаксии, а также нарушением формирования рефлекторной сферы и задержкой психомоторного развития (ПМР).

У детей с поздним неонатальным ГЭ (2–4-я неделя жизни) заболевание манифестирует с фебрильной лихорадки и симптомов интоксикации. Характерно появление у 86% заболевших за 1–2 недели до этого герпетических высыпаний на коже. В дальнейшем на 2–4-е сутки болезни развивается судорожно-коматозный синдром или отмечаются парциальные судорожные приступы. При грубом поражении мозга уже с 10-го дня болезни выявляются признаки декортикации или децеребрации с последующим развитием вегетативного состояния. Типично формирование эпилепсии, характеризующейся полиморфизмом припадков в виде генерализованных или локальных миоклоний мускулатуры лица и конечностей, адверсивных приступов, атонических абсансов, их резистентностью к противосудорожной терапии.

В части случаев поражение ЦНС носит локальный характер, и клиника сходна с постгипоксической или посттравматической энцефалопатией. Часто генерализованная форма заболевания протекает по типу сепсиса с энцефалитом и диффузным поражением мозга, гепатоспленомегалией, пневмонией, желтухой.

В целом, в исходе ГЭ у детей раннего возраста выздоровление отмечается не более чем в 18–30% случаев. Из очаговых симптомов наиболее часто выявляются спастические геми- и тетрапарезы (более 80%). Более чем у половины детей (48–63%) формируется эпилепсия, характерными являются полиморфные резистентные приступы. Кроме того, даже при клиническом выздоровлении в отдаленные сроки у большинства детей выявляется разной степени неврологический дефицит и задержка в психическом и интеллектуальном развитии, что указывает на необходимость длительного катамнестического наблюдения.

Летальность при генерализованной инфекции новорожденных составляет 80–90%, при поражении только ЦНС – 50% [22].

При врожденном хламидиозе частота поражения ЦНС достигает 96%. Наиболее часто выявляются изменение мышечного тонуса, угнетение физиологических рефлексов, болезненный крик и выраженный тремор конечностей.

Тяжесть симптомов, их характер и динамика развития находятся в тесной связи со степенью зрелости плода. В 28% случаев выявляется серозный или серозно-геморрагический менингит, характерной особенностью которого является наличие узелков в мягких мозговых оболочках, гистологически представляющих собой гранулемы, образованные, в основном, макрофагами с неоднородной цитоплазмой, содержащей хламидии. Преимущественно в субэпендимальной зоне определяются сосудистые и гемореологические нарушения.

У детей, умерших в ранний неонатальный период, в 86,3% случаев определяется серозный менингит, при котором, наряду с расширением субарахноидальных ячеек, выявляются дисциркуляторные и экссудативные изменения в подпаутинном пространстве, в 65% случаев сочетающиеся с гранулематозом. У детей, умерших в поздний неонатальный период и в грудном возрасте, в головном мозге преобладают гемодинамические и гемореологические нарушения, в субэпендимальной зоне – диапедезные кровоизлияния, очаги лейкомаляции, очаговый глиоз. Кроме гранулем, в подпаутинном пространстве определяются очаги склероза и фиброзные рубцы, развивающиеся в исходе гранулематоза. При врожденном хламидиозе описаны очаговые изменения в мягких мозговых оболочках головного мозга в виде серовато-белых очажков и полос (так называемый «ватообразный менингит») [16–18, 23].

В 25–50% случаев врожденного микоплазмоза выявляются пороки развития. На 3–6-й неделях внутриутробного развития при микоплазменной инфекции формируется порок развития ЦНС – синдром Денди – Уокера, характеризующийся наличием кисты червя мозжечка в сочетании с врожденной атрезией отверстий Мажанди и Люшка, из-за чего возникает окклюзионная гидроцефалия, нередко развитие гипоплазии височных долей обоих полушарий. Микоплазменная инфекция выявляется у пациентов с микрогирией, клинически характеризующейся задержкой психомоторного развития. Часто определяется неврологическая инвалидизация у выживших: от легкого гемипареза до глубокого спастического паралича конечностей. При интранатальном инфицировании с первых дней после рождения может появляться менингеальная симптоматика, однако возможно латентное течение с манифестацией клинических проявлений менингита или энцефалита спустя несколько недель с последующим развитием гидроцефалии. Возможно образование абсцессов мозга и гидроцефалии с задержкой нервно-психического развития ребенка в дальнейшем [9, 10].

Приведенные примеры подчеркивают многообразие и неспецифичность поражений ЦНС при ВИ, что диктует необходимость разработки комплексных подходов к диагностике и профилактике врожденных инфекций в целом.

Сегодня известно, что развитие ВИ могут вызывать более 50 различных инфекционных агентов вирусной, бактериальной, протозойной, грибковой природы. Естественно, что частота вызываемой ими патологии неодинакова (врожденная цитомегаловирусная инфекция – не редкость, врожденный аскаридоз – казуистика). Трудности статистического учета и интерпретации данных, в том числе – в целях расстановки приоритетов диа-



гностики, лечения и профилактики, обусловлены, в первую очередь, отсутствием единых критериев определения случая врожденной инфекции.

На наш взгляд, в проблеме ВИ есть два принципиальных вопроса, решение которых необходимо в первую очередь: совершенствование этиологической верификации на максимально раннем сроке развития (антенатально и в первые месяцы жизни ребенка) и оптимизация профилактики ВИ. Эти аспекты тесно связаны и вряд ли могут быть разделены в силу общих объектов и методов изучения, использования получаемых результатов.

Общеизвестно, что ВИ без инфекции у матери не бывает. Отсюда вытекает одно из неперенных условий успешной ранней диагностики и этиологической верификации ВИ — полноценное обследование при планировании беременности и в ходе ее. Существующие методики выявления инфекционных заболеваний у взрослых при правильном использовании позволяют в большинстве случаев выявить существующую у женщины патологию и успешно ее корригировать.

Классический пример комплексного успешного решения вопросов ранней диагностики и профилактики ВИ — национальная программа профилактики ВТ во Франции [24]. Она предусматривает выявление серонегативных и серопозитивных беременных при первичном обращении (результаты обследования сохраняются в национальной базе данных). Серонегативным женщинам разъясняются меры профилактики заражения токсоплазмами, им проводится серологический мониторинг. Для серопозитивных пациентов проводится определение давности заражения (эпидемиологический анамнез, авидность антител, исследование в динамике). В случае доказанного заражения во время беременности или невозможности исключить эту ситуацию назначается медикаментозная профилактика ВТ. В дальнейшем выполняется кордоцентез и исследуется кровь плода на наличие маркеров заражения (ПЦР, культуральный метод, прямая микроскопия). В случае доказанной трансплацентарной передачи токсоплазм осуществляется антенатальное лечение врожденного токсоплазмоза.

Принципиально схожие подходы могут быть использованы в антенатальной диагностике и профилактике других ВИ [23, 25].

Рассматривая вопросы адекватности обследования беременной, следует выделить основные параметры, обеспечивающие правильность оценки риска ВИ, — срок гестации при первичном обследовании, соответствие используемых методов исследования задачам, интерпретация результатов и последующее ведение.

*Срок гестации.* Целесообразность максимально раннего первичного обследования беременной с целью оценки риска ВИ обусловлена известной

динамикой специфических антител (достаточно быстрое исчезновение специфических IgM при первичной инфекции, их низкие концентрации при реактивации) при целом ряде заболеваний (токсоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция и т.д.) [26]. С другой стороны, раннее выявление, например, хламидийной инфекции позволяет не только максимально рано проводить терапию, но и обеспечивает возможность полноценного лабораторного контроля санации.

Организационные мероприятия стимулируют раннее обращение беременной в женскую консультацию (ЖК), однако, по-видимому, нужны более интенсивные мероприятия санитарно-просветительского характера, начиная со школьной скамьи.

*Соответствие применяемых методов задачам.* К сожалению, руководящие документы не регламентируют не только наиболее информативные методы обследования, но и даже не требуют обязательного обследования на инфекции TORCH-комплекса [3, 4].

Сегодня во всех более или менее развитых странах обследование на серологические маркеры инфекционных заболеваний осуществляется исключительно количественными методиками [27]. Применительно к оценке риска ВИ это диктуется необходимостью определения давности инфекционного процесса (заражение до зачатия, во время беременности или реактивация инфекции, приобретенной до беременности). В то же время по отношению к хламидиям, микоплазмам, вирусам простого герпеса более оправдано выявление генома возбудителей в половых путях (антителогенез при хламидийной и микоплазменной инфекции находится на низком уровне, а пораженность популяции вирусами герпеса субтотальна).

Так как руководящие документы регламентируют обязательное обследование на ВИЧ-инфекцию и сифилис, а на TORCH-комплекс (в том числе гепатиты В и С) — только рекомендует, сроки, объем и методы таких исследований определяются либо локальными актами администрации, либо квалификацией акушера-гинеколога в сочетании с возможностями пациента (оптимальное обследование стоит около 15 тысяч рублей). Однако практический опыт показывает, что далеко не все акушеры-гинекологи имеют достаточную подготовку в области современных методик исследования в инфекционных болезнях. Именно поэтому пациент, нередко затрачивая определенные финансовые средства с благой целью более адекватного обследования, подчас получает результаты, которые не могут быть однозначно интерпретированы даже хорошо подготовленными специалистами [28].

*Интерпретация результатов обследования и дальнейшее ведение.* Если у беременной выявле-

ны антитела к ВИЧ, она подлежит направлению в региональный центр СПИД. Если выявлены антитела к бледной трепонеме — к дерматовенерологу. У инфекционистов вызывает недоумение тот факт, что решение вопросов, связанных с поражениями печени во время беременности, отдано терапевту, гастроэнтерологу и гепатологу (последней специальности вообще официально не существует). Участие инфекциониста сведено к консультированию беременной при заболевании краснухой или контакте с больным. Достаточно ли подготовка в области инфекционных болезней у специалистов ЖК и других центров для того, чтобы решать проблемы токсоплазмоза, цитомегаловирусной инфекции и массы других инфекционных заболеваний у беременных?

Авторы статьи испытывают определенные сомнения в этом, возникшие в результате многолетней практической деятельности. Крайне редко в Санкт-Петербурге при первичном отрицательном результате обследования на токсоплазмоз или цитомегаловирусную инфекцию назначается серологический мониторинг. Регулярно встречаются ситуации, когда врач, рекомендовавший беременной обследование на TORCH-комплекс, получив результаты, неотчетливо представляет, что они означают. В результате в поисках специалиста пациенты теряют массу времени и нервов, возникает необходимость в повторных исследованиях, расширении спектра обследования и т.д. В конечном счете, растет стоимость ведения беременности.

Решение этих вопросов в первую очередь связано с организационными мероприятиями. Необходимо внести изменения в приказ МЗСР, регламентирующий схемы динамического наблюдения беременных и родильниц: однозначно определить перечень инфекционных заболеваний с риском ВИ, объем, кратность, сроки и методы обследования. Интерпретацию результатов обследования целесообразно возложить на инфекционистов (поликлиники), для чего организовать их подготовку по вопросам профилактики врожденных инфекций и особенностям инфекционных заболеваний у беременных (на базах МАПО, ФУВ, в СПб — НИИ детских инфекций).

В не меньшей степени от организационной составляющей зависит и диагностика ВИ у детей раннего возраста. Необходимо, чтобы при выписке из роддома на руках у матери находилась выписка с указанием результатов исследований, проведенных не только в родильном доме, но и во время беременности (именно результатов, а не заключений в виде «в первом триместре перенесла хламидиоз, получала антибиотики и местную терапию»). В этом плане, по видимому, в разработке нуждается документ, позволяющий сквозной учет результатов и сопровождающий женщину в период наблюдения в ЖК, нахождения в роддоме и пе-

редаваемый с ребенком при переводе в отделение патологии новорожденных из роддома.

Нуждается в совершенствовании страховая сторона диагностики ВИ. В настоящее время стандарты обязательного медицинского страхования не предусматривают обследования на ВИ, а серологические методики включены исключительно качественные. Результаты серологических исследований, выраженные в виде «положительно» или «отрицательно» — не только позавчерашний день медицины, но и серьезная трудность в диагностике ВИ, оценке перспектив ребенка, прогнозе на последующие беременности у данной женщины.

Отдельный аспект ВИ — возможности медикаментозной профилактики во время беременности. Выше говорилось об антенатальной профилактике и лечении врожденного токсоплазмоза. Не вызывает сомнений целесообразность антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных беременных, лечение беременных, больных сифилисом. Разработаны и активно используются методики санации половых путей при урогенитальном хламидиозе, микоплазмозе, уреоплазмозе, трихомониазе. Однако до настоящего времени не разработаны подходы к терапии острой и реактивации латентной цитомегаловирусной инфекции у беременных, позволяющие значительно снизить частоту передачи инфекции и ее исходы [25]. Противовирусные препараты, применяемые при лечении, противопоказаны во время беременности (за исключением генерализованных форм заболевания), а эффективность иммуноориентированной терапии не проверена методами доказательной медицины.

Один из наиболее эффективных методов снижения риска развития ВИ — вакцинопрофилактика. В отношении профилактики ВИ доказана высокая эффективность прививок от гепатита В и краснухи, вакцины от цитомегаловирусной инфекции находятся в стадии клинических испытаний [29, 30]. Однако значимый для общества социально-экономический эффект обеспечивается только при почти 100% охвате вакцинацией соответствующих категорий граждан. Здесь есть еще значительные резервы для деятельности специалистов-профилактиков (эпидемиологов).

В заключение следует подчеркнуть, что проблема ВИ является весьма многогранной, ее решение требует усилий со стороны различных специалистов и, в первую очередь, дальнейшей проработки организационных аспектов. Это имеет первостепенное значение в условиях предстоящего в ближайшие годы реформирования системы здравоохранения в России.

#### Литература

1. Володин, Н.Н. Актуальные проблемы неонатологии / Н.Н. Володин. — М.: ГЭОТАР-Мед, 2004. — 448 с.

2. Неонатология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 355–393.
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10.02.2003 № 50 «О совершенствовании акушерско-гинекологической помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях» / Доступ <http://www.med-pravo.ru/PRICMZ/PricMZ2003/50/50.htm>.
4. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 2.10.2009 № 808н «Об утверждении порядка оказания акушерско-гинекологической помощи» / Доступ <http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/family/8>.
5. Сидорова И.С. Внутриутробная инфекция: ведение беременности, родов и послеродового периода: учебное пособие / И.С. Сидорова, И.О. Макаров, Н.А. Матвиенко. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 160 с.
6. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей / под ред. Н.Н. Володина. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. — 100 с.
7. Maldonado, Y.A. Impact of fetal and neonatal viral (and parasitic) infections on later development and disease outcome / Y.A. Maldonado // Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program. — 2008. — № 61. — P. 225–242.
8. Классификация перинатальных поражений нервной системы и их последствий у детей первого года жизни: метод. рекомендации. — М.: ФГОУ ВУНМЦ Росздрава, 2007.
9. Врожденные инфекции: клиника, диагностика, лечение, профилактика: Учебное пособие для врачей / под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб. — 62 с.
10. Скрипченко, Н.В. Поражение нервной системы при врожденных инфекциях / Н.В. Скрипченко, А.П. Скородец, М.Н. Сорокина. — СПб. — 2003. — 51 с.
11. Фризе, К. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных / К. Фризе, В.М. Кахель. — М.: Медицина, 2003. — 422 с.
12. Eliminating measles and rubella and prevention congenital rubella infection: WHO European Region strategic plan 2005–2010. — Denmark, 2005. — 34 p.
13. Васильев, В.В. Токсоплазмоз: современные диагностические и лечебные подходы: учебн. пособие / В.В. Васильев, В.А. Неверов, В.В. Пилипенко; под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб: ООО «Вектор». — 2009. — 72 с.
14. Тимченко, В.Н. Паразитарные инвазии в практике детского врача: учебное пособие для врачей — педиатров / В.Н. Тимченко [и др.]. — СПб: ЭЛБИ-СПб, 2005. — 288 с.
15. Заводнова, О.С. Неонатальные менингоэнцефалиты у детей с врожденными пороками развития и без них (клиника, диагностика, принципы терапии: дисс. д-ра. мед. наук / О.С. Заводнова. — СПб, 2008. — 232 с.
16. Цинзерлинг, В.А. Перинатальные инфекции (вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений): руководство для врачей / В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова. — СПб: Элби, 2002. — 352 с.
17. Власюк, В.В. Морфологическая диагностика внутриутробных инфекций: учебное пособие / В.В. Власюк. — СПб: ЛЕМА, 2010. — 47 с.
18. Нисевич, Л.Л. Значение различных вирусных инфекций в невынашивании, мертворождении, перинатальной и младенческой смертности / Л.Л. Нисевич [и др.] // Педиатрия. — 1999. — № 1. — С. 4–10.
19. Островская, О.В. Структура и частота встречаемости врожденных дефектов при фетоинфантильных потерях / О.В. Островская [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. — 2006. — № 1. — С. 19–23.
20. Горелик, Е.Ю. Клинико-неврологические и нейроструктурные параллели в процессе саногенеза герпетического энцефалита у детей раннего возраста: дисс. канд. медицинских наук / Е.Ю. Горелик. — СПб, 2001. — 164 с.
21. Островская, О.В. Распространенность герпес-вирусных инфекций / О.В. Островская [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2004. — № 3. — С. 87–88.
22. Сорокина, М.Н. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей / М.Н. Сорокина, Н.В. Скрипченко. — М.: Медицина, 2004. — 415 с.
23. Giraudon, I. Antenatal screening and prevalence of infection: surveillance in London, 2000-2007 / I. Giraudon [et al.] // Euro Surveill. — 2009. — Vol. 14, № 9. — P. 8–12.
24. Ambroise-Thomas, P. Prevention of congenital toxoplasmosis in France. Risk assessment. Results and perspectives of prenatal screening and newborn follow up / Ambroise-Thomas P. [et al.] // Bull. Acad. Natl. Med. — 2001. — Vol. 185, № 4. — P. 665–683.
25. Baecher-Lind, L.E. Infectious disease and reproductive health: a review / L.E. Baecher-Lind, W.C. Miller, A.J. Wilcox // Obstet. Gynecol. Surv. — 2010. — Vol. 65, № 1. — P. 53–65.
26. Лобзин, Ю.В. Токсоплазмозу беременных: достижения и нерешенные вопросы / Ю.В. Лобзин [и др.] // Росс. мед. журнал. — 2001. — № 3. — С. 37–39.
27. Robert-Gangneux, F. Contribution of new techniques for the diagnosis of congenital toxoplasmosis // Clin. Lab. — 2001. — Vol. 47, № 3–4. — P. 135–141.
28. Семенов, А.В. Лабораторная диагностика внутриутробных инфекций: методические рекомендации / А.В. Семенов, С.С. Васькова. — СПб, 2008. — 79 с.
29. Mehta, N.M. Antenatal screening for rubella-infection or immunity? / N.M. Mehta, R.M. Thomas // BMJ. — 2002. — Vol. 13, № 325 (7355). — P. 90–91.
30. Cheeran, M.C. Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: disease mechanisms and prospects for intervention // M.C. Cheeran, J.R. Lokensgard, M.R. Schleiss // Clin. Microbiol. Rev. — 2009. — Vol. 22, № 1. — P. 99–126.

#### Авторский коллектив:

*Лобзин Юрий Владимирович* — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАМН директор Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, тел.: 8(812)234-60-04, факс (812)234-96-914; e-mail: niidi@niidi.ru;

*Васильев Валерий Викторович* — д.м.н., доцент старший научный сотрудник отдела врожденной инфекционной патологии Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России; тел.: 8-921-940-93-84, e-mail: vcubed@yandex.ru;

*Скрипченко Наталья Викторовна* — д.м.н., профессор заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, тел.: 8(812)-234-10-38, e-mail: nauka@niidi.ru;

*Иванова Вера Васильевна* — д.м.н., профессор главный научный сотрудник Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России;

*Бабаченко Ирина Владимировна* — д.м.н. руководитель отдела респираторных (капельных) инфекций Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России; тел.: 8(812)234-29-87;

*Техова Ия Георгиевна* — к.м.н., доцент врач-эпидемиолог городского организационно-методического отдела клинической эпидемиологии Медицинского информационно-аналитического центра СПб; тел.: 8(812)252-39-10; e-mail: TekhovaI@miac.zdrav.spb.ru.