

## КЛЮЧЕВЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ ВРОЖДЕННЫХ ИНФЕКЦИЙ

Ю.В. Лобзин<sup>1,2</sup>, В.В. Васильев<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

### Key aspects congenital infection

Yu.V. Lobzin<sup>1,2</sup>, V.V. Vasilev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Science Research Institution of Children's Infections, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

**Резюме.** Ключевыми вопросами решения проблемы врожденных инфекций в РФ являются: использование в отечественной клинической практике общепринятой терминологии, адаптированной к рекомендациям Всемирной организации здравоохранения; отражение в классификации врожденных инфекций современных представлений об инфекционном процессе; научная разработка и внедрение в практическую деятельность врачей «стандартных определений случаев заболеваний» применительно к различным врожденным инфекциям; оптимизация протоколов и клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике врожденных инфекций; повышение качества знаний по инфекционной патологии специалистов, занимающихся оценкой риска врожденных инфекций, ведением беременных и детей. Основываясь на собственном опыте и анализе публикаций, авторы предлагают возможные пути решения.

**Ключевые слова:** врожденные инфекции, внутриутробные, классификация, риск, определение случая.

Инфекционная патология, развивающаяся в результате передачи болезни от матери плоду, известна человечеству очень давно. Учитывая, что клиническую картину того состояния, которое сейчас определяется как «сепсис», впервые описал у новорожденных еще Гиппократ в IV в. до н.э., следует полагать, что случаи врожденных инфекций бактериальной природы наблюдались врачами более 2500 лет назад.

Достаточно обосновано мнение о том, что сифилис появился в Европе после экспедиции Колумба 1492 г. [1]. Первые его описания на территории Древней Руси относятся к 1499 г. [2, 3]. Поскольку бледная трепонема способна передаваться трансплацентарно, то история врожденной формы заболевания, по-видимому, насчитывает более 500 лет.

Отсутствие вакцинации, асептики, антисептики, этиотропных средств обуславливали высокую частоту врожденной инфекционной патологии и ее неблагоприятных исходов вплоть до 1890-х гг.

**Abstract.** The key questions to solve the problem of congenital infection in the Russian Federation are: using in national practice over world accepted terminology adapted to the recommendations of the World Health Organization; representation of the modern concepts of an infectious process in the classification of congenital infections; scientific development and introducing in clinical practice the «standard case definitions», applied to different congenital infections; optimization of protocols and clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of congenital infections; improvement a knowledge in the infectious disease for all specialists involved in the risk assessment of congenital infections, manage pregnancy and children. Based on our experience and analysis of publications, the authors suggest possible solutions.

**Key words:** congenital infections, intrauterine, classification, risk, case definition.

Рост интереса к проблеме вызвало бурное развитие микробиологии и вирусологии на рубеже XIX – XX вв. Достижения в иммунологии, разработке методов детекции микроорганизмов расширили представления об этиологии врожденных инфекций, особенностях их развития, течения, исходов, способах профилактики.

Вероятно, одним из первых случаев научного описания врожденной инфекционной патологии, связанной с конкретным микроорганизмом (не бактериальной природы), следует считать работы американских исследователей [4, 5], доказавших в 1939 г. существование врожденного токсоплазмоза.

Что касается краснухи, то первые упоминания о ней относятся к середине XVIII в. [6, 7]. По-видимому, дети с проявлениями синдрома врожденной краснухи рождались уже тогда, хотя сам термин и его расшифровка были предложены лишь спустя 200 лет [8], в 1941 г. австралийским офтальмологом Н.М. Грэггом (Norman McAllister Gregg).

Середина XX в. характеризовалась прорывом в диагностике инфекционной патологии, в частности, внедрением в практику новых серологических тестов, что позволило в значительной степени уточнить представления о спектре патогенов, способных передаваться от матери плоду.

Накопившиеся факты привели к появлению нового термина «TORCH-комплекс» (ВОЗ, 1971), объединившего четыре заболевания, наиболее часто наблюдавшихся у новорожденных (to — токсоплазмоз, г — рубелла (краснуха), с — цитомегаловирус, h — инфекция вирусом простого герпеса). На сегодняшний день это понятие значительно расширено. Буква «о» расшифровывается как «other» (англ. — другой, дополнительный), сюда включены вирусные гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция, листериоз, парвовирусная инфекция, энтеровирусные заболевания и пр. (всего более 50 инфекционных агентов).

Новый этап исследований был связан с разработкой в 1983 г. метода полимеразной цепной реакции, что позволило значительно улучшить как антенатальную диагностику, так и этиологическую верификацию инфекций у детей, особенно в случаях отсутствия явных клинических проявлений в период новорожденности.

Таким образом, следует признать, что современная история изучения проблемы насчитывает не так уж много времени, чуть более 40 лет.

К настоящему времени накоплен огромный фактический материал по различным аспектам врожденных (внутриутробных) инфекций, разработаны общие принципы диагностики, лечения и профилактики, в ряде стран успешно применяются методы оценки риска их развития, антенатальной и постнатальной терапии [9–13].

Вместе с тем, интерес исследователей к проблеме не ослабевает, свидетельством чего является большое количество научных публикаций. Так, в 2013 г. в широко известной базе данных «PubMed» (ресурс Национального центра биотехнологической информации США, National Center for Biotechnology Information) зарегистрировано 12 733 работы, содержащие термин «congenital» (врожденный, англ.) и 2307 работ, в которых имеется термин «intrauterine» (внутриутробный, англ.)<sup>1</sup>.

Несмотря на существенные достижения в изучении рассматриваемой проблемы, необходимо отметить наличие ряда актуальных аспектов, нуждающихся в уточнении в условиях стремительно развивающихся знаний, реформирования медицинского образования и системы здравоохранения. Некоторые из них предлагаются к обсуждению в данной статье.

**Терминология.** Ранее [14] авторы уже высказывали свое мнение о неоднозначности применения терминов «врожденная инфекция», «внутриутробная инфекция», «внутриутробное инфицирование» специалистами различного профиля. Следует отметить, что применяемые в большинстве англоязычных стран понятия «vertically transmitted infection», «mother-to-child infections», «congenital infections» и «intrauterine infections» не всегда являются идентичными. Последним термином, как правило, обозначаются ситуации, требующие точного указания на то, что заражение плода произошло в период пребывания в полости матки. В отношении врожденного токсоплазмоза или краснухи в подавляющем большинстве случаев применяется прилагательное «congenital» (врожденный), но не «intrauterine» (внутриутробный), хотя плод заражается возбудителями этих заболеваний исключительно трансплацентарно, т.е. — внутриутробно. Интересно, что в отношении цитомегаловирусной инфекции также употребляется практически всегда определение «congenital», несмотря на то, что заражение плода может наступать как трансплацентарно, так и в ходе родов. Исключением являются описания конкретных клинических случаев, в которых имеет значение именно путь заражения плода (трансплацентарно, интранатально) [15, 16] или обосновывается антенатальная терапия [17].

Необходимо подчеркнуть, что в современной англоязычной научной литературе (начиная с 2006 г.) термин «congenital infection» в значении «внутриутробное инфицирование» употребляется только в смысловом значении «факт попадания инфекционного агента к плоду», но никак не в значении «...процесс внутриутробного проникновения микроорганизмов к плоду, при котором отсутствуют признаки инфекционной болезни плода» (цит. по [18], с. 5–6). Процесс — патогенетический термин, он имеет начало, развитие и окончание (этапы, фазы), характерные для каждого из этапов (фаз) проявления, которые могут быть обнаружены теми или иными методами исследований («диагностировать процесс»).

Современные представления о механизмах развития инфекционного процесса, опыт зарубежных и отечественных исследователей не позволяют согласиться с авторами [18] по поводу того, что «диагноз внутриутробного инфицирования у новорожденного устанавливается на основании выделения возбудителя из клеток крови, ликвора и других источников, выявления антител Ig M и низкоавидных антител Ig G на патоген в пуповинной крови» (курсив — авторов)<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Для сравнения — за тот же период времени термин «hepatitis» упоминается в 10 927 работах.

<sup>2</sup> Цитируется по [18], с. 6.

Кровь и ликвор человека «в норме» — стерильны. Наличие микроорганизмов в этих биологических жидкостях является либо этапом патогенеза типичного инфекционного заболевания (например, паразитемия при остром врожденном токсоплазмозе), либо проявлением сепсиса (о выявлении генетического материала некоторых микроорганизмов в крови новорожденных с последующей его элиминацией см. ниже).

Один из ключевых признаков инфекционной болезни — формирование специфического иммунного ответа (как этап — сероконверсия) [19]. С этих позиций, если у новорожденного выявляются специфические IgM, ребенок переносит инфекционную болезнь, а не является «*всего лишь*» (курсив — авторов) внутриутробно инфицированным, что «...не означает обязательного развития инфекционного заболевания»<sup>3</sup>. Наличие специфических IgM у новорожденного — основание для установления диагноза соответствующей врожденной инфекции даже при отсутствии клинических проявлений (субклиническая форма) и разработки индивидуально ориентированных диагностических, лечебных мероприятий, схемы динамического диспансерного наблюдения.

Технология сбора пуповинной крови в клинической практике не подразумевает ее раздельного получения из вены и артерии. Иммуноглобулины класса IgM, в отличие от IgG, не преодолевают плацентарный барьер. Плод и ребенок первых месяцев жизни синтезируют специфические антитела в крайне незначительных количествах, редко превышающих порог чувствительности используемых тест-систем. Следствием этого является эксклюзивное выявление специфических IgM в сыворотке крови ребенка первых трех месяцев жизни при проведении исследований не только высокочувствительными, но и высокоспецифичными методами [13, 25, 28].

Поэтому выявление в пуповинной крови (полученной в результате «выжимания» пуповины в пробирку) специфических IgM отражает наличие острого (в некоторых случаях — обострения хронического или реактивацию латентного, например — при ЦМВИ) инфекционного процесса у матери, но не у ребенка. При этом обнаружение низкоавидных IgG в том же образце подтверждает именно острое инфекционное заболевание у матери (но не у ребенка), потому что при обострении/реактивации хронической/латентной инфекции верифицируемые IgG будут высокоавидными [10, 25, 28]! Именно недооценка значения риска обострения/реактивации некоторых инфекционных заболеваний в развитии врожденных инфекций

обуславливает огромное количество случаев врожденной ЦМВИ в мире [12, 15, 17].

Учитывая это, более целесообразно определение IgM, IgG и авидности последних в образцах крови, полученных именно от ребенка в динамике (методология исследований и интерпретация результатов находятся в процессе подготовки к публикации).

Исходя из выше изложенного, нельзя согласиться с мнением, что термины «внутриутробные инфекции» и «врожденные инфекции» являются синонимами [20, 21].

Авторы считают, что все заболевания, этиопатогенетически связанные с передачей инфекционных агентов от матери к плоду (анте- и интранатально), должны называться «врожденными инфекциями», независимо от наличия/отсутствия их клинических проявлений.

Термин «внутриутробная инфекция» — более узкое понятие и может использоваться исключительно для указания на то, что плод на момент его инфицирования находился в полости матки.

Вместо термина «внутриутробное инфицирование» более обоснованным, чтобы избежать терминологической путаницы, является использование понятия «транзиторное выявление» (антител, антигенов, генетического материала) соответствующих возбудителей (пример — спонтанная элиминация генетического материала вируса гепатита С у детей первых шести месяцев жизни) или «субклиническая форма» соответствующего инфекционного заболевания (пример — повторное, на протяжении более одного месяца, выявление генетического материала цитомегаловируса в биологических жидкостях новорожденного, не имеющего клинических проявлений цитомегаловирусной инфекции при рождении). Таким образом, применение термина «внутриутробное инфицирование» целесообразно существенно ограничить в употреблении.

Тесно связаны с вопросами терминологии практические и теоретические аспекты классификации врожденных инфекций.

В МКБ-10 (созданной, в первую очередь, в целях статистического учета и эпидемиологического надзора) инфекции плода [22] отнесены к двум классам: I (A.50 — врожденный сифилис) и XVI. Последний (XVI класс) называется «Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде».

Внутри этого класса инфекционная патология плода и новорожденного классифицируется в рубриках, названных «Infections specific to the perinatal period (P35-P39)» («Инфекции, специфичные для перинатального периода»). В них (рубрики)

<sup>3</sup> Цитируется по [18], с. 6.

включены «infections acquired *in utero or during birth*», то есть — инфекции, приобретенные (полученные) в матке (внутриутробно) и в ходе родов (курсив авторов).

Рубрика P35 посвящена «Congenital viral diseases» (врожденным вирусным заболеваниям), в том числе — краснухе, цитомегаловирусной инфекции, инфекции вирусом простого герпеса, вирусом варицелла-зостер, вирусным гепатитам, другим уточненным и неуточненным вирусным заболеваниям.

В рубрике P36 классифицируется «Bacterial sepsis of newborn, including congenital septicaemia» (бактериальный сепсис новорожденных, включая врожденную септицемию), в рубрике P38 — «Омфалит новорожденного при наличии или отсутствии кровотечения».

Особого внимания заслуживает рубрика P37 — «Other congenital infectious and parasitic diseases», то есть — «Другие врожденные инфекции и паразитарные заболевания» (курсив авторов). В этой рубрике перечислены как «congenital» (врожденные, не «intrauterine»!) токсоплазмоз, туберкулез, малярия, так и неонатальный диссеминированный, листериоз, неонатальный кандидоз<sup>4</sup>, а также «other specified congenital infectious and parasitic diseases» и «congenital infectious and parasitic disease, unspecified» (т.е. — другие уточненные и не уточненные врожденные болезни...). Обращает на себя внимание, что и в этой рубрике не употребляется термин «внутриутробный» (так же, как и класс XVII называется «Congenital malformations, deformations and chromosomal abnormalities», т.е. — «Врожденные пороки развития, деформации и хромосомные нарушения», не внутриутробные).

В рубрику P39 («Other infections specific to the perinatal period» — другие инфекции, специфичные для перинатального периода) включены состояния, основным определением которых является термин «neonatal»: «инфекционный» мастит, конъюнктивит, дакриоцистит, инфекции мочевыводящих путей, кожи, а также — «внутриамниотическая инфекция плода, не классифицированная в других рубриках», другие уточненные (и неуточненные) инфекции, специфичные для перинатального периода.

По нашему мнению, в тех ситуациях, когда у ребенка имеются признаки именно врожденных инфекционных заболеваний (или их последствий), но этиология остается не расшифрованной, целесообразно применение кода 37.9 (неуточненные врожденные инфекционные и паразитарные заболевания), а код 39.9 (другие не-

уточненные инфекции, специфичные для перинатального периода) использовать в отношении поражений отдельных органов и систем, вызванных, в том числе, инфекционными агентами (учитывая, что гнойный синусит вызывается микроорганизмами, но инфекционным заболеванием не является).

Закономерен вопрос: почему токсоплазмоз (P37.0) — «врожденный», а листериоз (P37.2) и кандидоз (P37.5) — «неонатальные», а не «врожденные»? По нашему мнению, следует принимать во внимание несколько фактов.

Первое: плод заражается токсоплазмами исключительно трансплацентарно (антенатально) и, если в периоде новорожденности устанавливается диагноз «токсоплазмоз», то это однозначно врожденное заболевание (приобретенный токсоплазмоз у новорожденного теоретически возможен, но в литературе пока не описан).

Второе: заражение листериями и грибами рода *Candida* возможно ante-, intra- и постнатально (контактно-бытовым путем). С учетом значительной вариативности инкубационного периода этих заболеваний об их «врожденном» характере можно более или менее убедительно говорить только в тех случаях, когда: 1) в первые сутки жизни ребенка есть явные клинические проявления, подтвержденные этиологической верификацией, или данные микроорганизмы у ребенка обнаруживаются микробиологическими методами при отсутствии клинически значимых проявлений; 2) при манифестации заболевания в пределах раннего неонатального периода при условии, что в последние 2 недели гестации у матери обнаружился возбудитель в родовых путях, а санация не проводилась. Последнее утверждение может быть оспорено тем, что и листерии, и кандиды могли попасть к новорожденному в 1 — 2-е сут жизни в результате реализации контактно-бытового пути передачи.

Именно неопределенность реализовавшегося пути передачи этих микроорганизмов в большинстве клинических ситуаций, по мнению авторов данной статьи, и является причиной употребления в МКБ-10 термина «неонатальные» (т.е. — наблюдаемые в неонатальном периоде, безотносительно к способу заражения) по отношению к листериозу и кандидозу.

Однако, если удастся доказать, что к моменту родов в родовых путях беременной имелись листерии или кандиды, санация не проводилась, а у новорожденного с первых — вторых суток жизни имеется клиника этих заболеваний (либо эти микроорганизмы идентифицируются микробиологи-

<sup>4</sup> Использование в этой рубрике термина «неонатальный» наравне с «врожденный» обсуждается ниже.

ческими методами), принципиально правомочным является диагноз, относящийся к рубрике P37.8 («Другие верифицированные врожденные инфекции и паразитарные заболевания») с добавлением соответствующего кода из рубрики A32 (для листериоза) или B37 (для кандидоза).

В клинической практике представляется обоснованным различать среди всех врожденных инфекций: острые, хронические и латентные; манифестные (в том числе — стертые) и субклинические; осложненные (с уточнением органических и системных поражений) и неосложненные. Целесообразно (при возможности) выделять инфекции с ante- и интранатальным заражением, так как это имеет определенное значение для прогноза течения заболеваний.

«Краеугольным камнем» проблемы врожденных инфекций является отсутствие «стандартного определения случая» (далее — СОС), что значительно ограничивает возможности регистрации этой патологии и, соответственно, мер по профилактике, диагностике и лечению. Разработка СОС — одно из неотложных мероприятий в создании общей системы мониторинга врожденных инфекций.

Следует признать, что и за рубежом количество нозологических форм врожденных инфекций, в отношении которых данное понятие разработано, весьма ограничено. В National Notifiable Diseases Surveillance System (Национальная система наблюдения за регистрируемыми заболеваниями Центра по контролю и профилактике заболеваний) приводятся СОС почти для 70 инфекционных заболеваний, но только для четырех имеется СОС врожденной инфекции (сифилис, ВИЧ-инфекция, перинатальный гепатит В и врожденная краснуха) [23].

При анализе СОС врожденной краснухи, в первую очередь, обращает на себя внимание тот факт, что с 1990 г. термин корректировался 5 раз [24]. В соответствии с последней версией (2010 г.), все случаи разделены на «врожденную краснушную инфекцию» (congenital rubella infection, далее — ВКИ) и «синдром врожденной краснухи (congenital rubella syndrome, далее — СВК).

Согласно СОС, случай ВКИ регистрируется, когда у ребенка не обнаруживаются никаких клинически значимых симптомов и признаков (см. ниже) при наличии лабораторно доказанного заражения вирусом краснухи любым из перечисленных способов (выделение вируса, выявление специфических IgM в сыворотке крови ребенка, выявление генома вируса в ПЦР из биологических образцов, полученных от новорожденного, отсут-

ствии двукратного снижения количества специфических IgG к вирусу краснухи в сыворотках крови ребенка, взятых с интервалом в 1 месяц)<sup>5</sup>.

Случаи СВК разделены на подозрительные (suspected), вероятные (probable) и подтвержденные (confirmed).

К подозрительным относятся случаи, когда у младенца (ребенок возраста до 2 лет по американской классификации — курсив авторов) наблюдается одно или более из перечисленных клинических проявлений (врожденная глаукома или катаракта; врожденное заболевание сердца — открытый артериальный проток, периферический стеноз легочных артерий; снижение слуха; пигментная ретинопатия; пурпура; гепатоспленомегалия; желтуха; микроцефалия; задержка развития; менингоэнцефалит или рентген-негативная патология трубчатых костей), но нет признаков, позволяющих отнести данный случай в «вероятные» или «подтвержденные» [24].

Случай СВК трансформируется из «подозрительного» в «вероятный», если у ребенка не установлена этиология заболевания, но имеется не менее двух клинических признаков, сгруппированных в соответствии со степенью их значимости (при помощи математических операторов «и»/«или»).

Подтвержденным случай становится при наличии у ребенка как минимум одного клинического признака, перечисленного в категории «подозрительных», и наличии любого лабораторного признака, доказывающего ВКИ (см. выше).

Интересно, что первая редакция СОС СВК 1990 г. [26] была значительно менее конкретизирована.

В какой степени в отечественных условиях может быть использован зарубежный опыт разработки СОС применительно к врожденным инфекциям?

Очевидно, что общие принципы создания СОС вполне приемлемы. Изначально в категорию «вероятных случаев» попадают дети с клиническими проявлениями, наблюдающимися при той или иной врожденной инфекции, а в «подтвержденные» — случаи с лабораторной верификацией этиологии современными способами. Сложным вопросом является разграничение «подозрительных» и «вероятных» случаев. Оно может быть основано как на градации клинико-лабораторных данных, так и на использовании различных по чувствительности и специфичности методах верификации диагноза [23, 24, 27].

Безусловно, разработка СОС каждой конкретной врожденной инфекции требует серьезной

<sup>5</sup> В отечественной литературе в таких ситуациях часто (но не всегда обоснованно) употребляются термины «инфицирование», «носительство».

кропотливой работы, учитывающей как результаты клинических наблюдений, так и консенсуса в отношении экспертных методов этиологической верификации диагноза.

Авторы предлагают возможный собственный вариант принципиального подхода к разработке СОС врожденной инфекции.

**Категория «Подозрительный случай».**

Критерий № 1. Наличие клинических проявлений, характерных для данного заболевания.

Критерий № 2. Наличие риска ВИ во время беременности (документированных по результатам серологических, микробиологических, молекулярно-генетических, лучевых методов исследований, патоморфологического исследования последа) вне зависимости от наличия/отсутствия клинических проявлений заболевания. Введение этого критерия позволяет обосновать расширенное обследование таких детей с целью выявления субклинических форм ВИ [28].

Применение: наличие одного из критериев является достаточным, чтобы клиническая ситуация рассматривалась как «подозрительный случай» и регистрировалась уже в роддоме.

**Категория «Вероятный случай».**

Критерий № 1. Наличие лабораторных признаков соответствующей инфекции, выявленных методиками скрининга (не экспертными), вне зависимости от наличия/отсутствия клинических проявлений заболевания на момент обследования (расширение критерия № 2 «подозрительного случая»).

К числу методов скрининга, возможно, следует отнести серологические тесты, учитывающиеся качественно; имеющие недостаточную специфичность и чувствительность; выполненные в динамике в различных лабораториях, с применением разных тест-систем и аппаратуры учета, а также результаты патоморфологических, микробиологических, иммуноцит(гисто)химических, молекулярно-генетических исследований последа.

Критерий № 2. Наличие клинических проявлений ВИ у детей при документированном во время беременности риске развития этих заболеваний (сочетание критериев №№ 1 и 2 «подозрительного случая», см. выше). Соответственно, если в родильном доме у новорожденного выявлены клинические признаки ВИ и в документах женской консультации есть данные о наличии риска во время беременности [28], такой случай должен сразу рассматриваться (и, возможно, регистрироваться) не как «подозрительный», а как «вероятный».

**К категории «Подтвержденный случай»** целесообразно отнести ситуации, когда заражение ребенка этиологически верифицировано либо антенатально (кордоцентез с идентификацией микроорганизма), либо после рождения с помощью экспертных мето-

дов. При этом отсутствие клинических проявлений не должно быть поводом для отказа от подтверждения, учитывая возможность достаточно поздней манифестации врожденных инфекций [29].

Экспертными методиками условно можно называть микробиологические, вирусологические и другие исследования, идентифицирующие конкретный микроорганизм, серологические исследования с количественным учетом результатов, выполненные в динамике в одной лаборатории, с использованием одних и тех же тест-систем и аппаратов учета, молекулярно-генетические иммуноцит(гисто)химические исследования образцов, полученных от ребенка. Однако перечень этих исследований нуждается в обсуждении и консенсусе специалистов.

Безусловно, предлагаемый вариант СОС нуждается в обсуждении широкого круга специалистов различного профиля. Первоочередное решение именно этого аспекта проблемы позволит в значительной мере упорядочить и объективизировать накапливающуюся информацию, в первую очередь – статистическую.

Научно обоснованные СОС должны стать базисом для коррекции протоколов и клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике врожденных инфекций в РФ. Бурное развитие инновационных технологий в диагностике и лечении, внедрение их в практику, расширение сети перинатальных центров, переоснащение реанимационных отделений диктуют необходимость этой работы (последняя редакция протоколов датирована 2002 г. [30]). Для ее выполнения в ближайшие сроки представляется целесообразным создание рабочей группы экспертов (с участием главных нештатных специалистов и экспертов – неонатологов, педиатров, инфекционистов, акушеров-гинекологов, по лабораторной диагностике, патологоанатомов и др.).

Не менее актуальной является и оптимизация обследования и ведения женщин в период планирования беременности и в ходе нее в целях оценки риска врожденных инфекций. В ряде зарубежных стран широко используются научно обоснованные рекомендации по ведению беременных групп риска развития врожденных инфекций [11 – 13, 31].

Подобные разработки имеются и в нашей стране [32 – 34]. Однако действующий в настоящее время руководящий документ [35] возлагает решение этих вопросов на женские консультации и региональные перинатальные центры, в штате которых нет специалистов по инфекционным заболеваниям, что сужает возможности этих учреждений [14]. К сожалению, качество подготовки «не инфекционистов» по вопросам инфекционной патологии в современных условиях оставляет желать лучшего.

Опыт участия в экспертизе случаев, явившихся причиной жалоб граждан и судебных исков, показывает, что не всегда клинические ситуации, особенно связанные с оценкой риска врожденных инфекций во время беременности, тракуются в соответствии с современными представлениями о проявлениях инфекционного процесса.

По мнению авторов, возможны два пути решения этой проблемы:

1. В штат перинатальных центров можно ввести должность инфекциониста.

2. Один из имеющихся в штате врачей (предпочтительнее — терапевт) должен пройти первичную специализацию по специальности «Инфекционные болезни», после чего он может быть назначен нештатным инфекционистом.

Однако в обоих случаях врач не только должен иметь сертификат специалиста по инфекционным болезням, но и обязан пройти тематическое усовершенствование по вопросам врожденных инфекций, преподаваемых именно инфекционистами.

В связи с этим актуальным вопросом проблемы врожденных инфекций является качество подготовки врачей разных специальностей по вопросам инфекционной патологии. Авторы понимают, что специалист, прежде всего, должен повышать квалификацию по своей основной специальности, а работодатель не всегда готов оплачивать дополнительное профессиональное обучение сотрудников по другим разделам медицины.

Однако мы считаем, что повышение квалификации любых специалистов, имеющих отношение к врожденным инфекциям (акушеров-гинекологов, неонатологов, реаниматологов, терапевтов, врачей общей практики и т.д.), по соответствующим вопросам дисциплины «инфекционные болезни» должно осуществляться, во-первых, не реже, чем каждые пять лет, во-вторых, преподавание должно осуществляться на кафедрах, имеющих «работающий» курс тематического усовершенствования, ориентированный на изучение теоретических и прикладных аспектов врожденных инфекций (например, кафедра инфекционных болезней СЗГМУ им. И.И. Мечникова успешно проводит такой цикл уже три года как на бюджетной, так и внебюджетной основе, в том числе выездные циклы) [36].

Поступательное решение этих вопросов, в конечном счете, могло бы быть реализовано в создании Национальных рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике врожденных инфекций.

Подводя итоги, следует отметить, что к числу ключевых вопросов проблемы врожденных инфекций, нуждающихся в максимально быстром решении на основании имеющихся сегодня приоритетов и возможностей, следует отнести:

1. Приведение терминологии в соответствие с общепринятой в мировом сообществе на основании консенсуса специалистов.

2. Согласование общего определения «стандартный случай врожденных инфекций», разработку и согласование частных определений в отношении наиболее частой патологии (в первую очередь — цитомегаловирусной инфекции, инфекции вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типов, парвовирусной инфекции, токсоплазмоза, хламидийной и микоплазменной инфекций).

3. Разработку протоколов и клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике врожденных инфекций в соответствии с современным состоянием медицинской науки, организацией оказания медицинской помощи в РФ и возможностями лечебно-профилактических учреждений разного уровня с использованием результатов, полученных в ходе решения пп. 1 и 2.

4. Оптимизацию в соответствии с современными возможностями спектра и объема мероприятий оценки риска врожденных инфекций на этапе планирования беременности и в ходе ее (в рамках п. 3) с привлечением к подготовке новой редакции «Порядка оказания медицинской помощи по специальности «акушерство и гинекология»» специалистов в области инфекционных заболеваний.

5. Обеспечение проведения дополнительного обучения всех специалистов, оказывающих медицинскую помощь, связанную с оценками риска развития врожденных инфекций, их диагностикой, лечением, профилактикой, основам современных представлений об инфекционном процессе, формах его проявлений, особенностям диагностики, лечения и профилактики у беременных и детей раннего возраста (для полноценной реализации п. 4).

6. Решение научно-практической задачи — создание модели системы мониторинга врожденных инфекций в отдельно взятом регионе (мегаполисе), основанной на пп. 1 — 4.

7. Подготовку Национальных рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике в РФ врожденных инфекций, основанных на решении задач, перечисленных в пп. 1 — 6.

Авторы статьи излагают мнение и предложения по решению проблемы врожденных инфекций, основанное на многолетнем опыте собственных исследований в данной области и анализе передовых достижений зарубежных стран.

Мы будем искренне благодарны всем, кто пожелает принять участие в обсуждении затронутых вопросов (и связанных с ними, но не упомянутых в статье). Предлагаем всем заинтересованным лицам направлять свои предложения (замечания, рассуждения и т.п.) в адрес редакции журнала или (предпочтительнее) непосредственно авто-

рам. Для публичного высказывания собственного мнения (или мнения коллектива) приглашаем принять участие в секции «Врожденные инфекции» очередного Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные заболевания у детей: диагностика, лечение, профилактика» (17–18 октября 2014 г., Санкт-Петербург).

#### Литература

- Harper, K. The origin and antiquity of syphilis revisited: An Appraisal of Old World pre-Columbian evidence for treponemal infection / K. Harper [et al.] // *Am J Phys Anthropol.* — 2011. — V. 146, Suppl. 53. — P. 99–133.
- Коляденко, В.Г. Сифилис. История происхождения и распространения в Европе и Российской империи. Заболеваемость и борьба с сифилисом в Советском Союзе и Украине / В.Г. Коляденко, В.И. Степаненко // *Мистецтво лікування.* — 2004. — № 6. — С. 26–31.
- Скрипкин, Ю.К. Сифилис. Краткий исторический очерк / Ю.К. Скрипкин // *Кожные и венерические болезни : учебник для студентов медицинских вузов.* — М.: Триада-фарм, 2005. — 688 с.
- Wolf, A. Human toxoplasmosis: occurrence in infants as an encephalomyelitis verification by transmission to animals / A. Wolf, D. Cowen, V.H. Paige // *Science.* — 1939. — V. 89. — P. 226–227.
- Wolf, A. Toxoplasmic encephalomyelitis. III A new case of granulomatous encephalomyelitis due to a protozoon / A. Wolf, D. Cowen, V.H. Paige // *Am J Pathol.* — 1939. — V. 15. — P. 657–694.
- Ackerknecht, E.H. A short history of medicine / E.H. Ackerknecht. — Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1982. — 12 p.
- Wesselhoeft, C. Rubella and congenital deformities / C. Wesselhoeft // *N. Engl. J. Med.* — 1949. — V. 240 (7). — P. 258–261.
- Lancaster, P.A. Gregg, Sir Norman McAlister (1892–1966) / P.A. Lancaster // *Australian Dictionary of Biography, National Centre of Biography, Australian National University.* — Available at <http://adb.anu.edu.au/biography/gregg-sir-norman-mcalister-10362/text18351>, accessed online 31 July 2014.
- Gökahmetoğlu, S. Investigation of cytomegalovirus positivity in the peripheral blood samples of risky patients by shell-vial cell culture, antigenemia test and real-time polymerase chain reaction / S. Gökahmetoğlu [et al.] // *Mikrobiyol Bul.* — 2011. — V. 45 (2). — P. 288–295.
- Васильев В.В. Реактивация латентной цитомегаловирусной инфекции как причина врожденного заболевания / В.В. Васильев [и др.] // *Российский семейный врач.* — 2013. — Т. 17, № 1. — С. 36–39.
- Morgan-Capner P, Crowcroft N.S. Guidelines on the management of, and exposure to, rash illness in pregnancy (including consideration of relevant antibody screening programmes in pregnancy) / P. Morgan-Capner, N.S. Crowcroft // *Commun. Dis. Public Health.* — 2002. — V. 5. — P. 59–71.
- Coll, O. Guidelines on CMV congenital infection: WAPM Perinatal Infections Working Group / O. Coll [et al.] // *J. Perinat. Med.* — 2009. — V. 37 (5). — P. 433–445.
- Robert-Gangneux, F. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis / Robert- F. Gangneux, M.-L. Dardy // *Clin. Microbiol. Rev.* — 201. — V. 25 (2). — P. 264–296.
- Лобзин Ю.В. Актуальные аспекты врожденных инфекций в России / Ю.В. Лобзин [и др.] // *Журнал инфектологии.* — 2010. — Т. 2, № 2. — С. 14–24.
- Kitaima, J. Differential transmission and postnatal outcomes in triplets with intrauterine cytomegalovirus infection / J. Kitaima [et al.] // *J. Pediatr Dev Pathol.* — 2012. — V. 15 (2). — P. 151–155.
- Enders, G. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age / G. Enders [et al.] // *J. Clin. Virol.* — 2011. — V. 52 (3). — P. 244–246.
- Sato, A. Intrauterine therapy with cytomegalovirus hyperimmunoglobulin for a fetus congenitally infected with cytomegalovirus / A. Sato [et al.] // *J Obstet Gynaecol Res.* — 2007. V. 33 (5). — P. 718–721.
- Сидорова, И.С. Внутриутробная инфекция: Ведение беременности, родов и послеродового периода : учебн. пособие / И.С. Сидорова, И.О. Макаров, Н.А. Матвиенко. — 3-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 160 с.
- Инфекционные болезни: учебное для студентов 5 курса лечебного и медико-профилактического факультетов / под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб.: Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2013. — 360 с.
- Заплатников, А.А. Внутриутробные инфекции: диагностика, лечение, профилактика / А.А. Заплатников [и др.] // *Медицина неотложных состояний.* — 2013. — Т. 1, № 48. — С. 25–33.
- Заплатников, А.А. Внутриутробные инфекции: диагностика, лечение, профилактика / А.А. Заплатников [и др.] // *Новости медицины и фармации.* — 2013. — Т. 8, № 456. — С. 24–27.
- International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10). Version for 2010. — Available at <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en/#/P35-P39>.
- National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS). 2014 National Notifiable Infectious Conditions. — Available at <http://wwwn.cdc.gov/NNDSS/script/ConditionList.aspx?Type=0&Yr=2014>.
- National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS). 2014 National Notifiable Infectious Conditions. Rubella, congenital syndrome. — Available at <http://wwwn.cdc.gov/NNDSS/script/conditionssummary.aspx?CondID=127>.
- Васильев, В.В. Токсоплазмоз : учебное пособие / В.В. Васильев, Е.С. Романова; под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб.: Типография «Цифра онлайн», 2014. — 82 с.
- National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS). 2014 National Notifiable Infectious Conditions. Rubella, congenital syndrome. — Available at <http://wwwn.cdc.gov/NNDSS/script/casedef.aspx?CondYrID=830&DatePub=1/1/1990>.
- National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS). 2014 National Notifiable Infectious Conditions. Mumps. — Available at <http://wwwn.cdc.gov/NNDSS/script/casedef.aspx?CondYrID=783&DatePub=1/1/2012>.
- Васильев, В.В. Диагностика и прогнозирование некоторых врожденных инфекций в системе «беременная-плод-ребенок первого года жизни» / В.В. Васильев [и др.] // *Росс. вестн. перинатол. и педиатр.* — 2013. — Т. 58, № 3. — С. 92–97.
- Wallon, M. Ophthalmic outcomes of congenital toxoplasmosis followed until adolescence / M. Wallon [et al.] // *Pediatrics.* — 2014. — V. 133 (2). — P. 601–608.

30. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей Российской ассоциации перинатологов : методические рекомендации. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. — 104 с.

31. Avelino, M.M. Congenital toxoplasmosis and prenatal care state programs / M.M. Avelino [et al.] // BMC Infect Dis. — 2014. — V. 18 (14). — P. 33–46.

32. Васильева, И.С. Врожденный токсоплазмоз (риск развития, профилактика) : дисс. ... канд. мед. наук / И.С. Васильева. — СПб., 2002. — 162 с.

33. Савичева, А.М. Проблемы диагностики и терапии репродуктивно значимых инфекций / А.М. Савичева // Журнал акушерства и женских болезней. — 2006. — Т. LV, № 2. — С. 76–84.

34. Островская, О.В. Прогностическое значение дородового выявления маркеров активизации цитомегаловирусной инфекции у беременных / О.В. Островская [и др.] // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. — 2010. — № 6. — С. 50–55.

35. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». — <http://www.rosminzdrav.ru/documents/5828-prikaz-minzdrava-rossii-ot-12-noyabrya-2012g-572n>.

36. Лобзин, Ю.В. Непрерывное медицинское образование — требование времени / Ю.В. Лобзин [и др.] // Инфекционные болезни. Новости. Мнения. Обучение. — 2013. — № 1. — С. 24–27.

## References

1. Harper K, Zuckerman M, Harper M, et al. The origin and antiquity of syphilis revisited: An Appraisal of Old World pre-Columbian evidence for treponemal infection. *Am J Phys Anthropol.* 2011; 146 Suppl. 53: 99–133.

2. Kolyadenko V.G. *Ministretstvo lyikovannya.* 2004; 6: 26-31.

3. Skripkin Yu.K. Syphilis. A brief historical essay. The skin and venereal diseases. The textbook for medical students. Moscow.: Triad-pharm; 2005. (in Russian).

4. Wolf A, Cowen D, Paige B. Human toxoplasmosis: occurrence in infants as an encephalomyelitis verification by transmission to animals. *Science.* 1939; 89:226–27.

5. Wolf A, Cowen D, Paige BH. Toxoplasmic encephalomyelitis. III A new case of granulomatous encephalomyelitis due to a protozoan. *Am J Pathol.* 1939;15: 657–94.

6. Ackerknecht E. H. A short history of medicine. Baltimore: Johns Hopkins University Press; c 1982. 12 p.

7. Wesselhoeft C. Rubella and congenital deformities. *N. Engl. J. Med.* 1949; 240 (7): 258–61.

8. Lancaster P.A. Gregg, Sir Norman McAlister (1892–1966). *Australian Dictionary of Biography, National Centre of Biography, Australian National University* [Internet]. Available at <http://adb.anu.edu.au/biography/gregg-sir-norman-mcalister-10362/text18351>, accessed online 31 July 2014.

9. Gökahmetoğlu S, Yağmur G, Mutlu Sarıgül F, Deniz E. Investigation of cytomegalovirus positivity in the peripheral blood samples of risky patients by shell-vial cell culture, antigenemia test and real-time polymerase chain reaction. *Mikrobiyol Bul.* 2011; 45 (2): 288-95.

10. Vasilev V.V. // *Rossiyskiy semejnij vrach.* 2013; 17 (1): 36-9.

11. Morgan-Capner P, Crowcroft N.S. Guidelines on the management of, and exposure to, rash illness in pregnancy (including consideration of relevant antibody screening pro-

grammes in pregnancy) *Commun. Dis. Public Health.* 2002; 5:59–71.

12. Coll O, Benoist G, Ville Y, Weisman L.E. et al. Guidelines on CMV congenital infection: WAPM Perinatal Infections Working Group. *J. Perinat. Med.* 2009; 37 (5): 433-45.

13. Robert-Gangneux F, Dardy M.-L. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis *Clin. Microbiol. Rev.* 2012; 25 (2): 264-96.

14. Lobzin Yu.V. *Zhurnal infektologii.* 2010; 2 (2): 14-24.

15. Kitaima J, Inoue H, Ohga S, Kinjo T et al. Differential transmission and postnatal outcomes in triplets with intrauterine cytomegalovirus infection. *J. Pediatr Dev Pathol.* 2012 Mar-Apr;15(2):151-5.

16. Enders G, Diaminger A, Bader U et al. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. / *J.Clin.Virol.* 2011 Nov; 52(3):244-6.

17. Sato A, Hirano H, Miura H, Hosoya N et al. Intrauterine therapy with cytomegalovirus hyperimmunoglobulin for a fetus congenitally infected with cytomegalovirus *J Obstet Gynaecol Res.* 2007 Oct;33(5):718-21.

18. Sidorova I.S.. Congenital infection: Management of pregnancy, labor and postpartum period: Manual for physicians. 3-d ed. Moscow.; MEDpress-inform; 2011. (in Russian).

19. Infection diseases: Manual 5-th year's students. Editor — Lobzin Yu.V. SPb.; NWSMU n.a. I.I.Mechnikov; 2013. (in Russian).

20. Zaplatnikov A.L. *Medicina neotlozhnih sostojanij.* 2013; 1 (48): 25-33.

21. Zaplatnikov A.L. *Novosti meditsiny i farmacii.* 2013; 8 (456):24-7.

22. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10). Version for 2010. [Internet]. Available at <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en/#/P35-P39>.

23. National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS). 2014 National Notifiable Infectious Conditions [Internet]. Available at <http://www.cdc.gov/NNDSS/script/ConditionList.aspx?Type=0&Yr=2014>.

24. National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS). 2014 National Notifiable Infectious Conditions. Rubella, congenital syndrome [Internet]. Available at <http://www.cdc.gov/NNDSS/script/condition-summary.aspx?CondID=127>.

25. Vasilev V.V. Toxoplasmosis. Manual for physicians. Editor — Lobzin Yu.V. SPb.; «Digit online»; 2014. (in Russian).

26. National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS). 2014 National Notifiable Infectious Conditions. Rubella, congenital syndrome [Internet]. Available at <http://www.cdc.gov/NNDSS/script/casedef.aspx?CondYrID=830&DatePub=1/1/1990>.

27. National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS). 2014 National Notifiable Infectious Conditions. Mumps. [Internet]. Available at <http://www.cdc.gov/NNDSS/script/casedef.aspx?CondYrID=783&DatePub=1/1/2012>.

28. Vasilev V.V. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii.* 2013; 58 (3) : 92-7.

29. Wallon M, Garweg JG, Abrahamowicz M, Cornu C et al. Ophthalmic outcomes of congenital toxoplasmosis followed until adolescence. *Pediatrics.* 2014 Mar; 133 (2): 601-8.

30. Protocols for diagnosis, treatment and prevention of intrauterine infections in newborns of the Russian Association of Perinatology (systematical recommendations). Moscow.; A-RESMC MH RF; 2002. (in Russian).

31. Avelino MM, Amaral WN, Rodrigues IM, Rassi AR et al. Congenital toxoplasmosis and prenatal care state programs. *BMC Infect Dis.* 2014 Jan 18;14:33-46.

32. Vasileva I.S. Vrozhdenyj toksoplazmoz (risk razvitija, profilaktika) [Congenital toxoplasmosis: the risk of and prophylaxis] [dissertation]. Saint-Petersburg (Russia): 2002. 162 p. (in Russian).

33. Savicheva A.M. Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej. 2006; LV (2): 76-84. (in Russian).

34. Ostrovskaja O.V. Bjulleten' Federal'nogo Centra serdca, krovi i jendokrinologii im. V.A. Almazova. 2010; 6: 50-55. (in Russian).

35. The Ministry of Health of the Russian Federation. The order from November 1, 2012 N 572n «The establishment of policy for medical care on the profile «Obstetrics and Gynecology (except for the use of assisted reproductive technologies)»» [Internet resource]. Access: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/5828-prikaz-minzdrava-rossii-ot-12-noyabrya-2012g-572n>.

36. Lodzin Yu.V. Infekcionnye bolezni. Novosti. Mnenija. Obuchenie. 2013; 1: 24-7. (in Russian).

---

*Авторский коллектив:*

*Лобзин Юрий Владимирович* — директор Научно-исследовательского института детских инфекций, заведующий кафедрой инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, профессор; тел.: 8(812)234-60-04, факс 8(812)234-96-91, e-mail: niidi@niidi.ru

*Васильев Валерий Викторович* — руководитель отдела врожденной инфекционной патологии, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института детских инфекций, профессор кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-940-93-84, e-mail: vcubed@yandex.ru