

Том III



# Неонатологія

*За редакцією д-ра мед. наук,  
проф. М. К. Знаменської*

ОБСВ'ЯЗКОВИЙ ПРИМІРНИК

Національна академія медичних наук України  
Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології  
імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України»  
Асоціація неонатологів України

# НЕОНАТОЛОГІЯ

У трьох томах

*За редакцією д-ра мед. наук, проф. Т. К. Знаменської*

ТОМ 3

НАЦІОНАЛЬНА 3  
НАУКОВА МЕДИЧНА  
БІБЛІОТЕКА УКРАЇНИ  
01033, м.Київ, вул.Л.Толстого, 7

Львів  
Видавець Марченко Т. В.  
2020

632337

УДК 616-053.31(075)

H52

*Рекомендовано Вченою радою ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (протокол № 10 від 18.12.2019 року).*

**Авторський колектив:**

Знаменська Т. К., Антипкін Ю. Г., Аряєв М. Л., Пасєчнікова Н. В., Абатуров О. Є. Батман Ю. А., Бекетова Г. В., Бойченко А. Д., Воробйова О. В., Годованець Ю. Д., Гончарь М. О. Горбатюк О. М., Добрянський Д. О., Знаменська М. А., Кісельова М. М., Клименко Т. М. Ковальова О. М., Коржинський Ю. С., Кузнецов І. Е., Куріліна Т. В., Лук'янова І. С. Мавропуло Т. К., Македонський І. О., Марушко Р. В., Нікуліна Л. І., Павлишин Г. А. Пашенко Ю. В., Похилько В. І., Редько І. І., Ріга О. О., Слабкий Г. О., Тарасюк Б. А. Федосюк Р. М., Яблонь О. С., Бондаренко Н. Ю., Горячева І. П., Дудіна О. О., Кацан С. В. Кондратова І. Ю., Медведенко Г. Ф., Михайлець Л. П., Чернявська Ю. І.

**Рецензенти:**

**Мазманян Павло Артемович**, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри неонатології Єреванського медичного університету імені М. Гєраци, головний неонатолог МОЗ Республіки Вірменії;

**Ришард Лаутербах**, доктор медичних наук, професор, президент Польського товариства новонароджених, завідувач відділення новонароджених, медичний коледж Ягеллонського університету, Польща.

**Неонатологія** : підручник : у 3 т. / [Т. К. Знаменська, Ю. Г. Антипкін, Н52 М. Л. Аряєв та ін.] ; за ред. Т. К. Знаменської. – Львів : Видавець Марченко Т. В., 2020. – Т. 3. – 380 с.

ISBN 978-617-7937-00-4

У підручнику інтегровано інформацію з основних питань неонатології, зокрема стосовно анатомо-фізіологічних особливостей новонароджених різного гестаційного віку, новітні дані щодо патогенезу, діагностики, лікувально-профілактичних та організаційних заходів при патології періоду новонародженості. Загальні й окремі питання провідні фахівці України висвітлили з урахуванням міжнародного та вітчизняного досвіду, міжнародних клінічних рекомендацій і стандартів надання медичної допомоги новонародженим на засадах доказової медицини та на основі національних наказів Міністерства охорони здоров'я України. Усі викладені матеріали пройшли етап незалежного рецензування.

Для лікарів-неонатологів, педіатрів, студентів вищих медичних навчальних закладів, інтернів, лікарів суміжних спеціальностей різних рівнів підготовки, які надають медичну допомогу новонародженим дітям.

УДК 616-053.31(075)

ISBN 978-617-7937-00-4

© Т. К. Знаменська, Ю. Г. Антипкін,  
М. Л. Аряєв та ін., 2020  
© Видавець Марченко Т. В., 2020

## ЗМІСТ

<b>Перелік умовних скорочень .....</b>	<b>8</b>
<b>Розділ 21</b>	
<b>ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ, СПЕЦИФІЧНІ ДЛЯ ПЕРИ-</b> <b>І НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ .....</b>	<b>10</b>
<b>Розділ 22</b>	
<b>СЕПСИС НОВОНАРОДЖЕНИХ .....</b>	<b>97</b>
<b>Розділ 23</b>	
<b>АНЕМІЇ НОВОНАРОДЖЕНИХ .....</b>	<b>118</b>
<b>Розділ 24</b>	
<b>ЗАХВОРЮВАННЯ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ .....</b>	<b>127</b>
<b>Розділ 25</b>	
<b>ЕНДОКРИНОПАТІЇ .....</b>	<b>145</b>
<b>Розділ 26</b>	
<b>СПАДКОВІ ХВОРОБИ ОБМІНУ РЕЧОВИН</b> <b>У НОВОНАРОДЖЕНИХ .....</b>	<b>159</b>
<b>Розділ 27</b>	
<b>ХВОРОБИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ</b> <b>(ПЕРВИННІ ІМУНОДЕФІЦИТИ) .....</b>	<b>222</b>
<b>Розділ 28</b>	
<b>СПАДКОВІ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА ГЕНЕТИЧНІ СИНДРОМИ</b> <b>У НОВОНАРОДЖЕНИХ .....</b>	<b>248</b>
<b>Розділ 29</b>	
<b>РЕТИНОПАТІЯ НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ .....</b>	<b>277</b>
<b>Розділ 30</b>	
<b>КАТАМНЕСТИЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ</b> <b>ЗА ДІТЬМИ ГРУПИ РИЗИКУ .....</b>	<b>302</b>
<b>Розділ 31</b>	
<b>ПЕРИНАТАЛЬНА ПАЛІАТИВНА ДОПОМОГА .....</b>	<b>319</b>

## **Розділ 32**

<b>ТЕХНІКА ОСНОВНИХ МЕДИЧНИХ МАНІПУЛЯЦІЙ У НЕОНАТОЛОГІЇ .....</b>	<b>333</b>
32.1. Маніпуляції на судинах .....	338
32.2. Маніпуляції на органах дихання .....	350
32.3. Кардіологічні маніпуляції .....	368
32.4. Нейрохірургічні маніпуляції .....	369
32.5. Абдомінальні операції .....	373

## Розділ 21

# ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ, СПЕЦИФІЧНІ ДЛЯ ПЕРИ- І НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ

### Сучасна концепція внутрішньоутробних і перинатальних інфекцій

Внутрішньоутробні й перинатальні інфекції є наслідком інфікування плода мікрофлорою вагітної, що може відбуватися трансплацентарним, висхідним (низхідним) або контамінаційним шляхом.

Для позначення клінічних ситуацій, які пов'язані з внутрішньоутробним проникненням до плода мікроорганізмів, лікарі акушери-гінекологи та неонатологи застосовують два різних терміни – «внутрішньоутробне інфікування» та «внутрішньоутробна інфекція». Ці поняття не є рівнозначними.

**Внутрішньоутробним інфікуванням** називають прогнозовану ймовірність внутрішньоутробного проникнення мікроорганізмів в організм плода за відсутності ознак інфекційної хвороби в дитини на момент народження. На відміну від цього, **внутрішньоутробна інфекція** – встановлений факт внутрішньоутробного проникнення до плода мікроорганізмів, унаслідок якого відбулися чи відбуваються характерні для інфекційної хвороби патологічні зміни, що проявляються на момент народження або пізніше.

Синонімом терміна «внутрішньоутробна інфекція» є термін «**природжена інфекція**», який доцільно використовувати в тому випадку, коли наслідки внутрішньоутробного інфікування є очевидними на момент народження дитини.

**Перинатальна інфекція** – патологічний процес інфекційної етіології, який виник у новонародженого внаслідок переважно інтранатального або раннього постнатального інфікування.

**Вертикальна інфекція** – будь-яка інфекція новонародженого, набута від матері.

**Епідеміологія.** На сьогодні тотального скринінгу на перинатально значущі інфекції немає в жодній країні світу. Відсутні достовірні дані

про розповсюдженість інфекцій серед вагітних, оскільки відсутня їх обов'язкова реєстрація. Частота їх, за даними більшості авторів, становить від 10 до 60 %, досягаючи 70 % серед передчасно народжених дітей. Ретроспективно можна також оцінити цей показник на підставі того, що 60–70 % новонароджених з перинатальною патологією інфіковані. Суперечливість даних пояснюється труднощами діагностики даної патології, яка часто ховається за такими діагнозами, як внутрішньоутробна гіпоксія, асфіксія, пологова травма.

Приблизно в 10 % випадків за допомогою мікробіологічних, вірусологічних, імунологічних та молекулярно-генетичних досліджень можна довести, що інфікування сталося під час внутрішньоутробного розвитку і пологів, але клінічна картина захворювання розвивається тільки в 10 % з них. Інфекційні збудники викликають близько 80 % природжених вад розвитку, вони також є однією з вагомих причин передчасного народження дитини або зі ЗВУР, внутрішньоутробні інфекції зумовлюють майже третину ранньої дитячої смертності.

*Фактори ризику внутрішньоутробних інфекцій:* обтяжений акушерський анамнез (мимовільні викидні, мертвонародження, невиношування, народження дітей із природженими вадами розвитку і ЗВУР, смерть дітей у ранньому віці, наявність у попередніх дітей TORCH-інфекцій); контакт із хворими людьми (наприклад, з медичними працівниками) чи тваринами (наприклад, з кішками – токсоплазмоз); ускладнений перебіг поточної вагітності (загроза переривання, багатоводдя, плацентарна дисфункція, відшарування чи збільшення плаценти, затримка внутрішньоутробного розвитку, передчасний вилив навколоплідних вод); наявність у матері захворювань сечостатевої сфери, перенесені гострі інфекційні захворювання під час вагітності, імунодефіцит (первинний, набутий або вторинний, у тому числі внаслідок приймання ліків); переливання препаратів крові, вживання наркотичних речовин.

*Фактори ризику перинатальних інфекцій:* обтяжений акушерський анамнез, хронічні вогнища інфекції, зокрема в сечостатевої сфері, тривалий безводний період, хоріоамніоніт, навколоплідні води із запахом, лихоманка, гострі інфекційні процеси в матері під час пологів, акушерські втручання під час пологів.

**Етіопатогенез.** Сучасній медичній науці відомо до 2500 інфекцій, і кожна з них теоретично може викликати акушерські й перинатальні ускладнення. Збудниками внутрішньоутробних інфекцій є: віруси (краснуха, цитомегаловірусна інфекція (ЦМВ-інфекція), герпесвірусна інфекція, вірусні гепатити, ВІЛ-інфекція, інфекція, спричинена парвовірусом В19, та ін.); бактерії (лістеріоз, сифіліс, туберкульоз тощо); найпростіші паразити (токсоплазмоз), гриби (кандидоз новонародженого). Частина з них є типовими збудниками опортуністичних інфекцій, здатними спричинити інфекційний процес у плода та новонародженого, при цьому в

дітей після неонатального періоду і в дорослих такі захворювання перебігають безсимптомно або у вигляді легкого інфекційного процесу (цитомегаловірусна та герпесвірусна інфекції, токсоплазмоз). Частина цих збудників – фактори типових дитячих інфекцій, які перебігають з тяжким ураженням плода та новонародженого (природжена краснуха; інфекція, спричинена вірусом *Varicella Zoster*). Деякі збудники спричинюють тяжкі інфекції (частіше – тривалі) незалежно від віку людини (ВІЛ-інфекція, сифіліс, вірусний гепатит С, туберкульоз).

У 1971 р. А. J. Nahmias та співавт. запропонували поняття «TORCH-синдром» і «TORCH-інфекції» (від заголовних літер найбільш розповсюджених внутрішньоутробних інфекцій: Т – *Toxoplasmosis*, R – *Rubella*, С – *Cytomegalovirus*, Н – *Herpes Simplex*; О – від англійського слова «other» (інші), вказує на те, що до цієї групи можна зарахувати низку внутрішньоутробних інфекцій, таких, як лістеріоз, природжений сифіліс, вірусні гепатити, ВІЛ-інфекція, інфекція, спричинена парвовірусом B19, тощо).

Збудник може проникати в організм дитини внутрішньоутробно або під час пологів – через перебіг у матері гострого чи хронічного (персистуючого) інфекційного процесу або латентне (безсимптомне) носійство мікроорганізмів. Для плода найнебезпечнішим є первинне інфікування матері під час вагітності. Вторинна інфекція (реінфекція або реактивація хронічної під час вагітності) також може призвести до інфікування плода, але при цьому ризик трансмісії збудника нижчий, ніж при первинному інфікуванні. Медичні маніпуляції, ятрогенні втручання, патологія вагітності, що порушують цілісність плаценти, плодових оболонок, шкіри плода сприяють передаванню збудника.

*Шляхи інфікування плода:* гематогенний (трансплацентарний); через навколоплідні води – висхідний (з піхви), низхідний (з маткових труб), трансмембранний (через плодові оболонки, наприклад, при ендометриті); самим плодом, який інфікований гематогенно і виділяє збудника із сечею та калом; контактний (інтранатальний) – при контакті шкіри та слизових оболонок плода з пологовими шляхами і заковтуванні їх інфікованого вмісту. Найчастіше антенатальне інфікування гематогенним шляхом спричиняють віруси, найпростіші паразити і деякі бактерії (лістерії, мікобактерії). Ризик гематогенного зараження плода великою мірою залежить від бар'єрної функції плаценти. При плацентарній дисфункції в матері з вогнищами хронічної інфекції або будь-яким гострим інфекційним процесом стрімко зростає загроза розвитку генералізованого інфікування плода. Екстрагенітальні порушення в матері та ускладнення вагітності (наприклад, захворювання серцево-судинної системи, гестози), що збільшують проникність плаценти, значно підвищують ризик виникнення інфекційних процесів у плода. З іншого боку, збудники антенатальних інфекцій можуть безпосередньо ушкоджувати плаценту, викликаючи плацентит, що призводить до плацентарної дисфункції,



переривання вагітності, інфікування плода та до інших несприятливих наслідків.

Інфекції у сечостатевої системі матері (пієлонефрит, сальпінгіт, сальпінгоофорит, ендocerвіцит, ендометрит, ерозія шийки матки, вульвовагініт, бактеріальний вагіноз тощо) викликаються стафілококами, стрептококами, диплококами, грамнегативною кишковою флорою, хламідіями, анаеробними бактеріями, лістеріями, бруцелями, паличкою Коха, грибами роду *Candida*. У сечостатевих шляхах можуть паразитувати і викликати хронічні запальні процеси цитомегаловірус (ЦМВ), віруси простого герпесу (частіше – II типу), гепатиту В, мікоплазми. Інфікування плода цими збудниками може проходити висхідним та низхідним шляхами через навколоплідні води або контактним шляхом при проходженні плода родовими каналами.

Бактеріальні збудники (за винятком лістерій і мікобактерій) можуть спричиняти синдром інфікованого амніона. Найчастіше вони інфікують плід інтранатально, викликаючи у новонароджених дітей тяжкі внутрішньоутробні бактеріальні інфекції – локальні, системні або генералізовані (в тому числі сепсис), але не призводять до формування справжніх природжених вад розвитку. Чинниками внутрішньоутробних бактеріальних інфекцій є стрептококи групи В, золотистий стафілокок, кишкова паличка, клебсієла, протей, синьогнійна паличка, а також анаеробна флора – пептострептококи, фузобактерії, бактероїди, кластридії та ін. Факторами ризику виникнення інтранатальних інфекцій вважають тривалий безводний період, наявність навколоплідних вод із запахом, гіпертермію матері під час пологів.

Внутрішньоутробні інфекції можуть бути спричинені як одним збудником, так і декількома одночасно (нерідко виявляють вірусно-бактеріальну асоціацію); мікст-інфекція значно посилює тяжкість перебігу захворювання та погіршує прогноз.

Характер ураження плода при внутрішньоутробних інфекціях залежить не тільки від збудника, але й від терміну гестації, в який відбулося інфікування, що зумовлено особливостями життєвого циклу мікроорганізмів та запальних процесів у різні періоди антенатального розвитку. При інфікуванні вагітної вірусами в перші 2 тижні після запліднення може виникнути бластопатія, що, як правило, завершується спонтанним абортom у дуже ранній термін гестації.

Відомо, що тяжкість внутрішньоутробного ураження плода не завжди відповідає тяжкості інфекційного процесу в матері. Легка, мало- або безсимптомна інфекція у вагітної може призвести до тяжкого ураження плода або до його інвалідизації і навіть загибелі. Цей феномен значною мірою зумовлений тропізмом збудників до ембріональних тканин, а також тим, що клітини плода і плаценти володіють високим рівнем метаболізму й слугують ідеальним середовищем для їх відтворення.

Характер та ступінь внутрішньоутробних інфекційних уражень залежать від вірулентності мікроорганізму, особливостей перебігу інфекційного процесу в матері (гострий, латентний, первинний, рецидивуючий) і стану імунної системи вагітної.

Особливістю запальної реакції в ембріона є присутність тільки альтеративного компонента, відсутність реакції фібробластів, тому при інфікуванні в першому триместрі гестації в дитини формуються справжні природжені вади розвитку. В ранній фетальний період, окрім альтерації, домінує проліферативний компонент запалення, що призводить до розвитку фіброзу або склеротичних процесів у плода (таких, як фіброеластоз, катаракта, атрезія жовчних ходів). У пізній фетальний період у плода переважають процеси альтерації та проліферації, судинний (ексудативний) компонент запальної реакції слабо виражений, а плазматичної реакції немає. Тому інфікування в третьому триместрі призводить до виникнення неонатальної хвороби з типовими загальними ознаками інфекційного процесу. Враховуючи те, що розвиток мозку триває впродовж усього антенатального періоду і перших півтора року життя, вади розвитку мозку у зв'язку з інфекційним процесом можуть виникати в будь-який термін вагітності й навіть після народження дитини.

Плацентарна дисфункція, що виникає внаслідок внутрішньоутробного інфікування, зумовлює гіпоксію плода, затримку його внутрішньоутробного розвитку, формування стигм дизембріогенезу, може спричинити передчасні пологи, народження в асфіксії. Ураження плаценти або безпосередньо плода може призвести до його загибелі, в результаті – до мимовільного викидня або мертвонародження.

Здатність Т-лімфоцитів плода до розпізнавання «свій – чужий» і цитотоксичність формується із 16–17 тижня вагітності. В-лімфоцити, що несуть поверхневі імуноглобуліни (Ig) М та G, виявляють з 9–12 тижнів. Рівень продукування імуноглобулінів у плода дуже низький: IgG – 70–80 % від норми в дорослого, IgM – 10–15 %, IgA – сліди.

При внутрішньоутробних інфекціях у плода насамперед активується синтез IgM (при гострому процесі). Стрімка активація продукування IgG та IgA при тривалій циркуляції збудника призводить до утворення імунних комплексів, що ушкоджують судини мозку, з чим і пов'язане виникнення енцефалопатії при внутрішньоутробних інфекціях.

**Клінічна картина.** Наслідки внутрішньоутробного інфікування можуть бути різні. Клінічні прояви внутрішньоутробних інфекцій залежать від таких факторів: виду та вірулентності збудника, масивності обсіменіння, шляхів проникнення інфекції в організм вагітної, імунологічної реактивності жінки, терміну гестації при інфікуванні.

При внутрішньоутробному інфікуванні в ранні терміни вагітності (передімплантаційний період – перші шість днів після запліднення)

формується інфекційні ембріопатії, які проявляються природженими вадами розвитку, первинною плацентарною дисфункцією, що нерідко закінчується мимовільним викиднем, нерозвинутою вагітністю. У період ембріо- та плацентогенезу (із 7-го дня до 8-ми тижнів вагітності) можливі загибель ембріона, порушення його розвитку, первинна плацентарна дисфункція. Інфікування в більш пізні терміни вагітності супроводжується затримкою внутрішньоутробного розвитку плода, формуванням вторинної плацентарної дисфункції (часто на фоні плацентиту), локальними і генералізованими інфекційними ураженнями плода.

Генералізовані форми внутрішньоутробної інфекції частіше розвиваються в ранній фетальний період (I триместр вагітності), оскільки плід ще не здатний локалізувати запальний процес. У пізній фетальний період (III триместр) запальні зміни проліферативного характеру викликають звуження або обтурацію каналів та отворів, що призводить до аномального розвитку вже сформованого органа – псевдовиродливості (гідроцефалії, гідронефрозу).

Прояви внутрішньоутробної інфекції у новонародженого залежать від стадії хвороби плода незадовго до народження. Якщо на момент пологів захворювання перебуває на початковій стадії, то інфекція маніфестує в перші три доби раннього неонатального періоду. Якщо пологи припадають на кінцеву стадію хвороби, частіше спостерігають синдром дезадаптації в ранній неонатальний період, а в подальшому можливі хронізація процесу і персистуюча латентна інфекція. Можливе також народження цілком здорової дитини.

Серед специфічних клінічних проявів виділяють вади розвитку та неонатальну хворобу (залежно від часу інфікування). Неспецифічними проявами та результатами вважають загибель плода, передчасне народження, ЗВУР, стигми дизембріогенезу, асфіксію, енцефалопатію.

Клінічні прояви найбільш поширених внутрішньоутробних TORCH-інфекцій наведено в таблиці 21.1.

**Діагностику** внутрішньоутробних інфекцій проводять під час вагітності та після народження дитини. Для уточнення етіології захворювання доцільно обстежувати породіллю, послід (у тому числі імуногістохімічними методами) і новонароджену дитину. Виявити інфекційний процес під час вагітності надзвичайно важливо, тому що знання етіології інфекції і відповідність терміну інфікування визначають прогноз, тактику ведення вагітності, пологів і надання допомоги дитині після народження. Водночас потрібно пам'ятати, що інфікування вагітної і плаценти не є доказом наявності інфекції у дитини.

Найбільш достовірним методом ідентифікації інфекції варто вважати пряме виявлення збудника у вагітної або дитини в крові, сечі, везикулах, змивах із носоглотки та піхви, мікробіологічними чи вірусологічними ме-

тодами на середовищах або культурах клітин. Проте при деяких вірусних і мікоплазмових інфекціях ідентифікація збудника – тривалий процес із низькою чутливістю. В окремих випадках для уточнення збудника бактеріальної інфекції використовують бактеріоскопію.

Таблиця 21.1

## Клінічні прояви внутрішньоутробних інфекцій (за С. J. Baker, 2000)

Ознака	Цитомегало-вірусна інфекція	Токсоплазмоз	Краснуха	Герпетична інфекція
Гепатомегалія	++	+	+	+
Жовтяниця	+	+	+	+
Екзантема	-	+	-	++
Петехія/пурпура	++	+	+	-
Гідроцефалія	+	++	-	+
Мікроцефалія	++	+	-	+
Кальцифікати мозку	++	++	-	+
Природжені вади серця	-	-	++	-
Ураження кісток	-	-	++	-
Глаукома	-	-	+	-
ЗВУР	+	+	+	+
Хоріоретиніт	++	++	-	+
Катаракта	-	-	++	-
Аденопатія	-	+	+	+
Ураження зубів	+	-	-	-

Примітка. «-» – немає або виявляють рідко; «+» – можуть бути; «++» – діагностично значущі.

До прямих методів виявлення збудників інфекції належить полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), яка дає змогу виявляти генетичний матеріал (ДНК або РНК) збудника, що міститься навіть у невеликій кількості в біологічних рідинах і тканинах людини, шляхом ампліфікації (збільшення) цих молекул у мільйони разів. Для виявлення деяких збудників розроблено кількісні методи ПЛР-діагностики, за допомогою яких можна оцінити вірусне навантаження – кількість копій генетичного матеріалу вірусу в 1 мл плазми крові (наприклад, при ВІЛ-інфекції, вірусному гепатиті С). Чутливість методу ПЛР висока, результати одержу-

ють швидко, але трактувати їх бажано з урахуванням клінічних даних і результатів серологічного (імунологічного) обстеження.

Непрямі методи діагностики – імунологічні – дають змогу виявляти антитіла до збудника за допомогою таких тестів: імуноферментного аналізу (ІФА), реакції прямої та непрямой імуофлюоресценції, реакції зв'язування комплементу, реакції аглютинації, реакції гальмування гемаглютинації та ін. Методами прямої та непрямой імуофлюоресценції виявляють загальну концентрацію імуноглобулінів, переважно класу G. За допомогою методу ІФА можна проводити якісне і кількісне дослідження рівнів IgM, IgG та IgA. Враховуючи те, що IgG можуть проникати через плаценту від вагітної до плода, наявність у новонародженої дитини специфічних для конкретного збудника імуноглобулінів класу G не є ознакою внутрішньоутробного інфікування. Елімінація материнських специфічних антитіл з крові дитини в динаміці може тривати від кількох тижнів до 18-ти місяців.

Значне кількісне збільшення титру IgG у сироватці крові дитини свідчить про наявність у неї інфекційного процесу. Розрізнити IgG матері та дитини дає змогу встановлення авідності антитіл. Протягом перших 1–1,5 місяця після інфікування людини (матері або дитини) виявляють низькоавідні антитіла, тобто ті, що демонструють низьку спорідненість. У ході природного розвитку імунної відповіді в організмі людини з'являються високоавідні антитіла. У разі повторного інфікування з участю цих антитіл розвивається швидка вторинна імунна відповідь.

Найвірогіднішим методом встановлення гострого захворювання в людини є виявлення специфічних IgM, тому що на ранніх етапах первинного інфікування синтезуються саме ці імуноглобуліни. Розроблений імуносорбентний ензимний метод ELISA дає змогу визначити специфічні антитіла до того чи іншого збудника, які належать до IgM. Трактувати результати доцільно з урахуванням динаміки (протягом 2-х тижнів) титру антитіл.

Виявлення в матері або дитини IgM та IgG з низькою авідністю свідчить про первинне інфікування. Наявність у крові одночасно IgM та високоавідних IgG свідчить про вторинну інфекцію або загострення (реактивацію) латентної інфекції.

На даний час проводять наукові дослідження тест-системи для скринінгу сухої краплі крові новонароджених на наявність IgM і IgG до *Toxoplasma gondii*, цитомегаловірусу, вірусу краснухи. Проте вважають, що рутинний скринінг новонароджених на ці інфекції економічно не виправданий.

**Лікування** внутрішньоутробних інфекцій із гострим перебігом передбачає застосування етіотропної, патогенетичної і синдромної терапії, а в окремих випадках – введення специфічних або паліватентних імуні-

ноглобулінів. Можливість лікування і профілактики низки вірусних та бактеріальних інфекцій визначається специфічною активністю діючих компонентів препарату проти вірусів гепатиту А і В, герпесу, вітряної віспи, грипу, кору, паротиту, поліомієліту, краснухи, збудника кашлюку, стафілококів, кишкової палички, пневмококів, а також неспецифічним підвищенням резистентності організму. Діти з природженими вадами розвитку можуть потребувати хірургічної допомоги, синдромної або паліативної терапії. Ризик інфікування плода від серопозитивної вагітної, характерні вади розвитку, препарати етіотропної терапії та заходи профілактики наведено в таблиці 21.2.

Таблиця 21.2

**Ризик інфікування плода, характерні вади розвитку, профілактика, етіотропна терапія (за А. Гриноу та співавт., 2000)**

Захворювання, збудник, шлях передачі	Відсоток серопозитивних вагітних	Ризик інфікування плода	Характерні вади розвитку плода	Профілактика	Етіотропна терапія
1	2	3	4	5	6
Токсоплазмоз, <i>Toxoplasma gondii</i> , гематогенний	20–30	I триместр – 14 %, II – 29 %, III – 59 %; лише первинна інфекція	Гідроцефалія, мікроцефалія, колобома, мікрофтальмія	Профілактика інфікування під час вагітності	Хлоридин, сульфадимезин, спіраміцин
Краснуха РНК-вмісний вірус, гематогенний	80–95	1–8 тижнів – 54 %, 9–12 тижнів – 34 %, 12–24 тижні – 10–20 %	Тріада Грега: вади серця, ока (катаракта, сліпота), глухота; можливі вади травного каналу	Вакцинація серонегативних жінок до настання вагітності	Немає
Цитомегалія, <i>Cytomegalovirus</i> , гематогенний, висхідний, контамінаційний	40–100	Аntenатальна – 0,5–2,0 %, інтранатальна – 40–60 %, гостра інфекція вагітної – 40 %, хронічна – 2–4 %	Мікроцефалія, поренцефалія, мікрогірія, атрезія жовчовивідних шляхів, полікістоз нирок, вади серця, пахові грижі	Немає	Немає

Продовження табл. 21.2

1	2	3	4	5	6
Герпес, Herpes simplex 2 типу, гематогенний, висхідний, контамінаційний	60–90	Гострий процес під час пологів – 50 %, хронічний – 5 %	Гілоплазія кінцівок, мікроцефалія, мікрофтальмія, ретинопатія, рубці на шкірі	Кесарів розтин	Ацикловір
Сифіліс, Treponema pallidum, гематогенний	0,01	Первинний сифіліс – 70–100 %, латентний – 30 %	Не характерні	Серологічний скринінг вагітних	Пеніцилін
Гепатит В, ДНК-вмісний вірус, гематогенний, контамінаційний	10–100	III триместр, гострий процес – 60 %, хронічний – 80–90 %	Атрезія жовчовивідних шляхів, гігантоклітинний гепатит	Вакцинація серонегативних жінок до вагітності; специфічний Ід і вакцинація	Немає
Гонорея, Neisseria gonorrhoeae, висхідний і контамінаційний	1–10	30 %	Не характерні	Профілактика гонорей у новонароджених	Цефтріаксон
Хламідіоз, Chlamidia trachomatis, висхідний і контамінаційний	2–40	Кон'юнктивіт – 25–50 %, пневмонія – 10–25 %, назофарингеальні носії – 20–40 %	Не характерні	Немає, скринінгу рутинно не рекомендують	Еритромицин

### Профілактику внутрішньоутробних інфекцій поділяють на:

- *первинну*: дотримання санітарно-гігієнічних норм і формування безпечної поведінки у статевих відносинах, соціальні заходи, спрямовані на зменшення частоти захворювань, які передаються статевим шляхом;
- *преконцепційну (до настання вагітності)*: обстеження і лікування жінок дітородного віку та їхніх партнерів, профілактичні щеплення серонегативних жінок;
- *профілактику під час вагітності*: дотримання санітарно-гігієнічних вимог, у тому числі й у статевих відносинах; поінформовання вагітних

щодо шляхів передачі інфекцій, у тому числі від домашніх тварин; диспансерне спостереження за вагітними в жіночих консультаціях з I триместру вагітності; дослідження на наявність сифілісу, вірусного гепатиту В, ВІЛ-інфекції тощо (за наявності показань); специфічна профілактика інфікування або лікування виявленої інфекції;

- *профілактику під час пологів*: зменшення ризику інфікування контамінаційним шляхом (наприклад, планове розродження шляхом кесаревого розтину ВІЛ-інфікованих жінок, хворих на генітальний герпес, вірусний гепатит С);

- *післяконтактну*: призначення специфічних препаратів новонародженій дитині або вакцинація після пологів для зменшення ризику інфікування (ВІЛ-інфекцією, вірусним гепатитом В, сифілісом тощо).

### **Синдром природженої краснухи**

**Епідеміологія.** Синдром природженої краснухи був розповсюдженим захворюванням до впровадження вакцинопрофілактики цієї інфекції. Включення вакцинації проти краснухи до національного календаря щеплень дітей привело до зниження частоти даного синдрому на 90 %. У країнах, де не проводять такої вакцинації, 10–20 % вагітних є вразливими до цієї інфекції.

Повторне інфікування осіб, які вже перенесли краснуху в дитинстві, не перевищує 2 %, а прояви вторинної інфекції є субклінічними. Проте в науковій літературі описано окремі випадки синдрому природженої краснухи після реінфекції вагітної.

*Епідеміологічні фактори ризику розвитку природженої краснухи:* імунологічна незахищеність вагітної; тісний і тривалий контакт вагітної (особливо в I триместрі) з хворими на краснуху в організованих колективах з малою кількістю імунізованих осіб (у дитячих установах, стаціонарах, казармах тощо). Ризик виникнення синдрому природженої краснухи визначається терміном гестації, в який відбулося інфікування вагітної, і становить у перші 8 тижнів 75 %, у 9–12 тижнів – 50 %, у 13–20 тижнів – 20 %, після 20-ти тижнів – близько 10 %.

**Етіопатогенез.** Вірус краснухи містить РНК і належить до родини *Togaviridae*, роду *Rudivirus*. Захворювання поширюється повітряно-краплинним шляхом або трансплацентарно. З великої кількості вірусів, що можуть викликати ембріопатію і фетопатію, вірус краснухи має найбільш виражену тератогенну дію.

У хворих вагітних у період вірусемії збудник легко долає плацентарний бар'єр і уражає плід. Одночасно внаслідок вірусного ураження ендотелію кровоносних судин плаценти порушується харчування плода. Ушкоджуючи генетичний апарат клітин, вірус вибірково пригнічує мітичну активність окремих клітинних популяцій ембріона і може чинити на них пряму цитопатогенну дію. Це призводить до сповільнення росту



і порушення нормального формування органів плода з подальшим розвитком природжених вад. Дія вірусу на ембріональні тканини в різні терміни вагітності найбільш виражена відносно органів і систем, які перебувають у процесі активного формування на момент інфікування.

*Клінічні ознаки інфекції під час вагітності* не відрізняються від таких у загальній популяції. У продромальний період тривалістю 1–5 днів часто відзначають загальне нездужання, тремтіння, біль у м'язах, артралгію (в 70 % випадків), риніт, кон'юнктивіт, сльозотечу, лімфаденопатію, можлива гіпертермія до 38 °С. Типовий (розеольозний або плямисто-папульозний, елементи розміром до 2–5 мм) висип на шкірі з'являється протягом одного дня, зникає через 1–3 дні, не залишаючи пігментації чи лущення. На м'якому піднебінні спостерігають точкову енантему. Лімфаденопатія може мати генералізований характер, однак частіше уражаються потиличні, заушні, піднижньощелепні та шийні лімфатичні вузли. До рідкісних ускладнень краснухи належать енцефаліт і тромбоцитопенічна пурпура.

**Клінічна картина.** Класична тріада, характерна для природженої краснухи, виникає не більше ніж у 20 % новонароджених із цією патологією: природжена вада серця (відкрита артеріальна протока, стеноз легеневої артерії, дефект міжшлуночкової або міжпередсердної перегородки – 20–50 %); ураження очей (глаукома, катаракта, хоріоретиніт – 25–50 %); ураження органа слуху (нейросенсорна глухота – 50–75 %). Вади серця та ураження очей частіше розвиваються при інфікуванні в перші 8 тижнів гестації. Ретинопатія і нейросенсорна глухота можуть виникнути при інфікуванні в будь-який термін гестації до 16-ти тижнів. Що раніше відбувається інфікування, то більший ризик появи множинних вад розвитку. Інфікування після 16-го тижня гестації може призвести до ЗВУР, неспецифічного ураження мозку.

*Пізні прояви синдрому природженої краснухи:* у перші шість місяців життя дитини можливі затримка росту, хронічні висипи, рецидивуюча пневмонія, гіпогаммаглобулінемія, васкуліт. Летальність, особливо при пневмонії, може становити до 70 %. Пізніми проявами краснухи в юнацькому віці можуть бути порушення слуху, інсулінозалежний цукровий діабет (20 % спостережень), дефіцит гормону росту, автоімунний тиреоїдит (5 % спостережень), прогресуючий паненцефаліт.

За наявності природженої краснухи спостерігають хронічну персистенцію збудника, унаслідок чого хвора дитина може бути джерелом інфекції протягом тривалого часу (до 3-х років).

**Діагностика** можлива в пренатальний період і після народження. Пренатальна діагностика ґрунтується на виявленні типової клінічної картини краснухи у вагітної. Однак через високу ймовірність безсимптомного або атипичного перебігу хвороби стандартом діагностики цього захворювання у вагітної є серологічні дослідження. Лабораторна діагнос-

тика краснухи у вагітної ґрунтується на виявленні сероконверсії (поява специфічних IgG антитіл у крові), специфічних IgM, які персистують у сироватці крові при первинному інфікуванні протягом 2-х місяців; чотириразовому збільшенні титру специфічних IgG у разі повторного інфікування. На жаль, не існує надійного методу діагностики інфекції у плода в ранні терміни вагітності. Одним із можливих діагностичних втручань є визначення специфічних IgM у пуповинній крові плода, отриманій за допомогою спеціальної інвазивної процедури. Можна спробувати також визначити безпосередньо антиген вірусу краснухи (PHK) у біоптаті ворсин хоріона. Хоча ці методики становлять певний інтерес, їх застосування може бути обмеженим у зв'язку з недостатніми чутливістю і специфічністю або технічною недоступністю для широкого використання.

Діагноз синдрому природженої краснухи у новонародженої дитини підтверджують шляхом виявлення специфічних IgM у сироватці крові (їх відсутність виключає цей діагноз). Також мають значення персистенція у новонародженого низькоавідних специфічних IgG і збільшення або сталий рівень титру специфічних IgG у динаміці. Діагноз можна також підтвердити шляхом виділення вірусу краснухи або виявлення його генетичного матеріалу методом ПЛР у мазках з ротоглотки, сечі. За наявності типових клінічних ознак встановлення діагнозу не викликає труднощів.

Після встановлення діагнозу природженої краснухи доцільно оцінити тяжкість захворювання і спостерігати за його перебігом. Додаткове дослідження, як правило, включає загальний аналіз крові (анемія, тромбоцитопенія, лімфопенія), біохімічні дослідження (функція печінки, нирок). Для виявлення природжених вад розвитку дитини проводять УЗД серця, мозку, офтальмоскопію, рентгенографію органів грудної клітки (за потреби), перевіряють слух. З огляду на підвищений ризик виникнення цукрового діабету і гіпотиреозу, під час тривалого медичного спостереження за дитиною доцільно здійснювати моніторинг стану ендокринної системи.

**Диференційна діагностика.** У зв'язку з наявністю природжених аномалій розвитку, краснуху доцільно диференціювати від інших внутрішньоутробних інфекцій і генетичної (природженої) патології. Діагноз природженої краснухи підтверджують дані анамнезу (захворювання вагітної на краснуху, наявність специфічних IgM, IgG) та лабораторного обстеження новонародженого (специфічні IgM, низькоавідні IgG, виділення вірусу краснухи з фарингеального секрету і сечі).

**Лікування.** Специфічної противірусної терапії не існує. Доцільність використання з цією метою препаратів імуноглобуліну людини поки що не доведено. Проводять хірургічну корекцію (наприклад, вади серця) або симптоматичне лікування (наприклад, ураження мозку).

**Профілактика.** Відповідно до наказу МОЗ України від 03.02.2006 р. № 48 «Про порядок проведення профілактичних щеплень», специфічну

профілактику краснухи здійснюють шляхом вакцинації живою атенуваною (ослабленою) вакциною. Згідно з календарем профілактичних щеплень, вакцинацію проти краснухи проводять комбінованою вакциною (кір, краснуха, епідемічний паротит) у віці 12 місяців. Дітям, які не були щеплені у 12 місяців, вакцинацію можна починати в будь-якому віці. Друге щеплення проводять у віці 6 років. За наявності моновакцини проти краснухи рекомендують вакцинувати дівчат віком 15 років. Щеплення проти краснухи за 3 місяці до передбачуваної вагітності рекомендують провести жінкам, які раніше не хворіли на краснуху, не були імунізовані та в крові яких немає достатнього титру специфічних IgG-антитіл.

Преконцепційна профілактика передбачає вивчення серологічного статусу жінок до вагітності та проведення вакцинації серонегативних жінок за 2–3 місяці до запліднення. Жінок з низьким титром протикраснушних антитіл (<15 МО/мл) також слід вакцинувати. Усі живі вакцини, в тому числі вакцину проти краснухи, не слід вводити вагітним, проте в разі випадкової вакцинації вагітності зазвичай не переривають.

У серонегативних вагітних доцільно двічі оцінювати імунітет проти краснухи (в ранні терміни вагітності та після 16-го тижня вагітності). При виявленні IgM або наростанні титру IgG у парних сироватках у термін гестації до 16-го тижня жінку консультують із дотриманням біоетичних норм, рекомендуючи перервати вагітність у зв'язку з високим ризиком ураження плода. Якщо жінка відмовляється перервати вагітність, їй вводять гіперімунний специфічний імуноглобулін. Ввести цей імуноглобулін рекомендують також серонегативним вагітним, які мали контакт із хворими на краснуху. Однак ефективність цього заходу до кінця не з'ясовано.

У разі зараження жінки краснухою після 4-х місяців переривання вагітності не показано через низький ризик ураження плода.

Дітей із синдромом природженої краснухи треба ізолювати від інших новонароджених. Доглядати за хворими із синдромом природженої краснухи можуть тільки серопозитивні особи.

**Прогноз** залежить від терміну інфікування плода і тяжкості виявлених аномалій розвитку. Смертність серед дітей із синдромом природженої краснухи в перші місяці життя становить 10–20 %, інвалідами стають близько 50 %.

### **Природжена цитомегаловірусна інфекція**

**Епідеміологія.** Цитомегаловірусна інфекція розповсюджена в людській популяції. Відсоток інфікованого населення залежить від рівня розвитку країни (менший у країнах з високим економічним розвитком) і зростає зі збільшенням віку (частота інфікування дорослих перевищує відповідний показник у дітей). Первинну ЦМВ-інфекцію реєструють лише у 2–5 % вагітних. Частота внутрішньоутробного/перинатального інфікування новонароджених дітей у середньому становить 1 %.