

# Оглавление

Авторский коллектив .....	5
Список сокращений .....	7
Предисловие .....	9
Введение .....	11
<b>Глава 1. Эпидемиология ИППП</b>	
(Даминов Т.А., Ибрагимов Ш.И., Ваисов А.Ш.) .....	15
<b>Глава 2. Принципы лабораторных методов обследования</b>	
(Дмитриев Г.А.) .....	35
2.1. Микроскопия (бактериоскопия) .....	41
2.2. Культуральная (бактериологическая) диагностика .....	50
2.3. Серологические методы диагностики .....	58
2.4. Молекулярно-биологические методы исследования .....	74
2.5. Иммунохроматографические и ферментспецифические методы экспресс-индикации антигенов .....	88
2.6. Методы хромато-масс-спектрометрии и газожидкостной хроматографии .....	89
2.7. Заключение .....	90
<b>Глава 3. Клиническое течение ИППП у детей и особенности     ведения детей, страдающих этими заболеваниями .....</b>	<b>97</b>
3.1. Сифилис (Доля О.В., Дмитриев Г.А.) .....	97
3.2. Гонорея (Шадыев Х.К., Шахабиддинов Т.Т.) .....	117

3.3. Трихомониаз (Маннанов А.М., Ибрагимов Ш.И.) .....	131
3.4. Хламидиоз (Шадыев Х.К., Алимов Б.Д.) .....	140
3.5. Мико-уреаплазмоз (Султанов С.Н., Алимов Б.Д.) .....	165
3.6. Урогенитальный кандидоз. Кандидоз вульвы и влагалища (Султанов С.Н., Нишанова Ф.П.) .....	191
3.7. Бактериальный вагиноз (Дмитриев Г.А., Шадыев Х.К.) .....	205
3.8. Герпетическая инфекция (Масюкова С.А., Сиразитдинова В.Ф., Джагарян А.Д.) .....	218
3.9. Папилломавирусная инфекция (Вайсов А.Ш., Сиразитдинова В.Ф.) .....	257
3.10. Гепатиты В и С (Даминов Т.А.) .....	275
3.11. ВИЧ-инфекция у детей (Филатова Е.Н.) .....	290
3.12. Цитомегаловирусная инфекция (Сиразитдинова В.Ф., Агзамова Ш.А.) .....	313
3.13. Эпштейна–Барр вирусная инфекция (инфекционный мононуклеоз) .....	
(Дмитриев Г.А.) .....	339
<b>Глава 4. Сочетанные (смешанные) инфекции у детей</b> (Дмитриев Г.А., Набиев Т.А.) .....	345
<b>Глава 5. Профилактические и лечебные мероприятия</b> (Шадыев Х.К., Масюкова С.А.) .....	351
<b>Глава 6. Актуальные проблемы репродуктивного здоровья подростков</b> (Бехало В.А.) .....	365
Директивные документы .....	371
Заключение .....	373

---

## Глава 2

# Принципы лабораторных методов обследования

Клинические лабораторные исследования материала от пациентов с подозрением на ИППП являются неотъемлемой частью комплекса клинико-лабораторного обследования и ведения больных.

В свою очередь лабораторная диагностика в настоящее время представляет собой комплекс технических мероприятий, направленных на получение достоверных результатов, подтверждающих либо отвергающих присутствие возбудителя (возбудителей) ИППП. Кроме того, для постановки клинического диагноза необходима информация о состоянии урогенитального тракта, иммунной, мочевыделительной систем, наличии других, в том числе воспалительных и хронических, заболеваний, об общем состоянии больного, ранее перенесенных заболеваниях, в частности ИППП, и ряде других факторов. Для получения этой информации также требуются лабораторные исследования.

С учетом того что ИППП зачастую протекают как сочетанные (смешанные) инфекции, т.е. вызванные двумя–тремя и более возбудителями, а также как хронические, торпидные заболевания и не имеют во многих случаях клинических манифестных проявлений, лабораторная диагностика должна быть комплексной и направленной на детекцию всех инфекционных агентов.

Сегодня врачи-лаборанты оперируют большим количеством методологий, что позволяет детектировать возбудителей различной локализации с той или иной степенью достоверности.

Все методы клинической лабораторной диагностики можно условно разделить на несколько групп:

- **микроскопические** (бактериоскопические);
- **культуральные** (бактериологические) и культуры клеток (тканей);
- **серологические** (иммунологические);

- молекулярно-биологические;
- иммунохроматографические и ферментспецифические методы экспресс-индикации антигенов;
- методы хромато-масс-спектрометрии (ХМС) и газожидкостной хроматографии (ГЖХ).

Каждая из этих методологий основана на известных принципах, имеет предел эффективности (чувствительность, специфичность, воспроизводимость), особенности выполнения исследований и интерпретации результатов, определенное время выполнения анализа.

В силу разноплановости применяемых методов диагностики (одни из них являются отборочными . — скрининговыми, другие . — подтверждающими . — диагностическими) в большинстве случаев они выполняются комплексно. Но некоторые могут использоваться самостоятельно: молекулярно-биологические, серологические.

Таким образом, требуется создание алгоритма обследования пациентов, т.е. применение нескольких наиболее эффективных методов диагностики при постановке диагноза, оценке терапевтических воздействий и установлении факта излеченности.

В настоящее время к возбудителям ИППП относится значительное количество микроорганизмов: бактерии, простейшие, грибы, вирусы.

#### **Бактерии:**

- *Treponema pallidum* — возбудитель сифилиса.
- *Neisseria gonorrhoeae* — возбудитель гонореи и бленореи.
- *Chlamydia trachomatis* — возбудитель урогенитального хламидиоза.
- Микоуреаплазмы — возбудители микоуреаплазмоза, не являются безусловными патогенами, за исключением, по некоторым данным, *Mycoplasma genitalium*; постановка диагноза заболевания основывается на обнаружении высокого титра *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* ( $10^4$  КОЕ и более).
- *Haemophilis ducreyi* (шанкроид) — в России не распространен.
- *Chlamydia trachomatis* (серовары L1, L2, L3) — возбудитель венерической лимфогранулемы; в России широкого распространения не отмечено.
- *Calymmatobacterium (Donovania) granulomatosis* — возбудитель донованоза, паховой гранулемы (венерической гранулемы Брока); в России практически не встречается.

**Простейшие:** *Trichomonas vaginalis* — возбудитель мочеполового трихомониаза.



**Грибы:** представители рода *Candida* (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* (*Toruloporis*), *Candida krusei*) — возбудители урогенитального кандидоза (вульвовагинита).

### **Вирусы:**

- ВПГ-1 (*Herpes simplex-I*) — HSV-I.
- ВПГ-2 (*Herpes simplex-II*) — HSV-II, а также другие представители семейства герпес-вирусов (*Herpesviridae*).
- Вирус *Varicella Zoster* — вирус герпеса человека 3 (ВГЧ-3).
- Цитомегаловирус (ЦМВ) — *Cytomegalovirus*, *Cytomegalovirus hominis* (ВГЧ-4).
- Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) — Epstein–Barr Virus (EBV), (ВГЧ-5).
- Вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) — Human Herpes Virus 6 type (HHV-6).
- Вирус герпеса человека 7-го типа (ВГЧ-7) — Human Herpes Virus 7 type (HHV-7).
- Вирус герпеса человека 8-го типа (ВГЧ-8) — Human Herpes Virus 8 type (HHV-8).
- Вирусная инфекция, вызванная папилломавирусами (род *Papillomavirus*, семейство *Papovaviridae* — ПВИ).
- Гепатиты В и С — частично передаются половым путем (высокая частота сочетания с ВИЧ-инфекцией, ЦМВ-инфекцией, туберкулезом); гепатит В относят к типовому роду семейства *Hepadnaviridae* (высокая частота микст-инфекции с вирусами гепатита D); гепатит С — относят к семейству флавивирусов, заболевание сходно с гепатитом В, но протекает в более легкой форме.
- ВИЧ-инфекция, СПИД (AIDS-Acquired Immune Deficiency Syndrome) — в значительной степени передается половым путем; возбудители — лимфотропные вирусы (HTL-I, HTL-II, LAV) — HIV (ВИЧ), относящиеся к семейству ретровирусов (*Retroviridae*).

Следует отметить, что к ИППП (в той или иной мере распространенности) безусловно относятся ВПГ-1, ВПГ-2, ПВИ, ЦМВ, ВЭБ, гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция, остальные же не относятся к возбудителям этих заболеваний, по крайней мере причинно-следственная связь не доказана.

В силу высокого уровня заболеваемости детей группой инфекций, входящих в так называемый TORCH-комплекс, включающий токсоплазмоз (ТО), краснуху (R), цитомегаловирус (С) и герпес (H), были созданы

методологии на основе натуральных высокоочищенных антигенов возбудителей, обеспечивающих высокую чувствительность и специфичность анализа.

Таким образом, с одной стороны, существуют разнообразные методологии, позволяющие на практике осуществить детекцию возбудителей с целью постановки диагноза, с другой — не все искомые объекты (микроорганизмы) могут быть выявлены с помощью некоторых методов диагностики или эти методы не являются эффективными, а их результаты — достоверными. К таким микроорганизмам относятся трудно культивируемые вирусы и бактерии (*Treponema pallidum*).

При выборе алгоритма обследования необходимо исходить также из возможности лаборатории, квалификации сотрудников (врачей-лаборантов, лаборантов, обслуживающего персонала).

Крайне желательно, поскольку в российских лабораториях до сих пор весьма велика доля ручной работы, постановку диагноза и контроль за ведением больных проводить в одном и том же учреждении, используя одинаковое оборудование, наборы и тест-системы. В связи с тем что до настоящего времени в России не существует единого стандарта обследования пациентов и достаточно много «самодеятельности» при лабораторных обследованиях, следует, на наш взгляд, опираться на опыт и знания ведущих специалистов, работающих в авторитетных организациях и применяющих современный научно обоснованный алгоритм диагностики ИППП. Необходимо унифицировать алгоритм лабораторных исследований и оптимизировать диагностику ИППП с учетом огромного количества обследуемых. Применяемые в России и во всем мире современные методики молекулярной биологии (методы амплификации нуклеиновых кислот — МАНК), несмотря на их эффективность, в ряде случаев не могут полностью заменить серологические, микроскопические и культуральные методы диагностики. С другой стороны, применение нескольких методологий при постановке диагноза также не всегда оправдано и во многих случаях удлинняет и удорожает обследование.

При анализе клинического материала (венозной крови, лимфы, спинномозговой жидкости, отделяемого, соскобов уретры, влагалища, цервикального канала, слюны, мочи и др., а также культур и культур клеток) применяется огромное количество различных методов исследования, их вариантов и модификаций:

**Микроскопия (бактериоскопия):**

- в темном поле зрения (исследование нативных препаратов);
- светооптическая микроскопия окрашенных препаратов;
- люминесцентная микроскопия (иммунофлюоресцентный метод, являющийся одновременно серологическим и микроскопическим).

**Культуральная диагностика (бактериологические исследования):**

- выращивание (культивирование) микроорганизмов на питательных средах и микроскопирование полученных штаммов (изолятов);
- культивирование в условиях культур клеток и тканей, а также оценка полученных результатов в люминесцентном микроскопе;
- определение чувствительности возбудителей к лекарственным препаратам, наиболее широко используемым в терапии данной патологии.

**Иммунологические (серологические) диагностические исследования:**

- непрямые, прямые — неспецифические, специфические, отборочные (скрининговые), подтверждающие, используемые самостоятельно и в комплексе;
- реакция преципитации (РМП) и ее модификации: RPR, VDRL, TRUST, USR и др.;
- реакция агглютинации (РПА) и ее варианты, в частности ТРПА (*Treponema pallidum particles assay*) — агглютинация на полимерных частицах;
- метод иммунофлюоресцентного анализа (ИФА-ELISA the enzyme-linked immunosorbent assay) и его модификации;
- иммуноблоттинг — вестерн-блоттинг — линейный ИФА или линейный иммуноблоттинг и его модификации;
- реакция иммунофлюоресценции (РИФ) — РИФабс, РИФ-200, реакция микроиммунофлюоресценции (МИФ); прямая (ПИФ) и непрямая (нПИФ) иммунофлюоресценция;
- реакция иммобилизации бледных трепонем (РИБТ или РИТ).

**Молекулярно-биологические методы (методы амплификации нуклеиновых кислот — МАНК):**

- полимеразная цепная реакция (ПЦР-PCR);
- лигазная цепная реакция (ЛЦР-LCR);



- НАСБА (NASBA — Nucleic Acid Sequence-Based Amplification);
- СДА (SDA — Strand Displacement Amplification);
- другие варианты и модификации — гибридационный анализ или ДНК-зондирование; биологические, иммунологические ДНК-чипы.

### **Иммунохроматографические, ферментспецифические, методы хромато-масс-спектрометрии и газожидкостной хроматографии**

Принципы указанных выше методологий достаточно хорошо известны, а сами методы довольно давно применяются в практике диагностических исследований, результаты которых широко публикуются и обсуждаются учеными, врачами-диагностами, клиницистами.

В настоящее время, по крайней мере в России, существует дилемма: использовать при обследовании пациентов «старые» проверенные микробиологические методы (микроскопию и культуральные исследования) или полностью перейти на молекулярно-биологические методологии. Истина, как известно, находится посередине, и каждый метод имеет определенные преимущества и недостатки.

Считаем необходимым объективно представить данные о возможности использования всех диагностических инструментов при обследовании пациентов с различными формами (включая сочетанные, хронические, атипичные проявления) и стадиями ИППП, а также отметить ошибки, наиболее часто встречающиеся в работе диагностических лабораторий.



### 3.5. Мико-уреаплазмоз

Заболевания человека, вызываемые микоплазмами, объединяют в группу микоплазмозов. Возбудители микоплазмозов — **микоплазмы** — самые мелкие из свободно живущих прокариотов. Согласно современной классификации, они относятся к семейству *Mycoplasmataceae*, которое делится на 2 рода — род *Mycoplasma*, включающий около 100 видов, и род *Ureaplasma*, объединяющий только 3 вида (Рудакова Е.Б., 2004; Тургунова Ю.А. и др., 2004).

Распространенность *M. hominis* среди населения, по данным разных авторов, варьирует от 10 до 50% (Акышбаева К.С., 2003). Американские авторы констатируют, что уреаплазмы обнаружены у 80% женщин с симптомами генитальной инфекции и у 51% женщин с нарушениями репродуктивной функции.

Человек является естественным хозяином по крайней мере 10 видов микоплазм: *M. bucale*, *V. faucium*, *M. fermentans*, *M. hominis*, *M. incognitis*, *M. lipophilum*, *M. pneumoniae*, *M. orale*, *M. salivarium*, *U. urealyticum*. Пять видов — *M. pneumoniae*, *M. hominis*, *M. genitalium*, *M. incognitis*, *U. urealyticum* — в полном соответствии с постулатом Коха патогенны для человека. Три вида микоплазм (*M. hominis*, *U. urealyticum*, *M. genitalium*) вызывают заболевания урогенитального тракта, а инфицирование ими беременных может привести к формированию пороков развития плода (Раковская И.В., 2009, и др.).

Микоплазмы в классификации микроорганизмов занимают промежуточное положение между риккетсиями и вирусами. Внутриклеточное паразитирование (как у вирусов) и способность к росту на бесклеточных искусственных питательных средах (характерное для бактерий) определяют своеобразие этих микроорганизмов. Одной из отличительных особенностей микоплазм является отсутствие ригидной клеточной стенки

со всеми ее компонентами, что в связи с внутриклеточным характером паразитирования обуславливает устойчивость их к терапевтическим агентам, действующим на поверхностные структуры микробных клеток (Алимов Б.Д., 2004). Из-за отсутствия ригидной клеточной мембраны микоплазмы лишены достаточно сильных антигенных свойств, поэтому они очень слабо стимулируют антителообразование. По литературным данным (Бочкарев Е.Г. и др., 2001), отмечается довольно широкое распространение так называемого бессимптомного носительства микоплазм в урогенитальном тракте и его связь с воспалительными заболеваниями половых органов и патологией беременности. С другой стороны, ряд авторов рассматривает урогенитальные микоплазмы как условно-патогенную микрофлору, которая способна вызвать заболевание лишь при определенных условиях. Их обнаруживают при бесплодии, невынашивании беременности, преждевременных родах, перинатальных осложнениях у плода (Акунц М.Б., 1989).

Микоплазменная инфекция представляет значительную опасность для беременных и новорожденных. В последние годы отмечается рост инфицированных микоплазменной инфекцией, что, с одной стороны, по-видимому, связано с совершенствованием методов диагностики, а с другой — с абсолютным ростом числа заболеваний вследствие резкого увеличения инфицированности взрослого населения.

Роль этих возбудителей в развитии патологического процесса в одних случаях как будто бы совершенно ясна, в других — сомнительна, так как наряду с микоплазмами выделяются представители других инфекций — хламидии, вирусы простого герпеса, энтеровирусы, неспецифическая условно-патогенная микрофлора (стафилококки,  $\beta$ -гемолитический стрептококк, неспорообразующие анаэробы и др.). В подобных случаях трудно определить место микоплазм в патологическом процессе, особенно когда акушерские и перинатальные осложнения повторяются, несмотря на проведенное казалось бы эффективное лечение.

**Пути передачи инфекции.** Факт передачи микоплазменной инфекции половым путем не вызывает сомнения. Кроме того, существует вертикальный путь передачи, приводящий к внутриутробному инфицированию плода. Об этом свидетельствуют случаи выделения уреоплазм из амниотической жидкости, плаценты и крови плода при целостности плодных оболочек, а также у детей, матерям которых родовспоможение осуществлялось посредством кесарева сечения (Бухарина Е.В., 2001).

Если у новорожденных микоплазменная, а также хламидийная инфекции носят врожденный характер, то у детей младшего, среднего и старшего возраста носительство этих инфекций может быть результатом внутриутробного инфицирования либо контактно-бытовой передачи от инфицированных родителей. За такими диагнозами, как внутриутробная гипоксия, асфиксия, внутричерепная гипертензия, часто скрывается инфекционная патология.

Тотального скрининга на перинатально значимые инфекции в настоящее время не проводится ни в одной стране мира. Не учитываются случаи, когда у инфицированных матерей рождаются здоровые дети. Искажению показателей инфицированности, заболеваемости, риска вертикальной передачи возбудителей способствует и то, что не проводится микробиологическое изучение тканей мертворожденных детей, плацент во всех случаях преждевременных, осложненных родов, а также родов, завершившихся рождением больного, слабого ребенка или ребенка с малой массой (Lamont R., 1980; Лаврова Д.Б., 1997). Следует ожидать, что клинические проявления в зависимости от путей заражения также будут различаться.

Многочисленные исследования показали, что при неспецифических кольпитах и цервицитах *M. hominis* высевается в 2–2,5 раза чаще, чем у здоровых женщин. Титры антител к *M. hominis* в крови у женщин с воспалительными заболеваниями половых путей в 2–3,5 раза выше, чем у здоровых женщин. Анализ данных, полученных разными авторами, свидетельствует, что этот микроорганизм выделяется приблизительно у 50% пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза, причем приблизительно у 25% из них наблюдается 4-кратный подъем титров антител, т.е. в 25% случаев микоплазма является причиной инфекции (Захаревич Н.Н. и др., 2001; Кисина В.И. и др., 2004).

У женщин, страдающих привычным невынашиванием беременности, микроцервикальной недостаточностью, микоплазмы вне беременности выделяют в 24,6% случаев. Во время беременности высеваемость микоплазм возрастает в 1,5–2 раза (Кисина В.И., Ширшова Е.В., 2005).

Исследования показали, что бесплодие у женщин с микоплазменной инфекцией может являться следствием инфицирования эндометрия и плодного яйца с последующим прерыванием беременности на очень ранних сроках. Известно также, что процесс закрепления микоплазм на клетке хозяина является необходимой предпосылкой ее размножения и проявления патогенности. Доказано существование вирусов микоплазм, которые



связаны с плазматической мембраной, причем гибель микоплазмы сопровождается выбросом большого количества микоплазменных вирусов, способных оказывать как минимум цитопатогенный эффект (Алимов Б.Д., 2003). Доминирующим фактором, определяющим патогенность микоплазм, является способность тесно связываться с мембраной клетки, вступать с ней в межмембранное взаимодействие, при котором возможен обмен отдельными мембранными компонентами. В результате этого происходит нарушение распознавания антигенов, начинается выработка антител против собственных клеток и развитие аутоиммунного процесса. При этом сходство микоплазменных мембран с мембранами клеток организма хозяина обуславливает их слабую иммуногенность и длительную персистенцию в организме.

Интересным является факт выявления микоплазм в эндокринных органах — гипофизе, поджелудочной и щитовидной железах.

Микоплазмы выделяют во внешнюю среду ряд веществ, например гемолизины, и не менее одного нейротоксина. При инфекциях дыхательных путей у людей первая стадия патогенеза состоит в прикреплении микоплазм к рецепторам, располагающимся на поверхности эпителиальных клеток. Возникает воспалительная реакция слизистых оболочек, а затем могут развиваться интерстициальная пневмония и некротизирующий бронхит.

Частота урогенитальных микоплазменных инфекций с клиническими проявлениями, по данным различных авторов, варьирует в широких пределах. Однако специфические антитела к микоплазмам обнаруживаются более чем у половины здоровых взрослых людей.

Частота встречаемости *U. urealyticum* у беременных женщин — 25–30% (Alfa M.J., 1995). Частота вертикальной передачи увеличивается при хориоамнионитах, особенно если *U. urealyticum* выделяется из амниотической жидкости (Abele-Horn et al., 2000).

Инфекция, вызываемая микоплазмами, играет важную роль в развитии ранней бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей и других хронических заболеваний легких, даже после лечения сурфактантом. Одним из механизмов повреждения является стимуляция выхода противовоспалительных цитокинов из легочных фибробластов. По данным Horowitz S. (1995), бронхолегочная дисплазия развивается у 40% интубированных новорожденных с эндотрахеально идентифицированным микоплазмозом. *U. urealyticum* может вызвать неонатальную бактериемию, пневмонию и менингиты, а также остеомиелит (Vajdic S.M., 2005, и др.). Микоплаз-



## 3.10. Гепатиты В и С

### Гепатит В

Гепатит В (ГВ), несмотря на эффективность профилактики, является проблемой здравоохранения во всем мире. Это связано с непрерывно растущей заболеваемостью и частыми неблагоприятными исходами в виде хронического персистирующего и активного гепатита, цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы. Более 1 млн. людей ежегодно умирает от этих заболеваний. Новорожденные обычно инфицируются от HBsAg-позитивных матерей во время родов вследствие контакта с кровью и инфицированными влагалищными выделениями матери и подвержены высокому риску стать хроническими носителями вируса гепатита В (ВГВ).

**Характеристика вируса.** Вирус гепатита В — ДНК-содержащий вирус из группы *Hepadnaviridae*. Его репликация происходит путем обратной транскрипции внутри гепатоцитов хозяина. Вирус имеет сложное строение, включая двухцепочечную ДНК (частицы Дейна) и 4 антигена — поверхностный (HbsAg), ядерный (HBcorAg) антиген инфекционности (HBeAg) и HBxAg. Антиген HBsAg находится в составе оболочки вируса и циркулирует в крови инфицированного в виде сферической и веретенообразной форм. Ядерный антиген (HBcorAg) находится в центре частиц Дейна (собственно вируса) и обнаруживается только в гепатоцитах инфицированного человека. Антиген HBeAg также связан с ядром вируса и может циркулировать в крови инфицированного. Его выявление является маркером высокой вирусной обсемененности и активности инфекции. Синтез этих антигенов кодируется 4 генами в составе вирусной ДНК. S-ген кодирует HBsAg, C-ген отвечает за синтез HBcorAg и HBeAg, P-ген кодирует ДНК гепатоцитов хозяина, опухолевые клетки печени содержат множественные копии генома ВГВ. Предполагается, что ВГВ является онкогенным вирусом (Безнощенко Г.Б., Долгих Т.И., Кривчик Г.В., 2003).

ВГВ устойчив к воздействию многих физических и химических факторов и выживает в течение нескольких дней в различных выделениях человека (слюна, моча, кал, кровь).

**Эпидемиология.** ВГВ обладает высокой инфекционностью. Источниками инфекции являются больные острым и хроническим гепатитом и вирусоносители. Передается вирус парентерально, при половых контактах, трансплацентарно и интранатально. Возможно также заражение при тесных бытовых контактах (при пользовании общими зубными щетками, носовыми платками, при использовании плохо обработанных медицинских инструментов).

Инфицированность ВГВ высока во всем мире, особенно в странах с низким социально-экономическим уровнем и широким распространением наркомании (30% HBsAg-носителей в Азии по сравнению с 10–20% носителей в Европе). Среди всех гепатитов ВГВ является этиологическим фактором в 40–45% случаев. Ежегодно в мире регистрируется 300 тыс. новых случаев заболевания ГВ и более 1 млн. человек являются хроническими носителями ВГВ.

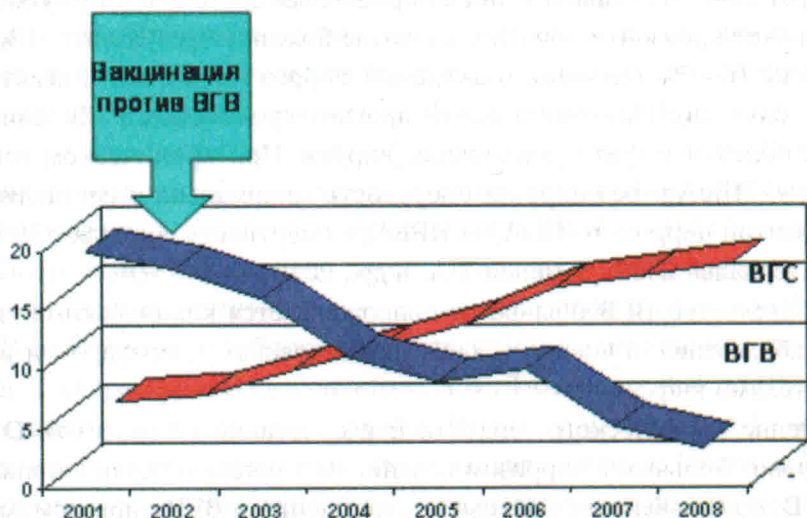
В табл. 3.15 представлены данные о заболеваемости гепатитом В и С в Узбекистане (Даминов Т.А. и др., 2010). В связи с введением (2000 г.) плановой вакцинопрофилактики доля ВГВ заметно уменьшилась.

Наибольшей опасности инфицирования подвергаются лица, получающие препараты крови (больные гемофилией), пациенты, длительно находящиеся на стационарном лечении, реципиенты крови и медицинские работники (работающие с острыми инструментами — иглами и кровью). Внутрибольничный гепатит составляет на сегодняшний день 4%. У беременных на 1000 беременностей регистрируется 1–2 случая острого гепатита В и 5–15 случаев хронического гепатита В (Фризе К., Кахель В., 2003).

У 10–50% больных острым гепатитом С инфекция может исчезать спонтанно (Mesly et al., 2008; Даминов Т.А. и др., 2010; Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н., 2010).

Таблица 3.15

### Динамика заболеваемости детей ВГВ и ВГС в Узбекистане (на 10 тыс. населения)



**Клинические проявления.** Инкубационный период продолжается от нескольких недель до 6 мес., после чего может развиваться острый вирусный гепатит, хотя чаще наблюдается бессимптомное течение инфекции. После острого вирусного гепатита (чаще при безжелтушном течении болезни) у 5–10% лиц может развиваться хроническое носительство вируса. Симптомы острого гепатита — лихорадка, слабость, анорексия, рвота и боль в правом подреберье и эпигастральной области. Гепатомегалия и желтуха являются патогномоничными признаками болезни. Моча приобретает темный оттенок (цвет пива) вследствие билирубинурии, а кал становится светлым (ахоличным). Вследствие нарушения функции печени в крови повышается содержание печеночных ферментов (АЛТ, АСТ), в более тяжелых случаях — признаки нарушения свертываемости, в случае тяжелого или фульминантного течения гепатита развивается коагулопатия. При развитии печеночной недостаточности могут развиваться печеночная энцефалопатия и печеночная кома. Смертность от острого гепатита В составляет 1%.



Однако у 85% заболевших прогноз хороший — достижение полной ремиссии заболевания и приобретение пожизненного иммунитета.

При хронизации процесса, развитии цирроза печени наблюдается характерная клиническая картина: желтуха, асцит, сосудистые звездочки на коже и эритема ладоней. Смертность от хронического ГВ и его последствий достигает 25–30%. Однако у лиц с нормальным состоянием иммунной системы может произойти обратное развитие болезни в результате HBe-сероконверсии (в 40% случаев), и активный цирроз может стать неактивным (в 30% случаев). Поэтому в целом прогноз хронического ГВ зависит от стадии болезни и фазы репликации вируса. При хроническом гепатите HBsAg+//HBeAg- без цирроза смертность минимальна и составляет 1%, при развитии цирроза и HBsAg+//HBeAg+ смертность достигает 30% (Метод. материалы, 2002; Даминов Т.А. и др., 2010).

Носительство ВГВ обычно не сопровождается клиническими симптомами заболевания, а носители являются основным резервуаром и распространителями инфекции.

Течение хронического гепатита В в сочетании с гепатитом D более агрессивно. Больные с циррозом печени, вызванным сочетанной инфекцией В и D, по сравнению с больными, страдающими ВГВ-циррозом, моложе на 10–15 лет, а переход от хронического гепатита к циррозу ускорен.

**Течение беременности.** Течение острого гепатита В во время беременности может отличаться особой тяжестью с возникновением молниеносных форм заболевания. Однако в большинстве случаев в высокоразвитых странах, по сравнению с развивающимися странами, течение острого гепатита В у беременных и небеременных пациенток не отличается, и уровень смертности у беременных не выше, чем в целом в популяции.

Инфицирование плода наблюдается в 85–95% случаев. Оно происходит интранатально вследствие контакта с кровью матери, инфицированными выделениями родового канала или заглатывания инфицированных выделений. В 2–10% случаев возможно трансплацентарное инфицирование, особенно при наличии различных повреждений фетоплацентарного комплекса (отслойка хориона/плаценты, фетоплацентарная недостаточность) и инфицирование через зараженное материнское молоко. В постнатальном периоде возможно также контактно-бытовое инфицирование ребенка от матери. Тяжесть болезни у новорожденных определяется наличием тех или иных серологических маркеров в кровотоке матери и сроком беременности. В I и II триместрах беременности ребенок редко инфицируется. Если



же острая фаза заболевания припала на III триместр, риск трансмиссии ВГВ плоду составляет 70% (Гриноу А., Осборн Д., Сазерленд Ш., 2000).

Если женщина является носителем HBsAg, то ее ребенок подвержен 10–20% риску инфицирования. Выявление у матери также HBeAg указывает на активную персистенцию вируса, и риск инфицирования плода возрастает до 70–90% с высоким уровнем последующей заболеваемости и смертности. При инфицировании плода вероятность последующей хронизации инфекции может достигать 90%. Дети же, рожденные от матерей с достаточным уровнем иммунитета (HBsAg+//анти-HBe), имеют лучший шанс, и риск развития хронической инфекции у них невелик. Возможной причиной столь высокого процента развития хронических форм инфекции у новорожденных, рожденных от матерей с HBsAg+//HBeAg+, является незрелость иммунной системы плода. При возможном трансплацентарном переходе этих антигенов плоду развивается врожденная устойчивость к ВГВ вследствие ингибирования естественных механизмов защиты — клеток Т-супрессоров (Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л., 2001).

**Ведение беременности и родов.** При остром гепатите В лечебные мероприятия заключаются в поддерживающей терапии (диета, коррекция жидкостного и электролитного баланса, постельный режим, дезинтоксикационная терапия, спазмолитики). При развитии коагулопатии показано переливание свежезамороженной плазмы, криопреципитата. Родственники и близкие больных должны быть осведомлены об опасности инфицирования и должны получить своевременную иммунопрофилактику и вакцинацию.

Хронический ВГВ может быть представлен в виде хронического персистирующего гепатита (ХПГ) и хронического активного гепатита (ХАГ). Активная форма гепатита может привести к развитию печеночной недостаточности, циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме. У большинства пациенток с персистирующим гепатитом отсутствует клиническая симптоматика, и никакого специального лечения проводить не следует. Им необходим регулярный осмотр (каждые полгода, в случае беременности — 3 раза в течение беременности) с определением вирусных маркеров и печеночных ферментов. У пациенток с активной формой хронического гепатита клиническая симптоматика может колебаться от асимптомного течения до развития летальной печеночной недостаточности. Пациентки с асимптомным течением болезни не нуждаются в каком-либо лечении. При развитии клинической симптоматики они должны быть госпитализированы

в специальные отделения инфекционных больниц для стационарного наблюдения и ведения. Иногда в тяжелых случаях по жизненным показаниям необходимо прерывание беременности на любом ее сроке. По жизненным показаниям может также быть рекомендовано назначение различных лекарственных средств (азатиоприн, циклофосфамид, интерлейкин, интерферон L).

Основными распространителями ВГВ являются здоровые вирусоносители, у которых отсутствует какая-либо симптоматика; в большинстве случаев они не знают о наличии у них инфекции. Поэтому с целью снижения риска перинатального инфицирования все беременные женщины трижды за беременность должны проходить скрининговые обследования на выявление HBsAg. При обнаружении у них HBsAg родоразрешение проходит в обсервационных отделениях родильных домов.

Беременным с различными формами вирусного гепатита В необходимо ограничить проведение инвазивных процедур во время беременности и родов с целью снижения риска внутриутробного и интранатального инфицирования (амниоцентез, кордоцентез, наложение электродов на головку плода и т.д.). Следует также постараться уменьшить продолжительность безводного промежутка и родов в целом. Наличие ВГВ не является показанием к родоразрешению путем кесарева сечения, так как последнее не исключает вероятности инфицирования ВГВ (контакт с инфицированной кровью и амниотическими водами) (Долгушина Н.В., Макацария А.Д., 2009).

В постнатальном периоде в случае интактности новорожденного следует избегать горизонтальной передачи вируса от матери плоду (соблюдение правил личной гигиены, исключение грудного вскармливания). Вакцинации подлежат все новорожденные, родившиеся от матерей-носителей вируса, а также от женщин, не обследованных на ВГВ во время беременности. Новорожденным от HBsAg-позитивных матерей рекомендовано введение ГВ-иммуноглобулина в течение первой недели жизни. В случае вакцинации детей сразу после родов не следует избегать грудного вскармливания, хотя HBsAg в молоке инфицированных женщин выявляется в 50% случаев.

**Неонатальная ВГВ-инфекция.** После родов необходимо исследовать пуповинную кровь плода на различные маркеры ВГВ. Материнские анти-HBe и анти-HBsIgG быстро исчезают из кровотока новорожденного. При обнаружении HBsAg в пуповинной крови новорожденного существует 40%



риск хронизации процесса. Далее в течение 6 месяцев ежемесячно кровь новорожденного исследуется на различные маркеры ВГВ до установления окончательного диагноза. Выявление HBsAg у ребенка от HBeIgG-негативной матери является прогностическим фактором развития острого молниеносного гепатита у новорожденного. Суперинфекция гепатитом D также увеличивает риск развития молниеносной инфекции. Поэтому таким детям в дальнейшем необходимо регулярно исследовать уровень трансаминаз, ВГВ-полимеразы, ВГВ-ДНК, HBeAg и HBcorIgM с целью быстрого выявления начала активизации инфекции.

Всем новорожденным, рожденным от матерей-носителей HbsAg, и больным различными формами ВГВ в течение первых 12 ч жизни необходимо проводить вакцинацию от ВГВ. Сейчас на рынке имеются 2 вида инактивированных вакцин от гепатита В на основе частиц HBsAg (Recombinax HB и Engerix-B). Они должны быть введены повторно через 1 и 6 мес. (2 ревакцинации). Введение вакцины проводится внутримышечно в область дельтовидной мышцы.

Ослабленным (недоношенным, ВИЧ-инфицированным, новорожденным, подвергшимся гемодиализу) и новорожденным от матерей-носителей HBsAg показана пассивная иммунизация ВГВ-иммуноглобулином в дозе 0,06 мл на 1 кг массы тела в течение первых 12 ч жизни. В 85–95% случаев это предотвращает развитие неонатальной ВГВ-инфекции. Неудачи в проведении иммунизации (активной и пассивной) связаны с внутриутробным инфицированием с развитием мутаций S-гена и нарушением иммунного ответа новорожденного в результате нарушений в Т-клеточном звене иммунитета.

К детям, родившимся от матерей, не обследованных на ВГВ во время беременности, следует относиться, как к инфицированным, и проводить им вакцинацию в течение первых 12 ч жизни. В дальнейшем, при отрицательном анализе на HBsAg у их матерей, следует продолжить вакцинацию по обычной схеме. В случае выявления у матери HBsAg новорожденному рекомендуется вводить ВГВ-иммуноглобулин и закончить вакцинацию по ускоренной схеме. Дальнейшее наблюдение за детьми, рожденными от HBsAg-позитивных матерей, предусматривает ежемесячный контроль наличия HBsAg и анти-HBs-антител в крови в течение 3 мес. При снижении уровня HBsAg через 3 мес. показана ревакцинация по схеме 1–6 мес. Рост уровня HBsAg указывает на хронизацию инфекции, несмотря на проводимую вакцинацию.

**Лечение.** При лечении больных с легкой и среднетяжелой формами ГВ назначают:

- диетотерапию без существенного медикаментозного лечения;
- постельный режим;
- употребление значительного количества жидкости или внутривенное капельное введение 5% раствора глюкозы и раствора Рингера, по 500 мл, с добавлением 10 мл 5% раствора аскорбиновой кислоты;
- спазмолитическая терапия.

При лечении тяжелой формы показаны:

- рибоксин, по 0,2 г 4 раза в день;
- антиоксиданты (низкомолекулярные гепарины: фраксипарин, клексан, франмин) под динамическим контролем коагулограммы;
- 5% раствор глюкозы;
- ограничение жидкости до 2 л;
- усиление дезинтоксикационной терапии; ингибиторы протеолиза;
- глюкокортикостероиды.

Основным препаратом этиотропной терапии является интерферон. Широко используют препараты интерферона-альфа (IFN- $\alpha$ ), полученные по генно-инженерной технологии. Наиболее распространенные препараты — Лаферон и Интрон отечественного и американского производства (Савичева А.М., Соколовский Е.В., Домейка М., 2002).

#### **Требования к лекарственным средствам для детей:**

- Доказанное отсутствие токсичности.
- Отсутствие влияния на рост и развитие.
- Доказанная эффективность.
- Отсутствие эффектов привыкания и зависимости.
- Минимальное количество побочных эффектов.
- Желательно, неинвазивность в применении (per os, per rectum).

**Профилактика.** Основным методом профилактики неонатального вирусного гепатита В является трехкратное обследование беременных на наличие HBsAg. При риске инфицирования серонегативной женщины во время беременности или при необходимости выезда ее в эндемичные зоны показана трехкратная вакцинация от ВГВ. Вакцинация во время беременности считается безопасной и не является показанием для прерывания беременности, даже в случае ее проведения на ранних сроках гестации.

Необходима обязательная вакцинация медицинских работников, находящихся в контакте с HBsAg-носителями, так как ежегодно 12 000 новых