

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

УДК: 616.916.1-053.1-084

*Г.В.Ващилін, Л.А.Гагаловська,
М.М.Гнатів, Н.Г.Тандура,
Т.Д.Загорулько, Л.М.Зайцева,
Ж.І.Мартинюк, О.О.Костюк **

Волинське обласне дитяче територіальне медичне об'єднання (м.Луцьк, Україна)

*Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика, кафедра неонатології (м.Київ, Україна)
Харьковская медицинская академия последипломного образования** (г.Харьков, Украина)

**ВРОДЖЕНА КРАСНУХА – ЗНАЙОМИЙ НЕЗНАЙОМЕЦЬ
(ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ)**

Ключові слова: краснуха, РНК-вмісний вірус, вагітність, тератогенний ефект, синдром вродженої краснухи, специфічні антитіла IgG, IgM, авідність, вакцинація.

Резюме. Краснуха – гостра контагіозна вірусна екзантема. Збудник – РНК- вмісний вірус, що має тератогенний ефект. У вагітних може протікати важко, легко і безсимптомно. Внутрішньоутробне зараження можливе при будь-якій формі перебігу краснухи у вагітної. Краснуша інфекція в перші 8 тижнів вагітності спричиняє інфікування плоду у 30-80% випадків. Зі збільшенням гестаційного віку ризик розвитку вродженої краснухи знижується. Серед вроджених вад розвитку (ВВР), що формуються в ранні терміни гестації, найчастішими є вроджена вада серця, органа зору, глухота. Профілактика синдрому вродженої краснухи можлива тільки за допомогою вакцинації.

Вступ

Краснуха (rubella) – гостре інфекційне захворювання, викликається РНК-вмісним вірусом сімейства *Togaviridae* (під *Rubivirus*) [2]. Джерелом інфекції є хворі, переважно діти шкільного віку від 7 до 14 років; основним шляхом передачі є повітряно-крапельний, можлива трансплацентарна передача інфекції.

В Україні спостерігається постійно високий рівень захворюваності на краснуху. Останніми роками щороку реєструється понад 15 тисяч випадків. Хворіють як діти, так і дорослі, але серед хворих 90% припадає на дітей [6]. Частота розвитку краснухи у дорослих не визначена. За даними досліджень серонегативний прошарок серед жінок репродуктивного віку в Україні становить близько 20-30 % і постійно збільшується, з огляду на часті відмови від профілактичних щеплень [5].

Система епідагляду за синдромом вродженої краснухи в Україні не налагоджена, захворюваність на даний синдром у світі становить 0,6-2,2 на 1000 живонароджених під час спалаху. За даними ВООЗ, щорічно у світі краснуха нівечить близько 300 000 тисяч дітей [6].

На висоті захворювання вірус визначається

у виділеннях з носоглотки, в крові, фекаліях та сечі. У носоглотці він персистує вже за 7 днів до появи висипань і протягом 7-8 днів після їх зникнення. Епідемічно небезпечними є хворі з субклінічними формами інфекції. Зараження вагітних відбувається через дихальні шляхи. Після початкового періоду розмноження у місці проникнення розвивається вірусемія. Віруси проникають з міжворсинчатих просторів у судинну систему плода з наступною дисемінацією в органах-мішенях, у тому числі і в плаценті. Вона служить джерелом вірусу у плода, при цьому, чим довше вірусемія у вагітної, тим є вищою ймовірність ураження плоду.

Віруси з током крові можуть досягати навколоплідних оболонок, адсорбуватись на них, інфікувати навколоплідні води, а згодом і плід. Інфікування навколоплідних вод може проходити з пологових шляхів при пошкодженні навколоплідних оболонок, низхідним шляхом через синцитій хоріону, з вогнищ інфекції в самій плаценті та з черевної порожнини через фаллопієві труби.

Плід може інфікуватися навколоплідними водами різними шляхами: при аспірації й за-

ковтуванні навколоплідних вод, через шкірні покрови та кон'юнктиву. Проникаючи в клітини ембріону, вірусна РНК замінює клітинну РНК, яка передає генетичну інформацію в апарат, який відтворює клітинний білок. Це призводить до збочення нормального клітинного обміну і синтезу білків, що і зумовлює загибель ембріону чи виникнення вад розвитку.

Краснуха у вагітних може протікати важко, легко й безсимптомно. На безсимптомний перебіг краснухи у вагітних припадає 1/3-1/2 частоти випадків. Інкубаційний період триває від 14 до 21 дня, в середньому 16-18 днів [5]. Вірус краснухи має тропність до ембріональної тканини. Основною проблемою є тератогенний вплив вірусу при захворюванні вагітної. Внутрішньоутробне зараження плоду можливе при будь-якій формі перебігу краснухи у жінки. Клінічна картина краснухи у вагітних не відрізняється від такої у дорослих. Характерними симптомами краснухи є висип, лімфаденопатія, артропатія. Висип має макулярний характер, поширений на обличчі, тулубі, кінцівках. Артралгія та артрит ускладнюють перебіг краснухи приблизно у 60% жінок. Рідко розвивається енцефаліт, тромбоцитопенія [5].

Визначальну роль для діагностики захворювання має серологічне підтвердження діагнозу за методом ІФА (виявлення специфічних антитіл IgG і IgM) також РГГА (нарастання титрів антитіл), виділення культури вірусу. За наявності симптомів захворювання у вагітної слід не пізніше 7 дня і повторно через 10-14 днів здійснити серологічне дослідження. Обов'язковим є дослідження 2 проб сироватки крові в динаміці з урахуванням всіх клінічних та анамнестичних даних [5]. Серонегативних жінок слід обстежувати щотижнево протягом 4 тижнів після контакту [2]. Діагноз краснухи у вагітної підтверджується за наявності IgM або підвищення рівня IgG у 4 рази.

Збільшити рівень достовірності серологічної діагностики за методом ІФА можна за допомогою тесту на визначення авідності IgG антитіл [4]. Авідністю антитіл називають міцність зв'язку між антитілом і антигеном. Якщо в досліджуваній сироватці крові при наявності або відсутності IgM знаходять IgG з низькою авідністю (менше 30%), то це свідчить про первинну (недавню) інфекцію. Наявність високоавідних антитіл IgG говорить про вторинну імунну відповідь у разі попадання збудника в організм або загострення захворювання [4].

При краснусі у вагітної жінки прогноз для плоду залежить від терміну гестації при захворюванні. У період максимальної інтенсивності вірусемії на 10-17 день після інфікування вірус проникає через плаценту і вражає тканини плоду. При інфікуванні жінки на першому тижні вагітності ураження плоду виникає у 75-80% випадків, на 2-4 тижні – у 61%, на 5-8 тижні – у 26-30%, на 9-12 тижні – у 8% випадків. При інфікуванні на 4-му місяці вагітності вади розвитку у плода формуються у 1,4-5,7 % випадків, на 5 місяці та пізніше – у 0,4-1,7 % випадків. Внутрішньоутробне інфікування також риздить до спонтанних абортів та мертвородження (до 40% при зараженні в перші 8 тижнів) [6].

Вроджена краснуха (МКХ-10, P35.0) у новонароджених може мати різні форми від субклінічних до дуже важких з множинними ВВР, іноді несумісними з життям. Клінічні прояви вродженої краснухи розподіляють на 3 групи: транзиторні порушення, сформовані дефекти і віддалені наслідки.

Серед вроджених вад розвитку, що формуються в ранні терміни гестації, найчастішими є вади розвитку серця, органу зору (катаракта, мікрофтальмія) і слуху (одно – або двобічна нейросенсорна глухота). Втрата слуху один з найпоширеніших проявів вродженої краснухи (понад 80% випадків) [5]. Порушення слуху можуть виявлятися від 3 до 20 років. Проявами синдрому вродженої краснухи можуть бути також мікроцефалія, затримка психомоторного розвитку [1].

Транзиторні порушення є проявом активного перебігу важкої внутрішньоутробної інфекції, це – тромбоцитопенічна пурпура, гепатит, інтерстиціальна пневмонія, менінгоенцефаліт, міокардит, ураження кісток, гіпоплазія зубної емалі, затримка внутрішньоутробного розвитку [5]. Транзиторні порушення можуть поєднуватися з ВВР. До віддалених наслідків вродженої краснухи належать ендокринопатії – цукровий діабет типу I (інсулінозалежний), гіпотиреоз, тиреоїдит; аномалії зору (глаукома, ретинопатія); прогресуюча патологія ЦНС [5].

Клінічні прояви у новонароджених з вродженою краснухою [1,5]:

- ЗВУР/недоношеність 35 %
- Вроджені вади серця 26 %
- Патологія органу зору (хоріоретиніт, катаракта мікрофтальм) 18 %
- Дефекти ЦНС (мікроцефалія, гідроцефалія) 50 %
- Глухота 80 %

• Пурпура, жовтяниця, гепатоспленомегалія 31 %

Для підтвердження діагнозу вродженої краснухи у дитини застосовують вірусологічні та серологічні методи. Вірус виділяють з носової частини глотки, кон'юктиви, сечі, цереброспінальної рідини у більшості новонароджених. У деяких випадках виділення вірусу може тривати до 15-30 місяців життя. Серологічна діагностика полягає в дослідженні пуповинної крові й сироватки крові новонародженого. Діагноз вродженої краснухи підтверджує виявлення специфічних антитіл IgM протягом перших 1-3 місяців. Проте у новонароджених з первинною інфекцією антитіла класу M можуть не синтезуватись через:

1. Незрілість імунної системи
2. Блокування вірусного антигену материнськими антитілами
3. Інфікування на пізніх стадіях вагітності
4. Імунологічну толерантність [4]

Для діагностики вродженої краснухи також досліджують специфічні антитіла IgG. В нормі рівень материнських антитіл IgG знижується поступово впродовж першого року життя до повного зникнення. У дитини з вродженою краснухою, навпаки, спостерігається високий рівень IgG (обстеження рекомендують проводити у віці 3, 5-6 місяців і 1 року) [5].

Діагноз вродженої краснухи встановлюється при наявності симптомів захворювання у новонародженого та:

- виділення вірусу краснухи (з ротоглотки, сечі);
- визначення специфічного IgM або позитивної ПЛР у крові новонародженого;
- зберігання специфічних для краснухи титрів антитіл протягом тривалого часу (тобто відсутність падіння титрів) для плацентарно отриманого материнського IgG, якщо крім того існують вроджені дефекти [3].

На 48 сесії Європейського бюро ВООЗ в 1998 році краснуха була включена в число інфекцій, боротьба з якими буде визначатись метою програми «Здоров'я для всіх в ХХІ столітті»: зниження частоти синдрому вродженої краснухи до рівня 0,01/1000 живонароджених.

Вирішення проблеми даної інфекції можливе тільки за допомогою вакцинації. При цьому, як підкреслює ВООЗ, проведення вакцинації має сенс, якщо обома щепленнями буде охоплено не менше ніж 95% дітей [6]. Ефективність вакцинації складає 85-96% [2].

Клінічний випадок

Хлопчик народився від II вагітності та II пологів. Вік матері 24 роки. Професія – продавець. Епідеміологічний анамнез вагітної невідомий. Під час вагітності в першій половині відмічались незначні висипання на шкірі обличчя, тулуба, що було розцінено, як харчова алергія. При УЗД плоду в 21-22 тижні вагітності виявлена гідроцефалія, у терміні 25 тижнів при УЗД діагноз не підтверджено.

Дитина народилася в терміні гестації 37 тижнів з масою 2000 грамів (< 10 перцентилля), довжина 47 см (> 25 перцентилля), обвід голови – 28 см (< 10 перцентилля), (> P10-P75 – 30-35 см (в нормі)). Обвід голови в нормі для такої дитини також можна розрахувати за формулою: 47 см (довжина): $2 + 10 \pm 1,5$ см = $33,5 \pm 1,5$ см. При огляді дитини – голова мікроцефальної форми, переважає лицева частина черепа, чоло скошене, вушні раковини відстовбурчені, велике тім'ячко 0,3 x 0,3 см. На НСГ – УЗ-ознак патологічних змін не виявлено. Краніограма в 2 проекціях – без кістково-деструктивних змін, стрічкоподібне посилення тіней в проекції швів. ЕхоКГ – серце локується добре, розміщене правильно, міжшлуночкова перегородка візуалізується на всьому протязі, у міжпередсердній – відкрите овальне вікно. Скоротлива здатність міокарду достатня.

При серологічному дослідженні за методом ІФА на TORCH-інфекції (тест-система «Вектор-Бест»): специфічні IgG до цитомегаловірусу – 15,4 (N≤10), IgM – негативний, ранній білок – негативний; до токсоплазми IgG – 43,8 (N≤30) IgM – негативний; до краснухи IgG – 58 (N≤17), авідність 91%, IgM – негативний.

ІФА матері до цитомегаловірусу IgG – 16,3 (N≤10), IgM – негативний; до токсоплазми IgG – 59,1 (N≤30), IgM – негативний; до краснухи IgG 61,5 (N≤17), авідність 92%, IgM – негативний.

ПЛР (зішкріб, якісне визначення) до цитомегаловірусу – негативний, до токсоплазми – негативний, до вірусу краснухи не визначався – відсутні тест-системи.

Каріотип 46 ХУ, 3% хромосомна нестабільність, яка може бути розцінена як наслідок перенесеної внутрішньоутробної інфекції. Фенілаланін у сироватці матері в межах норми. Очне дно звичайного забарвлення, ДЗН сірого кольору з темно-сірим контуром, блідіші звичайного, контури розмиті, судини звичайного калібру. При перевірці слуху (використано джерело звуку - пищалка з частотою

6 000 Гц і інтенсивністю 70-80 Дб) виявлено ряд орієнтовних реакцій – кліпання повік, реакція здригання, пробудження. При проведенні серологічного дослідження методом ІФА дитині в 3, 5 місяців і 9 місяців високоавідні антитіла IgG утримувались збільшені більше як в 3 рази.

Висновки

1. Наявність високоавідних антитіл IgG до вірусу краснухи, у присутності IgM або без нього, свідчить про вторинну імунну відповідь у випадку реінфекції, або інфекції у раніше вакцинованих, яка можлива при недостатній напруженості імунітету.

2. Обстеження вагітних на краснуху проводиться за клінічними показами або епідо-

казами (наявність контакту вагітної з хворим на краснуху). Визначення низькоавідних антитіл IgG є діагностичним маркером первинної інфекції у вагітної. Якщо інфекція виявлена в перші 16 тижнів вагітності, рекомендовано переривання вагітності.

3. При плануванні вагітності, особливо жінкам, які мали мимовільні викидні в анамнезі, слід проводити обстеження на наявність антитіл до вірусу краснухи. Серонегативні жінки мають бути вакциновані від краснухи з наступною контрацепцією протягом 3 місяців.

4. Вагітність є абсолютним протипоказом для введення вакцини, оскільки використовується жива вакцина і можливий розвиток тератогенного ефекту.

Література

1. Врожденные перинатальные и неонатальные инфекции: под ред. А. Гриноу, Дж. Осборна, Ш. Сазерленд.- М.: Медицина, 2000.
2. Перинатальные инфекции: под ред. Я.С.Сенчука, З.М.Дубоссарской.- М., 2005.
3. Посібник з неонатології: під ред. Дж. Клоерті, Ен. Стар.- К., 2002.
4. Авидность антител в диагностике инфекционных заболеваний. - Нижний Новгород: Научно-производственное объединение «Диагностические системы», 2004.
5. Неонатология: за ред. П.С.Мошича, О.Г.Суліми.- К.: Вища школа, 2004.
6. Вакцинація: методичні рекомендації УОЗ Волинської облдержадміністрації.- Луцьк, 2009.
7. Актуальні питання вакцинопрофілактики інфекційних хвороб у дітей.- Тернопіль: «Укрмедкнига», 2001.
8. Наказ № 906 27.12.2006 «Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Перинатальні інфекції».

ВРОЖДЕННАЯ КРАСНУХА – ЗНАКОМЫЙ НЕЗНАКОМЕЦ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

*Г.В.Ващилин, Л.А.Гагаловская, М.М.Гнатив, Н.Г.Тандура, Т.Д.Загорулко, Л.М.Зайцева, Ж.И.Мартынюк, Е.А.Костюк**

Волыньское областное детское территориальное медицинское объединение
(г.Луцк, Украина)

Национальная медицинская академия
последипломного образования им. П.Л.Шупика,
кафедра неонатологии*
(г.Киев, Украина)

Резюме. Краснуха – острая контагиозная вирусная экзантема. Возбудитель – РНК- содержащий вирус, имеющий тератогенный эффект. У беременных может протекать тяжело, легко и бессимптомно. Внутриутробное заражение возможно при любой форме краснухи у беременных. Краснушная инфекция в первые 8 недель беременности вызывает инфицирование плода в 30-80 % случаев. С увеличением гестационного возраста риск развития врожденной краснухи уменьшается. Среди ВВР, возникающих в ранние сроки гестации, наиболее частыми являются врожденные пороки сердца, органа зрения, глухота. Профилактика синдрома врожденной краснухи возможна только путём вакцинарования.

Ключевые слова: краснуха, РНК-содержащий вирус, беременность, тератогенный эффект, синдром врожденной краснухи, специфические антитела IgG, IgM, авидность, вакцинация.

CONGENITAL RUBELLA - A FAMILIAR STRANGER (CASE STUDY)

*G.V.Vaschilin, L.A.Gagalovska, M.M.Gnativ, N.G.Tandura, T.D.Zagorulko, L.M.Zaytseva, Zh.I.Martyniuk, E.A.Kostiuk**

Volyn Regional Children's Territorial Medical Association
(Lutsk, Ukraine)

National Medical Academy of Postgraduate Education,
in honor of P.L. Shupyk, Department of Neonatology *
(Kiev, Ukraine)

Summary. Rubella is an acute contagious viral exanthema. Its an agent RNA virus – has teratogenic effect. The disease may be severe, light and asymptomatic in pregnant women. Transplacental contamination is possible in any of the disease forms. Contamination during the first eight weeks of pregnancy leads to fetal infection in 30-80% of cases. With higher gestational age the risk of congenital rubella reduces. The major birth defects because of rubella are congenital heart defects, eye defects and deafness. Prevention of congenital rubella syndrome is possible only by vaccination.

Keywords: rubella RNA virus, pregnancy, teratogenic effects, congenital rubella syndrome, specific antibodies IgG, IgM, avidity, vaccination.