

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ TORCH-ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ ІЗ СОМАТИЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

*Методичні вказівки
для студентів 5–6-го курсів
вищих медичних закладів освіти
III–IV рівнів акредитації,
лікарів-інтернів, педіатрів,
лікарів загальної практики – сімейної медицини*

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Харківський національний медичний університет

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ TORCH-ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ ІЗ СОМАТИЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Методичні вказівки
для студентів 5–6-го курсів вищих медичних закладів освіти
III–IV рівнів акредитації, лікарів-інтернів, педіатрів,
лікарів загальної практики – сімейної медицини

Затверджено
Вченою радою ХНМУ.
Протокол № 3 від 28.03.2023.

Харків
ХНМУ
2023

Особливості перебігу TORCH-інфекцій у дітей із соматичною патологією : метод. вказ. для студентів 5–6-го курсів вищих медичних закладів освіти III–IV рівнів акредитації, лікарів-інтернів, лікарів загальної практики – сімейної медицини / упоряд. М. О. Гончарь, А. Д. Бойченко, Є. С. Ольховський. Харків : ХНМУ, 2022. 40 с.

Упорядники М. О. Гончарь
 А. Д. Бойченко
 Є. С. Ольховський

ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО TORCH

Перинатальні інфекції – це інфекції, набуті внутрішньоутробно (після 22-го тижня гестації) або в процесі пологів, які є значною причиною внутрішньоутробної та неонатальної смертності та важливим фактором ранньої та пізньої дитячої захворюваності. Проведені дослідження свідчать про те, що перинатальна інфекція виникає приблизно у 3,5 випадків на 1 000 новонароджених найчастіше через стрептококи групи В або кишкової палички.

Перинатальні інфекції є значною причиною порушення росту, аномалій розвитку та смертності плода і новонародженого. Їх можна поділити на дві категорії. Перша – внутрішньоутробні інфекції, набуті трансплацентарно, або через розрив плодових оболонок, що призводять до вроджених дефектів. Друга категорія відноситься до інтранатальних інфекцій, які здобуваються при проходженні новонародженим через родові шляхи і викликаються в основному стрептококом групи В, вірусом гепатиту В та ВІЛ.

Материнсько-плодові інфекції (МПІ) – це інфекційні захворювання у новонароджених, для яких характерно ураження плода збудниками до пологів або під час пологів, що викликає в різних органах запальний процес або ознаки токсемії. На сьогодні у всьому світі 10 % дітей інфікуються внутрішньоутробно. За даними літератури, частота інфікування цитомегаловірусом (ЦМВ) складає від 13 до 91 %, вірусом герпесу – від 7 до 47 %, мікоплазмою – до 50 %, уреоплазмою – від 25 до 75 % тощо. Частота ураження плода при цьому складає від 10 до 60 % залежно від характеру збудника, терміну вагітності, особливостей імунітету матері та плода тощо.

Кількість перинатальних ускладнень продовжує зростати, що свідчить про недостатню ефективність існуючих методів їх корекції. Ризик розвитку інфекційно-запальних уражень плода залежить від наявності у вагітних генітальних інфекцій, екстрагенітальної патології, стресових ситуацій, інвазивних методів обстеження, нераціональної антибактеріальної терапії.

У більшості жінок, які мають МПІ, спостерігаються різноманітні ускладнення вагітності та пологів (невиношування, плацентарна дисфункція, багатоводдя, хоріонамніоніт, пологові травми), ураження плода і новонародженого (інфекційно-запальні ураження, дистрес плода, асфіксія новонароджених, синдром дихальних розладів, порушення мозкового кровотоку, неврологічні порушення та ін.).

Внутрішньоутробна інфекція (intrauterine infection) – факт внутрішньоутробного проникнення до плода мікроорганізмів з клінічними проявами, характерними для інфекційної хвороби та патофізіологічними змінами, що проявляються на момент народження або пізніше.

Внутрішньоутробне інфікування (intrauterine infection) – прогнозована ймовірність внутрішньоутробного проникнення мікроорганізмів в організм плода за відсутності ознак інфекційної хвороби в дитини на момент народження.

Перинатальна інфекція (perinatal infection) – патологічний процес інфекційної етіології, який виник у новонародженого внаслідок інтранатального або раннього постнатального інфікування.

Вертикальна інфекція (vertical infection) – будь-яка інфекція новонародженого, набута від матері.

Ураження плода збудниками перинатальних інфекцій спричиняє розвиток симптомокомплексу, який раніше позначався аббревіатурою **TORCH** та добре відомий в галузі неонатальної/перинатальної медицини.

В нього входить:

T (*Toxoplasmosis* – токсоплазмоз);

O (*Other diseases* – інші: сифіліс, ВІЛ, вітряна віспа, ентеровіруси, парвовірус В₁₉);

R (*Rubella* – краснуха);

C (*Cytomegalovirus* – цитомегалія);

H (*Herpes simplex virus* – герпес).

Саме внутрішньоутробна передача цих інфекцій плоду викликає множинні симптоми при народженні дитини. Материнські фактори ризику включають прострочену імунізацію, інфекції, що передаються статевим шляхом, та контакт із тваринами під час вагітності. Час інфікування матері є ключовим епідеміологічним фактором, оскільки ушкодження плода зазвичай залежить від гестаційного віку.

ШЛЯХИ ПЕРЕДАЧІ ВНУТРІШНЬОУТРОБНИХ ІНФЕКЦІЙ

Синонімом терміну «материнсько-плодова інфекція» є термін «природжена інфекція», коли наслідки внутрішньоутробного інфікування є очевидними на момент народження дитини.

Фактори ризику материнсько-плодових інфекцій:

- обтяжений акушерський анамнез (викидні, мертвонародження, невиношування, народження дітей із вродженими вадами розвитку і ЗВУР, смерть дітей у ранньому віці, наявність у попередніх дітей внутрішньоутробних інфекцій);

- контакт із хворими людьми чи тваринами (наприклад, з кішками – токсоплазмоз);

- ускладнений перебіг вагітності (загроза переривання, багатоводдя, плацентарна дисфункція, відшарування плаценти, ЗВУР, передчасний вилив навколоплідних вод);

- наявність у матері захворювань сечостатевої сфери, перенесені гострі інфекційні захворювання під час вагітності, імунодефіцит (первинний, набутий або вторинний);

- переливання препаратів крові, вживання наркотичних речовин.

Фактори ризику перинатальних інфекцій:

- обтяжений акушерський анамнез;

- хронічні вогнища інфекції, зокрема в сечостатевій сфері;

- тривалий безводний період;

- хоріоамніоніт;

- забарвлені навколоплідні води із запахом;
- лихоманка, гострі інфекційні процеси в матері під час пологів;
- акушерські втручання під час пологів.

Шляхи інфікування плода:

- гематогенний (трансплацентарний);
- висхідний – через навколоплідні води, 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.

Ознаки материнсько-плодової інфекції за даними ультразвукового скринінгу:

- вентрикулодилатація;
- перивентрикулярні кальцифікати, гіперехогенні вклучення в паренхіматозних органах;
- кардіомегалія;
- кісти судинних сплетінь;
- гепатоспленомегалія;
- нефромегалія;
- зміна строків дозрівання плаценти;
- підвищення ехогенності ендотелію внутрішніх органів (кишечника);
- зміна кількості навколоплідних вод:
 - маловоддя
 - багатоводдя.

Клінічні прояви внутрішньоутробних та перинатальних інфекцій залежно від строку дії інфекційного агента

Період гестації	Можливі наслідки інфекції
Передімплантаційний (перші 6 днів після запліднення)	Загибель зиготи
Ембріо- та плацентогенез (з 7-го дня до 8-го тижня)	Загибель ембріона, вади розвитку, формування плацентарної дисфункції
Ранній фетальний (з 9-го до 22-го тижня)	Порушення функцій різних органів та систем
Пізній фетальний (після 22 тижнів)	Розвиток фетопатій або специфічного інфекційного процесу

МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ TORCH-ІНФЕКЦІЙ

1. Дослідження вмісту цервікального каналу, піхви, уретри:
 - бактеріоскопічне;
 - бактеріологічне (якісне і кількісне);
 - вірусологічне.

2. Дослідження крові на наявність специфічних антитіл – серологічні методи дослідження, інтерпретація результатів яких проводиться за наступним алгоритмом:

- наявність у крові специфічних IgM-антитіл за відсутності IgG-антитіл – рання гостра фаза захворювання;

- наявність специфічних антитіл обох класів (IgM+IgG) – гостра інфекція в більш пізній фазі або реактивація латентної (загострення хронічної) інфекції; за наявності IgM, IgG-антитіл під час вагітності часто з різних причин спостерігаються хибнопозитивні реакції; в таких випадках визначають динаміку та авідність титрів IgG-антитіл у сироватці крові, узятих з інтервалом 10–14 днів (парні сироватки); зростання титрів антитіл у 4 і більш разів буде підтверджувати наявність інфекції; в таких випадках рішення залежить від виду збудника, терміну вагітності та інших обставин, які характеризують ситуацію;

- наявність у вагітної лише IgG-антитіл говорить про стан імунітету після перенесеної інфекції;

- відсутність антитіл обох класів свідчить про те, що інфекції в минулому не було, а є потенціальна можливість первинного інфікування під час вагітності та виникнення внутрішньоутробної інфекції плода; таким вагітним показані повторні серологічні обстеження з метою раннього виявлення первинної інфекції, особливо загрозливої для плода.

3. Дослідження сечі:

- бактеріологічне (якісне і кількісне);

- вірусологічне;

- мікроскопічне;

- біохімічне (визначення нітритів).

Дослідження сечі має на меті виявлення безсимптомної бактеріурії або підтвердження діагнозу маніфестних форм інфекції сечових шляхів (уретрит, цистит, пієлонефрит). Безсимптомна бактеріурія – це наявність в 1 мл середньої порції сечі мікробних збудників у кількості $\geq 10^5$ колонієутворюючих одиниць (КУО) за відсутності будь-яких клінічних проявів. Іноді можлива лейкоцитурія.

4. Молекулярно-біологічні методи:

- лігазна ланцюгова реакція;

- полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР).

Методи діагностики інфекції у плода.

Ультрасонографія (ультразвукове дослідження) дозволяє виявити синдром затримки росту плода, аномальну кількість навколоплідних вод, зміни структури плаценти, водянку плода, аномалії розвитку органів і систем та ознаки материнсько-плодової інфекції.

Трансабдоминальний амніоцентез (за показаннями) – аналіз амніотичної рідини – метод остаточної пренатальної діагностики патології плода,

призначений для виявлення генетичних або інших патологій розвитку з наступною ідентифікацією збудника в навколоплідних водах.

Кордоцентез (за показаннями) – метод визначення збудника та/або рівня специфічних антитіл у пуповинній крові.

ВРОДЖЕНИЙ ТОКСОПЛАЗМОЗ

Токсоплазмоз – зоонозна паразитарна інфекція, яка характеризується поліморфізмом клінічних проявів і різноманітністю перебігу: від носійства до тяжких летальних форм.

Етіологія – *Toxoplasma gondii* – найпростіший паразит, що уражає тварин та людину. Токсоплазмозова інфекція зазвичай протікає безсимптомно в імункомпетентних господарів. Однак може розвинути серйозне захворювання, найчастіше на тлі імуносупресії або вродженої інфекції. Плід, новонароджений та немовля з вродженою токсоплазмозовою інфекцією схильні до ризику ускладнень, пов'язаних з інфекцією, особливо захворювань сітківки, які можуть тривати у дорослому віці.

Токсоплазма має двофазний життєвий цикл, що складається із статевого циклу, який трапляється виключно у котячих; безстатевий цикл, який може траплятися в інших тварин та людей. Кішки заражаються, проковтуючи ооцисти із ґрунту. Реплікація відбувається в кишечнику кішки, при цьому утворюються ооцисти, виділяються і через 24 год стають заразними. Люди, які контактували з котячими фекаліями, що містять токсоплазму ооцисти, можуть ненавмисно проковтнути заражений матеріал, і починається безстатєва фаза реплікації токсоплазми. Ооцисти розриваються, вивільняючи спорозоїти, які діляться і стають тахізоїтами, що притаманно гострій стадії інфекції. Тахізоїти поширюються по всьому тілу через кровотік та лімфатичні судини.

Вроджена інфекція зазвичай виникає шляхом передачі тахізоїтів через плаценту після первинної материнської інфекції під час вагітності, але рідко може виникати після реактивації захворювання у вагітної жінки з ослабленим імунітетом. Ризик передачі інфекції плоду при гострій материнській інфекції варіює залежно від гестаційного віку, протягом якого відбувається інфікування матері. У міру збільшення гестаційного віку ризик інфікування плода збільшується, але тяжкість захворювання знижується. Без лікування більшість плодів, інфікованих на ранніх термінах вагітності, гинуть внутрішньоутробно чи в неонатальний період або у них розвиваються тяжкі неврологічні та офтальмологічні ускладнення. Ті, хто інфікований у другому та третьому триместрах, зазвичай мають легке або субклінічне захворювання при народженні.

Зараження людини токсоплазмозом відбувається кількома шляхами: при вживанні сирого або напівсирого м'яса, при контакті з екскрементами тварин (котів). Вертикальна трансмісія токсоплазмозу відбувається трансплацентарним шляхом при гострому токсоплазмозі у вагітної. Ризик інфі-

кування плода залежить від терміну гестації, в який виник токсоплазмоз у вагітної. Ознаки вродженої інфекції можуть проявлятися у момент народження та через багато років потому.

Існує чотири типи клінічних проявів:

- тяжке неонатальне захворювання;
- захворювання легкого або середнього ступеня тяжкості, яке клінічно проявляється протягом перших кількох місяців життя;
- субклінічна інфекція;
- пізні наслідки невиявленої інфекції, які клінічно виявляються пізніше у дитинстві чи підлітковому віці.

Класична тріада вродженого токсоплазмозу складається з *хоріоретиніту*, *гідроцефалії* та *внутрішньочерепних кальцинатів*. Однак класична тріада трапляється менш ніж у 10 % випадків. Серед симптоматичних новонароджених загальні клінічні ознаки включають:

- хоріоретиніт (85–92 %);
- внутрішньочерепні кальцифікації (50–85 %);
- гідроцефалія (30–68 %);
- аномальна спинномозкова рідина (63 %);
- жовтяниця (40–60 %)
- тромбоцитопенія (40 %);
- анемія (20–50 %);
- лихоманка (40 %);
- гепатоспленомегалія (30–40 %);
- лімфаденопатія (30 %);
- пневмоніт (27 %);
- висип (25 %);
- судоми (20–40 %);
- мікрофтальм (20 %);
- мікроцефалія (15 %).

Для генералізованої форми токсоплазмозу характерно:

- інтоксикація – підвищення температури, гарячка, блювання;
- гепатоспленомегалія з жовтяницею;
- геморагічний синдром;
- висипання на шкірі у вигляді розеоел, плям, макулезно-папулезних елементів;
- зміни в лікворі – спинномозкова рідина ксантохромна, збільшена кількість білка, незначний плеоцитоз (білково-клітинна дисоціація);
- розвиток пневмонії, міокардиту, нефриту тощо;
- гематологічні зміни: анемія, тромбоцитопенія.

Оцінка та обстеження новонародженого з підозрою на вроджений токсоплазмоз включає:

- оцінка материнського анамнезу та серології (за наявності);

- фізикальне обстеження, включаючи детальне неврологічне обстеження;
- серологічне обстеження на *T. gondii*;
- офтальмологічне обстеження (хореоретиніт);
- люмбальна пункція (виділення збудника з ліквору, ураження ЦНС може виявлятися підвищеним вмістом білка (іноді >1 г/дл) або мононуклеарним плеоцитозом у спинномозковій рідині, ПЛР на виявлення *T. gondii* в цереброспінальній рідині підтверджує діагноз);
- нейросонографія (внутрішньочерепні кальцифікати, поодинокі або множинні, гідроцефалія, коркова атрофія);
- тестування на цитомегаловірус та інші вроджені інфекції (якщо це необхідно) на підставі контакту з матір'ю.

Повторне серологічне дослідження може допомогти у постановці діагнозу. Підхід до повторного тестування залежить від клінічних даних та результатів початкового тестування:

- Безсимптомні немовля, позитивні початкові IgM та/або IgA – повторіть тестування не менше ніж через 10 днів після народження. Хибно-позитивні титри IgM та IgA можуть виникати після переливання продуктів крові, тому тестування слід повторювати не менше ніж через сім днів після останнього переливання.

- Сумнівні результати при початковому тестуванні (позитивні IgG, але не IgM або IgA) – проведіть серійне тестування протягом першого року життя. IgG має знизитися, якщо дитина не інфікована. Очікується, що трансплацентарно отримані материнські антитіла до токсоплазми IgG зменшаться на 50 % на місяць після народження і зазвичай падають до невизначеного рівня до 6–12 міс життя.

- Негативні початкові результати, але сильна клінічна підозра – це може відбивати хибнонегативні результати через уповільнене вироблення антитіл або допологового лікування. Обстежуйте дитину через 2–4 тиж після народження та кожні чотири тижні до тримісячного віку.

Лікування вродженого токсоплазмозу.

Протипаразитарна схема включає піриметамін плюс сульфадіазин (або сульфамеразин, або сульфаметазин) та фолінову кислоту (лейковорин). Протоколи лікування не стандартизовані, й у різних частинах світу існують значні розбіжності у практиці.

Сучасна схема: піриметамін 2 мг/кг (максимум 50 мг/добова доза) 1 раз на день протягом 2 днів, потім 1 мг/кг (максимум 25 мг/доза) один раз на день протягом шести місяців, а потім 1 мг/кг (максимум 25 мг/доза) 3 рази на тиждень (тобто понеділок, середа та п'ятниця) для завершення одного року терапії та одночасно сульфадіазин 50 мг/кг кожні 12 год з фолієвою кислотою (лейковорин) 10 мг 3 рази на тиждень під час та протягом одного тижня після терапії піриметамінами.

Лікуванню підлягають усі діагностовані випадки вродженого токсоплазмозу, включаючи безсимптомну інфекцію, оскільки надалі розвиваються загрозливі віддалені наслідки.

Профілактика лише неспецифічна.

ВРОДЖЕНА КРАСНУХА

Краснуха – гостре інфекційне захворювання, спричинюване РНК-вмісним вірусом родини *Togaviridae*. Синдром уродженої краснухи спричиняється інфікуванням вагітних жінок вірусом краснухи. Людина – єдине джерело вірусу краснухи. Шлях передачі – повітряно-крапельний та трансплацентарний.

Синдром вродженої краснухи – вроджена патологія, що розвивається внаслідок інфікування матері вірусом краснухи протягом вагітності. Прогноз інфекції для плода визначається його гестаційним віком на момент зараження. Внаслідок внутрішньоутробного інфікування вірусом краснухи можливі такі патології: мимовільний аборт, мертвонародження, ураження плаценти, ураження плода, народження дитини із субклінічною вродженою краснухою (дитина має здоровий вигляд, однак у неї виявляють вірус краснухи і специфічні IgM).

Якщо на краснуху захворює жінка в першому триместрі, то у зв'язку з тим, що вірус є сильно цитопатичним, найчастішим результатом є мимовільний аборт. При збереженні ранньої вагітності частота виникнення будь-якої вади розвитку у плода дуже висока (до 70 %). Клінічну картину «поширеного синдрому краснухи» важко диференціювати від вродженого токсоплазмозу чи ЦМВ-інфекції без допомоги лабораторних досліджень. Зазвичай спостерігаються затримка росту, катаракта, пневмоніт, глухота, хвороби серця, жовтяниця, гепатоспленомегалія та зниження кількості тромбоцитів. Якщо краснуха виникає у другому триместрі, то наслідки менш серйозні. Якщо це відбувається у третьому триместрі, очевидних наслідків може не бути, крім позитивного тесту на антитіла IgM в пуповинній крові. Однак, на жаль, вірусний геном має тенденцію залишатися латентним у нервовій тканині. Новонароджений із вродженою краснухою виділяє вірус до 1 року і, отже, становить інфекційну небезпеку для медичного персоналу. Плацента також є джерелом вірусу.

Для вродженої краснухи характерна хронічна форма інфекції, що супроводжується тривалою персистенцією вірусу та виділення його в зовнішнє середовище.

Ознаки, які можна побачити у новонародженого з вродженою краснухою:

- петехії та пурпура;
- тромбоцитопенія;
- гемолітична анемія;
- гепатоспленомегалія, жовтяниця, гепатит;

- діарея;
- інтерстиціальна пневмонія;
- міокардит;
- рентгенопрозорі ураження кісток (у довгих кістках);
- лімфаденопатія.

У клініці вродженої краснухи не спостерігається гарячки, симптомів інтоксикації. Характерними є:

1) мала маса при народженні (менше 1 200), передчасне народження дитини, затримка внутрішньоутробного розвитку;

2) ураження шкіри – елементи висипань поліморфні, темно-синюшого кольору, діаметром до 3 мм, локалізуються на обличчі та зберігаються до 2–3 міс;

3) ураження опорно-рухового апарату – ураження кісток черепа, трубчастих кісток (латеральна ротація ступень, гомілок); рентгенологічно: підвищена прозорість кісткової тканини;

4) ураження серця – вроджені вади серця (відкрита артеріальна протока, дефект міжшлуночкової перетинки та ін.);

5) ураження нервової системи – розвиток енцефаліту (синдром пригнічення та збудження, судоми, опістотонус, білково-клітинна дисоціація в лікворі); наслідки як то ДЦП, затримка психомоторного розвитку;

6) ураження очей – пігментна ретинопатія (ділянки пігментації та депігментації «сіль з перцем»);

7) ураження органа слуху – глухота;

8) гепатоспленомегалія;

9) зміни з боку крові – анемія, тромбоцитопенія.

Лабораторне підтвердження вродженої краснушої інфекції:

- виявлення специфічних до краснухи антитіл IgM;
- виявлення специфічних до краснухи антитіл IgG, які зберігаються у високій концентрації або довше, ніж очікувалося, при пасивному перенесенні материнських антитіл;

- виділення вірусу краснухи у культурі мазка з носоглотки, зразка крові (включаючи пуповинну кров), сечі або спинномозкової рідини;

- виявлення РНК-вірусу краснухи за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Додаткові методи дослідження:

1) вірусологічне дослідження з метою виділення вірусу проводиться впродовж перших 3 міс до 1,5 року;

2) метод ІФА (метод ELISA) – специфічні антитіла, які відносяться до класу IgM, IgG;

3) виявлення специфічних антигенів (метод ПЛР, ДНК-гібридизація).

Клінічний перебіг внутрішньоутробної краснушої інфекції чи наступного синдрому вродженої краснухи не змінюється під час лікування протівірусними чи біологічними препаратами, і немає жодних препаратів, які мають будь-який довгостроковий ефект на тривалість виділення вірусу.

Показана дітям консультація кардіолога, невролога, офтальмолога, оториноларинголога, інфекціоніста, педіатра.

З розробкою вакцини проти краснухи з'явилася принаймні теоретична можливість запобігання вродженій краснуці. Оскільки природний імунітет захищає 80–90 % жінок репродуктивного віку. Велике значення має вакцинація дітей, особливо дівчаток.

ВРОДЖЕНА ЦМВ-ІНФЕКЦІЯ

Цитомегаловірус (*Cytomegalovirus hominis*) – це антропонозний бета-герпесвірус. Він належить до родини герпес-вірусів людини, а саме герпес-вірусу 5-го типу. ЦМВ є членом сімейства герпесвірусів, поряд з вірусом Епштейна–Барр, вірусами простого герпесу-1 та -2, вірусом вітряної віспи та вірусами герпесу людини (ВГЧ)-6, -7 та -8. Ці віруси мають загальні структурні властивості, включаючи геном із дволанцюговою лінійною ДНК, вірусний капсид ікосаедричної симетрії та вірусну оболонку. Як і інші герпесвіруси, ЦМВ має біологічні властивості латентності та реактивації.

Вроджена ЦМВ-інфекція найчастіше трапляється у дітей, народжених від жінок, первинно інфікованих під час вагітності. Внутрішньоутробне інфікування можливе при реактивації вірусу, яким жінка була інфікована до вагітності.

У більшості немовлят, інфікованих під час пологів або після них, перебіг ЦМВ-інфекції асимптоматичний. У близько 10 % внутрішньоутробно інфікованих дітей відзначаються клінічні прояви після народження.

Немовлята із вродженою ЦМВ-інфекцією класифікуються залежно від наявності чи відсутності явних симптомів під час народження:

– термін «симптоматичний» відноситься до немовлят з одним або декількома симптомами при народженні;

– термін «первинний нейрофенотип» використовується для позначення пацієнтів із проявами лише з боку центральної нервової системи; це нещодавно описана категорія немовлят;

– термін «безсимптомний» відноситься до дітей без явних симптомів при народженні, хоча у деяких з цих дітей пізніше в житті може розвинутися втрата слуху або малопомітні симптоми;

– «безсимптомний перебіг з ізольованою втратою слуху» відноситься до дітей з ізольованою втратою слуху при народженні, але без інших симптомів.

Приблизно у 8–10 % новонароджених із симптоматичною вродженою ЦМВ-інфекцією є важкі, небезпечні для життя захворювання: сепсис, міокардит, вірусний гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз та/або інші тяжкі ураження органів-мішеней. Серед основних клінічних ознак ЦМВ-інфекції є передчасне народження, уроджена гіпотрофія, гепатоспленомегалія, пролонгована жовтяниця, яка починається з перших днів, проте інтенсивність поступово зростає до 2 тиж, досягає максимуму на 3–4-му тижні й поступово

зменшується, хоча може зберігатися до 3–6 міс; ураження нервової системи, що проявляється синдромами пригнічення або судомним, гідроцефальним, а також розвитком ЦМВ-менінгоенцефаліту, для якого характерна перивентрикулярна лейкомаляція кальцифікатів та кіст, що свідчить про давність процесу, з розвитком мікро- або гідроцефалії, відставання у психомоторному розвитку; ураження органів дихання – з розвитком інтерстиціальної пневмонії (задишка, ціаноз, кашель), бронхіту; ураження слинних залоз, очей (хоріоретиніт, увеїт, кератокон'юнктивіт), внутрішнього вуха (зниження слуху); ураження нирок (протеїнурія, лейкоцитурія), геморагічний синдром (анемія, тромбоцитопенія). Характерною є тетрада: жовтяниця; гепатоспленомегалія; геморагічний синдром (тромбоцитопенія); ураження нервової системи.

Приблизно у 70–80 % немовлят із симптомами при народженні розвиваються пізні ускладнення, які можуть включати:

- втрату слуху, що вимагає слухових апаратів чи кохлеарної імплантації;
- порушення зору, що вимагає окулярів або операції, що коригує зір;
- стоматологічні аномалії;
- розумову відсталість та затримку психомоторного розвитку;
- поведінкові проблеми, такі як неухважність та гіперактивність;
- нервово-м'язові проблеми, такі як церебральний параліч та пов'язаний з ним нервово-м'язовий сколіоз.

Результати нейровізуалізації включають:

- внутрішньочерепні кальцифікації, зазвичай перивентрикулярні (34–70 %);
- лентиклостріарну васкулопатію (27–68 %);
- вентрикуломегалію (10–53 %);
- фокальну полімікрогірію, пахігірію та лісенцефалію (10–38 %);
- перивентрикулярну лейкомаляцію та кістозні аномалії (11 %).

Типові лабораторні відхилення, пов'язані з симптоматичним вродженим ЦМВ, включають:

- підвищені трансамінази печінки (50–83 %);
- тромбоцитопенію (48–77 %);
- підвищений прямий та непрямий білірубін сироватки (36–69 %).

Інші менш поширені ознаки включають гемолітичну анемію, нейтропенію, лімфопенію, лімфоцитоз, тромбоцитоз або лейкомоїдну реакцію. У новонароджених, яким зроблено люмбальну пункцію, може бути підвищений білок у спинномозковій рідині (46 % в одній серії випадків).

Лабораторна діагностика вродженої ЦМВ-інфекції здійснюється шляхом виділення чи молекулярного виявлення ЦМВ із зразків сечі чи слини, зібраних протягом перших трьох тижнів життя. Як вірусна культура, так і тести полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) мають високу чутливість і специфічність для виявлення ЦМВ у інфікованих новонароджених.

Рекомендовано противірусне лікування немовлят із симптоматичною вродженою ЦМВ-інфекцією (тобто дітей із вірусологічно підтвердженою

вродженою ЦМВ-інфекцією та принаймні одним симптомом з боку органів-мішеней, включаючи ізольоване ураження ЦНС, тобто нейрофенотип). Противірусну терапію слід розпочинати відразу після підтвердження вірусологічного дослідження. Клінічні випробування, що вивчають ефективність противірусної терапії при вродженій ЦМВ-інфекції, показали користь, коли лікування розпочинають протягом перших 30 днів життя. Лікування вродженої ЦМВ-інфекції: доза ганцикловіру становить 6 мг/кг на дозу, що вводиться внутрішньовенно кожні 12 год протягом 14–21 днів. Доза повинна бути скоригована у новонароджених із нирковою недостатністю. Дозу слід збільшувати зі збільшенням маси тіла немовляти, щоб підтримувати дозу 6 мг/кг на добу. Адекватне противірусне дозування важливе, щоб уникнути резистентності. Діти можуть бути переведені на оральний валганцикловір, якщо вони клінічно стабільні і можуть приймати пероральні препарати, зазвичай через 2–6 тиж. Після переходу на пероральний валганцикловір (рекомендована доза – 16 мг/кг на добу, що вводиться перорально кожні 12 год) терапія в більшості випадків має тривати загалом шість місяців. Лікування валганцикловіром протягом більше шести місяців може бути призначено дітям з персистуючою віремією, персистуючим ретинітом та персистуючим захворюванням печінки, а також дітям з первинним імунним порушенням.

ВРОДЖЕНА ГЕРПЕС-ВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ

Інфікування вірусом простого герпесу (ВПГ) під час вагітності становить значний ризик для плода, що розвивається, і новонародженого. Новонароджені можуть заразитися ВПГ шляхом внутрішньоутробної, перинатальної чи постнатальної передачі вірусу. Неонатальна інфекція ВПГ спричиняє серйозну захворюваність і смертність. Клінічна підозра, своєчасна діагностика та раннє противірусне лікування мають вирішальне значення для покращання результату.

Для новонароджених із внутрішньоутробною інфекцією ВПГ може бути характерно: ураження очей; тяжкі прояви з боку ЦНС, включаючи мікроцефалію, кістозну енцефаломаліацію або гідренцефалію.

Інфекція, викликана вірусом простого герпесу (ВПГ), у новонароджених може виявлятися наступним чином:

- дисеміноване захворювання, що уражає кілька органів, насамперед печінку та легені (25 %);
- локалізоване захворювання ЦНС із ураженням шкіри або без нього (30 %);
- захворювання, обмежене шкірою, очима та/або ротом (захворювання SEM, від англ. skin, eye, mouth [SEM] disease) (45 %); більш ніж у 80 % новонароджених із SEM-хворобою є шкірні везикули.

Дисеміновану інфекцію слід розглядати у тих випадках, коли новонароджені мають синдром сепсису, негативні результати бактеріологічного

посіву, важку дисфункцію печінки або коагулопатію споживання. Інфікування новонародженого можливе під час проходження інфікованими пологовими шляхами. Це найчастіший шлях інфікування.

Локалізована форма інфекції з переважним ураженням ЦНС у вигляді енцефаліту проявляється на 1–4-му тижні життя синдромом пригнічення (летаргія, в'ялість, ступор) до розвитку коматозного стану або гіперзбудливістю (мозковий крик, неспокій, гіперестезія, тремор) до судом, змінами в спинномозковій рідині. При нейросонографії виявляють зміни: набряк головного мозку; зниження мозкового кровотоку, інфільтрат, некроз ділянок мозку; кісти, кальцифікати, вентрикуломегалія; атрофічні зміни, гліоз, поренцефалічні кісти. Тяжкі ураження нервової системи зумовлюють несприятливі наслідки – дефекти в психомоторному розвитку, ДЦП, парези, епілепсію.

Часто ураження нервової системи поєднується з ураженням шкіри (везикулярні, еритематозно-плямисті висипання), ураженням слизових рота (афтозний стоматит) або очей (кон'юнктивіт, кератокон'юнктивіт, хоріоретиніт, катаракта та ін.).

Генералізована форма проявляється на 1–2-му тижні життя картиною септичного процесу з розвитком ДВЗ-синдрому, типовим ураженням ЦНС, слизових оболонок, шкірними проявами, іноді з геморагічним синдромом, жовтяницею, гепатоспленомегалією, дихальними розладами.

Методи дослідження:

1. Вірусологічне дослідження – виділення вірусу з елементів висипань, мазків зі слизових, спинномозкової рідини, шийки матки.

2. ІФА – виявлення специфічних антитіл, які відносяться до класів IgM, IgG.

3. ПЛР – виявлення специфічних антигенів (ДНК-гібридизація).

4. Гістологічне дослідження плаценти – великі клітини з гіперхромними ядрами та базофільними включеннями, ділянки фібриноїдного некрозу.

Лікування проводиться ацикловіром. Показання до терапії ацикловіром включають:

- вірусологічно підтвержене захворювання на ВПГ;
- клінічно – підозра на ВПГ;
- безсимптомні немовлята зі значним перинатальним або постнатальним ризиком (наприклад, активні ураження статевих органів у матері).

Доза ацикловіру для всіх форм неонатального ВПГ становить 60 мг/кг на день внутрішньовенно кожні вісім годин. Доза ацикловіру повинна бути скоригована для новонароджених із нирковою недостатністю. Коли дитині ≥ 3 міс використовується нижча доза (45 мг/кг на день). Тривалість терапії ацикловіром при неонатальній ВПГ-інфекції залежить від характеру захворювання та реакції на терапію. Локалізоване захворювання слід лікувати протягом як мінімум 14 днів. Дисеміноване захворювання та захворювання ЦНС слід лікувати протягом як мінімум 21 дня. Оскільки персистенція ДНК ВПГ у цереброспінальній рідині пов'язана з несприятливим резуль-

татом, люмбальну пункцію слід повторити ближче до кінця терапії, щоб переконатися, що ПЛР спинномозкової рідини на ВПГ негативна. Якщо внутрішньовенний ацикловір недоступний, альтернативою є внутрішньовенний ганцикловір. Доза становить 6 мг/кг внутрішньовенно кожні 12 год для дітей віком ≤ 90 днів та 5 мг/кг внутрішньовенно кожні 12 год для дітей старше 90 днів. Альтернативою другої лінії є фоскарнет 60 мг/кг внутрішньовенно кожні 12 год.

ВРОДЖЕНИЙ ХЛАМІДІОЗ

Хламідіоз є найпоширенішою бактеріальною інфекцією. Діти, народжені вагінально від інфікованих матерів із захворюванням статевих органів, схильні до ризику зараження *S. trachomatis*, який зазвичай проявляється кон'юнктивітом та/або пневмонією.

Збудник – *Chlamidia trachomatis* – внутрішньоклітинний паразит.

Шлях інфікування – висхідний та контамінаційний в пологах.

Ризик несприятливих завершень вагітності має місце у тих жінок, які недавно інфіковані хламідіями. Інфекція вважається активною, коли в статевих шляхах є хламідії, а в сироватці крові IgM-антитіла до хламідій. Наявність IgG-антитіл свідчить про неактивну або перенесену інфекцію. Наслідки хламідійної інфекції: вагітність, що не розвивається; мертвонародження; анемії вагітних; захворювання, які супроводжуються підвищенням температури; токсикоз вагітних; загроза переривання вагітності; мимовільні викидні; передчасні пологи.

Гнійний кон'юнктивіт (інкубаційний період 5–14 днів, при передчасному відходженні вод – менше), інтерстиціальна пневмонія (через 5–12 тиж після народження), у деяких випадках – назофарингіт, отит. Пізні ускладнення: дакриоцистит, бронхіальна астма.

Віддалені прояви хламідійної інфекції: тривалі риніти; повторні епізоди ГРВІ з підвищенням температури; гострі бронхіти (можливо повторні) протягом перших місяців життя; уретрити; генітальна інфекція. Хламідійна інфекція у всіх типових проявах розвивається і у дітей, народжених шляхом кесарева розтину, що підтверджує можливість внутрішньоутробного інфікування.

Діагностика хламідіозу: забір матеріалу для бактеріологічного дослідження з кон'юнктиви нижньої повіки; виділення задньої стінки глотки; вульви; уретри; аспірат трахеобронхіального дерева.

Виявлення хламідійних антитіл проводять за допомогою таких реакцій: реакція зв'язування комплекменту (РЗК); реакція непрямой гемаглютинації (РНГА); реакція непрямой імуофлуоресценції (РНІФ). Серологічні обстеження проводять неодноразово з інтервалом 10–14 днів. Діагноз хламідіозу базується на чотириразовому підвищенні титру хламідійних антитіл. Зростання хламідійних антитіл при повторному обстеженні свідчить про наявність інфекції.

Стандартна схема лікування хламідіозу у новонароджених включає використання макролідів. Пероральний азитроміцин є кращим засобом

лікування неонатального *S. trachomatis*, включаючи кон'юнктивіт та пневмонію. Режим дозування є однаковим для обох показань: 20 мг/кг на добу перорально один раз на добу протягом трьох днів. Альтернативою є еритроміцин 50 мг/кг/день чотири прийоми протягом 14 днів. Можливим є використання вільпрафену (джозаміцину) в дозі 30 мг/кг/доб, розділеного на 3 прийоми. Важливо знати, що вільпрафен не призначається передчасно народженим дітям.

Для лікування неонатального хламідіозу використовують також клацид (klarитроміцин) в дозі 10 мг/кг/доб у 2 прийоми протягом 7–14 днів. При кон'юнктивіті новонароджених застосовують 0,5 % еритроміцинову мазь для очей не менше 5–6 разів на день. Місцева терапія є неефективною при *S. trachomatis* кон'юнктивіті і не потрібна, якщо пацієнт отримує системне лікування.

Ефективність лікування неонатального хламідіозу оцінюють за результатами мікробіологічного контролю. Матері та батьки дітей із хламідіозом також повинні отримати етіотропне лікування.

ВРОДЖЕНИЙ СИФІЛІС

Вроджений сифіліс виникає при передачі спірохети *Treponema pallidum* від вагітної жінки до її плода. Інфекція може призвести до мертвонародження, недоношеності або широкого спектра клінічних проявів; лише тяжкі випадки клінічно виявляються при народженні.

Вроджений сифіліс входить до TORCH-комплексу, який об'єднує групу вроджених інфекцій, що мають схожу клінічну симптоматику: toxoplasmosis, other (syphilis), rubella, cytomegalovirus, herpes simplex.

Ранній вроджений сифіліс характеризується клінічними проявами до двох років. Клінічні прояви у нелікованих немовлят зазвичай з'являються до трьох місяців, найчастіше до п'яти тижнів.

Приблизно від 60 до 90 % новонароджених з вродженим сифілісом при народженні не мають симптомів. Наявність ознак при народженні залежить від термінів внутрішньоутробної інфекції та лікування. Найбільш часті симптоми:

- гепатомегалія;
- жовтяниця;
- виділення з носа («нежить»);
- висип;
- генералізована лімфаденопатія;
- скелетні аномалії.

Клінічні прояви раннього сифілісу різноманітні. Для ранньої форми також характерним є передчасне народження, ЗВУР, риніт, сифілітична пухирчатка (везикульозно-бульозне ураження долонь та підшов), гепатоспленомегалія, пневмонія, хоріоретиніт, ураження кісток.

Пізні ускладнення: інфільтрати Гохзінгера, нефрозонофрит, остеохондрит, анемія, гепатоспленомегалія, триада Гетчинсона (паренхіматозний кератит, глухота, дистрофія зубів), сідлоподібний ніс, шаблеподібні гомілки, нейросифіліс.

Сифілітичний риніт – класичний симптом, що виникає або після першого тижня або переважно впродовж перших 3 міс. Слизисті виділення, які нагадують ті, що трапляються при ГРВІ, білого кольору з домішками крові. Вторинна бактеріальна інфекція може призводити до гнійних виділень. За відсутності лікування патологічний процес поширюється на кісткову частину носової перегородки, що призводить до утворення виразок та сідлоподібної деформації носа. Риніт може бути асоційованим з ларингітом і афонічним плачем.

Сифілітичні висипи переважно з'являються через 1–2 тиж після риніту. Розмаїття шкірних проявів нагадує вторинний набутий сифіліс. Висипання можуть бути плямистими, папульозними, плямисто-папульозними, петехіальними. Висипання зазвичай прогресує протягом 1–3 тиж з подальшим лущенням і утворенням кірок. У міру зникнення вогнища стає темно-червоним або мідним, а пігментація може зберігатися. Якщо висип наявний при народженні, він може бути широко розповсюдженим і бульозним – сифілітична пухирчатка трапляється найчастіше в неонатальний період і характеризується широко розповсюдженими везикульозно-бульозними висипами, що також розміщуються на долонях та підощвах.

Анемія трапляється у більш ніж 90 % дітей та характеризується Кумбс-негативною реакцією при гемолітичній анемії. Нормохромна, нормоцитарна чи макроцитарна анемія спричиняється аутоімунним гемолізом. Спостерігається також тромбцитопенія й дисемінована внутрішньосудинна коагуляція.

Відбуваються зміни з боку печінки, селезінки та лімфатичних вузлів. Гепатоспленомегалія та спленомегалія виявляється майже у всіх немовлят з вродженим сифілісом. Сифілітичний гепатит може супроводжуватися клінічною маніфестацією чи протікати субклінічно. Генералізована лімфаденопатія спостерігається переважно у поєднанні з лімфаденопатією.

Інші прояви раннього вродженого сифілісу:

- неімунна водянка плода;
- лихоманка;
- міокардит;
- пневмонія – повне затемнення обох легеневих полів («біла пневмонія»)

є класичним рентгенологічним проявом пневмонії у немовлят з вродженим сифілісом;

- нездатність рухати кінцівкою внаслідок болючого періоститу («псевдопараліч Парро»);

- сепсис, спричинений іншими бактеріями (наприклад, *Escherichia coli*, стрептококами групи В, видами *Yersinia*).

Крім того, можуть бути офтальмологічні прояви: випадання брів, хоріоретиніт, увеїт, катаракта, глаукома і шанкер століття; шлунково-кишкові прояви: ректальна кровотеча (через ілеїт), некротизуючий ентероколіт, мальабсорбція; нефротичний синдром (опосередкований імунним комплексом; реагує на пеніцилін).

Скелетні порушення у вигляді остеохондритів, періоститів, остеомиєлітів та остейтів. Коли уражається проксимальна ділянка плечової кістки, відбувається її внутрішня ротація разом з передпліччям у пронацію «псевдопараліч Парро». Початкові ураження починаються в метафізі і представлені фокальними дефектами з корковою деструкцією, що частіше спостерігаються в латеральних відділах метафізу. За наявності двобічного ураження в медіальних відділах проксимальних метафізів великогомілкових кісток – це симптом Уімбергера.

Пізній вроджений сифіліс визначається клінічними проявами у віці після двох років. Прояви пізнього вродженого сифілісу пов'язані з рубцюванням або стійким запаленням у результаті ранньої інфекції та характеризуються утворенням гум у різних тканинах. Пізній вроджений сифіліс розвивається приблизно у 40 % дітей, народжених жінками з нелікованим сифілісом під час вагітності. Більшості проявам пізнього вродженого сифілісу можна запобігти відповідним лікуванням матері під час вагітності або лікуванням дитини протягом перших трьох місяців життя. Однак такі прояви, як кератит, шаблеподібні гомілки можуть виникати або прогресувати, незважаючи на відповідну терапію.

До проявів пізнього вродженого сифілісу відносяться:

- характерні риси обличчя – лобова опуклість, сідлоподібний ніс, коротка верхня щелепа, опукла нижня щелепа;
- інтерстиціальний кератит, який зазвичай виникає у період статевого дозрівання, вторинна глаукома, рубцювання рогівки, атрофія зорового нерва;
- нейросенсорна приглухуватість, пов'язана з пізнім уродженням сифілісом, зазвичай розвивається раптово у віці 8–10 років і часто супроводжує інтерстиціальний кератит;
- зуби Хатчінсона (гіпопластичні, широко розставлені постійні зуби – верхні центральні різці);
- шкірні прояви: періоральні тріщини або скупчення рубців, що розходяться навколо рота;
- розумова відсталість, гідроцефалія, що зупинилася, паралічі черепних нервів;
- гематологічні зміни – пароксизмальна холодова гемоглобінурія.

Лабораторні критерії діагнозу – це знаходження *T. pallidum* при мікроскопії в темному полі за допомогою флюоресцентних антитіл чи іншого специфічного забарвлення у висипах, плаценті, пуповині чи аутопсійному матеріалі.

Парентеральний пеніцилін є препаратом вибору для лікування вродженого сифілісу. Водорозчинний кристалічний пеніцилін G 100,000–150,000 ОД/кг/добу (призначається з розрахунку 50 000 ОД/кг в/в кожні 12 год протягом 7 діб життя і кожні 8 год надалі) 10–14 діб чи бензатин пеніцилін G 50 000 ОД/кг в/м одноразово.

Дітям з діагнозом уроджений сифіліс старше одного місяця, включаючи дітей з пізнім уродженням сифілісом та дітей з набутим сифілісом, лікування проводять наступним чином:

- Пацієнтів із клінічними або рентгенологічними ознаками вродженого сифілісу лікують 10-денним курсом водного кристалічного пеніциліну G (50 000 ОД/кг внутрішньовенно кожні чотири–шість годин). Якщо є ймовірність, що інфекція присутня протягом > 1 року (наприклад, у дітей з пізнім вродженням сифілісом, в яких діагностовано після дитинства), одноразово вводять дозу бензатин пеніциліну G (50 000 ОД/кг) в/м після завершення курсу лікування.

- Дітям із позитивною серологією на сифіліс, але без будь-яких клінічних чи рентгенологічних проявів захворювання та з нормальними дослідженнями цереброспінальної рідини рекомендовано лікування три-тижневими дозами бензатину пеніциліну G (50 000 ОД/кг) в/м. Якщо пізній сифіліс малоймовірний (наприклад, у немовлят із вродженим сифілісом, у яких хворобу діагностовано протягом першого року життя), може бути розглянутий більш короткий курс лікування (наприклад, одна або дві дози бензатину пеніциліну G в/м).

ВРОДЖЕНИЙ ГЕПАТИТ

Неонатальні інфекції гепатотропними вірусами є результатом вертикальної передачі від інфікованих матерів. Ризик перинатальної чи неонатальної інфекції, а також її клінічні прояви та наслідки варіюють залежно від гепатотропності вірусу. Етіологічними чинниками вродженого гепатиту можуть бути такі віруси, як ЦМВ, вірус краснухи, вірус простого герпесу і вітряної віспи, Коксакі, ЕСНО, віруси гепатиту В, С, а також бактерії (лістерії, мікобактерії туберкульозу, токсоплазма, бліда спірохета).

Вірус гепатиту А (HAV) являє собою безоболонковий РНК-вірус, що належить до сімейства Picornaviridae. Вірус передається контактним шляхом від людини до людини фекально-оральним шляхом. Інфекція дуже контагіозна, часто виникає в результаті звичайного контакту із зараженою їжею та водою.

Передача інфекції можлива вертикальним шляхом. Внутрішньоутробна передача ВГА трапляється рідко, описана в поодиноких випадках внутрішньоутробної передачі ВГА на ранніх термінах вагітності. Ці випадки представлені фетальним асцитом та меконієвим перитонітом. Після народження серологічне тестування підтвердило інфекцію ВГА у дітей, які потребували хірургічного втручання з приводу меконієвого перитоніту. Перинатальний ризик перинатальної передачі низький.

ВГА у новонароджених протікає безсимптомно, але є повідомлення про симптоматичні випадки, коли спостерігалися втрата апетиту та жовтяниця, підвищена температура та періодичне блювання. У ході хвороби у дітей розвилася гепатомегалія та з'явилися біохімічні ознаки легкого гепатиту. Повне клініко-біохімічне одужання зареєстровано за три місяці після гострого захворювання без віддалених наслідків.

Дітям, народженим від матерів із симптомами ВГА у перинатальний період (від двох до одного тижня після народження), деякі експерти рекомендують вводити імуносироватковий глобулін (0,02 мл/кг внутрішньом'язово). Однак ефективність імуноглобуліну сироватки в цих випадках повністю не встановлена, і імунопрофілактика може бути менш ефективною у новонароджених, ніж у дітей старшого віку.

Лікування новонароджених із ВГА-інфекцією є підтримуючим. Необхідна суворая увага до інфекційного контролю, оскільки ВГА-позитивні немовлята заразні протягом багатьох місяців. Заходи включають суворе миття рук особами, що здійснюють догляд, та забезпечення повної імунізації всіх осіб, які здійснюють догляд, та осіб, які контактують з ними в сім'ї. Матері, інфіковані ВГА, можуть продовжувати годувати груддю.

Імунізація інактивованою вакциною проти гепатиту А рекомендується для всіх дітей, починаючи з однорічного віку. Вакцинація немовлят у віці шести місяців і старше рекомендується тим, хто подорожує до ендемічних районів. В ендемічних районах новонароджені та передчасно народжені діти від серонегативних матерів потенційно схильні до ризику і можуть отримати користь від ранньої імунізації вакцинами проти ВГА.

Ризик вертикальної передачі вірусу гепатиту В (ВГВ) досягає 90 % для дітей, народжених від матерів з інфекцією ВГВ, якщо дитині не проводиться імунопрофілактика при народженні. У новонароджених ВГВ протікає безсимптомно, рідко рееструються клінічні чи біохімічні ознаки захворювання при народженні. Однак новонароджені з інфекцією ВГВ схильні до ризику розвитку хронічної інфекції, яка може прогресувати до цирозу печінки та/або гепатоцелюлярної карциноми. У немовлят діагноз інфекції ВГВ найчастіше ставиться за наявності поверхневого антигену гепатиту В (HBsAg) у віці від одного до двох місяців.

Немовлята від HBsAg-позитивних матерів повинні отримати моновалентну вакцину проти гепатиту В та HBIG 0,5 мл яконайшвидше після народження (переважно протягом 12 год), незалежно від маси тіла при народженні. Усі немовлята мають отримувати вакцину проти гепатиту В у рамках планової програми імунізації дітей.

При лікуванні ВГВ специфічна терапія не потрібна для більшості пацієнтів з вертикально переданим вірусом, оскільки вони залишаються безсимптомними в дитинстві з нормальними значеннями аланінамінотрансферази (АЛТ) (імунотолерантні пацієнти). Ведення пацієнтів включає

моніторинг прогресування захворювання за допомогою лабораторних досліджень, що включають тестування ферментів печінки та серологію ВГВ.

Ризик вертикальної передачі вірусу гепатиту С (ВГС) від інфікованої жінки до дитини становить приблизно 5 % і збільшується, якщо мати коінфікована ВІЛ. Найкращою стратегією зниження ризику вертикальної передачі ВГС є виявлення та лікування ВГС-інфікованих жінок до зачаття. У новонароджених з ВГС-інфекцією хвороба зазвичай протікає безсимптомно, у більшості розвивається хронічна інфекція.

Лікування дітей із перинатально набутим ВГС зазвичай рекомендується після трирічного віку з використанням протівірусного препарату прямої дії. Рішення про лікування та варіанти обговорюються окремо.

Інші віруси гепатиту – вертикальна передача вірусу гепатиту D (HDV) та вірусу гепатиту E (HEV) трапляється рідко. Оскільки HDV не може передаватися без HBV, планова імунізація всіх новонароджених вакциною проти гепатиту В захищає від HDV.

Особливої уваги набуває розвиток гігантоклітинного гепатиту. У дітей першого року життя перебіг захворювання тяжкий, може супроводжуватися розвитком печінкової недостатності і летальним наслідком. Типовими проявами вродженого гепатиту є жовтяниця, темна сеча, ахолічний кал, геморагічний синдром, гепатоспленомегалія, іноді асцит. Як ускладнення може розвинути пневмонія. Характерним є порушення загального стану (поганий апетит, зригування, погана прибавка маси тіла, м'язова гіпотонія, гіпорексія, здуття живота).

Діагностика гепатитів включає: клінічний аналіз крові та сечі, сироватковий холестерин, загальний білок і білкові фракції, АсАТ, АлАТ, лужну фосфатазу, гамма-глутамілтранспептидазу (ГГТП), імуноглобуліни, сироваткове залізо, групу крові, резус-фактор, коагулограму, глюкозу крові, амілазу, копрограму, гістологічне дослідження біоптату печінки (за показанням), маркери вірусної інфекції, УЗД печінки, жовчного міхура, підшлункової залози і селезінки.

Ступінь активності процесу встановлюється за результатами гістологічного дослідження тканини печінки; орієнтовно – за ступенем активності АлАТ і АсАТ (1,5–2 норми – мінімальна, 3–5 норм – слабо виражена, від 5–9 норм – помірна, вище 10 норм – виражена).

При хронічному перебігу визначають стадії: 0 – немає фіброзу, 1 – слабо виражений фіброз, 2 – помірний фіброз, 3 – виражений фіброз, 4 – цироз. Ступінь фіброзу встановлюється на підставі морфологічного дослідження печінки, орієнтовно – за даними УЗД, активність процесу в печінці – за індексом гістологічної активності (ІГА), фіброзу – за гістологічним індексом склерозу (ГІС) різного ступеня, виявляються маркери гепатиту В (HBsAg, HBeAg, анти-HBcIgM) та гепатиту С (анти-ВГС, РНК ВГС).

Для виключення TORCH-інфекцій проводиться серологічне обстеження матері й новонародженого, а також з метою виключення інших

інфекцій (ЕСНО, Коксакі, парвовірус тип В19, ВІЛ, сифіліс, лістеріоз, туберкульоз та ін.).

Методи діагностики при підозрі на вроджений вірусний гепатит можна розділити на 2 групи:

1) прямі, які дозволяють виявити в біологічних рідинах та тканинах дитини віруси чи мікроорганізми;

2) непрямі, що дозволяють зареєструвати специфічну імунну відповідь дитини на віруси чи мікроорганізми.

До прямих методів належать: мікроскопія (електронна чи пряма), виявлення вірусних антигенів, ланцюгова полімеразна реакція, культуральний метод, до непрямих – реакція зв'язування комплементу, імуноферментний метод визначення специфічних IgG та IgM, імунофлюоресценція, латекс-аглоїтинація, визначення антитіл до специфічних антигенів.

При використанні серологічних методів діагностики вродженого вірусного гепатиту слід знати, що обстеження повинно бути проведене до використання в лікуванні дитини препаратів донорської крові. Результати обстеження дитини обов'язково необхідно зіставляти з результатами обстеження матері. Наявність специфічних імуноглобулінів G у титрі рівному чи нижчому, ніж титр відповідних антитіл у матері, свідчить про трансплацентарну передачу материнських антитіл, наявність специфічних імуноглобулінів M свідчить про первинну імунну відповідь на інфекційний агент, однак відсутність специфічних імуноглобулінів M не виключає вірусну природу вродженого гепатиту.

Специфічна лабораторна діагностика вірусного гепатиту В у новонароджених ґрунтується на наявності маркерів реплікації в сироватці крові: HBV ДНК, HBeAg, HBsAg, antiHBc IgM. Тривалість реплікації вірусу коливається від декількох місяців до декількох років. У інфікованих трансплацентарно дітей HBsAg найчастіше визначають на 3–4-му місяці життя, тому що він знаходився у складі імунних комплексів зі специфічними антитілами, у тому числі із материнськими. При інтранатальному зараженні HBsAg тим більше не виявляють у ранній період новонародженості. Наявність HBeAg в крові вагітної свідчить про реальну загрозу інтраперинатальної передачі вірусу і вимагає здійснення термінових заходів профілактики гепатиту В у новонародженого. Якщо HBeAg зберігається більше 6 тиж, це свідчить про можливість хронізації процесу. Виявлення анти-HBeAg у сироватці хворих свідчить про значне зниження реплікації вірусу. Вони циркулюють у крові, як правило, до одного року. HBcAg може бути визначений тільки в біоптатах печінки, а саме в ядрах гепатоцитів. Анти-HBcAg класу M виявляються першими серед інших специфічних антитіл вже наприкінці інкубаційного періоду. Зникнення анти-HBcAg класу M трактується як ознака очищення організму від вірусу. У хворих на гепатит В у гострому періоді одночасно із анти-HBcAg класу M виявляють HBcAg класу G, які пожиттєво циркулюють і є маркером перенесеної інфекції. Рання поява

анти-HBsAg є поганою прогностичною ознакою і загрозою розвитку фульмінантного гепатиту. У новонароджених, інфікованих трансплацентарно, можна виявити ДНК вірусного гепатиту В у сироватці в перші дні життя, навіть за відсутності HBsAg. Цей тест дозволяє диференціювати антенатальну та інтранатальну передачу ВГВ.

Лікування важкої (фульмінантної) форми вродженого гепатиту включає:

1. Контроль за клінічними (неврологічний статус, ЧСС, ЧДД, артеріальний тиск, температура тіла, розміри зони печінкової тупості, водний баланс) та параклінічними показниками (ЕЕГ, вміст глюкози, електролітів, креатиніну, сечовини, проакцелерину, альбуміну в крові, загальний аналіз крові та сечі).

2. Симптоматичну терапію:

- седативні засоби: оксидутират натрію (гамма-оксимасляна кислота – ГОМК) внутрішньовенно, краплинно, 50–120 мг/кг, сибазон (діазепам, седуксен) внутрішньовенно або внутрішньом'язово;

- інфузійна терапія (кристалоїдні та колоїдні розчини);

- за наявності ДВЗ-синдрому використовують свіжозаморожену плазму;

- з метою попередження кишкової аутоінтоксикації вводять через зонд лактулозу;

- для попередження та лікування набряку головного мозку призначають дексаметазон;

- при гострій нирковій недостатності використовують дофамін (початкова швидкість введення – 5 мкг/кг/хв);

- при генералізації вторинної інфекції – антибіотики широкого спектра дії, антимікотики.

3. При печінковій недостатності – замінні переливання крові, гемосорбція, плазмосорбція, лімфосорбція, плазмаферез.

Широке розповсюдження в клінічній практиці отримали препарати рекомбінантного інтерферону (лаферон, віферон), які мають антивірусну, імуномодулюючу дію. Віферон – рекомбінантний $\alpha 2$ -інтерферон у вигляді ректальних супозиторіїв та ін'єкцій. У комплексній терапії вроджених вірусних гепатитів В та С призначають віферон із розрахунку 3 млн МО ІНФ/м² поверхні тіла на добу за схемою: 2 рази на добу через 12 год, перші 10 днів – кожний день, потім – тричі на тиждень протягом 6–9 міс. У вигляді супозиторіїв дітям у віці до 1 міс призначають віферон 150 тис. МО 2 рази на добу. З 2 до 3 міс призначають по 2 супозиторія зранку і 1 супозиторію на ніч, з 3 до 5 міс призначають по 2 супозиторія 2 рази на день. З 5 до 9 міс призначають віферон 500 тис. МО по 1 супозиторію 2 рази на день, з 9 міс – по 1 супозиторію віферону 1 млн МО зранку та по 1 супозиторію віферону 500 тис. МО ввечері.

У комплексній терапії використовують флавозид, який пригнічує реплікацію вірусів та стимулює синтез ендогенних альфа- та гамма-інтер-

феронів. Призначається дітям залежно від віку по 0,5–1 мл 2 рази на добу протягом одного місяця.

4. При гострій та хронічній печінковій недостатності проводиться трансплантація печінки.

ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

Своєчасна діагностика інфекції, спричиненої вірусом імунodefіциту людини (ВІЛ), у немовлят та дітей молодшого віку має важливе значення, оскільки немовлята, інфіковані ВІЛ, мають високу захворюваність та смертність, якщо лікування антиретровірусною терапією (АРТ) відкладається. У немовлят та дітей молодшого віку тестування на ВІЛ повинне проводитися з використанням тестів на нуклеїнові кислоти (NAT).

ВІЛ належить до родини ретровірусів роду лентівірусів. Передача ВІЛ від матері до дитини відбувається:

1. Під час вагітності: трансплацентарним, висхідним (через амніотичні оболонки та навколоплідні води) шляхами, а також при діагностичних інвазивних втручаннях.

2. Під час пологів при проходженні плода через природні пологові шляхи.

3. У разі грудного вигодовування.

Фактори ризику, які підвищують частоту передачі ВІЛ від матері до дитини:

- прогресуюча стадія ВІЛ-інфекції;
- відсутність антиретровірусної терапії під час вагітності;
- наявність інфекцій, що передаються статевим шляхом;
- низьке набуття маси тіла під час вагітності;
- обтяжений акушерський анамнез;
- загроза переривання вагітності;
- розвиток плацентарної недостатності та затримка розвитку плода,

маловоддя;

- довготривалий безводний період;

• пологи через природні пологові шляхи, інвазивні втручання під час пологів;

- грудне вигодовування;

• низький соціальний рівень жінки, недостатність харчування, незадовільні умови проживання;

• шкідливі звички під час вагітності (наркоманія, тютюнопаління, вживання алкоголю);

• відсутність антиретровірусної терапії для роділлі, породіллі та новонародженого.

Перші ознаки захворювання, як правило, виявляються з 3–9 місяців життя у вигляді лімфаденопатії, гепатоспленомегалії, недостатнього приросту маси тіла, енцефалопатії, бактеріальної суперінфекції (гнійний отит, пневмонія, сепсис). Із опортуністичних інфекцій найчастіше розвивається

пневмоцистна пневмонія. Для ВІЛ-інфікованих дітей характерним є розвиток мікозів, особливо кандидоз слизової оболонки порожнини рота.

Особливостями періоду новонародженості є те, що у ВІЛ-інфікованих жінок діти частіше народжуються передчасно і (або) із затримкою внутрішньоутробного розвитку. У дітей можуть спостерігатися інші інфекції, зараження якими відбулося в перинатальний період (сифіліс, гепатити В, С, герпес-інфекція, цитомегаловірусна інфекція та ін.). Збільшення периферичних лімфатичних вузлів є одним з ранніх симптомів ВІЛ-інфекції у дітей.

Ознаки генералізованої лімфаденопатії при ВІЛ-інфекції:

- збільшення одного чи більше периферичних лімфатичних вузлів розміром приблизно 0,5–1 см у двох групах чи білатерально в одній групі;
- лімфатичні вузли безболісні при пальпації, не спаяні з навколишніми тканинами, шкіра над ними не змінена і нормальної температури;
- збільшення лімфовузлів носить стійкий характер, триває три місяці та більше і не пов'язано з гострими запальними процесами.

Гепато- та спленомегалія – ранній симптом ВІЛ-інфекції. Збільшення печінки і селезінки триває протягом 3 міс і більше, можуть виступати з-під краю реберної дуги більше ніж на 2 см, край печінки і селезінки еластичний, безболісний при пальпації. У ВІЛ-інфікованих часто відзначають значне збільшення показників тимолової проби і рівнів трансаміназ, однак гіпербілірубінемія не характерна для ВІЛ-інфекції і свідчить скоріше про наявність гепатиту.

Порушення збільшення маси тіла та зниження темпів росту при ВІЛ-інфекції пов'язано з наступним:

- часті інфекційні захворювання;
- підвищені енергетичні витрати організм;
- розвиток синдрому мальабсорбції;
- різні соціальні причини.

Синдром виснаження (вастинг-синдром) при ВІЛ-інфекції належить до діагностичних критеріїв СНІДу і визначається як втрата більше 10 % маси тіла, підвищення температури тіла постійного чи інтермітуючого характеру та хронічна діарея протягом 30 днів і більше. Характерними є інфекційні ураження шкіри (грибкові, бактеріальні, вірусні) при ВІЛ-інфекції у дітей та себорейний чи atopічний дерматит, контагіозний молоск, васкуліт, плямисто-папулезний висип.

Ураження органів дихання при ВІЛ-інфекції у дітей може бути обумовлено бактеріальними збудниками, а також опортуністичними інфекціями: пневмоцистна пневмонія, що спостерігається у 30–40 % дітей із клінічною маніфестацією ВІЛ-інфекції у віці між 3-м і 6-м місяцем при швидкому прогресуванні захворювання, або старше 1 року при тяжкій імуносупресії (CD4+-Т-лімфоцити – менш ніж 15 %). Пневмоцистна пневмонія є СНІД-індикаторним захворюванням. Можливий розвиток лімфоїдної інтерстиціальної

пневмонії/легеневої лімфоїдної гіперплазії (ЛПП/ЛЛГ), що є специфічним для ВІЛ-інфекції у дітей станом. ЛПП/ЛЛГ діагностують у дітей віком від 1 року, частіше в 2,5–3 роки при повільному прогресуванні захворювання.

Для ураження травного тракту у ВІЛ-інфікованих дітей характерним є інфекційні діареї, синдром мальабсорбції, токсичний вплив лікарських препаратів. Клінічно має місце зниження апетиту, нудота і блювання, хронічна діарея (тривалістю більше 1 міс), збільшення живота, обумовлене пневматозом кишківника і збільшенням розмірів печінки і селезінки, випадання прямої кишки.

Порушення функції нирок у ВІЛ-інфікованих дітей може бути обумовлено інфекційними захворюваннями, порушеннями водно-електролітного балансу, токсичним впливом лікарських препаратів, гострим тубулярним некрозом та інтерстиціальним нефритом з розвитком протеїнурії, нефротичного синдрому, ниркової недостатності.

ВІЛ-енцефалопатія – СНІД-індикаторне захворювання. Воно виникає при безпосередньому впливі ВІЛ на клітини нервової системи. Прогресуюча енцефалопатія (як мінімум, один з перерахованих нижче симптомів наявний протягом 2 міс і більше при відсутності інших захворювань):

а) порушення уваги чи втрата навичок інтелектуальних функцій, що виявляються при стандартному неврологічному обстеженні чи за допомогою нейрофізіологічних тестів;

б) порушення росту головного мозку або набута мікроцефалія, що виявляється при вимірюванні окружності голови, або атрофія головного мозку, що виявляється при комп'ютерній чи магнітно-резонансній томографії;

в) набуті симетричні рухові розлади: парези, патологічні рефлекси, атаксія та ін.

Для ВІЛ-інфікованих дітей характерні часті гострі респіраторні вірусні інфекції, важкі бактеріальні інфекції з тенденцією до затяжного, рецидивуючого перебігу і генералізації. Бактеріальні інфекції у дітей проходять важко, зі схильністю до рецидивування. Може розвинути гнійний отит, синусит, менінгіт, пневмонію з абсцедуванням і захопленням плеври, гнійні ураження шкіри при супутній екземі, бактеріальні ураження суглобів, кісток, багаторазові епізоди бактеріального сепсису, діареї.

Діагностика ВІЛ-інфекції у немовлят та дітей молодшого віку відрізняється від такої у дорослих та дітей старшого віку, тому що аналізи тільки на антитіла та комбіновані аналізи антиген/антитіло виявляють трансплацентарно передані материнські антитіла до ВІЛ, які зберігаються протягом багатьох місяців. Для виявлення ВІЛ-інфекції у немовлят та дітей молодшого віку (тобто у віці до 18 міс) необхідно провести вірусологічне тестування на ВІЛ з використанням аналізів, що визначають дезоксирибонуклеїнову кислоту (ДНК) або рибонуклеїнову кислоту (РНК) ВІЛ, які в сукупності називаються «тестами на нуклеїнові кислоти» (NAT). Пупо-

винну кров не можна використовувати для тестування через можливість забруднення зразка материнською кров'ю. Повторне тестування необхідне, оскільки чутливість тесту збільшується згодом після контакту з вірусом ВІЛ, і нещодавня інфекція може бути не виявлена.

Для оцінки стану імунної системи після уточнення інфекційного статусу дитини, народженої ВІЛ-інфікованою жінкою (ступеня імуносупресії), визначають абсолютну кількість і процентну частку CD4+-Т-лімфоцитів. Проведене в динаміці визначення CD4+-Т-лімфоцитів дозволяє прогнозувати подальший перебіг ВІЛ-інфекції, оцінити ризик розвитку опортуністичних інфекцій та інших станів, обумовлених ВІЛ-інфекцією, оцінити ефективність проведеної АРТ.

Вірусне навантаження – це кількість копій РНК ВІЛ в 1 мл плазми крові. Його визначають методом ПЛР. Показники вірусного навантаження складно інтерпретувати у дітей першого року життя, оскільки найчастіше вони однотипні як при швидкому, так і при повільному прогресуванні захворювання. При визначенні вірусного навантаження у конкретного хворого рекомендують використовувати ту саму методику аналізу. Одночасне дослідження CD4+-Т-лімфоцитів і вірусного навантаження, а також їхньої динаміки дозволяє як найточніше прогнозувати перебіг і результат ВІЛ-інфекції у дітей.

Мета антиретровірусної терапії – це пригнічення розвитку вірусу в організмі; стабілізація імунітету (кількості CD4+-Т-лімфоцитів); зменшення захворюваності та ризику смерті, обумовлених СНІДом; поліпшення якості життя ВІЛ-інфікованої людини.

Новонародженим від ВІЛ-інфікованих матерів призначають сироп зидовудину 4 мг/кг двічі на добу протягом 7 днів або 4 тиж (якщо мати отримувала АРТ профілактику менше 4 тиж) через 8 год після народження. Недоношеним препарат призначають у дозі 1,5 мг/кг в/в або 2 мг/кг всередину. Новонародженим від ВІЛ-інфікованих матерів, статус яких був встановлений під час пологів, призначають сироп зидовудину 4 мг/кг + ламівудин 2 мг/кг протягом 4 тиж + невірапін 2 мг/кг одноразово у перші 48–72 год життя.

СУЧАСНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЛІКУВАННЯ TORCH-ІНФЕКЦІЙ

- Немає широкомасштабних програм, які пропонували як материнський, так і неонатальний скринінг виявлення інфекції в матерів і немовлят. Не існує вакцин для запобігання інфекції, а також немає ефективних та безпечних методів лікування ЦМВ-інфекції у матері чи плода. У деяких випадках призначають ганцикловір.

- Обсерваційні дослідження токсоплазмозу продемонстрували ефективне зниження трансплацентарної передачі та/або тяжкості клінічних проявів у немовлят із симптомами. Часто використовуються два режими: спіраміцин (профілактика внутрішньоутробного інфікування плода)

і комбінований піриметамін/сульфадіазин/фолінова кислота (лікування внутрішньоутробної інфекції, що розвивається).

- Вроджена краснуха, що одного разу розвилася, не піддається лікуванню. Проте це найбільш поширене захворювання новонароджених, якому можна запобігти за допомогою вакцин. Одноразова доза вакцини проти краснухи для матері може забезпечити довічний імунітет. Матері повинні перевірити свій імунітет на початку вагітності.

- Пацієнтів із неонатальним вірусом простого герпесу слід лікувати агресивно. Клінічні випробування продемонстрували, що високі дози ацикловіру внутрішньовенно (60 мг/кг/день, розділені внутрішньовенно тричі на день) підходять для терапії гострої інфекції. Тривалість цієї терапії варіюється від 14 до 21 дня залежно від тяжкості захворювання (10 діб для захворювання, що обмежене шкірою, очима та/або ротом та 21 доба лікування для дисемінованого процесу та за наявності ураження ЦНС) з подальшою тривалою пероральною супресивною терапією ацикловіром (300 мг/кг/доза, перорально тричі). Щодня протягом 6 міс найкраще підходить для лікування неонатальної герпетичної інфекції. Ця робота дозволила різко знизити захворюваність і смертність від неонатального простого герпесу. Необхідно контролювати загальний аналіз крові та функцію нирок. Дозу слід коригувати зі зростанням дитини.

- Пацієнтів із симптоматичною цитомегаловірусною інфекцією слід лікувати ганцикловіром та валганцикловіром. Основною метою цієї терапії є збереження слуху. Новонароджені з симптоматичною вродженою ЦМВ-інфекцією з ураженням центральної нервової системи (ЦНС) або без нього показують найкращі результати через два роки при пероральному лікуванні валганцикловіром (16 мг/кг/доза, перорально двічі на день) протягом 6 міс. Дозування слід коригувати зі зростанням дитини.

- Лікування ВІЛ для запобігання передачі від матері дитині залежить від того, чи лікувалася мати під час вагітності препаратами, які пригнічують вірус. Терапія дітей, народжених від добре контрольованих матерів, повинна включати лікування новонароджених зидовудином (4 мг/кг двічі на день) протягом перших 4–6 тиж життя доношених дітей. Дітям, матері яких не отримували антиретровірусну терапію під час вагітності, рекомендуються численні лікарські схеми.

- Сифіліс необхідно діагностувати та лікувати негайно. Майбутні матері повинні пройти обстеження під час вагітності та у разі позитивного результату пройти курс лікування. Лікування новонародженого залежатиме від того, чи правильно лікували матір під час вагітності. Здорові діти народжуються від матерів, які отримували адекватне лікування під час вагітності та більш ніж за 4 тиж до пологів або мають нереактивний RPR-тест (скринінговий нетрепонемний тест, що виявляє антитіла класу IgG та IgM до ліпоїдного та ліпопротеїноподібного матеріалу). Діти, що народжені від матерів, які не отримували належного лікування, повинні отримати од-

норазову внутрішньом'язову ін'єкцію бензилпеніциліну G (50 000 ОД/кг). Немовлята з серологічними тестами, що підтверджують уроджений сифіліс, повинні отримувати водний пеніцилін G (від 200 000 до 300 000 ОД/кг/день внутрішньовенно, по 50 000 ОД/кг кожні 4–6 год протягом 10 днів). Якщо клінічні та лабораторні ознаки сифілісу у дитини негативні, можна розглянути можливість лікування до 3-тижневих доз бензатил пеніциліну G (50 000 ОД/кг внутрішньом'язово).

УСКЛАДНЕННЯ TORCH-ІНФЕКЦІЙ

Ускладнення перенесених TORCH-інфекцій бувають внутрішньо-утробними та постнатальними. Внутрішньоутробні ускладнення включають затримку внутрішньоутробного розвитку, водянку плода та внутрішньо-утробну смерть. Післяпологові ускладнення включають затримку розвитку, офтальмологічні захворювання, параліч, судомні розлади, втрату слуху, вроджені вади серця та смерть. Вроджені інфекції є основною причиною нейросенсорної приглухуватості у дітей.

ПРОГНОЗ ПРИ ВРОДЖЕНИХ ІНФЕКЦІЯХ

Прогноз при вроджених інфекціях змінюватиметься залежно від тяжкості початкового прояву. При токсоплазмозі можуть бути такі ознаки, як внутрішньочерепні кальцифікати та хоріоретиніт, що може свідчити про несприятливий прогноз з можливими судомами та затримкою розвитку. На жаль, можуть бути виявлені деякі довготривалі проблеми, такі як проблеми зі слухом і зором, а також проблеми з моторикою, які потребують ретельного спостереження.

Пацієнти із синдромом вродженої краснухи мають несприятливий прогноз з ураженням різних органів і систем, включаючи вади серця, втрату слуху, катаракту та аномалії розвитку головного мозку.

Прогноз у пацієнтів із вродженою цитомегаловірусною інфекцією варіабельний. Деякі пацієнти з вродженою інфекцією мають добрі результати та відносно безсимптомні. З іншого боку, діти із захворюванням ЦНС мають високий ризик нейросенсорної приглухуватості та затримки розвитку. Якщо новонародженим із симптомами захворювання своєчасно призначений валганцикловір, то він є ефективним.

Пацієнти з неонатальною інфекцією простого герпесу можуть мати різний результат, який залежить від часу дії інфекційного агенту. З появою можливості використання ацикловіру в неонатальний період плюс використання ацикловіру з метою супресії реплікації вірусу протягом 6 міс покращилися довгострокові результати для неврологічних проявів. Прогноз для пацієнтів з дисемінованим захворюванням залишається сумнівним.

Пацієнти з вродженим сифілісом матимуть хороші результати, якщо своєчасно буде розпізнано та діагностовано захворювання при народженні та отримано правильне і своєчасне лікування.

ПРОФІЛАКТИКА ВНУТРІШНЬОУТРОБНИХ ІНФЕКЦІЙ

Безпечні сексуальні стосунки можуть допомогти усунути ризик зараження сифілісом, ВІЛ та ВПГ як до, так і під час вагітності. Майбутні матері, в яких під час вагітності спостерігається гарячкове захворювання, повинні обов'язково повідомити про це лікаря.

Правила безпечного харчування, такі як відмова від необроблених харчових продуктів (м'ясних делікатесів) та вживання ретельно приготовлених продуктів, можуть допомогти запобігти передачі токсоплазмозу. Майбутні мами повинні утримуватися від чищення котячих туалетів під час вагітності, щоб запобігти передачі токсоплазмозу.

Профілактика цитомегаловірусу зосереджена на гігієні, майбутнім матерям бажано уникати таких ситуацій, як дитячі установи або догляд за хворими, коли це можливо. Коли це неможливо, потрібна гігієна рук. У деяких нещодавніх повідомленнях розглядалося використання імуноглобуліну для запобігання передачі ЦМВ плода, і це показало деякі перспективи.

Рання внутрішньоутробна діагностика дуже важлива для діагностики TORCH-інфекції у дитини. Раннє втручання може дозволити провести лікування під час вагітності (токсоплазмоз та сифіліс) або профілактику під час пологів (вірус простого герпесу – ВПГ), щоб унеможливити ризик для новонародженого. Регулярний допологовий догляд та здоров'я матері є ключовими елементами будь-якої вагітності. Усі жінки дітородного віку мають своєчасно пройти вакцинацію, оскільки це може запобігти будь-якій можливості синдрому вродженої краснухи.

Раннє розпізнавання захворювання та відповідне лікування можуть знизити захворюваність та смертність матері та плода. Рекомендації щодо профілактики повинні бути надані матерям акушером. Неонатологи легко виявлять дефекти у дитини і проконсультують батьків. Міждисциплінарне спілкування має першорядне значення, оскільки може знадобитися велика кількість консультацій та скоординоване спілкування всередині медичної бригади та з батьками.

Діти, в яких відзначено затримку внутрішньоутробного розвитку, повинні бути під наглядом неонатолога/перинатолога для з'ясування причин включення збудників TORCH-інфекцій. Доцільно проконсультуватися з дитячим лікарем-інфекціоністом, щоб допомогти з тестуванням та можливим лікуванням патогенів. Через результати, які є спільними для TORCH-інфекцій, може знадобитися консультація офтальмолога, сурдолога/аудіолога, лікаря ультразвукової діагностики, кардіолога, гастроентеролога та гематолога/онколога.

ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дитина, яка народилась одну добу тому, проходить огляд у зв'язку з виникненням висипу. Жінка на обліку у жіночій консультації не була. Після народження дитина за шкалою Апгар у 7/9 балів. При фізикальному обстеженні температура – 37 °С, пульс – 145/хв, частота дихання – 33/хв. При аускультатії серця вислуховується систоло-діастолічний шум зліва у II міжребер'ї. По всьому тілу розсіяні петехії. Який збудник найбільш імовірно викликав інфікування дитини?
A. Вірус простого герпесу. D. Токсоплазмоз.
B. Краснуха. E. Цитомегаловірус.
C. Сифіліс.
2. Дитина народилася на 37-му тижні вагітності. Дитина млява, шкіра іктерична, на шкірі тулуба геморагічний висип, рефлекси пригнічені, виявлений ністагм та хоріоретиніт. Гепатоспленомегалія. В ПЛР крові виявлено ДНК цитомегаловірусу. Який етіотропний препарат є найбільш ефективним?
A. Озультамівір. C. Рибавірін. E. Ремантадин.
B. Ганцикловір. D. Ацикловір.
3. Причиною внутрішньоутробної інфекції не можуть бути наступні збудники:
A. Цитомегаловірус. C. Вірус краснухи. E. Бліда трепонема.
B. Токсоплазма. D. Менінгокок.
4. Симптомокомплекс у вигляді інтерстиціального кератиту, гіпертрофії лобних бугрів, шаблеподібних гомілок, зміною зубів характерний для патології:
A. Токсоплазмоз. C. Вроджена краснуха. E. Вроджений сифіліс.
B. Лістеріоз. D. Цитомегалія.
5. Поєднання дефектів у новонародженого у вигляді вад серця, мікроцефалії, катаракти, мікроофтальмії найчастіше за все буває при інфекції:
A. Сифіліс. C. ВІЛ-інфекція. E. Вітряна віспа.
B. Герпес-інфекція. D. Краснуха.
6. У дитини 11 днів життя виявлені кальцифікати в головному мозку, хоріоретиніт, атрофія зорового нерва. Вказаний симптомокомплекс виявляється при вродженій інфекції:
A. Лістеріоз. C. Токсоплазмоз. E. Краснуха.
B. Хламідіоз. D. Сифіліс.
7. У новонародженого на п'ятий день життя встановлена внутрішньоутробна герпетична інфекція, яка характеризувалася лихоманкою, судомним синдромом, високочастотним криком, змінами в цереброспінальній рідині. Який препарат слід призначити як етіотропну терапію?
A. Зовіракс. C. Флемоксин. E. Джозаміцин.
B. Роваміцин. D. Цедекс.
8. Новонароджений О. від другої доношеної вагітності, пологи перші, маса – 3 100 г, зріст – 52 см, діагностовано асфіксію помірного ступеня. Рефлекси періоду новонародженості знижені. Шкірні покриви помірно бліді, чисті. Тони серця трохи приглушені, ритмічні. Над легенями дихання пуерильне.

Живіт м'який. Печінка і селезінка не пальпуються. У матері за три тижні до пологів виділений маркер вірусного гепатиту В. Коли показано введення дитині стандартного імуноглобуліну для профілактики гепатиту В?

- А. В перші 48 год життя.*
- В. Наприкінці раннього неонатального періоду.*
- С. Матері в день пологів.*
- Д. Через 72 год після народження.*
- Е. Не раніше 10-ї доби життя.*

9. Для діагностики хламідійної інфекції у новонароджених використовують наступний метод:

- А. Бактеріологічне дослідження змивів із носоглотки.*
- В. Бактеріологічне дослідження випорожнень.*
- С. Загальний аналіз крові.*
- Д. Аналіз крові на стерильність.*
- Е. Імуноферментний аналіз сироватки крові.*

10. Хлопчик А. народився на 38-му тижні гестації з масою тіла 2 100 г. У матері позитивна реакція Вассермана. Збудником сифілісу є:

- А. Опісторхіс фелінеус.*
- В. Ешерихія колі.*
- С. Бліда трепонема.*
- Д. Клонорхіс синенсис.*
- Е. Дифілоботріум лата.*

1	2	В	4	5	6	7	8	9	10
В	3	Д	Е	Д	С	А	А	Е	С

СИТУАЦІЙНІ ЗАДАЧІ

№ 1

Новонароджений О. від першої вагітності, передчасних пологів при терміні вагітності 36 тиж з масою 2350 г, довжиною тіла 46 см. Наприкінці першої доби життя з'явилася жовтяниця. З анамнезу відомо, що вагітність у матері проходила з токсікозом у першому триместрі. У 25 тиж гестації відмічалася підвищення температури тіла без катаральних проявів. Проведено обстеження на ВУІ, встановлено підвищений вміст IgG до токсоплазми 280 МО/мл, IgM відсутній. Лікування не проводилось. На 2-у добу життя дитина переведена до відділення патології новонароджених у зв'язку з погіршенням загального стану – стала збудженою, погано смоктала, зригувала. Об'єктивно: шкіра суха, блідо-рожева. Підшкірно-жировий шар стоншений. Голова гідроцефальної форми, сагітальний шов відкритий до 0,6 см. Велике тім'ячко виповнене, пульсує, розмір – 3,0×3,0 см, мале тім'ячко – 1,0×1,0 см. Виражений симптом Грефе, переважає тонус розгиначів. Печінка +4 см, селезінка + 2см.

1. Який попередній діагноз у новонародженого?
2. Яке додаткове дослідження потрібно провести для уточнення діагнозу?

№ 2

Дитина К. народилася від першої вагітності, перших пологів, за шкалою Апгар – 6–7 балів. У матері на 8–9-му тижні вагітності протягом 2 діб визначався дрібнокрапчатий висип на обличчі, тулубі та кінцівках, підвищення температури тіла до субфебрильних цифр. Спостерігався біль у ділянці шиї та потилиці. У місці, де проживала жінка на той час, спостерігався спалах краснухи. З народження у дитини дихання аритмічне за участю допоміжної мускулатури. Під час першого годування у дитини виник напад вторинної асфіксії. Звертає увагу пригнічення функції ЦНС. Стан важкий внаслідок клінічних проявів дихальних розладів. Шкірні покриви бліді, петехіальний висип. В легенях дихання послаблене. Над ділянкою серця вислуховується грубий систоло-діастолічний шум. Печінка +3 см, селезінка +1,5 см, щільні при пальпації. В клінічному аналізі крові: гемоглобін – 127 г/л, еритроцити – $3,7 \times 10^{12}$ /л, тромбоцити – 350×10^9 /л, лейкоцити – $8,1 \times 10^9$ /л, п/я – 5 %, с/я – 49 %, еоз. – 2 %, лімф. – 32 %, м – 12 %, ШОЕ – 5 мм/год.

1. Про яке захворювання з найбільшою ймовірністю можна думати в даному випадку?

2. Яке обстеження потрібно провести для уточнення діагнозу?

3. Чим характеризується класична тріада Грега?

№ 3

Дитина від першої вагітності, перших пологів на 38-му тиж гестації шляхом кесарського розтину. В анамнезі у матері – токсікоз першого триместру, на 16-му тижні гестації – підвищення температури тіла без катаральних проявів. Під час обстеження на ВУІ – підвищення титру IgG до ЦМВ 20 МО/мл (норма – до 1,0 МО/мл), IgM відсутній. Лікування не проводилось. Маса новонародженого – 2 900 г, довжина тіла – 50 см. Наприкінці 2-ї доби життя з'явилася жовтяниця. На 3-ю добу життя загальний стан погіршився: дитина пригнічена, зригувала, смоктала погано, температуру тіла самостійно не утримувала. Шкіра блідо-рожева, суха. Підшкірно-жировий шар стоншений. Голова гідроцефальної форми, сагітальний шов відкритий до 1 см. Велике тім'ячко пульсує, $2,5 \times 3,0$ см, мале – $0,5 \times 0,5$ см. Печінка +3,0 см, селезінка +1,0 см. У біохімічному аналізі крові рівень білірубіну – 350 мкмоль/л.

1. Попередній діагноз?

2. Яке додаткове дослідження потрібно провести для уточнення діагнозу?

3. Які принципи лікування даного захворювання?

№ 4

Дитина народилася від XII вагітності, що проходила із загрозою викидня, токсікозом I та II половини, періодично відзначалась субфебрильна температура у матері. Пологи перші, на 37-му тиж, маса тіла при народженні – 1 800 г, зріст – 41 см, за шкалою Апгар – 5–6 балів. Попередні вагітності закінчувалися викиднями на ранніх строках. Жінка полюбляє вживати в їжу термічно недостатньо оброблені м'ясні страви. Стан дитини після народження важкий, гідроцефалія. Спостерігаються збудження ЦНС у вигляді спонтанних рефлексів Моро та Бабінського, прояви СДР III ступеня. За результатами НСГ – кальцифікати в головному мозку. Висновок окуліста – часткова атрофія диску зорового нерва.

1. Які провідні фактори ризику розвитку патологічного стану?
2. Попередній діагноз?
3. Яку специфічну терапію слід призначити?

№ 5

Дівчинка А., 20-а доба життя, народилась від другої вагітності, що проходила без особливостей. У ранній неонатальний період – жовтяниця, потім приєдналися прояви кон'юнктивіту. В клінічному аналізі крові: гемоглобін – 177 г/л, еритроцити – $5,2 \times 10^{12}$ /л, тромбоцити – 268×10^9 /л, лейкоцити – $6,1 \times 10^9$ /л, п/я – 10 %, с/я – 61 %, еоз. – 1 %, лімф. – 15 %, м – 13 %, ШОЕ – 4 мм/год. У матері діагностовано кольпіт.

1. Якої етіології може бути кольпіт у матері з урахуванням клінічної картини у дитини?
2. Які специфічні антитіла необхідно визначити при підозрі на наявність у дитини інтранатальної інфекції для постановки діагнозу?
5. Основні принципи лікування?

ВІДПОВІДІ ДО ЗАДАЧ

№ 1

1. Вроджений токсоплазмоз.
2. Аналіз крові матері та дитини на TORCH-інфекції.

№ 2

1. Вроджена краснуха.
2. Дослідження крові матері та дитини на краснуху, метод ІФА з виявлення специфічних Ig класу G та M до краснухи та низькоавідних Ig G до краснухи.
3. Тріада Грега:
 - вроджена вада серця;
 - вроджена катаракта;
 - вроджена глухота.

№ 3

1. ВУІ – вроджена цитомегаловірусна інфекція.
2. ІФА крові матері та дитини на виявлення анти-ЦМВ Ig класів G та M, ПЛР молока матері, крові, сечі та ліквору (за показанням) у дитини.
3. Створення оптимального температурного режиму, раціональне вигодовування, фототерапія, детоксикація, протівірусна терапія.

№ 4

1. Недостатня термічна обробка м'яса.
2. ВУІ – вроджений токсоплазмоз.
3. Роваміцин 150 000 МО/кг маси/добу у 2 прийоми протягом 4–6 тиж.

№ 5

1. Хламідійний кольпіт.
2. Специфічні антихламідійні антитіла Ig класів G і M у матері та дитини.
3. Етіотропна терапія (роваміцин), посиндромна терапія.

ЛІТЕРАТУРА

1. Карен Дж. Маркданте, Роберт М. Клігман. Основи педіатрії за Нельсоном : пер. 8-го англ. вид. : у 2 т. Київ : ВСВ «Медицина», 2019. 378 с.
2. Неонатологія : навч. посібник : у 3 т. / за ред. Т. К. Знаменської. Київ : Асоціація неонатологів України, 2020.
3. Райнхард Рооз, Орсоль Герцель-Боровичени, Ганс Процитте. Неонатологія. Практические рекомендации. Москва : Медпресс, 2011. 574 с.
4. Acosta E, Bowlin T, Brooks J, Chiang L, Hussein I, Kimberlin D, Kauvar LM, Leavitt R, Prichard M, Whitley R. Advances in the Development of Therapeutics for Cytomegalovirus Infections. *J Infect Dis.* 2020 Mar 05;221(Suppl 1):S32-S44.
5. Alarcon A, Martinez-Biarge M, Cabañas F, et al. Clinical, biochemical, and neuroimaging findings predict long-term neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 2013; 163:828.
6. American Academy of Pediatrics (AAP). Cytomegalovirus infection. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al., eds. *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 30th ed. Elk Grove Village, IL: AAP, 2015a:317-21.
7. American Academy of Pediatrics (AAP). Hepatitis B. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al., eds. *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 30th ed. Elk Grove Village, IL: AAP; 2015b:400-22.
8. American Academy of Pediatrics (AAP). Herpes simplex. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al., eds. *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 30th ed. Elk Grove Village, IL: AAP; 2015c:432-43.
9. American Academy of Pediatrics. Cytomegalovirus infection. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics;2018:310.
10. Cooper JM, Sánchez PJ. Congenital syphilis. *Semin Perinatol.* 2018 Apr;42(3):176-184.
11. Current Drug Shortages. US Food and Drug Administration. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugShortages/ucm314739.htm (Accessed on November 28, 2012).
12. de Jong EP, Vossen AC, Walther FJ, Lopriore E. How to use neonatal TORCH testing. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2013 Jun;98 (3):93-8.
13. Drumm CM, Caufield MC, DeKlotz CM, Pasiaka HB, Abubakar KM. Intrauterine Herpes Simplex Virus Infection Presenting as a Zosteriform Eruption in a Newborn. *AJP Rep.* 2018 Jan;8(1):e33-e36.
14. Fink KR, Thapa MM, Ishak GE, Pruthi S. Neuroimaging of pediatric central nervous system cytomegalovirus infection. *Radiographics* 2010; 30:1779.

15. Grant GB, Desai S, Dumolard L, Kretsinger K, Reef SE. Progress Toward Rubella and Congenital Rubella Syndrome Control and Elimination – Worldwide, 2000-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019 Oct 04;68(39):855-859.

16. Kagan KO, Enders M, Schampera MS, Baeumel E, Hoopmann M, Geipel A, Berg C, Goelz R, De Catte L, Wallwiener D, Brucker S, Adler SP, Jahn G, Hamprecht K. Prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus after primary maternal infection in the first trimester by biweekly hyperimmunoglobulin administration. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Mar;53(3):383-389.

17. Kagan KO, Hamprecht K. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2017 Jul;296(1):15-26.

18. Kimball A, Torrone E, Miele K, Bachmann L, Thorpe P, Weinstock H, Bowen V. Missed Opportunities for Prevention of Congenital Syphilis – United States, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Jun 05;69(22):661-665.

19. Lazzarotto T, Blázquez-Gamero D, Delforge ML, Foulon I, Luck S, Modrow S, Leruez-Ville M. Congenital Cytomegalovirus Infection: A Narrative Review of the Issues in Screening and Management From a Panel of European Experts. *Front Pediatr.* 2020;8:13.

20. Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, et al. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36:1205.

21. Manglani M, Poley M, Kumar A, et al. Anti-NMDAR Encephalitis After Neonatal HSV-1 Infection in a Child With Low TLR-3 Function. *Pediatrics.* 2021;148.

22. McLeod R, Boyer K, Karrison T, Kasza K, Swisher C, Roizen N, Jalbrzikowski J, Remington J, Heydemann P, Noble AG, Mets M, Holfels E, Withers S, Latkany P, Meier P., Toxoplasmosis Study Group. Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981-2004: the National Collaborative Chicago-Based, Congenital Toxoplasmosis Study. *Clin Infect Dis.* 2006 May 15;42(10):1383-94.

23. McPherson CC. Neonatal Herpes Simplex Virus: The Long Road to Improved Outcomes. *Neonatal Netw.* 2020 Mar 01;39(2):92-98.

24. Pamela Palasanthiran, Mike Starr, Cheryl Jones and Michelle Giles, editors. *Management of Perinatal Infections.* Australasian society for infectious diseases; 2014. 92 p.

25. Paquet C, Yudin MH. No. 285-Toxoplasmosis in Pregnancy: Prevention, Screening, and Treatment. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018 Aug;40(8):e687-e693.

26. Poole CL, Kimberlin DW. Antiviral Drugs in Newborn and Children. *Pediatr Clin North Am.* 2017 Dec;64(6):1403-1415.

27. Saso A, Bamford A, Grewal K, Noori M, Hatcher J, D'Arco F, Guy E, Lyall H. Fifteen-minute consultation: Management of the infant born to a mother with toxoplasmosis in pregnancy. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2020 Oct;105(5):262-269

28. Singh M, Alsaleem M, Gray CP. Neonatal Sepsis. [Updated 2020 Sep 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531478/>
29. Terracciano E, Amadori F, Pettinicchio V, Zaratti L, Franco E. Strategies for elimination of rubella in pregnancy and of congenital rubella syndrome in high and upper-middle income countries. *J Prev Med Hyg.* 2020 Mar;61(1):E98-E108.
30. Toizumi M, Motomura H, Vo HM, Takahashi K, Pham E, Nguyen HA, Le TH, Hashizume M, Ariyoshi K, Dang DA, Moriuchi H, Yoshida LM. Mortality associated with pulmonary hypertension in congenital rubella syndrome. *Pediatrics.* 2014 Aug;134(2):e519-26.
31. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, et al. and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *N Engl J Med.* 2015 Mar 05;372(10):933-43
32. Van Bang N, Van Anh NT, Van VT, Thai TT, Van Thuong N, Khandaker G, Elliott E. Surveillance of congenital rubella syndrome (CRS) in tertiary care hospitals in Hanoi, Vietnam during a rubella epidemic. *Vaccine.* 2014 Dec 12;32(52):7065-9.
33. Voekt CA, Rinderknecht T, Hirsch HH, Blaich A, Hösli IM. Ultrasound indications for maternal STORCH testing in pregnancy. *Swiss Med Wkly.* 2017;147:w14534.
34. World Health Organization. Guidance for evaluating progress towards elimination of measles and rubella. *Wkly Epidemiol Rec* 2018;93:544–52. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/275394>

Навчальне видання

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ TORCH-ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ ІЗ СОМАТИЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Методичні вказівки

**для студентів 5–6-го курсів вищих медичних закладів освіти
III–IV рівнів акредитації, лікарів-інтернів, педіатрів,
лікарів загальної практики – сімейної медицини**

Упорядники Гончарь Маргарита Олександрівна
 Бойченко Альона Дмитрівна
 Ольховський Євген Сергійович

Відповідальна за випуск А. Д. Бойченко



Редактор Е.Є. Дєпрінда
Коректор М. В. Тарасенко
Комп'ютерна верстка О. Ю. Лавриненко
Комп'ютерний набір Є.С.Ольховський

Формат А5. Ум. друк. арк. 2,5. Зам. № 23-34260.

**Редакційно-видавничий відділ
ХНМУ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022
izdatknmurio@gmail.com**

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.