

# Хламидийная инфекция у новорожденных детей: диагностика и лечение

И.И.Евсюкова

НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта РАМН, Санкт-Петербург

В статье характеризуются особенности течения хламидийной инфекции у новорожденных, указывается на ее неблагоприятное воздействие на развитие детей при отсутствии этиотропной и комплексной терапии. Предлагаются рациональные схемы лечения, проверенные автором на достаточном контингенте больных, в том числе – в катамнезе.

*Ключевые слова:* новорожденные, хламидийная инфекция, диагностика, комплексная терапия, катамнез

## Chlamydiosis in neonates: diagnosis and treatment

I.I.Evsyukova

D.O.Ott Research Institute of Obstetrics and Gynaecology, Russian Academy of Medical Sciences, St. Petersburg

The article focuses on peculiarities of the chlamydial infection course in neonates, pointing out its unfavourable influence upon development and growth of newborn infants devoid of etiotropic and comprehensive therapy, also suggesting rational therapeutic regimens confirmed by a sufficient cohort of the patients, including – in catamnesis.

*Key words:* neonates, chlamydiosis, diagnosis, comprehensive therapy, catamnesis

**В** последние годы у лиц детородного возраста значительно возросла частота хламидийной инфекции, главным образом ее хронической персистирующей формы. Активация заболевания во время беременности, особенно при наличии осложнений, ведет в 40–70% случаев к внутриутробному инфицированию плода [1, 2]. Несмотря на широкое применение макролидов (Вильпрафена, Макропена, Ровамицина, Эритромицина) у беременных женщин при выявлении хламидиоза инфицирование новорожденных, по нашим данным, наступало в 12–14% случаев [3]. Опасность инфицирования ребенка большой хламидиозом матерью сохраняется и после рождения. Все это определяет актуальность проблемы ранней диагностики и лечения хламидийной инфекции у новорожденных детей.

Известно, что внутриутробное заражение плода происходит трансплацентарным (гематогенным) или контактным путем при плацентите или хориоамнионите и при инфицировании околоплодных вод. Для хламидийной инфекции характерно частое поражение последа с картиной хронического воспаления в виде базального и париетального децидуита, а также интервиллузита и виллузита с преобладанием лимфоцитов среди инфильтрирующих элементов. Особенности морфофункциональных изменений последов, нередкая задержка внутриутробного развития плодов (28%), а также наличие у большинства новорожденных (в том числе извлеченных путем операции кесарева сечения) сочетанного поражения нескольких функциональных систем

указывают на преимущественно трансплацентарный путь инфицирования.

Первичное поражение сосудистой системы плода и в первую очередь органов с наиболее интенсивным кровоснабжением (мозг, печень, сердце, почки) определяет особенности клинических проявлений заболевания в раннем неонатальном периоде, а именно: преимущественно генерализованную форму инфекции с поражением ЦНС (менингоэнцефалит), сердца (кардиомиопатия), легких (пневмония), желудочно-кишечного тракта и других органов, осложняющуюся развитием ДВС-синдрома.

Кроме того, наблюдаются локальные формы инфекции, когда в клинической картине заболевания выявляются симптомы поражения одной функциональной системы (малосимптомная пневмония, гастроэнтерит или конъюнктивит). Они, как правило, диагностируются к концу первой – на второй неделе жизни.

Клинические проявления в раннем неонатальном периоде могут отсутствовать, что позволяет говорить о хронической персистирующей или латентной форме инфекции. По нашим данным, она наблюдается у каждого третьего инфицированного хламидиями ребенка. Обострение заболевания может возникнуть на первом году жизни и позже, когда связь с внутриутробным инфицированием теряется из вида. Результаты наших проспективных исследований (от рождения до 9 лет) свидетельствуют о том, что у большинства детей персистенция *C. trachomatis* сохраняется. При этом 82,3% детей находятся под наблюдением невропатолога с диагнозом минимальной мозговой дисфункции; 29,4% наблюдаются у кардиолога в связи с патологией сердечно-сосудистой системы. У 29,4% выявляются заболевания желудочно-кишечного тракта, а у 17,6% имеются аллергические проявления [4]. Другие исследователи указывают на высокий процент инфицированных хламидиями пациентов среди детей с атопическим дерматитом и реактивным артритом [5].

### Для корреспонденции:

Евсюкова Инна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель перинатального отдела НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта РАМН

Адрес: 199034, Санкт-Петербург, Линия Менделеева, 3  
Телефон: (812) 328-2361

Статья поступила 12.12.2002 г., принята к печати 28.04.2003 г.

Следовательно, важно своевременно заподозрить возможность внутриутробного инфицирования ребенка хламидиями, провести тщательное его обследование и в случае подтверждения диагноза – назначить необходимое комплексное лечение.

При отборе детей в группу риска внутриутробного инфицирования нужно проанализировать анамнез матери. Учитываются: диагностированный ранее урогенитальный хламидиоз, аутоиммунные болезни, хронические заболевания органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы, а также указания на хронический аднексит, внематочную беременность, воспалительные изменения после аборт или предыдущих родов, угрозу прерывания настоящей беременности, преждевременное излитие околоплодных вод, отслойку плаценты. Множественные стигмы дизэмбриогенеза у новорожденного, задержка его внутриутробного развития, симптомы гипоксии и замедленная постнатальная перестройка гемодинамики в совокупности с данными анамнеза матери являются основанием для проведения лабораторной диагностики хламидийной инфекции.

Известно, что цикл развития хламидий в инфицированной клетке составляет 48–72 часа и заключается в трансформации метаболически неактивных элементарных телец (ЭТ – инфекционная форма) через промежуточные (ПТ) в ретикулярные тельца (РТ – вегетативная форма), которые в клетке проявляют высокую метаболическую активность, бинарно делятся и созревают до ЭТ. Последние после разрыва мембраны включения (фагосомы с ЭТ) выбрасываются в межклеточное пространство и вновь инфицируют другие клетки. Захват ЭТ макрофагами и лимфоцитами не всегда заканчивается их лизисом, что способствует переносу возбудителя по лимфо- и кровотоку и генерализации инфекции. Следовательно, возбудитель в организме может находиться как в виде различных форм, так и на различных стадиях деления. Если же начавшийся процесс клеточного деления хламидий приостанавливается, то образуются так называемые L-формы хламидий, не чувствительные к антибиотикам и в результате изменения антигенных свойств ускользающие от воздействия специфических антител. Возбудитель в таком состоянии может находиться неопределенно долго, что обуславливает хроническую персистирующую форму хламидиоза с периодической активацией инфекционного процесса [6]. Знание особенностей биологического цикла возбудителя позволяет целенаправленно подойти к анализу результатов обследования ребенка.

Материалами для исследования у новорожденных служат соскобы с конъюнктивы нижнего века, задней стенки глотки и

вульвы, моча и кровь. По нашим данным, возбудитель одинаково часто (в 20–30% случаев) выявляется в этих материалах, взятых в первые 10 дней жизни ребенка.

Для выявления *C. trachomatis* используют молекулярно-генетический метод – полимеразную цепную реакцию (ПЦР), отличающуюся высокой чувствительностью и специфичностью (90–100%). Метод выделения культуры клеток, принятый за «золотой стандарт», обладает 70% чувствительностью и 100% специфичностью. Учитывая возможность персистирующей формы инфекции для выявления возбудителя и достоверной диагностики, необходимо использовать оба метода. При этом следует подчеркнуть, что отрицательный результат ПЦР, полученный при однократном исследовании, еще не является доказательством отсутствия хламидийной инфекции. Серологическая диагностика хламидиоза основана на выявлении в сыворотке крови антихламидийных антител *IgA*, *IgM*, *IgG* с помощью микроиммунофлюоресцентного и иммуноферментного методов. Однако в большинстве случаев титр специфических *IgG*-антител у новорожденных детей отсутствует или равен таковому у матери. Диагностическое значение имеет превышение у ребенка в 2 раза титра антихламидийных антител матери и сохранение или нарастание его при повторном обследовании через 3–4 недели.

Однако для проведения этиотропной терапии заболевания недостаточно установить наличие возбудителя. Необходимо определить, какая – острая или хроническая (персистирующая или латентная) инфекция имеет место, поскольку чувствительны к антибиотикам только те внутриклеточные формы возбудителя (ретикулярные тельца), которые находятся на стадии активного размножения. Дифференциально-диагностические критерии споры хламидийной инфекции представлены в таблице.

**Лечение** хламидийной инфекции у новорожденных должно быть комплексным: организация оптимальных условий окружающей среды, грудное вскармливание, коррекция обменных нарушений, этиотропная, иммуномодулирующая и симптоматическая терапия. Европейское руководство по диагностике и лечению хламидийной инфекции у младенцев в качестве этиотропной терапии предлагает использовать макролиды (эритромицин 50 мг/кг/сут орально в четыре приема в течение 10–14 дней и азитромицин детям с массой тела более 45 кг в той же дозе, что и взрослым – 1 г) [7]. Однако наши многолетние клинические наблюдения и результаты научных исследований указывают на необходимость дифференцированного подхода к методике лечения при выраженных клинических симптомах заболевания и при бессимптомном его течении. Кроме того, наш опыт приме-

Таблица. Дифференциально-диагностические критерии острой и хронической хламидийной инфекции (сводные данные)

Показатели	Течение заболевания		
	Острое	Хроническое	Хроническое
Морфология возбудителя	Элементарные (ЭТ), промежуточные (ПТ), ретикулярные (РТ) тельца	персистирующее Наличие мелких измененных РТ и ПТ, небольшое число типичных РТ	латентное Наличие ЭТ, не вступающих в жизненный цикл (внеклеточные вакуоли, содержащие ЭТ)
Размножение возбудителя	Интенсивное	Постоянное, но слабое, не достигающее критической величины	Нет размножения
Клинические проявления	Имеются	Нет или субклиническое течение	Нет
Полимеразная цепная реакция	Положительная	Положительная	Положительная
Прямая иммунофлюоресценция	Положительная	Отрицательная	Положительная
Культура клеток	Положительная	Отрицательная при одном пассаже	Положительная
Антитела в крови	<i>IgA</i> , <i>IgM</i> , <i>IgG</i>	Только <i>IgG</i> , титр в парных сыворотках постоянный	Титр <i>IgG</i> низкий с тенденцией к снижению в парных сыворотках
Антитела к белку теплового шока	Отсутствуют	Имеются <i>IgA</i> , <i>IgG</i>	Отсутствуют

нения различных макролидов у новорожденных позволяет обосновать предпочтительное использование некоторых из них. Известно, что макролиды относятся к ингибиторам белкового синтеза и поэтому эффективны только против быстро растущих микроорганизмов. Макролиды обладают липофильностью, легко всасываются в тонкой кишке, хорошо проникают через гематоматические барьеры и накапливаются в тканях, где их концентрация в 10 раз превышает таковую в крови, а для азитромицина (Сумамеда) в 100 раз. Низкие тканевые концентрации характерны для рокситромицина (Рулида), что, как полагают, обусловлено высокой степенью связывания препарата с белками крови. Известно, что среди макролидов азалид сумамед обладает наибольшей способностью к накоплению в гранулоцитах и тканевых макрофагах, фибробластах и повышает их фагоцитарную активность. Макролиды метаболизируются в печени при участии цитохрома P-450, причем Сумамед не окисляется последним и поэтому не влияет на метаболизм других одновременно используемых препаратов. Это особенно важно при выборе лекарственных средств для лечения новорожденных детей. Выведение макролидов происходит в основном с желчью, частично с мочой [8]. Для лечения хламидийной инфекции с клиническими проявлениями заболевания до 1994 года мы использовали эритромицин в дозе 50 мг/кг/сут, разделенной на 3 приема, в течение 21 дня, учитывая необходимость воздействия на возбудитель в течение 7-8 циклов его трансформации. Оказалось, что применение эритромицина в раннем неонатальном периоде в большинстве случаев ведет к клиническому выздоровлению, но персистенция хламидий после лечения была выявлена у 55% доношенных и у 75% недоношенных детей, обследованных в течение первого года жизни, что потребовало проведения повторных курсов. В случае тяжелой генерализованной формы внутриутробной хламидийной инфекции эритромицин часто был не эффективен [9]. Это побудило нас рассмотреть возможность использования макролидов с улучшенными фармакокинетическими свойствами, и в частности Сумамеда и Вильпрафена, которые мы применили у 148 новорожденных. Первая группа состояла из 12 доношенных детей, получавших для лечения внутриутробной пневмонии Вильпрафен в дозе 40 мг/кг в сутки в 2 приема в течение 10 дней. Клиническая оценка результатов лечения показала не только выздоровление детей, подтвержденное результатами повторного рентгенографического обследования, но и полную элиминацию возбудителя. Новорожденные хорошо переносили препарат, не срыгивали. Однако на 4–5 сутки от начала приема Вильпрафена у всех, несмотря на нормальный характер стула, появлялась гиперемия кожи ягодиц, что было расценено как проявление аллергической реакции. Следует подчеркнуть, что все дети получали одновременно с антибиотиком лактобактерин.

Эффективность Сумамеда изучена у 136 новорожденных, среди которых 20 родились на 34–36 нед беременности. В состоянии легкой асфиксии родились 23 пациента (16 доношенных и 7 недоношенных). У 12 доношенных и 6 недоношенных отмечена задержка внутриутробного развития (у 13 – гипотрофический, у 4-х – гипопластический и у одного – смешанный варианты). Генерализованная форма инфекции наблюдалась у одного ребенка, родившегося на 28 нед беременности. Еще у трех глубоко недоношенных детей (гестационный возраст менее 34 нед) заболевание протекало по типу синдрома дыхательных расстройств. Внутриутробная пневмония диагностирована кли-

нически у 22 доношенных и у 5 недоношенных детей. Рентгенографическое исследование показало снижение пневматизации легких у 12 детей, двухстороннюю перибронхиальную инфильтрацию у 3-х, у всех остальных – значительное усиление сосудистого рисунка. Клинические симптомы пневмонии выявлялись на 1–4 день жизни, дыхательная недостаточность была выражена умеренно, но во всех случаях сочеталась с расстройствами функций сердечно-сосудистой системы (приглушенность или нечистота тонов сердца, систолический шум, тахикардия). На рентгенограмме обнаруживалось увеличение размеров сердца за счет правых отделов (шаровидное сердце). Эхокардиографическое исследование выявляло гипер- или гипокинетический вариант гемодинамики, а также изменения клапанного аппарата сердца в виде повышенной акустической плотности створок. ЭКГ свидетельствовала о перегрузке правых отделов сердца, блокаде правой ножки пучка Гиса, нарушениях обменных процессов в миокарде. Аналогичные изменения сердечно-сосудистой системы были резко выражены еще у 18 детей, не имевших симптомов пневмонии. У 35 детей наблюдались срыгивания, вздутие живота. У всех недоношенных и у каждого второго доношенного ребенка наблюдалась и неврологическая симптоматика (синдромы гипервозбудимости или угнетения функций ЦНС). Нейросонография выявляла перивентрикулярный или диффузный отек мозга. Конъюнктивит отмечен у 5 детей в сочетании с другими проявлениями хламидийной инфекции.

Курсовая доза Сумамеда, который дети получали один раз в сутки за 1–1,5 ч до кормления, составила 30 мг/кг. При 3-дневном курсе она была разделена на 3 приема, а при 5-дневном – ребенок получал в 1-й день 10 мг/кг и в последующие 4 дня по 5 мг/кг. Наряду с общепринятыми схемами применения Сумамеда (3- и 5-дневные курсы лечения) нами была применена новая дробная схема дозирования препарата: курсовая доза была разделена на 3 приема в 1-й, 7-й и 14-й дни лечения (схема 1–7–14). Последняя схема использования препарата была обоснована уникальными фармакокинетическими свойствами Сумамеда, имеющего длительный период полувыведения (68 часов) и способного к сохранению минимальной подавляющей концентрации (0,125 мкг/мл) в инфицированных тканях в течение 7 дней [10]. При лечении осложненных форм хламидиоза у взрослых людей эта схема продемонстрировала соответствующую требованиям ВОЗ этиологическую эффективность, основанную на возможности достижения эрадикации возбудителя за счет создания терапевтической концентрации препарата в очаге воспаления на протяжении 6–8 циклов развития хламидий, высокую комплаентность и минимум побочных эффектов [11]. Существенное значение для применения последней схемы лечения имел и тот факт, что в случае легкого течения заболевания она дает возможность долечивания ребенка в амбулаторных условиях. Клинический эффект наблюдался на 2-3-й день у всех детей независимо от используемой схемы лечения. Он выражался в улучшении общего состояния ребенка, прежде всего за счет нормализации функций ЦНС, появления отсутствующего сосательного рефлекса или возрастания активности сосания, начала прибавки массы тела. При пневмонии физикальные изменения в легких исчезали к 3-4 дню приема препарата. К этому дню состояние всех детей расценивалось как удовлетворительное. Новорожденные хорошо переносили препарат, срыгиваний, аллергических реакций и признаков дисбактериоза не было. Кроме того, одновременно (в тече-

ние 5 дней) дети получали Виферон в свечах по 150 ЕД 2 раза в сутки и при необходимости симптоматическую терапию. Персистенция хламидий после лечения была выявлена у 10% детей, которым применялась первая и вторая схема. Как показал анализ, это были дети, которые в связи с тяжестью состояния с момента рождения в течение 5–7 дней получали ампициллин, который был заменен Сумамедом после обнаружения у них *C. trachomatis*. Полная эрадикация возбудителя достигнута у новорожденных, лечение которых было начато сразу по третьей схеме.

Проспективное наблюдение за детьми до 3-летнего возраста показало, что применение препарата в раннем неонатальном периоде не только у доношенных, но и у недоношенных детей не имеет неблагоприятных последствий. У всех детей наблюдалось мезосоматическое гармоничное развитие. Уже к 6 мес жизни все дети по массо-ростовым показателям соответствовали возрастной норме. Психомоторное развитие у 60 детей прослежено до годовалого возраста (оценка производилась в 3, 6, 12 мес) и у 20 детей до двух лет. Только у 12 детей в первые месяцы жизни отмечались признаки легкой пирамидной недостаточности, которые исчезли к 1 году на фоне комплексной терапии. В конце второго года жизни только у 4-х детей отмечена задержка речевого развития. Таким образом, эффективность и безопасность применения Сумамеда у новорожденных не вызывает сомнений. Остается лишь вопрос о времени применения данной схемы лечения при отсутствии клинических симптомов заболевания у новорожденного.

Известно, что персистенция хламидий в организме человека связана с неадекватным иммунным ответом, в реализации которого существенная роль принадлежит  $T_1$ -хелперному звену, продуктами активации которого являются ИЛ-2, фактор некроза опухоли- $\beta$  и  $\gamma$ -интерферон ( $\gamma$ -ИФН). Установлено, что высокие дозы последнего полностью ингибируют рост хламидий, а низкие дозы, напротив, индуцируют развитие морфологически aberrантных форм включений [12]. Существует точка зрения, что лечение хламидийной инфекции должно быть прежде всего направлено на стимуляцию иммунного ответа, что должно сопровождаться повышением уровня  $\gamma$ -интерферона [13]. У новорожденных, особенно у недоношенных, целесообразно применение иммунозаместительной терапии Вифероном. Известно, что в состав последнего, помимо рекомбинантного  $\alpha_2$ - $\beta$ -интерферона входят мембраностабилизирующие препараты – антиоксиданты ( $\alpha$ -токоферол и аскорбиновая кислота). Нами установлено, что продукция  $\gamma$ -ИФН лейкоцитами в ответ на индукцию у здоровых новорожденных колеблется в пределах 60–80 МЕ/мл и коррелирует с таковой у их матерей. Оказалось также, что в ответ на инфицирование хламидиями у одних детей она возрастает более чем в 2 раза, тогда как у других не меняется и даже, напротив, оказывается низкой. Учитывая этот факт, следует полагать, что применение Виферона в комплексной терапии хламидийной инфекции показано лишь тем детям, у которых реакция лейкоцитов практически отсутствует.

Лечение генерализованных и локальных форм инфекции следует начинать с одновременного применения Сумамеда и Виферона. Целесообразно использовать курсовую дозу Сумамеда 30 мг/кг по схеме 1–7–14. Виферон рекомендуется назначать в виде ректальных свечей по 150 ЕД 2 раза в сутки в течение 5 дней. У детей с бессимптомным течением инфекции перед началом лечения необходимо провести исследование ин-

терфероновому статусу и при наличии сниженной продукции  $\gamma$ -ИФН начинать лечение Вифероном по схеме: 150 ЕД 3 раза в сутки в течение 10 дней ежедневно, затем по 150 ЕД 2 раза в сутки через каждые 3 дня в течение двух недель и еще 2 раза в той же дозе через 6 дней. Сумамед добавляется по схеме 1–7–14 только спустя 10 дней от начала лечения Вифероном. Детям с высокой продукцией  $\gamma$ -ИФН применение Виферона не показано. Одновременно с первого дня лечения следует вводить эубиотики. Для подтверждения полной эрадикации возбудителя контрольные исследования необходимо проводить двумя методами (ПЦР и культуральный) и не ранее, чем через 2–3 месяца после окончания лечения.

Таким образом, накопленный нами опыт терапии хламидийной инфекции у новорожденных свидетельствует о том, что антибиотикотерапия, необходимая при лечении как острой, так и хронической ее форм, должна быть строго индивидуализована. Это касается как выбора препарата с учетом его эффективности, способа применения, переносимости, безопасности, так и определения тактики его применения в общей схеме терапии, учитывающей состояние иммунной системы и нарушения функций других систем организма.

## Литература

1. Евсюкова И.И., Королева Л.И., Кошелева Н.Г. и др. Клинические и иммунологические аспекты патологии новорожденных при генитальном хламидиозе матери, выявленном во время беременности. Журнал акушерства и женских болезней 1997; 1: 20–3.
2. Лебедев В.А., Давыдов А.И. Урогенитальный хламидиоз. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2002; 1(2): 25–31.
3. Евсюкова И.И. Антибиотикотерапия хламидийной инфекции у беременных и новорожденных детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2002; 46(3): 11–6.
4. Евсюкова И.И., Королева Л.И., Савичева А.М., Фоменко Б.А. Особенности клинического состояния и персистенция *Chlamydia trachomatis* у детей, перенесших внутриутробную хламидийную инфекцию. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2000; 44(1): 14–7.
5. Филлин В.А., Рудинцева Н.В., Ситкина Л.Н. Инфекция, вызванная *Chlamydia trachomatis* у детей: частота выявления, диагностика и лечение. Педиатрия 1999; 1: 20–2.
6. Брагина Е.Е., Орлова О.Е., Дмитриева Г.А. Некоторые особенности жизненного цикла хламидий. Атипичные формы существования. Заболевание, передающиеся половым путем 1998; 1: 3–9.
7. European guideline for the management of chlamydial infection. Int J STD&AIDS 2001; 12(3): 30–3.
8. Коколина В.Ф., Гуревич К.Г. Антибиотики-макролиды в педиатрии. М.; 2000; 44.
9. Евсюкова И.И., Миничева Т.В., Савичева А.М., Ковалевская О.В. Опыт использования азитромицина (Сумамед) в терапии внутриутробных инфекций у новорожденных. 1998; 1: 41–6.
10. Centres for Disease Control and Prevention. 1998. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. MMWR. 1998.47 (NRR1).
11. Чеботарев В.В., Гомберг М.А. Сравнительная эффективность различных схем лечения осложненных форм урогенитального хламидиоза у мужчин. Заболевание, передающиеся половым путем. 2001; 3: 18–21.
12. Вард М.Е. Современные данные об иммунологии хламидийной инфекции. Заболевание, передающиеся половым путем. 1996; 6: 3–6.
13. Гомберг М.А. Комбинированное лечение персистирующей урогенитальной хламидийной инфекции Сумамедом и интерфероном-альфа. Антибиотики и химиотерапия 2002; 47(5): 12–5.