

**ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА
ВНУТРИУТРОБНОЙ КРАСНУШНОЙ ИНФЕКЦИИ
И СИНДРОМА ВРОЖДЕННОЙ КРАСНУХИ**

*Т.А. Мамаева¹, Н.Т. Тихонова¹, Г.Ю. Липская⁶, С.В. Шульга¹,
М.А. Наумова¹, Н.А. Калашникова², Н.П. Владимирова³, С.Г. Курибко³, Рожкова⁵,
Ш.И. Ибрагимов⁵, М.В. Говорухина⁴*

**LABORATORY DIAGNOSTICS OF PRENATAL RUBELLA INFECTION
AND OF CONGENITAL RUBEOLA SYNDROME**

*T.A. Mamaeva, N.T. Tikhonova, G.Yu. Lipskaya, S.V. Shul'ga, M.A. Naumova,
N.A. Kalashnikova, N.P. Vladimirova, S.G. Kubirko, Rozhkova,
Sh.I. Ibragimov, M.V. Govorukhina*

¹ФГУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, г. Москва; ²ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Нижегородской области», г. Нижний Новгород; ³ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в г. Москве»; ⁴ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области», г. Ростов; ⁵ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Башкортостан», г. Уфа. ⁶Европейское Региональное Бюро ВОЗ, г. Копенгаген, Дания

В рамках международной программы по предупреждению СВК (синдрома врожденной краснухи) лабораторно были обследованы беременные женщины с подозрением на краснуху (164), роженицы, имевшие в анамнезе сыпь невыясненной этиологии (3) и новорожденные с подозрением на СВК (4). Маркеры краснушной инфекции выявлены у 13 женщин, диагноз СВК был подтвержден лабораторно у 3 новорожденных. Полученные данные продемонстрировали ключевую роль лабораторных исследований в диагностике и прогнозировании исходов внутриутробной краснушной инфекции.

Within the frameworks of international program on the CRS (congenital rubeola syndrome) syndrome expectant mothers with possibility of rubella (164), parturient women with hives of unascertained etiology in anamnesis (3) and newborns with possibility of CRS (4) have been examined in a laboratorial way. Traces of rubella infection were detected as for 13 women, the CRS diagnosis was laboratory proved as for 3 newborns. The received data demonstrated the key role of laboratory research in diagnostics and prediction of the outcome of prenatal rubella.

Общеизвестна роль внутриутробных инфекций в формировании отягощенного акушерского анамнеза и врожденных пороков развития плода. Среди этиологических агентов врожденной патологии одно из ведущих мест принадлежит вирусу краснухи.

В патогенезе внутриутробной краснушной инфекции (ВКИ) и синдрома врожденной краснухи (СВК) первостепенное значение имеет вирусемия у матери и инфицирование плаценты, приводящая к некротическим изменениям последней, что способствует проникновению вируса в плод. Прямое действие вируса, в основном, связано с его цитолитической активностью в тканях и угнетением митотической активности инфицированных клеток.

Риск возникновения пороков развития плода вследствие заражения матери краснухой колеблется от 10 до 90 %. Тяжесть и характер этих нарушений зависят от срока беременности, в котором произошло инфицирование пло-

да. Наиболее опасный период — первые 12 недель беременности; при заражении после 20-ти недель беременности пороки развития возникают крайне редко.

Как и во многих странах мира, проблема краснухи и ее тератогенной опасности является актуальной и в России. В условиях относительно высокой заболеваемости краснухой основной задачей ближайшего будущего для Российского здравоохранения является не только увеличение охвата прививками детского населения и женщин детородного возраста, но и усиление эпидемиологического надзора за краснухой, направленного на предупреждение случаев заболевания краснухой беременных женщин и профилактику возникновения СВК.

Диагностика как постнатальной, так и врожденной краснухи сопряжена с определенными трудностями, что обусловлено сходством

Таблица 1. Число лиц с подтвержденным диагнозом краснухи среди обследованных беременных женщин

Характеристика групп	Число обследованных	Из них с лабораторно подтвержденным диагнозом
Контакт с источником краснушной инфекции	134	3
Контакт с источником экзантемного (некраснушного) заболевания	57	0
Краснуха	30 (11)	7 (2)
Аллергическая сыпь	3	3
ВСЕГО	224	13

клинической симптоматики краснухи и других заболеваний, сопровождающихся экзантемой: кори, внезапной экзантемы (вирус герпеса 6 типа), инфекционной эритемы (парвовирус В19), скарлатины и ряда других. Следует также учитывать, что до 50 % случаев краснухи протекают бессимптомно. Данная ситуация обуславливает то обстоятельство, что на первый план диагностики этой инфекции выдвигаются лабораторные методы исследований.

Сеть российских диагностических лабораторий, созданная в 2002 г. для реализации программы элиминации кори, является неотъемлемой частью международной лабораторной сети ВОЗ в реализации программы снижения заболеваемости корью и предупреждения СВК. В своей работе по диагностике краснушной инфекции у беременных лабораторная сеть опирается на руководство ВОЗ по диагностике кори и краснухе и методическим указаниям «Эпидемиологический надзор за врожденной краснухой».

Целью настоящего исследования явилось обобщение результатов лабораторного обследования беременных женщин, имевших контакт с больным краснухой и анализ данных исхода беременности у женщин, перенесших краснушную инфекцию.

За основу лабораторного обследования беременных женщин был принят алгоритм, объем и кратность обследования при котором зависела от срока беременности, наличия клинической симптоматики, длительности достоверного контакта беременной с больным краснухой (источник инфекции), периода болезни у источника инфекции и полученных ранее результатов серологического обследования женщины.

Лабораторно подтвержденным диагнозом у беременной женщины считали: достоверный контакт беременной женщины с лабораторно подтвержденным случаем краснухи; выявление

маркера острой инфекции (IgM), диагностически значимое нарастание IgG, низкая степень авидности IgG.

Диагностические исследования осуществляли методом ИФА с помощью «IgEnzygnost® Anti-Rubella Virus/IgM» и «IgEnzygnost® Anti-Rubella virus/IgG» фирмы «Dade Behring» (Германия). Оценку авидности антител G класса проводили в тест-системе «ВекторРубелла-IgG—Авидность» фирмы «Вектор-Бест» (Россия).

ОТ-ПЦР проводили по однопробирочному варианту с использованием набора «SuperScript One-Step RT-PCR» («Invitrogen», США) и праймеров R2 и R7.

Сбор, подготовку, транспортирование и хранение клинических образцов для диагностики краснухи и СВК методом ИФА и ОТ-ПЦР осуществляли в соответствии с методическими указаниями.

Всего на разных сроках беременности (6—34 нед.) было обследовано 224 женщины, 191 из которых имела контакт с источником экзантемной инфекции (табл. 1). В связи с тем, что первичное обследование беременных женщин и источника инфекции проводилось параллельно, было установлено, что 134 беременные женщины имели достоверный, лабораторно подтвержденный, контакт с краснушной инфекцией, а 57 женщин имели контакт с экзантемным заболеванием некраснушной этиологии. С клиническим диагнозом «краснуха» было обследовано 30 беременных женщин, 11 из которых поступили с положительными результатами по IgM на дополнительное обследование из других лабораторий; у 3-х женщин на ранних сроках беременности была сыпь, расцениваемая клиницистами как аллергическая.

При лабораторном обследовании 134 женщин, имевших контакт с больным краснухой, в сыворотках 125 беременных определены только специфические IgG в различной концент-

Таблица 2. Исход беременности у женщин с подозрением на ВКИ

№	Анамнез	Срок берем. при обслед.	Исход беременности	Результаты обслед. новорожд. (IgM, ПЦР)
1	Контакт, 28 нед.	31 нед. Сыпь.	Роды в срок	Отказ от обследования.
2	Контакт, 8 нед.	11 нед. Без сыпи	Искусственное прерыв. берем.	—
3	Контакт, 17 нед.	20 нед. Сыпь.	мертворождение	—
4	Неизвестен	10 нед.	Нет сведений	—
5	Неизвестен	15 нед.	Роды в срок	IgM отр
6	Сыпь, 27 нед.	28 нед.	Роды в срок	IgM отр
7	Сыпь, 5 нед.	6 нед.	Наблюдение продолжается	
8	Сыпь, 8 нед.	12 нед.	Искусственное прерыв. берем.	—
9	Сыпь, 29 нед.	30 нед.	Нет сведений	—
10	Сыпь, 15 нед.	17 нед.	Роды в срок	IgM отр
11	Аллергическая сыпь, 6 нед.	Послеродовой период	Роды в срок	IgMпол, ПЦР пол
12	Аллергическая сыпь, 7 нед.	Послеродовой период	Роды в срок	IgMпол, ПЦР пол
13	Аллергическая сыпь, 12 нед.	Послеродовой период	Роды в срок	IgM пол

рации; в парных сыворотках одной беременной женщины были выявлены IgM и IgG с индексом avidности 75 %; в сыворотках 8 беременных женщин специфические антитела к вирусу краснухи при первичном скрининге не были выявлены.

Положительный тест на IgG в сочетании с отрицательным на IgM в сыворотках, собранных в первые 5—7 дней после контакта указывают на наличие иммунитета. В тоже время, не исключена вероятность реинфекции у лиц с низким содержанием антител класса G. В связи с тем, что риск для плода при реинфекции матери (особенно в первые 12 нед. бер.), хотя и составляет менее 5 %, все женщины, в сыворотках которых были выявлены IgG в низких концентрациях, были лабораторно обследованы повторно. Одновременное исследование парных сывороток, полученных от беременных женщин в адекватные сроки, не выявило диагностически значимого увеличения антител класса G. Однако, двумя женщинами, имевшими тесный семейный контакт с больным краснухой, было принято необоснованное решение о прерывании беременности на сроке 6—7 нед.

Анализ анамнестических данных беременной, у которой были выявлены антитела M и G классов, показал, что она была вакцинирована

за 4 мес. до беременности и циркуляция специфических антител носила поствакцинальный характер. Известно, что антитела M класса у 70 % вакцинированных определяются в течение 4—8 нед., но могут циркулировать в течение нескольких месяцев и даже лет после прививки (6, 8).

Три из восьми, серонегативные к вирусу краснухи беременные женщины, заболели: у одной из них заболевание протекало без сыпи. Все три случая были лабораторно подтверждены.

В сыворотках 57 беременных женщин, имевших контакт с инфекцией некрасснухой этиологии выявлены только IgG.

Обследование 30 беременных с предварительным диагнозом «краснуха» показало, что из 19 беременных женщин, поступивших на обследование непосредственно с клиническим диагнозом «краснуха», инфекция лабораторно была подтверждена у 5-ти. Из 11 женщин, поступивших в лабораторию с положительным результатом на IgM из других диагностических центров, позитивный результат был подтвержден только у двух. При этом, из-за позднего обращения, отсутствия данных о заболевании краснухой или контакта с больным экзантемным заболеванием, отсутствия сывороток, со-

бранных при первичном обследовании, а также в виду выявления в обоих случаях краснушных IgG высокой степени авидности, сделать однозначное диагностическое заключение не удалось. Необходимо учитывать, что на фоне снижения уровня заболеваемости краснухой ложноположительные IgM выявляются чаще, и важно, во избежание необоснованного прерывания беременности, проводить 2—3-кратное лабораторное обследование женщин, имевших контакт с краснушной инфекцией, используя дополнительные специфические тесты (ОТ-ПЦР, иммуноблот, изоляция вируса). Результаты выявления у беременных краснушных IgM, при отсутствии изменений в концентрации IgG, без клинических симптомов или сведений о контакте с краснушным пациентом, должны интерпретироваться с осторожностью.

Лабораторное обследование трех рожениц, у которых на ранних сроках беременности (6, 7, 12 нед.) была сыпь неясной этиологии, было связано с рождением детей с СВК. В сыворотках всех трех женщин были выявлены IgM и IgG в высоком титре.

Таким образом, лабораторное обследование 167 беременных женщин, имевших достоверный контакт с инфекцией, беременных с клиническим диагнозом «краснуха», рожениц, имевших сыпь неясной этиологии на разных сроках беременности, позволило выявить и подтвердить краснушную инфекцию в 13 случаях.

За беременными женщинами с подозрением на ВКИ осуществлялось медицинское наблюдение, позволившее оценить исход беременности: своевременность родов, лабораторное обследование новорожденных (табл. 2).

К настоящему времени имеются данные о течении и исходе беременности у 10 женщин. Сведения по двум беременным женщинам отсутствуют, а за третьей ведется медицинское наблюдение.

Клинический диагноз СВК был лабораторно подтвержден у 3-х новорожденных; еще один ребенок с патологией (отказ от лабораторного обследования) находится по наблюдением врачей. При исследовании сывороток новорожденных с подозрением на СВК были выявлены антитела классов M и G к вирусу краснухи. Следует учитывать, что при СВК специфические IgM определяются у 100 % пациентов в

возрасте до 3-х мес.; начиная с 3-го месяца после рождения, их концентрация стабильно снижается, и к 18 месяцам антитела в большинстве случаев исчезают. Отрицательный результат тестирования сыворотки крови новорожденных на наличие IgM практически исключает врожденную краснуху(6).

Информативность показателей антител класса G, в случае СВК у новорожденного, носит относительный характер, так как при рождении они представлены смесью собственных и материнских антител.

При исследовании клинических образцов (назофорингальный соскоб и моча), полученных от трех новорожденных с СВК, положительный результат в ОТ-ПЦР был получен у двух. В связи с персистенцией вируса краснухи у пациентов с СВК вирус может быть изолирован на культуре клеток и вирусная РНК детектирована в ОТ-ПЦР с высокой вероятностью положительного теста (e° 90 %) из образцов, собранных в течение первых 2 недель жизни. В дальнейшем вероятность выделения вируса снижается, однако у некоторых пациентов вирус может персистировать в течение года после рождения (4, 6). Тест ОТ-ПЦР и изоляция вируса на культуре клеток имеют большое значение при мониторинге персистенции вируса и определении медицинских показаний для карантинных мероприятий в отношении пациентов с СВК.

Таким образом, результаты обследования беременных женщин, а также исход беременности у женщин, перенесших краснуху, свидетельствуют:

- о целесообразности лабораторного обследования на краснушную инфекцию беременных женщин с экзантемными заболеваниями;
- о целесообразности лабораторного обследования на краснушную инфекцию беременных женщин, имевших контакт с экзантемной инфекцией;
- о целесообразности обследования новорожденных на краснушную инфекцию, матери которых перенесли во время беременности как краснушную инфекцию, так и другое экзантемное заболевание неясной этиологии;
- о целесообразности использования потенциала российской лабораторной сети корь/краснуха в рамках международной программы элиминации краснухи и предупреждения случаев СВК.

