

Синдром врожденной краснухи

Г.А. Алямовская, Е.С. Кешишян

Congenital rubella syndrome

G.A. Alyamovskaya, E.S. Keshishyan

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

Описан синдром врожденной краснухи у ребенка 7 мес с врожденной двусторонней катарактой, врожденным пороком сердца (стеноз легочной артерии), задержкой психомоторного и физического развития. Диагноз подтвержден серологическими методами — выявлена персистенция специфических иммуноглобулинов классов М и G с нарастанием их титра в парных сыворотках. Подчеркнута социальная значимость врожденной краснухи и роль вакцинации в профилактике заболевания.

Ключевые слова: дети, краснуха, врожденная катаракта, порок сердца, задержка развития.

The paper describes congenital rubella syndrome in a 7-month-old baby with congenital bilateral cataract, congenital heart disease (pulmonary artery stenosis), and retarded psychomotor and physical development. Its diagnosis was verified by serological assays: there was persistence of specific immunoglobulins M and G with their titer increase in paired sera. The social value of congenital rubella syndrome and the role of vaccination in the prevention of the disease are underlined.

Key words: babies, rubella, congenital cataract, heart disease, retarded development.

По данным Всемирной организации здравоохранения, синдром врожденной краснухи составляет 0,13% от общего числа диагностированных случаев краснухи [1]. Ежегодно в мире регистрируется 300 тыс. детей с синдромом врожденной краснухи. Впервые связь между краснухой у женщин на ранних сроках беременности и множественными пороками развития у детей, родившихся у этих матерей, была установлена австралийским офтальмологом N. Gregg в 1941 г. [1–3]. Пандемия краснухи в середине 60-х годов прошлого века, приведшая к рождению только в США около 30 тыс. детей с пороками развития, полностью изменила отношение врачей и ученых к этому заболеванию и заставила заняться ее пристальным изучением, а также поиском способов борьбы. Совокупность характерных клинических симптомов, наблюдающихся у детей, рожденных от матерей, перенесших краснуху во время беременности, была объединена в отдельную нозологическую форму — синдром врожденной краснухи (МКБ 10 P35.0).

Трудности своевременной диагностики этого синдрома связаны с тем, что у беременной женщины краснуха может протекать в бессимптомной форме.

Согласно статистическим данным, соотношение манифестных и инapparантных форм составляет 2,36:1, бессимптомное течение краснухи наблюдается примерно у 30% женщин [1, 4].

При инфицировании вирусом краснухи в I триместре беременности, особенно в первые 8 нед, одним из возможных исходов являются спонтанные аборт — от 10 до 40% случаев. Частота синдрома врожденной краснухи у детей от матерей, переболевших краснухой во время беременности, составляет, по данным разных авторов, от 15 до 59% (в среднем 20–25%); при дальнейшем наблюдении за этими детьми на протяжении 2 лет у 85% была выявлена патология разного характера и степени тяжести [1].

Врожденная краснуха проявляется с различной частотой в зависимости от сроков беременности, в которые происходит заболевание женщины. Наибольшую опасность представляет краснуха в первые 3 мес беременности. Тяжесть заболевания и особенности клинической симптоматики также определяются сроком заражения (см. рисунок).

В 75% случаев поражения при синдроме врожденной краснухи носят множественный характер [1, 3]. Принято выделять основные и дополнительные клинические симптомы врожденной краснухи. К основным, помимо классической триады Грега, которая в полном объеме встречается крайне редко, — врожденной катаракты, иногда в сочетании с глаукомой, врожденных пороков сердца и глухоты, некоторые авторы относят пигментный ретинит [4]. Дополнительными признаками служат тромбоцитопениче-

© Г.А. Алямовская, Е.С. Кешишян, 2011

Ros Vestn Perinatol Pediat 2011; 5:15–18

Адрес для корреспонденции: Алямовская Галина Александровна — врач отделения неонатологии и патологии детей раннего возраста МНИИ педиатрии и детской хирургии

Кешишян Елена Соломоновна — д.м.н., проф., руководитель того же отделения и Центра коррекции развития детей раннего возраста

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

© Г.А. Алямовская, Е.С. Кешишян, 2011



Рисунок. Особенности клинической симптоматики в зависимости от сроков заражения вирусом краснухи (по горизонтальной оси отмечены недели беременности).

ская пурпура, спленомегалия, микроцефалия, задержка физического развития, поражение центральной нервной системы в виде пороков развития, прогрессирующей неврологической симптоматики (спастический тетрапарез), задержка психомоторного развития, изменение структуры костей.

Диагноз может быть установлен при наличии двух основных и одного дополнительного симптомов, хотя лабораторные методы играют важную роль в подтверждении диагноза, поскольку формирование иммунного ответа при врожденной краснухе имеет свои особенности. Так, если плод не был инфицирован, материнские IgG передаются плоду через плаценту с 12–16 нед гестации и далее исчезают примерно в течение 6 мес после рождения ребенка. Если произошло внутриутробное заражение, на сроке от 16 до 24 нед начинают вырабатываться собственные специфические IgM, которые в дальнейшем могут персистировать у ребенка с врожденной краснухой до достижения возраста 6–12 мес. Со второй половины первого года жизни у детей с врожденной краснухой начинают продуцироваться специфические низкоавидные (индекс менее 30) IgG антитела [1, 3, 5, 6].

Приводим клинический пример синдрома врожденной краснухи у ребенка, наблюдающегося в МНИИ педиатрии и детской хирургии.

Дима Б., 7 мес жизни, поступил в отделение раннего возраста с жалобами на отставание в физическом и психомоторном развитии. Из анамнеза известно, что мальчик рожден женщиной 34 лет, страдающей артериальной гипертонией. Беременность вторая (первая — в 1999 г., девочка здорова), протекала с угрозой прерывания с 12 нед (женщина находилась на стационарном лечении до 23 нед беременности). Роды на 37-й неделе плановым кесаревым сечением, околоплодные воды мекониальные. При рождении масса 2830 г, длина 49 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. В 1-е сутки жизни диагностирован врожденный порок сердца (клапанный стеноз легочной артерии), в связи с чем ребенок был переведен в Детскую городскую больницу № 67, откуда выписан домой на 10-е сутки жизни в удовлетворительном состоянии. Наблюдался в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. Бакулева с диагнозом: уме-

ренный клапанный стеноз легочной артерии, НК0. К 5-месячному возрасту при плановом обследовании вопрос о проведении оперативного лечения был снят, рекомендовано дальнейшее наблюдение.

С рождения мальчик находился на искусственном вскармливании. С первых месяцев жизни ребенка мать отмечала отсутствие четкого глазного контакта; к 3 мес жизни мальчик плохо удерживал голову в положении на животе. В возрасте 5,5 мес при первичном осмотре окулистом выявлена двусторонняя катаракта, которая была успешно оперирована.

В 5,5 мес жизни проведено расширенное серологическое исследование, выявлены антитела IgG к вирусу простого герпеса, токсоплазме, вирусу краснухи (120 МЕ/мл), *Cl. pneumoniae* (225,7 Ед/мл при пороговой концентрации менее 22 Ед/мл), *Mс. pneumoniae* (107 Ед/мл при пороговой концентрации менее 22 Ед/мл).

При поступлении в отделение раннего возраста в возрасте 7 мес показатели физического развития снижены (3-й центиль) — масса тела 6990 г, длина 64,5 см, окружность головы 39 см, окружность груди 39,5 см; окружность головы менее 3-го центиля. Кожные покровы бледно-розовые, чистые. В соматическом статусе признаки рахита — скошенный, «вытертый» затылок, выступающие лобные бугры. Зев чистый. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание проводится равномерно, хрипов нет, число дыханий 28 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, число сердечных сокращений до 148 в минуту при нагрузке. По левому краю грудины выслушивается систолический шум. Живот мягкий, безболезненный; печень, селезенка не увеличены. Стул желтый. Диурез адекватный.

В неврологическом статусе со стороны черепно-мозговых нервов патологии не выявлено — взгляд фиксирует, но непродолжительно, прослеживает за игрушкой на близком расстоянии во всех направлениях. Берет игрушку, рассматривает, близко поднося к глазам, перекладывает из руки в руку. В речи — гуление. Слуховое сосредоточение хорошее. Мышечный тонус в конечностях немного снижен, симметричный. Сухожильные рефлексы живые, симметричные. Самостоятельно переворачивается

со спины на живот, сидит с поддержкой. В положении на животе голову удерживает неуверенно. Психомоторное развитие по шкале CAT/CLAMS следующее: языковое — 4 мес, познавательное — 4–5 мес, моторное — 5 мес.

Учитывая наличие двусторонней врожденной катаракты, задержки развития, дифференциальный диагноз проводился между галактоземией, врожденной X-сцепленной катарактой, последствиями внутриутробной инфекции (краснухи и токсоплазмоза в связи с сочетанием катаракты с врожденным пороком сердца). Галактоземия — исключена в связи с нормальными показателями галактозы в крови; врожденная X-сцепленная катаракта — в связи с наличием дополнительной клинической симптоматики (задержка физического и психомоторного развития, врожденный порок сердца).

При обследовании в отделении показатели клинического анализа крови, мочи, уровень электролитов, кислотно-щелочного состояния крови в пределах возрастных норм. В биохимическом анализе крови: аламинотрансаминаза 155 Е/л (норма до 45 Е/л), аспартатаминотрансаминаза 81 Е/л (норма до 40 Е/л), гамма-глутамилтранспептидаза 89 Е/л (норма до 61 Е/л), лактатдегидрогеназа 531 Е/л (норма до 450 Е/л), показатели билирубина в пределах возрастных норм. Уровень галактозы в крови 0,27 мг/дл (норма менее 5,5 мг/дл). При ультразвуковом исследовании внутренних органов выявлены признаки билиарной дисфункции, спленомегалия. Уровень тиреотропного гормона 5,4 мкМЕ/мл (норма 0,3–4,0 мкМЕ/мл), свободный T_4 35 пмоль/л (норма 10–24 пмоль/л). На магнитно-резонансной томограмме (МРТ) головного мозга — расширение субарахноидальных пространств, субатрофические изменения в теменных долях, врожденный порок развития головного мозга — аномалия Арнольда — Киари.

В связи с наличием у ребенка задержки психомоторного развития в сочетании с двусторонней катарактой, врожденным пороком сердца проведено повторное вирусологическое обследование, выявлены IgM к вирусу краснухи в диагностически значимой концентрации 3,1 МЕ/мл (положительный результат при уровне более 0,25 МЕ/мл), а также иммуноглобулины G в концентрации 320 МЕ/мл (положительный результат — менее 15 МЕ/мл). Антитела классов G и M к токсоплазме не выявлены. У матери обнаружены специфические IgG к краснухе (100 МЕ/мл) и токсоплазме (80 МЕ/мл), что свидетельствует о перенесенной инфекции, специфические IgM не определялись.

На основании данных анамнеза (наличие врожденного порока сердца, двусторонней катаракты), осмотра (отставание в физическом и психомоторном развитии), проведенных исследований (данные вирусологического обследования, МРТ головного мозга) установлен диагноз: синдром врожденной краснухи

(врожденный порок сердца — стеноз легочной артерии, врожденная двусторонняя катаракта, дисгенезия головного мозга — аномалия Арнольда — Киари, задержка физического развития, задержка психомоторного развития). Сопутствующий диагноз: билиарная дисфункция; субклинический гипотиреоз; рахит I степени.

Учитывая врожденные пороки развития, можно предположить, что мать ребенка перенесла краснуху в бессимптомной форме в 4–7 нед беременности. По словам матери, на этом сроке она находилась в детском коллективе.

В отделении ребенок получил массаж, физиотерапевтические процедуры, курс стимулирующей офтальмокоррекции, аквадетрим, хофитол, кальция глицерофосфат, эутирокс, мульти-табс беби. По окончании курса лечения ребенок был выписан домой с рекомендациями.

При повторном вирусологическом обследовании, проведенном через 2 нед, в крови выявлено нарастание титра специфических IgM (до 3,5 МЕ/л) и IgG (до 380 МЕ/л). Поскольку в литературе имеются данные о возможной персистенции в течение длительного времени после рождения вируса краснухи у ребенка, переболевшего краснухой внутриутробно, для решения вопроса о дальнейшем наблюдении мальчику при содействии сотрудников Института им. Габричевского проведено определение РНК вируса методом полимеразной цепной реакции в крови, моче, глоточном мазке. Полученный отрицательный результат может свидетельствовать о том, что в настоящий момент ребенок не является контагиозным и может продолжать лечение в детских стационарах общего профиля.

При амбулаторном осмотре в возрасте 9 мес состояние ребенка стабильное, соматический и неврологический статус без изменений. Отмечалось незначительное улучшение показателей психомоторного развития в виде появления опоры на вытянутые руки, попытки сесть из положения лежа на спине, в речи появились новые гласные звуки. Ребенок, безусловно, нуждается в дальнейшем наблюдении и восстановительном лечении, однако прогноз дальнейшего развития признан неблагоприятным.

Результаты лабораторного обследования ребенка в возрасте 5,5–8 мес позволяют подтвердить диагноз врожденной краснухи в связи с выявлением и дальнейшим нарастанием титра специфических IgM и IgG. К сожалению, не удалось определить индекс avidности IgG, однако ни этот факт, ни отрицательный результат полимеразной цепной реакции не позволяют усомниться в диагнозе, поскольку к концу первого года жизни вирус в мазках из носоглотки, крови, моче определяется только у 11% больных детей [1]. Отсутствие специфических IgM при проведении обследования в возрасте 5 мес, по-видимому,

связано с иммунодепрессивным действием вируса. Кроме того, это может быть результатом погрешности в проведении исследования (в литературе имеются указания на технические трудности определения специфических краснушных IgM в первом полугодии жизни детей) [6].

Синдром врожденной краснухи кажется достаточно редким заболеванием, однако частота его выявления у детей с врожденными пороками развития составляет 8,1%. Описаны отдаленные последствия врожденной краснухи. Так, риск формирования сахарного диабета у детей с синдромом врожденной краснухи в 50 раз выше по сравнению со здоровыми новорожденными (по данным исследований, проведенных в Великобритании, частота сахарного диабета у таких детей составила 20%) [7]. Достоверно чаще у этих детей встречается патология щитовидной железы; в более поздние возрастные периоды возможно формирование нейродегенеративного заболевания по типу панэнцефалита.

Заболеваемость краснухой в мире, как и частота

синдрома врожденной краснухи, существенно снизилась в связи с проведением массовой вакцинации детей, а также всех женщин детородного возраста, не болевших краснухой. К 2008 г. вакцинация проводилась уже в 127 странах. Результаты массовой вакцинации в европейских странах выглядят впечатляюще. Так, во Франции в 2002 г. зафиксирован всего 21 случай врожденной краснухи, что составляет менее чем 3 на 100 000 новорожденных; в Великобритании, где до начала вакцинации отмечалось от 200 до 300 случаев врожденной краснухи в год, в 2000 г. было зарегистрировано только 17 случаев [3, 7].

В Российской Федерации проблема врожденной краснухи не теряет актуальности. Точных данных о частоте синдрома врожденной краснухи, к сожалению, нет, что связано с недостаточными возможностями диагностики, а также низкой точностью учета. Однако, по мнению проф. В.К. Таточенко, ожидаемое число случаев синдрома врожденной краснухи в 2002 г. должно составлять 500—700; другие источники называют приблизительно цифру 98 на 100 000 новорожденных [1, 2].

ЛИТЕРАТУРА

1. Зверев В.В., Десяткова Р.Н. Врожденная краснуха. Вакцинопрофилактика краснухи 2004; 6: 36.
2. Семериков В.В., Лаврентьева И.Н., Таточенко В.К. и др. Краснуха. М 2002; 174.
3. Robert-Gnansia E. Congenital Rubella Syndrome. Orphanet Encyclopedia 2004; 1—2.
4. Miller E., Cradock-Watson J.E., Pollock T.M. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. Lancet 1982; 2: 8302: 781—784.
5. Jin L., Thomas B. Application of molecular and serological assays to case based investigations of rubella and congenital rubella syndrome. J Med Virol 2007; 79: 7: 1017—1024.
6. Юминова Н.В. Диагностика краснухи в Российской Федерации. М 2004; 6: 36.
7. Tookey P. Rubella in England, Scotland and Wales. Eur Surveill 2004; 9: 4: 21—23.

Поступила 19.02.11