

О влиянии TORCH – ассоциированных инфекций на затяжное течение желтух у новорожденных и детей раннего возраста

Р.А. Ушакова

Уральская государственная медицинская академия,
академический медицинский центр «Семья и здоровое поколение», г. Екатеринбург

Дифференциальная диагностика желтух у новорожденных и детей раннего возраста – задача сложная. Как показывает педиатрическая практика, в данной возрастной группе довольно часто отмечаются затяжные желтухи неясного генеза, которые создают тяжелые диагностические трудности [1, 2, 3]. Функциональная незрелость печени новорожденного обуславливает лабильность его билирубинового обмена. Однако, высокая частота выявления гипербилирубинемий, переходящий характер желтухи в одних случаях и затяжной – в других, возможность сочетания её с тяжелыми поражениями ЦНС, разнообразные варианты течения и исходов заболевания, всё это в совокупности делает необходимым проведение тщательной расшифровки патологических состояний, сопровождающихся гипербилирубинемией, как в отношении механизма их возникновения, так и в отношении этиологии. За последние 40 лет огромную социально-экономическую и демографическую значимость приобретает проблема внутриутробных инфекций (ВУИ), ближайšie и отдаленные последствия которых являются причиной в отклонении состояния здоровья у детей раннего возраста и инвалидизации в более старших возрастных группах [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9]. Вовлечение гепатобилиарной системы при заболеваниях ВУИ становится столь очевидной, что позволяет по-новому взглянуть на роль TORCH-инфекций в затяжном течении желтух [7, 8, 10, 11, 12]. Внедрение современных методов идентификации маркеров TORCH-комплекса в практическое здравоохранение помогает врачу-педиатру в проведении дифференциальной диагностики патологических желтух.

Цель исследований: определить частоту

Ушакова Рима Асхатовна, к.м.н., ассистент кафедры профилактической педиатрии и инфекционной патологии ФПКиПП УГМА

встречаемости гипербилирубинемий у новорожденных и детей раннего возраста и установить роль TORCH-ассоциированных инфекций в пролонгированном течении желтух.

Материалы и методы исследования

За период 2002-2003 гг. в Академический медицинский центр «Семья и здоровое поколение» (директор, профессор Козлова С.Н.) обратились родители 625 пациентов в возрасте от 14 дней до 12 месяцев жизни. Затяжное течение желтухи отмечалось у 165 (26,4%) детей. Проанализировано 52 истории болезни детей раннего возраста с длительными гипербилирубинемиями с мониторингом состояния здоровья в течение года. Учитывались клиничко-анамнестические данные течения беременности и родов у матерей, желтух у новорожденных, результаты исследований функциональных проб печени, УЗИ органов брюшной полости, НСГ головного мозга. Маркеры TORCH-комплекса выявляли методом ИФА с помощью тест систем фирмы Вектор-Вест (г. Новосибирск) на аппарате StatFax300+. Индикацию генетического материала возбудителей проводили методом ПЦР наборами ампли-Сенс (г. Москва) на аппарате Терцик МС 2. Методами ИФА и ПЦР обнаруживали маркеры следующих инфекций: Chlamydia trachomatis, Chlamydomphila pneumoniae, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealiticum, Rubella, Hepatitis viruses B et C, Cytomegalovirus hominis, Herpesviruses hominis 1 et 2, Candida albicans, Toxoplasma gondii, Human immunodeficiency virus. При подозрении на врожденный гипотиреоз исследовали кровь на гормоны с определением уровня ТТГ, сТ4. Иммунный статус детей оценивали до старта специфической терапии. Обработка полученных данных проведена методом вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение

Аналитическая оценка данных развития детей в постнатальном периоде позволила выявить следующие факты. 24 (46,1%) новорожденных были выписаны из роддома на 6-7-ые сутки жизни с диагнозом конъюгационная желтуха или гипербилирубинемия, из них 18 (75%) детей родились с нормальными весо-ростовыми показателями. Отмечено, что 41 (78,9%) ребенок родились доношенными, 5 (9,6%) - недоношенными, 6 (11,5%) - с внутриутробной гипотрофией. По шкале Апгар на 7-9 баллов произведена оценка параметров у 90,4% новорожденных. На грудном вскармливании находилось 32 (61,5%) ребенка. Средняя продолжительность желтухи составила 52,8±4,8 дня. Показатели общего билирубина на 4-7-й день жизни достигали 149,05±13,26 мкмоль/л, а в динамике к возрасту 1 месяц сохранялись на уровне 87,05±8,8 мкмоль/л, отмечалось значительное преобладание непрямой фракции билирубина. Повышение значений трансаминаз (АСТ, АЛТ) зафиксировано у 20 (38,5%) пациентов с преимущественным преобладанием фракции АСТ (1,5-3 нормы). Диагноз гепатита установлен у 11 (55%) новорожденных, в возрасте 1-3 месяцев - у 5 (25%) детей, старше 3 месяцев - 4 (20%). Увеличение размеров печени более трех недель отмечено у 50 (96,1%) новорожденных. Маркеры холестаза с повышением уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) определялись у пациентов с клиникой гепатита и превышали нормативные параметры в 2-3 раза (731±127,9 ед/л).

Прослеживается следующая частота сочетанных клинических синдромов у детей: энтероколит, вызванный условнопатогенной флорой (УПФ) - 53,8%, поражение ЦНС в виде гипертензионно-гидроцефального синдрома (ГГС) - 46,1% и пирамидной недостаточности - 44,2%, нормохромная анемия 1 ст. - 34,6%, кандидоз кожи и слизистых - 28,8%, гнойные поражения глаз (конъюнктивит, дакриоцистит) - 38,5%, субфебрилитет более двух недель - 23,1% (таблица 1).

При нейросонографическом исследовании у 38 (90,5%) обследованных детей зарегистрированы изменения в виде ГГС - 69%, перивентрикулярной ишемии и повышенной пульсации сосудов мозга - 35,7%, кисты в области таламуса и сосудистых сплетений - 26,2%, кальцинатов - 7,1%. Кефалогематома отмечена у 5 (9,6%) новорожденных.

При углубленном обследовании новорожденных и детей раннего возраста на маркеры TORCH-комплекса инфекционные факторы выявлены у 45 (88,2%) пациентов: моноинфекция - у 30 (58,8%) детей, в том числе активная цитомегаловирусная инфекция диагностирована в

70% случаях, *mixt*-агенты выделены у 15 (29,4%) малышей. Маркеры репликации вируса герпеса обнаружены у 14,3% детей, уреоплазмоз установлен у 39,1% обследованных, хламидиоз - 17,9%, токсоплазмоз - у 1 ребенка. HBsAg выделен у 1 (3,8%) больного и РНК HCV - у 2 (7,6%) пациентов, все 3 ребенка с маркерами вирусных гепатитов имели *mixt*-ассоциации. С наибольшей частотой определяются маркеры активной репликации CMV-инфекции - у 34 (75,5%) больных, antiCMV IgM позитивные результаты - 5,8%.

При анализе показателей иммунного статуса у детей с затяжным течением желтухи отмечены следующие закономерности: достоверное снижение количества гранулоцитов ($p < 0,05$) и концентрации IgA ($p < 0,01$), активация системы комплемента ($p < 0,001$) с увеличением уровня IgG ($p < 0,02$), что позволяет нам предполагать об активности инфекционного процесса с участием внутриклеточных паразитов.

У матерей, дети которых наблюдались с длительной гипербилирубинемией, выявлена высокая частота заболеваний, передаваемых половым путем (ЗППП). 49 (94,2%) женщин инфицированы, в том числе уреоплазмозом - 32,7% случаев, генитальным герпесом - 19,2%, хламидиозом - 15,4%, микоплазмозом - 11,5%, баквагинозом - 9,6%, ПЦР - мазки на цитомегаловирус из уретры и шейки матки позитивны у 5,8% беременных. Отягощенный акушерский анамнез (ОАА) документирован у 50 (96,1%) женщин (таблица 2). Наиболее часто отмечается угроза невынашивания - у 57,7% матерей, дрожжевой кольпит - 46,1%, анемия - 44%, патологическая прибавка в весе и водянка - 36,5%, эрозия шейки матки - 32,7%. Эутиреоз зафиксирован у 3 (5,8%) женщин.

Выводы

1. Затяжное течение желтухи отмечено у каждого четвертого ребенка раннего возраста (26,4%). Средняя продолжительность желтухи составляет 52,8±4,8 дня, показатели общего билирубина к возрасту 1 месяц сохраняются на уровне 87,05±8,8 мкмоль/л. Большинство детей рождены доношенными (78,9%) с нормальными параметрами по шкале Апгар (90,4%).

2. У 38,5% детей раннего возраста с затяжным течением желтухи зарегистрированы синдромы цитолиза с преимущественным преобладанием фракции АСТ (1,5-3 N) и холестаза в виде повышения уровня щелочной фосфатазы в 2-3 раза.

Таблица 1. Частота выявления клинических синдромов у детей с затяжным течением желтухи

Синдромы или симптомы	п	%
Увеличение печени	50	96,1
Энтероколит, вызванный УПФ	28	53,8
Гипертензионно-гидроцефальный синдром (ГГС)	24	46,1
Пирамидная недостаточность	23	44,2
Гнойные поражения глаз	20	38,5
Нормохромная анемия 1 степени	18	34,6
Кандидоз слизистых, кожи	15	28,8
Длительные субфебрилитеты (более 2х недель)	12	23,1
Грыжи (пупочная, белой линии живота, паховая)	11	21,1
Запоры	6	11,5
Омфалит	6	11,5
Кефалогематома	5	9,6
Пустулез	4	7,7
Острый пиелонефрит	2	3,8

Таблица 2. Особенности течения беременности у женщин, имеющих детей с длительной гипербилирубинемией

Клинические признаки ОАА	п	%
Угроза невынашивания	30	57,7
Дрожжевой кольпит	24	46,1
Анемия	23	44,0
Патологическая прибавка массы тела, водянка	19	36,5
Гестоз	18	34,6
Эрозия шейки матки	17	32,7
Хроническое воспаление яичников	14	27,0
Выкидыш в анамнезе	8	15,4
Пиелонефрит беременной	8	15,4
Кесарево сечение (незрелая шейка матки)	5	9,6
Недоношенность	5	9,6
Эутиреоз	3	5,8
Маловодие	1	1,9

3. Затяжное течение желтухи сочетается с поражением нескольких органов и систем: увеличением размеров печени у 96,1% детей; энтероколитом, вызванным УПФ – 53,8%; вовлечением ЦНС в виде гипертензионно-гидроцефального синдрома – 46,1% и пирамидной недостаточности – 44,2%; гнойным конъюнктивитом и дакриоциститом – 38,5%; нормохромной анемией 1 ст. – 34,6%; грибковыми заболеваниями

кожи и слизистых – 28,8%; длительным субфебрилитетом – 23,1%; соединительно-тканной дисплазией в виде грыж – 21,1%.

4. Маркеры ВУИ или TORCH-инфекций выявлены у 88,2% новорожденных и детей раннего возраста, имеющих затяжное течение желтухи и пролонгированную гипербилирубинемию. Моноинфекция отмечена в 58,8% случаях, микстинфекция – 29,4%. Маркеры актив-

ной репликации цитомегаловирусной инфекции обнаружены у 75,5% детей, уреоплазмоза – 39,1%, хламидиоза – 17,9%, герпесвируса – 14,3%, вируса гепатита С – 7,6%, токсоплазмоза – 3,8%, HBsAg выделен у 1 (3,8%) пациента.

5. В иммунном статусе детей с позитивными маркерами TORCH-комплекса отмечена нейтропения ($p < 0,05$) и транзиторная селективная недостаточность по IgA ($p < 0,01$), активирована система комплемента ($p < 0,001$) и повышен уровень IgG ($p < 0,02$).

6. Матери, родившие детей с длительной гипербилирубинемией, являются инфицированными ЗППП в 94,2% случаев. Урогенитальный уреоплазмоз подтвержден у 32,7% женщин, генитальный герпес – 19,2%, хламидиоз – 15,4%, микоплазмоз – 11,5%, баквагиноз – 9,6%, и цитомегаловирус – 5,8%. Отягощенный акушерский анамнез отмечен у 96,1% беременных.

Исходя из вышеизложенного материала, предлагаются некоторые организационно-методические выводы. В частности, наблюдая на участке новорожденных детей с затяжным течением желтухи, рекомендовать проведение контрольных исследований крови на печеночные пробы: трансаминазы АСТ и АЛТ, били-

рубин и фракции, щелочную фосфатазу. Детей раннего возраста с длительной гипербилирубинемией и увеличенной печенью от матерей с отягощенным акушерским анамнезом (угроза невынашивания, водянка и гестоз беременной, эрозия шейки матки, дрожжевой кольпит, ЗППП и пр.) относить к группе повышенного риска инфицирования. Наличие трех и более клинических признаков у ребенка из группы риска, указывающих на полиорганность поражений, в том числе изменения в структуре головного мозга при НСГ-обследовании и сопутствующая нормохромная анемия, должны настраивать участкового врача на поиск маркеров TORCH-ассоциированных заболеваний. Учитывая большое сходство клинических проявлений при моно- и микст- TORCH-инфекциях, рекомендуется на старте уточнения этиологии заболевания провести полноценный спектр исследований на маркеры ВУИ, включая взаимодополняющие методы ИФА и ПЦР диагностики. Идентификация маркеров TORCH-ассоциированных заболеваний позволит точнее обосновать проведение этиотропной терапии, а также предупредить инвалидизацию больного ребенка.

Литература

1. Таболин В.А. Билирубиновый обмен и желтухи новорожденных. – М.: Медицина, 1967. – 228 с.
2. Дунаевский О.А. Дифференциальная диагностика заболеваний печени. – Л.: Медицина, 1985. – 268 с.
3. Тер-Григорова Е.Н. Врожденный вирусный гепатит / Е.Н.Тер-Григорова, В.С.Тер-Григорьев // – М.: Медицина, 1967. – 172 с.
4. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей / Н.Н.Володин и др. // – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. – 96 с.
5. Русанова Н.Н. Клинические особенности цитомегаловирусной инфекции у детей первых месяцев жизни / Н.Н.Русанова, С.А.Коченгина, С.Н.Теплова // Педиатрия. – 2000. – №1. – С. 26-29.
6. Самохин П.А. Цитомегаловирусная инфекция у детей. – М.: Медицина, 1987. – 160 с.
7. Учайкин В.Ф. Вирусные гепатиты от А до ТТV у детей / В.Ф.Учайкин, Н.И.Нисевич, Т.В.Чередищенко // – М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2003. – 432 с.
8. Малкова Е.М. Хламидийная инфекция у новорожденных детей / Е.М.Малкова, С.М.Гавалов, О.Н.Гришаева // – Новосибирск, Кольцово, 2002. – 48 с.
9. Савенкова М.С. Врожденный хламидиоз: клиника и катamnестическое наблюдение / М.С.Савенкова, Т.М.Парамонова, Л.Ю.Неижко // Педиатрия. – 2004. – №1. – С. 42-46.
10. Ожегов А.М. Рабочий вариант классификации цитомегаловирусной инфекции у детей / А.М.Ожегов, С.В. Мальцев, Э.М. Шакирова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – №4. – С. 21-23.
11. Шлыкова А.Б. Клиническая и иммунологическая диагностика и терапия цитотектом цитомегаловирусной инфекции у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 1997. – 34 с.
12. Савельева Е.В. Клинико-иммунологическая оценка состояния здоровья детей, рожденных в семьях с урогенитальными инфекциями и сравнительная эффективность противовирусной и иммунореабилитационной терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2002. – 29 с.