

Факторы риска внутриутробного инфицирования плода и влияние на течение постнатальной желтухи у детей

Т. Л. Гуцул, Н. Г. Мэтрэгунэ, М. А. Райнова С. В. Кожухарь

Department of Pediatrics, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
93, Burebista Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: 069072633; E-mail: igutu@yahoo.com
Manuscript received October 20, 2011; revised December 05, 2011

Risk factors of intrauterine infecting of the foetus and their influence on the course of the postnatal icterus

In this report the results of the observation of 32 mother-child pairs with a diagnosis of neonatal lingering icterus are presented. The children were of the following age: from 4 to 12 weeks and older. We studied complains, perinatal anamnesis and the mothers' health. Children and mothers were offered complex medical check-up including laboratory and tool methods and immunoenzymatic analyses to reveal the antibodies to the complex of TORCH infections + *Chlamidia*, *Mycoplasma*, HbsAg. The results of the investigation proved that the main reason is the intrauterine infection of the liver, bile removing ways and other organs by the herpes-group infections (Cytomegalovirus, Herpes virus I, II, Epstein-Barr virus and others). Also mentioned were chronic infections nidi and burdened obstetrical anamnesis at all mothers, which is an obligatory index for the checkup of this category of women in revealing TORCH infections before the pregnancy.

Key words: icterus, intrauterine infection, risk factors, newborn, diseases, postpartum.

В работе изложены результаты анализа наблюдения 32 пар матерей и детей с диагнозом неонатальная затяжная желтуха. Дети были в возрасте старше 4-х до 12 и более недель. Изучены жалобы, перинатальный анамнез, здоровье матерей. Детям и матерям проведено комплексное медицинское обследование, включая лабораторные, инструментальные методы, в том числе иммуноферментный анализ на выявление антител к комплексу ТОРСН-инфекций + *Chlamydia*, *Mycoplasma*, HbsAg. Результаты проведенного исследования показали, что основной причиной затяжной желтухи в постнатальном периоде у детей является поражение печени, желчевыводящей системы и других органов герпес-группы инфекций (ЦМВ, герпес-вирусом I и II-го типа, вирус Епштейн-Барр и др.). У всех матерей отмечали хронические очаги инфекций и отягощенный акушерский анамнез, что является обязательным показанием для обследования данной категории женщин на ТОРСН-инфекции до беременности.

Ключевые слова: желтуха, внутриутробная инфекция, факторы риска, новорожденный, болезни, послеродовый период.

Известно, что физиологическая желтуха новорожденных, обусловленная низкой транзиторной функциональной способностью печени конъюгировать и выводить накопившийся билирубин, появляется на 3 – 5-й день жизни и исчезает в течение 7-10 дней, максимум в первые 2 недели. Такая желтуха, чаще всего, не представляет опасений для здоровья ребенка. Желтуха, появляющаяся в первые 24 часа или спустя 36 часов и имеет затяжной характер, обязывает исключить ее патологический генез, относящийся к установленным классификационным группам: конъюгационные, гемолитические, обструктивные, печеночные.

По Международной классификации болезней насчитываются более 15 клинических форм пролонгированных желтух у детей, а по некоторым данным их уже более 50. Наибольшую группу составляют конъюгационные желтухи, обусловленные нарушением ферментных систем печени и выделительной функции кишечника. Печень часто вовлекается в патологический процесс при различных заболеваниях инфекционной природы, в том числе при внутриутробном инфицировании [1, 9, 10, 15]. Патоморфологами установлено, что внутриутробные инфекции поражают в основном хорошо кровоснабжаемые органы, к которым относятся нервная система, сердце,

легкие, печень, почки [2]. В последние годы многими авторами отмечено нередкое поражение печени плодов инфекциями ТОРСН-комплекса [6, 11, 17, 18]. Доказано, что внутриутробные инфекции обладают способностью к длительному персистированию в организме и способствуют иммунодепрессии материнского и детского организма, а также способствуют развитию отсроченной патологии различных органов и систем [3].

Целью работы явилось исследование наличия у матерей факторов риска внутриутробного инфицирования и связь с развитием пролонгированной желтухи у детей.

Материал и методы

Под наблюдением находились 32 пары матерей с детьми с неонатальной желтухой, длившейся более 3-х недель. По возрасту, дети были распределены следующим образом: 4 - 6 недель - 11, до 10 недель - 12, до 12 недель - 7, старше 12 недель - 2 детей. От первой беременности родилось 10 детей (31,2%), от 2-й – 16 (50%), от 3-й и 5-й беременности родилось по 3 ребенка (по 9,4% соответственно). Первыми родами родился 21 ребенок (65,6%), вторыми родами – 7 детей (21,9%), от третьих – 4 детей (12,5%). Оценка по шкале Апгар у 30 (93,7%) была не ниже 8 баллов, у двоих детей, рожденных в срок, с оценкой 7-6

баллов выявлена врожденная пневмония и патология ЦНС. Проанализированы жалобы матерей, проведен клинический осмотр детей, изучены карты развития ребенка (форма 112), проведен акушерский анамнез и изучены карты выбывших из роддома (форма 113 у). По необходимости для консультации детей привлечены невропатолог, кардиолог, офтальмолог, эндокринолог. Лабораторно-инструментальное обследование включало общеклинические анализы крови, мочи, копрограмму, биохимические показатели: общий белок, фракции, билирубина (Bi), аминотрансферазы - АлАТ, АсАТ, липопротеиды, холестерин. У шестерых детей исследованы тиреогормоны – Т3, Т4 и ТSH.

Всем детям проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости, нейросонография, ЭКГ, по показаниям эхо-КГ, рентген-обследование грудной клетки.

Проведен иммуноферментный анализ крови матерей и их детей на выявление специфических антител к наиболее распространенным оппортунистическим инфекциям, включая: CMV, HsV 1-го и 2-го типов, VEB, вирусы гепатита (HBsAg, HCV), а также к *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Toxoplasma gondii*. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) для выявления ДНК инфекционного агента в крови, в моче проведена только у 11 матерей и 8 детей, поскольку этот метод недоступен из-за его высокой стоимости.

Результаты и обсуждение

Жалобы матерей были многочисленны, разнообразны, касались патологии различных систем детского организма. К примеру:

1. Ребенок Анна Г., 1 месяц и 2 недели, на смешанном вскармливании (+ 300мл НАН-1). Желтуха появилась со 2-го дня после рождения, интенсивность ее возросла к 6-му – 7-му дню после выписки из роддома и отмечалась в день осмотра, хотя неинтенсивная. Мать жаловалась, что девочка вяло сосет, вокруг рта постоянная синюшность, не держит головку, ручки, стопы постоянно холодные, часто срыгивает, периодически бывает рвота. Стул жидкий со слизью 1-2 раза в сутки. В весе прибавила всего 650 г.

2. Ребенок Злата К., 1 месяц и 3 недели: второй ребенок в семье. Со 2-го дня после рождения появилась слабая желтизна кожи, расценена как физиологическая и был выписан из роддома на 4-й день. Через неделю мать заметила более интенсивный цвет мочи, отмечает у ребенка сонливость, частое вздутие живота. К этому возрасту, ребенок не улыбался, с рождения сохраняется косоглазие. Стул бывает то темно-зеленый, то светлый, 3 раза в сутки.

3. Ребенок Александра П., 2 месяца и 3 недели на грудном вскармливании. Желтуха была хорошо заметна до 1,5 месяцев, не спала ночами, мало спала днем, постоянно кричала, иногда резко, внезапно. Мать беспокоила бледность ребенка, синюшность вокруг рта. Стул был жидкий, со слизью, небольшим объемом, 8-10 раз в сутки.

Симптомы, обозначенные в жалобах матерей, ориентировали врачей на оценку функционального состояния многих органов и, в том числе, на поиски этиологии затянувшейся желтухи.

Результаты опроса матерей и изучение карт, выписанных из роддома позволили выявить возможные факторы риска, включая и инфекционный, для детей в ante- и интранатальном периоде (таб. 1).

Таблица 1

Возможные факторы риска, влияющие на здоровье детей в ante- и интранатальном периоде

№		n	%
1.	Матерей, старше 30 лет	5	15,6
2.	Хронические болезни до настоящей беременности:		
	Инфекции верхних дыхательных путей	5	15,6
	Болезни органов пищеварения	7	21,9
	Инфекции мочевой системы (цистит, пиелонефрит)	7	21,9
	Гинекологические болезни (эрозии шейки матки, аднексит, кольпит, эндометрит)	8	25
	Дисфункция щитовидной железы (гиперплазия, дистиреоз)	4	15,5
3.	Отягощенный акушерский анамнез:		
	Спонтанные и медицинские аборт, выкидыши	14	43,8
	Мертворожденные, замершая беременность	2	6,2
	Токсикоз беременности	14	43,7
	Угроза прерывания беременности, в том числе с длительным фебрилитетом (2)	11	34,4
	Анемия	13	40,6
	Нефропатия	2	6,2
	Обострение хронического пиелонефрита и гинекологических заболеваний	7	21,9
	Острые респираторные заболевания (ОРВИ, бронхит, пневмония)	6	18,8
	Медикаментозная терапия во время беременности ("сохранение" в стационаре)	5	15,6

Роды протекали с различными осложнениями: с длительным безводным периодом (5), стремительно (4), со стимуляцией (6), с трудным отделением плаценты (2). Незапланированное кесарское сечение проведено двум женщинам. Необходимо отметить крайне скудные сведения в форме 113 при выписке из роддомов.

Таким образом, более 50% матерей страдали хронической соматической патологией. Обращает на себя внимание высокий процент инфекционных болезней урогенитального тракта. Матери, страдающие дисфункцией щитовидной железы, не были обследованы и не получали соответствующего лечения, что не могло не отразиться на состоянии новорожденного. Особенно неблагоприятен у многих женщин был акушерский анамнез - высок процент абортов, предшествующих последней беременности и угроза потери плода.

Полученные данные указывают, что отягощенный анамнез матерей явился достаточно веским аргументом для обследования их и детей на инфекции TORCH - комплекса. Результаты ИФА изложены в таблице 2.

Результаты ИФА-анализов показали, что у всех матерей и детей были антитела как к моно-, так и к различным

ассоциациям оппортунистических инфекций. Чаще всего выявляли антитела класса IgG анти- CMV и у матерей, и у детей. У 2/3 матерей (21 – 65,5%) были обнаружены антитела к ассоциациям инфекций. И для матерей, и для детей ассоциации CMV с другими внутриклеточными инфекциями представляют опасность иммунодепрессии и хронизации воспалительного процесса [7]. Тот факт, что у 50% детей найдены антитела к ассоциированным инфекциям чаще, чем у матерей, указывает на возможную интра- или послонатальную контаминацию. У 5 (15,5%) матерей обнаружили IgM и IgA, что свидетельствовало об активном инфекционном процессе, представляющим опасность для плода. Известно, что антитела класса IgG, выявленные у новорожденных являются материнскими. Однако учитывая, что наблюдаемые нами дети были старше 23 дней (период полураспада IgG), а также, что дети болели с рождения, нами аргументировано наличие у них внутриутробной инфекции [9, 13].

Необходимо отметить, что у большинства матерей (57,9%) уровень антител к указанным инфекциям был ниже, чем у их детей. Однако, низкий уровень антител в крови женщин считается фактором риска развития внутриутробной инфекции [4]. Уровень антител IgG к HsV у детей был ниже, чем у матерей, а к CMV - выше.

Таблица 2

Результаты иммуноферментного анализа крови матерей и детей с затяжной постнатальной желтухой

	Антитела к инфекциям	Матери n = 32	%	Дети n = 32	%
1	ЦМВИ*	9	28,2	14	43,8
2	<i>Chlamydia trachomatis</i>	1	3,1	1	3,1
3	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1	3,1	-	-
4	Virus Epstein - Barr	-	-	1	3,1
5	Herpes virus I, II типа	-	-	-	-
	Всего моноинфекций	11	34,4	16	50
6	CMV + <i>Chlamydia</i> **	3	9,4	6	18,8
7	CMV + <i>Mycoplasma</i>	3	9,4	2	6,2
8	CMV + virus Epstein- Barr***	3	9,4	1	3,1
9	CMV + HsV I, II типа	8	25	6	18,8
10	CMV + H Bs Ag	2	6,2	1	3,1
11	CMV + <i>Chlamydia</i> + <i>Mycoplasma</i>	2	6,2	-	-
	Всего ассоциаций	21	65,6	16	50

* CMV – у двух матерей и двух детей выявлены антитела IgG и IgM.

** CMV+ *Chlamydia* - у двух матерей и их детей обнаружены антитела IgG и IgM, специфичные к *Chlamydia trachomatis*.

*** CMV+ VEB – у одного ребенка выявлены антитела IgG и IgA анти -VEB.

Из проведенных 11 полимеразных реакций у трех матерей выявлен геном CMV в моче, у одной женщины – *Mycoplasma hominis*, у одной – *Chlamydia trachomatis*. Все 8 проб крови взятых у детей для полимеразной реакции оказались отрицательными. Обнаружены 23 совпадения (71,8%) инфекций у матерей и их детей.

Результаты клинического обследования детей

Установлено, что 4 (12,3%) родились с обвитием пуповины вокруг шеи, а 5 (15,5%) детей были госпитализированы в ОРИТ, из которых трое на 2-й день после рождения. Причиной перевода в ОРИТ была: у 2-х - врожденная пневмония, у 1-го ребенка – конъюнкционная желтуха. К моменту осмотра, у 28 детей сохранялась иктеричность кожи и склер, у 4-х матерей отметили ее исчезновение через 8 недель.

Таблица 3

Результаты лабораторного обследования детей с затяжной желтухой

Биохимические показатели:		
общий белок ниже 60 г/л	2	6,2
повышение общего Bi	23	71,8
прямой Bi, превышающий 15% от общего	6	18,7
синдром цитолиза (повышение АлАТ, АсАТ)	8	25
повышение только АсАТ	4	12,5
повышение β-липопротеидов более 50 ммоль/л	8	25
повышение холестерина более 5 ммоль/л	6	18,7

Таблица 4

Результаты ультразвунографического исследования органов брюшной полости

Гепатомегалия	7	27,8
Усиление эхогенности желчевыводящих сосудов	11	34,3
Гепатоспленомегалия	3	9,3
Увеличение размеров поджелудочной железы	7	21,8
Увеличение ЧЛС* и структуры паренхимы почек	12	37,5

ЧЛС – чашечно-лоханочная система.

Результаты клинического обследования детей показали у всех наличие полиорганной патологии, у каждого ребенка выявлено не менее трех коморбидных диагнозов. Особенности течения беременности у матерей позволяют считать, что причиной патологии ЦНС у наблюдаемых детей явилось сочетание хронической гипоксии и внутриутробная инфекция.

Известно, что хроническая внутриутробная гипоксия нарушает регулируемую роль ЦНС, и приводит к напряжению механизмов адаптации, задерживает созревание ферментных систем печени [5, 12, 14]. Не исключается и длительное токсическое влияние билирубина на ЦНС ребенка, на сосуды гематоэнцефалического барьера, тем более что “недостаточно данных относительно концентрации билирубина, при которой высока вероятность развития токсического поражения ЦНС” [16].

В постнатальном периоде отмечено учащение случаев заболеваний органов дыхания.

С 1 - 2-х месяцев дети (25%), особенно инфицированные *Chlamydia*, *Mycoplasma*, стали болеть ОРВИ, атипично протекающей пневмонией, обструктивным бронхитом, что обусловлено, по-видимому, тропностью этих инфекций к эпителию органов дыхания.

Признаки дезадаптации ССС выявлены у 67,7% детей. В эту группу вошли дети с моноинфекцией CMV и с ассоциациями HsV, *Chlamydia*. Отмечено многообразие клинических проявлений: стабильный пероральный цианоз, сосудистый рисунок кожи, лабильность частоты

сердечных сокращений (тахикардия - брадикардия), сниженная звучность тонов, систолический шум, увеличение границ сердца - на R-грамме у 3-х детей КТИ от 0,61 до 0,72. Им был установлен диагноз: врожденный миокардит, подтвержденный данными ЭКГ и повышенным уровнем кардиоспецифических ферментов (СК, СК-МВ, LDH). Эхо-КГ - обследование выявило у 6 из 12 детей открытое овальное окно - 2,2,5 мм - у всех с CMV.

Отмечено значительное число детей (78,1%) с гастроинтестинальной патологией: гастроэзофагальный рефлюкс - у 25% детей, функциональные расстройства кишечника (запоры, энтеропатии) (25%) и признаки диспанкреатизма. При УЗИ исследовании, гепатомегалия выявлена у 12 (37,5%) детей, из которых у 3-х (9,3%) + спленомегалия, синдром цитолиза при наличии антител к CMV (9 детей) и у 3-х детей ассоциированные инфекции (CMV+VEB, CMV+HbSAg, CMV+HsV). Эти показатели послужили аргументом для диагноза инфекционного гепатита с минимальной активностью, АлАТ и АсАТ были невысоки - от 0,95 до 2,75 ммоль/л. Особенно ранимы сосуды ЦНС у детей. По результатам НСГ выявлено: венрикуломегалия - у 18 (56,2%), перивентрикулит - у 3 (9,3%), постгеморрагические кисты и микрогеморрагии у 32 (100%) детей.

Билирубинемия отмечена у 78,1%, умеренная - от 27 до 101 мкмоль/л была за счет неконъюгированного В_i (таб. 3). Только в одном случае В_i = 160 мкмоль/л отмечен у ребенка с CMV и с групповой несовместимостью - у матери 0(I), а у ребенка В(III) группа крови, при этом 45 мкмоль/л за счет прямого (холестатический синдром). У 28,1% детей прямой В_i составил более 15% от общего, что обусловлено, по-видимому, холестазами, повышенной проницаемостью гепатоцита. Усиление рисунка внутрипеченочных желчевыводящих сосудов, обнаруженное при УЗИ печени у 34,3% детей с повышенным титром антител к CMV и сочетаниями, свидетельствует об антенатальном поражении и нарушении экскреторной функции гепатобилиарной системы.

Обращает на себя внимание УЗИ-находки в почках детей с CMV, CMV+HsV и с CMV+VEB: расширение чашечно-лоханочной системы, наличие линейных уплотнений в паренхиме почек у 12 (37,5%) детей. Можно согласиться, что изменения стенок почечных лоханок и сосудов печени связаны с дефектом коллагеновых структур при CMV-инфекции (Ожегов с соавт., 2001). Однако нельзя исключить внутриутробный воспалительный процесс, и нарушение внутрипочечной уродинамики. Гипотиреоз обнаружен у 4-х (12,5%) детей, эндокринологом им назначено лечение L-тироксином.

Выводы

1. Одной из причин тяжелой конъюгационной желтухи у детей является внутриутробная инфекция, в

основном герпес-группа, с поражением печени и внутрипеченочных сосудов.

2. Хронические болезни у женщин детородного возраста, отягощенный акушерский анамнез должен быть скринингом для обследования на TORCH-инфекции до и во время беременности.

3. Затянувшаяся постнатальная желтуха у детей с полиорганный патологией должна быть обязательным показанием для иммуносерологического обследования на оппортунистические инфекции и матери и ее ребенка.

Литература

1. Ожегов АМ, Мансурова ЕГ, Шараев ПН, и др. Метаболизм полимеров соединительной ткани у детей с ЦМВ и смешанной с ней хламидийной инфекцией. *Педиатрия*. 2001;6:33-36.
2. Цинзерлинг ВА, Мельникова ВФ. Перинатальные инфекции. Санкт-Петербург: «ЭлбиСПб». 2002;352.
3. Евсюкова ИИ, Королева ЛИ. Актуальные проблемы диагностики и лечения внутриутробной хламидийной инфекции. *Педиатрия*. 2003;2:82-87.
4. Барашнев ЮИ, Розанов АВ, Волобуев АИ, и др. Структурные поражения головного мозга у новорожденных с врожденной инфекцией. *Росс. вестн. перинатологии и педиатрии*. 2006;2:10.
5. Белозеров ЕС, Буланьков ЮИ. Терапия вирусных инфекций. Элиста: «Джангар». 2007;104.
6. Юлиш ЕИ, Нагорная НВ. Хронические внутриклеточные инфекции и сердечно-сосудистая патология. Клинические лекции. *Здоровье ребенка*. 2007;2(5).
7. Корж СВ. Особенности диагностики и фармакотерапии оппортунистических инфекций у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2008;5(3):90-97.
8. Котович ММ, Лучшева ЕВ, Манеров ФК. Гепатоспленомегалия в детском возрасте: от синдрома к диагнозу. *Вопросы детской диетологии*. 2009;7(2):20-24.
9. Божбанаева НС, Диканбаева СА. Желтушный синдром у детей с острым течением внутриутробной цитомегаловирусной инфекции. Тезисы I конгресса федерации педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания», Киев, 19-21 мая. 2009;21-22.
10. Мавропуло ТК, Монастырева ЮС. Частота субэпендимальных псевдокист у доношенных новорожденных. *Idem*: 83.
11. Кравченко ЛВ. Клинико-иммунологические варианты течения герпесвирусной инфекции у детей первого года жизни. *Педиатрия*. 2009;87(1):33-37.
12. Тарасова ТЮ, Ожегов АМ, Петрова ИН. Состояние нервной системы у детей с задержкой внутриутробного развития, ассоциированной с внутриутробными инфекциями. Девятый Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии», 19-21 октября 2010;164.
13. Солнцев ВВ. Прогнозирование развития тяжелых вариантов течения конъюгационной гипербилирубинемии у новорожденных. *СТМ/2011 - 2*, с.165. stm-jurnal.ru/pdf.
14. Miu Nicolae, Pop Tudor Lucian. Colestasis in children: from idiopathic neonatal hepatitis to genetic disorders. *Congres International de Pediatrie*. Sibiu, 2007;114-118.
15. Anton O, Robul M, Buzinschi S. Infecția cu Epstein-Barr virus. Fenotipuri clinice și particularități evolutive. *Congres Internațional de Pediatrie*. Sibiu, 2007;408.
16. Кириллович ОК. Клинико-диагностические критерии и стандарты терапии печеночной недостаточности у новорожденных. Автореф. дисс. д.м.н. Астрахань, 2008.