

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ УРЕАМИКОПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

КЛИШО В.Е., ЛЫСЕНКО И.М., БАРКУН Г.К., ЖУРАВЛЕВА Л.Н.

УО «Витебский государственный медицинский университет»

Резюме. В нашем исследовании мы обследовали методом ПЦР новорожденных, переведенных из родильных домов г. Витебска и области в Витебскую детскую областную клиническую больницу. В исследуемой группе 89 детей обследовано на микоплазменную инфекцию, 90 – на уреаплазменную, из них 88 детей обследовано на обе инфекции (*Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*).

В результате проведенного исследования выявлено, что микоплазменная инфекция у новорожденных встречается в 5 раз чаще, чем уреаплазменная (17,98% против 3,33%). Установлено, что микоплазменная инфекция приводит к преждевременному прерыванию беременности и рождению детей в асфиксии, а также оказывает тератогенное влияние на плод. У детей, инфицированных уреаплазменной инфекцией в клинической картине превалирует инфекционная патология, тогда как у инфицированных микоплазменной инфекцией на первый план выходят последствия асфиксии и энцефалопатии новорожденного.

Ключевые слова: новорожденный, внутриутробная инфекция, уреамикоплазменная инфекция, полимеразная цепная реакция, недоношенность, поражение ЦНС.

Abstract. In our research work we've investigated using PCR newborns, who were admitted to the Vitebsk children clinical hospital from Vitebsk and regional delivery houses. In investigational group 89 children were studied on mycoplasmal infection, 90 patients – on ureaplasma, from which 88 were examined on both infections (*Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*).

Consequently we've determined that mycoplasmal infection in newborns were revealed in 5 times more often than ureaplasma (17,98% and 3,38%

correspondingly). We've established that mycoplasmal infection leads to the premature birth and delivering of child in asphyxia and also has teratogenic influences on the fetus. Clinical manifestations of ureaplasma infection in children were inflectional pathology and clinical manifestations of mycoplasmal infection were consequences of asphyxia and encephalophathia of newborns.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный медицинский университет», кафедра педиатрии - Клишо В.Е.

Внутриутробное инфицирование плода и новорожденного на современном этапе является одной из наиболее важных проблем перинатологии. Частота его колеблется от 6 до 53%, достигая 70% среди недоношенных детей. В структуре перинатальной смертности удельный вес внутриутробной инфекции составляет от 2 до 65,6%. Такие разноречивые показатели объясняются трудностями диагностики данной патологии, которая часто скрывается за такими диагнозами, как внутриутробная гипоксия, асфиксия, родовая травма [1, 2, 3].

В последнее время изменилась структура инфекционной заболеваемости беременных, а также плода и новорожденного. Резко возросла роль возбудителей заболеваний, передаваемых половым путем, особенно микоплазменной и уреоплазменной инфекций [4].

Микоплазмы относятся к классу Mollicutes, семейства Mycoplasmataceae. В составе этого семейства известно более 40 видов. Микоплазмы широко распространены в природе и некоторые их виды патогенны для человека (*Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*). Микоплазмы не окрашиваются по Граму, окрашиваются по Гимзе и характеризуются слабовыраженным полиморфизмом (кокки, палочки, нитевидные формы). *Ureaplasma urealyticum* представляет собой Т-группы

штаммов микоплазм, образующих маленькие колонии в среде с добавлением мочевины. Частота выделения последней у беременных составляет 50-70%, *Mycoplasma hominis* – 20-25%. Во время беременности высеваемость уреамикоплазм возрастает в 1,5-2 раза, что объясняется изменением иммунного и гормонального статуса женщины [3, 4, 5, 6].

Факторами, обуславливающими патогенность микоплазм, являются их большая подвижность и способность прикрепляться к различным клеткам, оказывать токсичное и деструктивное действие. Мембраны клеток человека структурно схожи с таковыми мембранами микоплазм, что «маскирует» антигены последних и, как следствие, обуславливает слабое распознавание их как чужеродных агентов. В связи с этим существует возможность аутоиммунных реакций, при этом взаимодействие антиген – антитело происходит в непосредственной близости к поверхности клеток эпителия, что ведет их к повреждению. Микоплазмы способны вызвать необратимые изменения в хромосомном аппарате клеток и оказывать тератогенное влияние на плод [4, 6].

Частота внутриутробного инфицирования при уреамплазмозе составляет 45%, при микоплазмозе – 3-20%. Существует пять основных путей проникновения инфекции в организм беременной: восходящий, нисходящий, гематогенный, трансдецидуальный и смешанный. Наибольший риск представляет восходящий (этому способствует большая подвижность микоплазм) и трансдецидуальный пути инфицирования [1,2,5].

Уреамикоплазменная инфекция оказывает патогенное действие на плод и новорожденного, о чем свидетельствует снижение их массы тела при рождении, высокая частота встречаемости пороков развития, циркуляторные и дистрофические изменения в органах и тканях мертворожденных и новорожденных детей. Классификация внутриутробного микоплазмоза включает клинические формы (локализованная, генерализованная, резидуальная), течение (острое, подострое, латентное).

Генерализованная форма уреамикоплазменной инфекции протекает с поражением глаз, печени, почек, ЦНС, кожных покровов, лимфатических узлов, легких, с развитием интерстициальной пневмонии, геморрагического синдрома, гепатоспленомегалии и остеомиелита. Возможно развитие пороков этих органов.

Поражение ЦНС протекает в виде менингита, менингоэнцефалита, полирадикулоневрита по типу болезни Гейне-Барре, энцефалопатии, отставании в психомоторном развитии, острой гидроцефалии, развивающейся на первой неделе жизни. Микоплазменные пневмонии характеризуются наличием сопутствующих катаральных изменений слизистой дыхательных путей, быстрым нарастанием токсикоза, более частым поражением правого легкого, отсутствием тяжелой дыхательной недостаточности.

Инфекция, вызываемая *U.urealyticum*, играет важную роль в развитии ранней бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей после лечения сурфактантом. Одним из механизмов повреждения легких является стимуляция выхода провоспалительных цитокинов из легочных фибробластов [4, 6]. Клинически уреамикоплазменная пневмония у недоношенных часто сочетается с болезнью гиалиновых мембран, лейкопенией, тромбоцитопенией и развитием синдрома дыхательных расстройств.

В диагностике уреамикоплазменной инфекции большое значение имеют анамнестические данные (выкидыши, рождение детей с пороками развития), клинические проявления и результаты лабораторных исследований (световая, гистологическая, цитологическая диагностика, ПЦР, иммуноферментный и бактериологический анализы) [4].

В лечении новорожденных при уреамикоплазменной инфекции применяют антибиотики группы макролидов (азитромицин по 5-10 мг/кг в сутки в течение 3-5 дней; эритромицин по 40 – 50 мг/кг в сутки в течение 5-10 дней и др.). Одновременно назначают посиндромную и симптоматическую терапию, препараты для нормализации биоценоза [6].

Целью нашего исследования явилось определение клинико-диагностических критериев уреамикоплазменной инфекции у новорожденных.

Методы

Нами обследованы новорожденные дети, переведенные из родильных домов г. Витебска и области в Витебскую детскую областную клиническую больницу. В исследуемой группе 89 детей обследовано на микоплазменную инфекцию, 90 – на уреаплазменную, из них 88 - на обе инфекции (*Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*).

Были проведены сбор анамнеза, клиническое и лабораторное обследование. Клиническое обследование включало исследование неврологического статуса и осмотр врачей смежных специальностей (невролог, окулист, кардиолог). В план лабораторного обследования кроме рутинных методов (общего анализа крови, общего анализа мочи, ЭКГ, рентгенограммы органов грудной клетки, биохимического анализа крови) было включено обследование детей на уреаплазменную и микоплазменную инфекции методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для этого забор материала проводился пластиковым катетером из задней стенки глотки на 10-14 сутки жизни, затем помещался в транспортную среду.

Для исключения контаминации проб их забор производился только одноразовым инструментарием (шприцы, зонды, щеточки). Взятый материал помещался в одноразовые пробирки (типа «Эппендорф») в транспортную среду, предоставляемую ПЦР-лабораторией. До транспортировки в ПЦР-лабораторию отобранный биоматериал хранился при температуре 2-4°C не более 48 часов. Подготовка пробы и постановка анализа являются универсальной процедурой и осуществляются согласно инструкции приложенной к набору. Предлагаемый метод прост в исполнении, автоматизирован и позволяет получить результат анализа в течение одного рабочего дня. Основным достоинством метода является чрезвычайно высокая чувствительность анализа – до 1 копии геномной ДНК возбудителя инфекции в

исследуемой пробе в «nested» – варианте ПЦР (с «внутренней» и «внешней» парами олигонуклеотидов-праймеров). Чувствительность выявления ДНК в ПЦР с одной парой праймеров составляет обычно 30-100 копий генома в исследуемой пробе.

Всем новорожденным проводилась нейросонография и по показаниям компьютерная томография головного мозга.

Результаты и обсуждение

Дети переводились из роддомов г. Витебска и ЦРБ на 1-25 ($10,49 \pm 0,55$) сутки жизни. В исследуемой группе были доношенные и недоношенные дети, из них 47 девочек и 44 мальчика. Гестационный возраст составил от 25 до 41 ($34,09 \pm 0,39$) недель.

Антропометрическое исследование показало, что масса тела детей при рождении была от 950 до 4320 ($2124,77 \pm 77,19$) граммов, длина – от 32 до 57 см ($45,1 \pm 0,48$), окружность головы – от 24 до 36 см ($30,63 \pm 0,29$) см. Оценка по шкале Апгар при рождении на первой минуте была от 1 до 8 баллов ($6,38 \pm 0,15$), на пятой минуте жизни – от 2 до 9 баллов ($7,04 \pm 0,18$). Семь детей в течение 5 минут после рождения были переведены на ИВЛ. Продолжительность лечения детей в стационаре колебалась от 4 до 88 ($35,55 \pm 1,84$) дней.

Дети обследовались на одну или обе инфекции. Из 89 детей, обследованных на микоплазменную инфекцию методом ПЦР у 16 (17,98%) была обнаружена *M. hominis*. Анализ антенатального развития детей обследованной группы показал, что у всех из них имело место осложненное течение внутриутробного периода. Наиболее часто встречающимися осложнениями беременности явились: угроза прерывания, многоводие, задержка внутриутробного развития плода, хроническая внутриматочная гипоксия, фетоплацентарная недостаточность, истмико-цервикальная недостаточность, кольпит. Трое детей родились при многоплодной беременности, две беременности наступили в результате ЭКО. Наиболее частыми осложнениями родов явились: преждевременное излитие

околоплодных вод, длительный безводный период, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Трое детей извлечены путем операции кесарева сечения.

Из 16 новорожденных, у которых был обнаружен инфекционный агент *M.hominis*, 14 родились недоношенными (срок гестации составил от 25 до 37 ($32,8 \pm 0,88$ недель), масса тела при рождении варьировала от 990 до 3670 ($2044,06 \pm 164,03$) граммов, оценка по шкале Апгар при рождении была от 1 до 8 ($6,19 \pm 0,45$) баллов. Двое новорожденных в течение 5 минут после рождения были переведены на ИВЛ в связи с нарастающей дыхательной недостаточностью. У детей с выявленной микоплазменной инфекцией в клинике доминировали признаки поражения ЦНС, причем ведущим явился синдром угнетения. Наряду с поражением ЦНС, наиболее часто в патологический процесс вовлекалась система органов дыхания: у всех новорожденных отмечалось ослабленное дыхание, и выслушивалась крепитация, а на рентгенограмме органов грудной клетки патологических изменений со стороны легких не было выявлено.

У 7 из 16 инфицированных детей отмечалась неонатальная желтуха (оценка по шкале Крамера от 3 до 5 баллов), функционирующее овальное окно – у 6, анемия смешанного генеза у 5, врожденные пороки развития головного мозга – у 2 (лобарная форма голопрозэнцефалии и агенезия мозолистого тела), врожденные множественные особенности развития, вторичная кардиопатия, отечный синдром по 1 соответственно. Шестерым детям, инфицированным *M.hominis*, был выставлен диагноз «Инфекция специфичная для перинатального периода», семерым – «Энцефалопатия новорожденного гипоксического генеза», одному – «РДС I типа» и двоим – «Врожденный порок развития головного мозга».

Из 90 детей, обследованных на уреоплазменную инфекцию методом ПЦР у 3 (3,33%) был обнаружен инфекционный агент *U.urealyticum*. Из этих больных недоношенным родился 1 ребенок, причем у него выявлена микст-

инфекция, остальные дети родились в срок в удовлетворительном состоянии. Двоим детям был выставлен диагноз «Инфекция, специфичная для перинатального периода», одному – «Внутриутробная пневмония. Энцефалопатия новорожденного». В клинической картине у этих детей преобладали признаки поражения ЦНС. У всех детей этой группы при проведении ультразвукового исследования головного мозга выявлены субэпидимальные кровоизлияния (одно и двухсторонние), у одного ребенка развились бульбарный и судорожный синдромы, спастический тетрапарез, частичная атрофия зрительных нервов.

Приводим клинический пример: Ребенок женщины Р., медицинская карта №1001, от I беременности на фоне нейроциркуляторной дистонии по гипертоническому типу, ожирения II степени, урогенитального уреоплазмоза, многоводия; роды преждевременные в сроке беременности 25-26 недель, околоплодные воды мутные со зловонным запахом. Ребенок родился в тяжелой асфиксии (оценка по шкале Апгар 2 балла), проводились реанимационные мероприятия. Масса тела при рождении 900 граммов, длина – 36 см, окружность головы – 26 см, груди – 23 см. ИВЛ проводилась в течение первых суток. При рождении был выставлен клинический диагноз: Инфекция специфичная для перинатального периода неуточненная. Асфиксия новорожденного тяжелой степени, синдром угнетения ЦНС.

Недоношенность, срок гестации 25-26 недель. Критически низкая масса тела при рождении. В отделении новорожденных ЦРБ ребенок находился в течение 12 дней. Проводилась интенсивная терапия: инфузионная терапия с коррекцией электролитов, сернокислая магнезия 25% – 0,15 мл внутривенно 2 раза в день с целью дегидратации, антибактериальная терапия (цефотаксим + амикацин в возрастной дозировке).

На 13 день жизни ребенок переведен в Витебскую детскую областную клиническую больницу. Состояние при поступлении оценено как тяжелое: мышечная гипотония, арефлексия, реакция зрачков на свет сохранена, очаговой

неврологической симптоматики не выявлено. Вскармливался через зонд, энтеральную нагрузку удерживал. Выхаживался в кювезе. Кожные покровы желтушные, подкожно-жировой слой истончен. Над легкими дыхание ослаблено, с обеих сторон по задней поверхности грудной клетки на высоте вдоха выслушивались крепитирующие хрипы, умеренная одышка до 66 в 1 минуту.

Тоны сердца приглушены, ритмичные, тахикардия до 154 в 1 минуту. По другим органам – без особенностей. Ведущими клиническими синдромами явились: дыхательная недостаточность, гипербилирубинемия, синдром угнетения ЦНС, анемический синдром на фоне глубокой недоношенности и критически низкой массы тела при рождении.

Ребенок обследован клинически и лабораторно: невролог – синдром угнетения ЦНС у недоношенного ребенка; окулист – кровоизлияния в области век, субконъюнктивальные кровоизлияния; УЗИ головного мозга – внутримозговое кровоизлияние I степени; рентгенограмма органов грудной клетки – двусторонняя очаговая пневмония; ЭКГ – ритм синусовый, 150 в 1 минуту, вертикальное положение электрической оси сердца, неполная блокада правой ножки пучка Гиса; гемограмма при поступлении – эритроциты – $4,0 \cdot 10^{12}$ /л, Hb – 119 г/л, ЦП – 0,89, Ht – 0,43, тромбоциты – $376 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты – $21,6 \cdot 10^9$ /л, эозинофилы – 2%, юные – 1%, палочко-ядерные – 2%, сегменто-ядерные – 63%, лимфоциты – 26%, моноциты – 6%. В анализе мочи при поступлении – следы белка, единичные эритроциты, бактерии. В биохимическом анализе крови – глюкоза – 4,1 ммоль/л, мочевины – 2,97 ммоль/л, билирубин общий – 368, 13 мкмоль/л, билирубин непрямой – 351, 96 мкмоль/л, билирубин прямой – 16,17 мкмоль/л, СРП – 6 мг/мл, калий – 5,15 ммоль/л, натрий – 124,6 ммоль/л, хлориды – 94,015 ммоль/л; иммунограмма – IgA – 0,3 мг/мл, IgM – 0,5 мг/мл, IgG – 15,4 мг/мл. В динамике отмечалось снижение показателей эритроцитов до $2,12 \cdot 10^{12}$ /л, Hb – до 64 г/л, Ht – 0,20, повышения ретикулоцитов до 24%, нормализовались показатели билирубина

крови. В ликворе – цитоз 29/3, белок – 1,07 г/л, реакция Панди ++, в формуле сегменто-ядерные - 2, лимфоциты – 27, единичные измененные эритроциты. ПЦР – исследование – в клиническом образце обнаружен фрагмент ДНК – возбудителя *M.hominis*.

В результате тщательного обследования ребенка, был выставлен клинический диагноз: инфекция, специфичная для перинатального периода микоплазменной этиологии (двухсторонняя очаговая пневмония). Недоношенность 25-26 недель гестации. Субэпендимальное кровоизлияние в левый боковой желудочек (по данным УЗИ). Синдром угнетения ЦНС. Иммунодефицитная болезнь. Неонатальная желтуха. Анемия недоношенных легкой степени. Пупочная грыжа. Критически низкая масса тела при рождении.

В Витебской детской областной клинической больнице ребенок находился в течение 88 дней. Ведущими клиническими синдромами явились дыхательная недостаточность, синдром угнетения ЦНС. В течение 2 месяцев после рождения состояние ребенка оценивалось как тяжелое, затем улучшилось: стала самостоятельно сосать из соски, удерживать температуру тела в кроватке-грелке (выведена из кювеза), повысились спонтанная двигательная активность, мышечный тонус, однако над легкими длительно на высоте вдоха выслушивалась крепитация. Только через 2,5 месяца на рентгенограмме органов грудной клетки констатировано разрешение пневмонии.

Проведено лечение: антибактериальная терапия (аксетин + амикацин – 14 дней; паинем – 14 дней, сумамед в первый день 10 мг, а затем 5 мг в течение 4 дней внутривенно, цефипим – 14 дней); антимикотические средства (флюконазол – 2 курса); дезинтоксикационная терапия с коррекцией электролитов крови; с заместительной целью – переливание ЭМОЛТ; иммунотерапия (виферон – 2 курса, иммуноглобулин внутривенный – гамма ВВ, однократно); с нейтропротектерной целью – карнитина хлорид, актовегин, пирацетам; антигипоксанты – витамин Е, пробиотики.

В результате проведенного лечения состояние ребенка улучшилось: стал активно сосать, прибывать в массе (масса тела при выписке – 2600, длина – 46 см, окружность головы – 32 см, окружность груди – 30 см), нормализовались спонтанная двигательная активность, мышечный тонус, физиологические рефлексы вызывались, рефлексы опоры и шаговый быстро угасали. Над легкими дыхание проводилось с обеих сторон, хрипы не выслушивались. В удовлетворительном состоянии ребенок выписан домой.

Данный клинический пример показателен в плане влияния инфекции, вызванной *M. hominis*, на продолжительность течения беременности, преимущественное поражение у недоношенных новорожденных ЦНС и системы органов дыхания, а также длительное разрешение пневмонии.

Заключение

1. Микоплазменная инфекция у новорожденных встречается в 5 раз чаще, чем уреоплазменная (17,98% против 3,33%).

2. Микоплазменная инфекция влияет на продолжительность течения беременности: 14 из 16 инфицированных детей родились недоношенными.

3. Дети, инфицированные *M. hominis*, в отличие от инфицированных *U. urealyticum* рождаются в асфиксии.

4. У детей, инфицированных *U. urealyticum*, в клинической картине превалирует инфекционная патология, тогда как у инфицированных микоплазменной инфекцией на первый план выходят последствия асфиксии и внутриутробного страдания плода – «Энцефалопатия новорожденного».

5. Частота встречаемости врожденных пороков развития головного мозга у детей, инфицированных *M. hominis*, подтверждает данные литературы о её тератогенном влиянии.

Литература

1. Внутриутробные инфекции и патология новорожденных / под ред. К. В. Орехова. – М.: Медпрактика-М., 2002. – 252 с.

2. Симакова, М. Г. Клиника, диагностика и лечение внутриутробной инфекции / М. Г. Симакова, В. С. Смирнова, Л. Л. Дурова // Акушерство и гинекология. – 1995. – № 4. – С. 7-8.
3. Козлова, Л. В. Диагностика, профилактика и лечение внутриутробных инфекционных заболеваний: учеб.-метод. пособие / Л. В. Козлова, А. Н. Иванян, Т.В. Грибко. – Смоленск, 1997. – 29 с.
4. Сидорова, И. С. Внутриутробные инфекции: хламидиоз, микоплазмоз, герпес, цитомегалия / И. С. Сидорова, И. Н. Черниенко // Рос. Вестник перинатологии и педиатрии.-1998. – № 3. – С. 7-13.
5. Kundsин, R. B. Intrauterine infection / R. B. Kundsин, A. Leviton, E. N. Allred // Obstetrcys and Gynecology. – 1996. – Vol.. 87, N 1. – P. 122-127.
6. Ткаченко, А. К. Современные аспекты клиники, диагностики, лечения внутриутробных инфекций у новорожденных: уч.-метод. пособие / А. К. Ткаченко. – Мн.: БГМУ, 2007. – 66 с.