

РОЛЬ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ В ФОРМИРОВАНИИ ЗАТЯЖНЫХ ВАРИАНТОВ ТЕЧЕНИЯ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

О.В. Халецкая^{1,2}, В.В. Солнцев^{1,3}, ¹ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития»,
²МЛПУ «Детская городская клиническая больница № 1», ³МЛПУ «Детская городская поликлиника № 1», г. Н. Новгород.

Халецкая Ольга Владимировна – e-mail: ovh14@mail.ru

В статье представлен анализ перинатальных факторов риска формирования внутриутробного инфицирования ЦМВ и ВПГ у детей с затяжным вариантом течения конъюгационных гипербилирубинемий. В результате проведенного исследования установлены факторы риска, определена структура поражений герпетическими инфекциями ассоциированными с формированием данного патологического состояния. На основании полученных данных представлена концепция, раскрывающая причины и возможные механизмы формирования затяжных гипербилирубинемий, уточнена роль герпетических инфекций, обозначены подходы профилактики и лечения данного патологического состояния.

Ключевые слова: новорожденные, гипербилирубинемия, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, профилактика и лечение.

This article presents an analysis of perinatal risk factors shaping fetal cytomegalovirus and herpes virus simplex infections in newborns with the protracted course of neonatal hyperbilirubinemia. The research work established the risk factors, the affection pattern of herpetic infection associated with the forming the pathological condition. On the basis of the obtained data the concept is represented revealing common causes and possible mechanisms for the formation of the protracted course of neonatal hyperbilirubinemia, specified the impact of herpetic infections, and marked the approaches for the prevention and treatment of the pathological condition.

Key words: newborns, hyperbilirubinemia, cytomegalovirus, herpes virus simplex, prevention and treatment.

Введение

Визуальное проявление гипербилирубинемии, или желтуха, включает синдромы различного происхождения. Желтуха часто сопровождает большую группу заболеваний различного генеза: патологию билиарного тракта, гемолитические анемии, опухолевые процессы, токсические состояния, наследственные болезни обмена веществ, инфекционные заболевания. В последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты затянувшихся желтух, длительность которых превышает две недели [1]. Без своевременного выявления причины желтухи невозможна адекватная терапия, но многообразие заболеваний, сопровождающихся желтухой, затрудняет дифференциальную диагностику, особенно у новорожденных и детей раннего возраста [2].

Желтуха может быть одним из симптомов герпетических инфекций, в частности цитомегаловирусной (ЦМВ) и вируса простого герпеса (ВПГ). За последнее время наблюдается явный рост частоты внутриутробных инфекций человека и в частности герпетических, что, с одной стороны, связано с появлением новых, более информативных методов диагностики, расширением спектра изучаемых возбудителей и возрастанием выявляемости данных инфекций. С другой стороны, не исключено и истинное увеличение частоты данной патологии, что объясняется возрастанием инфицированности женщин фертильного возраста возбудителями перинатальных инфекций [3, 4]. Отличительная черта ЦМВ и ВПГ – это латентное или субклиническое течение этих инфекций у беременных и новорожденных, а также способность возбудителей к длительной персистенции во многих органах. Это типичные оппортунистические инфекции, т. е. когда клини-

ческие манифестные симптомы проявляются на фоне иммунодефицитного состояния организма. И в то же время известно, что постоянно персистирующие возбудители ЦМВ и ВПГ оказывают иммунодепрессивное действие и усугубляют уже имеющийся иммунодефицит [5, 6].

Учитывая большую распространенность герпетических инфекций, высокую социально-экономическую значимость, вовлечение в процесс гепатобилиарной системы при внутриутробных инфекциях определяет данную проблему как высоко актуальную и заставляет рассматривать роль герпетических инфекций в затяжном течении гипербилирубинемии по-новому.

Цель исследования – определить роль герпетических инфекций в формировании затяжных вариантов течения гипербилирубинемий у новорожденных и детей раннего возраста.

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование выполнено на базе МЛПУ «Детская городская клиническая больница № 1» (главный врач Л.А. Смирнова), МЛПУ «Детская городская поликлиника № 1» (главный врач Н.В. Кисель).

Основную группу наблюдения составили дети в количестве 35 человек (средний возраст $38,4 \pm 0,8$ дней), имевшие проявления затяжной конъюгационной гипербилирубинемии и положительные маркеры к ЦМВ и ВПГ 1-го и 2-го типов, из них мальчиков – 51,4% (18 из 35), девочек – 48,6% (17 из 35). Основная группа наблюдения была сформирована из детей, госпитализированных в МЛПУ «Детская городская клиническая больница № 1» и поступивших на учет в МЛПУ «Детская городская поликлиника № 1» с затяжным характером течения гипербилирубинемии.

Критерии включения в исследование:

1. дети в возрасте до 2 месяцев жизни включительно;
2. наличие затяжного варианта течения конъюгационной гипербилирубинемии (сохранение гипербилирубинемии свыше 3 недель жизни) в сочетании с положительными маркерами к ЦМВ и ВПГ 1-го и 2-го типов;
3. вакцинация против гепатита В в первые 24 часа жизни.

Критерии исключения из исследования:

1. дети с установленными причинами желтухи (явно текущий инфекционный процесс, желтуха от грудного молока и др.);
2. дети с врожденными пороками;
3. дети с физиологической желтухой.

Всем детям было проведено клиничко-биохимическое исследование согласно стандартам, оценка состояния специфического иммунитета к ЦМВ инфекции и ВПГ 1-го и 2-го типов — иммуноферментный метод с использованием тест-систем для обнаружения специфических антител класса IgM и IgG к ЦМВ и ВПГ 1-го и 2-го типов, а также метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Материалом для ПЦР-исследования у детей служили кровь, слюна, моча. Оценивали также уровень специфических антител в сыворотке крови матери. Обследование специфического иммунитета у детей проводили повторно с интервалом в 2–3 недели, двух- или трехкратно для определения активности инфекционного процесса. В соответствии с целью исследования на основании специально разработанной анкеты были так же изучены медико-биологические факторы риска формирования затяжных гипербилирубинемий у детей, включенных в исследование и группы сравнения.

Контрольная группа детей (средний возраст составил $34,26 \pm 8,17$ месяца) была отобрана методом «случай-контроль». В контрольную группу были включены дети, наблюдавшиеся с диагнозом «перинатальное гипоксическое поражение головного мозга легкой и средней степени тяжести» и не имевшие проявлений желтухи в неонатальном периоде и которые являлись серонегативными по отношению к ЦМВ и ВПГ 1-го и 2-го типов. В контрольную группу включались пациенты, наблюдавшиеся в МЛПУ «Детская городская поликлиника № 1». Диагноз ставился по результатам осмотра невролога с учётом данных анамнеза и объективного исследования.

Основная и контрольная группы по абсолютным показателям (возраст матери, срок гестации, масса тела ребёнка при рождении и др.) оказались сравнимы ($p > 0,1$).

Целью анкетирования было изучение перинатальных факторов риска, ассоциированных с развитием затяжного течения гипербилирубинемии.

Изучаемые факторы риска были разделены на две основные группы:

1. Преморбидные факторы, к которым были отнесены состояние соматического и репродуктивного здоровья родителей до беременности, возраст родителей к началу беременности, выявлялись вредные факторы со стороны матери

и отца (курение, употребление алкоголя, наркотиков, профессиональные вредности), особенности условий жизни, психологический климат в семье и т. п. Специально изучались исходы предыдущих беременностей (выкидыши, аборты, мертворождения, рождение здоровых и больных детей).

2. Перинатальные факторы риска, включающие:

- особенности течения данной беременности, при этом выяснялось наличие токсикоза, ОПГ-гестоза, обострения имеющихся хронических заболеваний у матери, перенесенные острые вирусные заболевания во время беременности, угроза прерывания, многоплодие;

- особенности течения родов — на каком сроке беременности, их продолжительность, характер, ягодичное и ножное предлежание, тугое обвитие пуповиной, преждевременное излитие околоплодных вод, применение инструментальных пособий и медикаментозной стимуляции родовой деятельности, кесарево сечение.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием общепринятых непараметрических методов с помощью программы MS Excel и лицензионной статистической программы Biostat. Достоверными считались различия между группами при вероятности ошибки менее 5% ($p < 0,05$).

Результаты исследования

Сравнительный анализ частоты встречаемости факторов риска, формирования затяжного течения гипербилирубинемии, выявил достоверные отличия между основной и контрольной группами по ряду показателей.

У 22 матерей (62,9%), дети которых наблюдались с затяжной гипербилирубинемией, выявлено наличие латентно персистирующей ЦМВ-инфекции, а у 3 матерей (8,5%) латентная ВПГ-инфекция и у 10 матерей (28,6%) обнаружена микст инфекция.

Перинатальные факторы риска достоверно чаще встречались в основной группе, чем в контрольной, среди них:

- острые респираторные инфекции, перенесенные матерью в 1-м и 2-м триместрах беременности, клинические проявления герпес вирусной инфекции во время беременности регистрировались в 83% случаев в основной группе (29 из 35) по сравнению с 20% в контрольной группе (6 из 30) ($\chi^2=7,099$; $p=0,008$);

- угроза прерывания беременности в 1-м и 2-м триместрах были отмечены в 91,4% случаев у матерей основной группы (32 из 35) по сравнению с 23,3% (7 из 30) у матерей контрольной группы ($\chi^2=8,403$; $p=0,007$);

- наличие ОПГ-гестоза у беременных наблюдалось в 83% случаев в основной группе (29 из 35) по сравнению с 20% в контрольной группе (6 из 30) ($\chi^2=7,099$; $p=0,008$).

Таким образом, у матерей основной группы достоверно чаще регистрировались факторы отягощенности по внутриутробным инфекциям по сравнению с контрольной группой.

Нарушения в течение родов достоверно чаще регистрировались в основной группе по сравнению с контрольной группой, среди них:

- тугое обвитие пуповины вокруг шеи плода отмечалось в 97,1% случаев (34 из 35) по сравнению с 30% (9 из 30) в контрольной группе ($\chi^2=6,085$; $p=0,014$);

- медикаментозная стимуляция родовой деятельности проводилась в 63% случаев (22 из 35) в основной группе по сравнению с 13,3% (4 из 30) в контрольной группе ($\chi^2=6,256$; $p=0,012$);

- преждевременное излитие околоплодных вод у рожениц было отмечено в 91,4% случаев (32 из 35) в основной группе по сравнению с 30% (9 из 30) в контрольной группе ($\chi^2=5,335$; $p=0,021$).

Проведенный анализ свидетельствует о достоверно отягощенном перинатальном анамнезе у пациентов с затяжным вариантом течения конъюгационной гипербилирубинемии по инфекционным факторам и факторам перинатальной гипоксии.

При серологическом обследовании детей острая ЦМВ-инфекция верифицировалась на основании наличия специфических антицитомегаловирусных антител класса IgM, низкоавидных антител класса IgG, повышение титра антицитомегаловирусных антител класса IgG в «парных сыворотках» методом иммуноферментного анализа (ИФА). Инфицирование подтверждалось обнаружением ДНК ЦМВ с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови, моче, слюне. Острая ВПГ 1-го, 2-го типов – инфекция верифицировалась на основании обнаружения антител класса IgM, низкоавидных антител класса IgG, нарастании титра анти-ВПГ 1-го, 2-го типов IgG в «парных сыворотках» методом ИФА. Инфицирование также подтверждалось данными ПЦР-исследования крови, мочи, слюны.

При обследовании детей основной группы было выявлено инфицирование ЦМВ-инфекцией и ВПГ 1-го, 2-го типов инфекцией в 82,8% случаев. Острая ЦМВ-инфекция была обнаружена у детей основной группы в 57,1% случаев (20 из 35). Острая ВПГ 1-го, 2-го типов инфекция была зарегистрирована в 25,7% случаев (9 из 35). При этом микстинфекция отмечалась в 40% случаев (14 из 35), моноинфекции наблюдались в 42,8% случаев (15 из 35). Инфицированность герпетическими вирусами была подтверждена ПЦР методом в 63% случаях (22 из 35).

Согласно данным клинико-биохимического исследования поражения печени в виде гепатита у пациентов не обнаружено, однако имел место синдром холестаза.

Таким образом, инфекционный фактор играет значительную роль в формировании затяжного варианта течения гипербилирубинемий у новорожденных и детей раннего возраста наряду с другими факторами, в том числе, перинатальной гипоксии.

Обсуждение

Согласно проведенному нами исследованию, к факторам риска, ассоциированным с развитием у новорожденных затяжных вариантов конъюгационных гипербилирубинемий, следует отнести факторы перинатальной гипоксии, а

также такие факторы, как инфицированность матерей и латентная персистенция ЦМВ и ВПГ 1-го и 2-го типов инфекций, у них, вероятно, приводили к нарушениям в течение беременности и родов (угроза прерывания беременности, ОПГ-гестоз и другие проявления). На фоне формирующейся хронической внутриутробной гипоксии возникает инфицированность плода. Формирование хронической внутриутробной гипоксии плода, осложняющейся нередко асфиксией в родах, ведет к гипоксическому поражению различных органов и систем, в том числе, возможно, печени. В условиях гипоксии снижаются адаптивные процессы у плода – ребенка, что в свою очередь влечет за собой снижение защитно-приспособительных механизмов и реализацию инфекционного процесса.

Таким образом, вклад инфекционного фактора в формирование затяжной гипербилирубинемии наряду с гипоксическими нарушениями очевиден. Необходимо отметить, что частота случаев моноинфекций (ЦМВ, ВПГ 1-го, 2-го типов) превалировала в обследованной группе детей по сравнению с частотой встречаемости микстинфекций (ЦМВ+ВПГ 1-го, 2-го типов), встречались гораздо чаще.

Заключение

Таким образом, учитывая перечисленные факторы, можно прогнозировать и предупреждать формирование затяжных вариантов течения конъюгационных гипербилирубинемий у новорожденных и детей раннего возраста. При проведении дифференциальной диагностики патологических вариантов желтух у новорожденных необходимо учитывать высокую вероятность инфицирования ребенка герпетическими инфекциями и включать в стандарт исследования оценку состояния специфического иммунитета и ПЦР-диагностику. Своевременное определение маркеров внутриутробных инфекций и оценка активности инфекционного процесса позволит провести адекватную этиотропную и патогенетическую терапию затяжных вариантов течения конъюгационных гипербилирубинемий, предупредить возникновение возможных осложнений и инвалидизацию детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Володин Н.Н., Дегтярева А.В., Дегтярев Д.Н. Основные причины желтух у новорожденных детей и принципы дифференциальной диагностики. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2004. № 5. С. 18–32.
2. Ушакова Р.А. Затяжное течение желтухи у новорожденных и детей раннего возраста и роль TORCH – инфекций. Лечебное дело. 2006. № 2. С. 14–21.
3. Катоніна С.П., Шунько Е.Е. Сучасні клінічні, вірусологічні, імунологічні аспекти перинатальної патології. ПАГ. 1995. № 1. С. 15–17.
4. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей. Под ред. Н.Н.Володина. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. 100 с.
5. Кистенева Л.Б. Цитомегаловирусная инфекция как проблема перинатальной патологии: классификация, клинические проявления, дифференциальная диагностика, лечение, профилактика. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2003. № 5. С. 52–56.
6. Перинатальные инфекции. Под ред. А.Я. Сенчука, З.М. Дубоссарской. М.: МИА, 2005. 317 с.