

УДК 616.3-007-053.1+616-022.6)-053.2



ВЕСЕЛЫЙ С.В., КЛИМАНСКИЙ Р.П.

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, г. Красный Лиман, Украина

РОЛЬ КОМПЛЕКСА TORCH В НОЗОМОРФОЗЕ ВРОЖДЕННЫХ СТРУКТУРНЫХ ДЕФЕКТОВ ДИГЕСТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

Резюме. Цель исследования — изучить уровень инфицированности персистирующими внутриклеточными возбудителями у детей с врожденными обструктивными пороками развития желудочно-кишечного тракта и их влияние на течение патологического процесса. **Материалы и методы.** В основу работы положен анализ обследования 87 детей, которые находились на лечении по поводу врожденных пороков дигестивной системы. Всем больным была проведена хирургическая коррекция порока развития желудочно-кишечного тракта. С целью выявления инфицированности персистирующими внутриклеточными возбудителями (*Herpes Simplex Virus 1, 2, Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, Chlamydia Trachomatis, Toxoplasma gondii*) и их идентификации использовали полимеразную цепную реакцию *real-time*. Выявление ДНК исследуемых возбудителей проводили в биологическом интраоперационном материале (слюна, содержимое пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки) и сыворотке крови наблюдавшихся детей. Уточнение степени активности инфекционного процесса проводили путем выявления специфических IgG с помощью иммуноферментного анализа. Также был проведен тест на определение avidности специфических IgG. **Результаты и обсуждение.** Результаты иммуноферментного анализа сыворотки крови 87 пациентов показали, что у 43 пациентов (49,4 %) с врожденными пороками дигестивной системы были выявлены специфические IgG к персистирующим внутриклеточным возбудителям. При этом 28 пациентов (32,2 %) с пороками развития имели специфические IgG к одному возбудителю и 15 обследованных (17,2 %) с врожденными пороками — к двум и более возбудителям. Среди обследованного контингента больных активная стадия инфекции, обусловленная персистирующими внутриклеточными возбудителями, выявлена у 21 пациента (24,1 %). При этом репликативная стадия микст-инфекции была выявлена только у 4 пациентов (4,6 %). Осложненное течение послеоперационного периода имело место у 31 ребенка (35,6 %), из них 26 (83,9 %) были инфицированы персистирующими внутриклеточными возбудителями.

Адрес для переписки с авторами:
Веселый Сергей Владимирович
84313, г. Краматорск, Донецкая область, Украина,
бул. Машиностроителей, 39
E-mail: veselyysergiy@mail.ru

© Веселый С.В., Климанский Р.П., 2015
© «Хирургия детского возраста», 2015
© Заславский А.Ю., 2015

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют об ассоциативной связи между внутриутробной инфекцией и врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта. По нашим данным, у 49,4 % детей с врожденными дефектами кишечной трубки развития сопряжены с TORCH-инфекцией. Выделение нуклеиновых кислот вирусов из биологического интраоперационного материала новорожденных детей может служить достоверным маркером течения инфекционного процесса. Возбудители персистирующих внутриклеточных инфекций длительное время сохраняются в пораженных органах, что предполагает хроническое течение инфекционного процесса и возможность активации инфекции в позднем постнатальном периоде.

Ключевые слова: внутриутробная инфекция, врожденные пороки развития, желудочно-кишечный тракт, дети.

Одной из наиболее важных проблем детской хирургии на современном этапе остается лечение врожденных пороков развития (ВПР). В настоящее время не только регистрируется рост заболеваемости с учетом отдельных нозологических единиц, но и усугубляется тяжесть их течения. Это проявляется прежде всего увеличением количества случаев врожденных уродств и пороков развития, прогрессивным ростом хронических воспалительных заболеваний бронхолегочной, желудочно-кишечной и урогенитальной систем [1, 2, 10].

В последние годы в структуре заболеваемости населения, приводящей к бесплодию, формированию осложненного акушерского анамнеза или рождению больного ребенка, все большее место занимают инфекции. Среди детей, заболевших в раннем неонатальном периоде, инфекционные заболевания выявляются у 50–60 %, а у 37,5 % умерших новорожденных инфекционная патология стала основной причиной смерти [3, 16].

Среди многих тератогенных факторов, которые могут быть причиной врожденных пороков развития, в том числе и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сейчас очень широко обсуждается значение персистирующих внутриклеточных возбудителей (ПВВ) в связи с их тропностью к эмбриональной ткани в антенатальном периоде [4, 6]. Количество детей с выраженными последствиями перинатальных инфекций в виде вялотекущего патологического процесса, остаточных явлений и стойких врожденных структурных дефектов значительно превосходит число диагностированных инфекций в периоде новорожденности. Нет сомнений, что поражение ими детей создает серьезные социально-экономические проблемы, так как во многих случаях эта группа больных нуждается в помощи на протяжении всей жизни [14].

Цель исследования — изучить уровень инфицированности персистирующими внутриклеточными возбудителями у детей с врожденными обструктивными пороками развития желудочно-кишечного тракта и их влияние на течение патологического процесса.

Материалы и методы

В основу работы положен анализ обследования 87 детей, которые находились на лечении по поводу ВПР ЖКТ в момент проведения хирургической коррекции порока. Работа выполнена на базе отделения патологии новорожденных областной детской клинической больницы (ОДКБ) г. Донецка. Специальной выборки не проводилось, исследование

охватывало всех пациентов, которые поступали с обструктивными пороками развития ЖКТ в изучаемый период.

С целью выявления инфицированности ПВВ — *Herpes Simplex Virus 1, 2 (HSV-1, 2)*, *Cytomegalovirus (CMV)*, *Epstein-Barr Virus (EBV)*, *Chlamydia Trachomatis (Ch. tr.)*, *Toxoplasma gondii (Tox. g.)* — и их идентификации использовали полимеразную цепную реакцию (ПЦР). Выявление ДНК исследуемых возбудителей проводили в биологическом интраоперационном материале (слюна, содержимое пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки) и сыворотке крови детей с ВПР ЖКТ. Доказано, что данная реакция является высокочувствительной (80–95 %), что позволяет верифицировать возбудителя даже в малых дозах [7, 9, 11, 17]. Для выявления вирусных агентов использовали метод ПЦР *real-time*.

Уточнение степени активности инфекционного процесса проводили с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) на основании определения уровня специфических иммуноглобулинов класса G, опосредованного возбудителями персистирующих внутриклеточных инфекций (ПВИ). Данный метод среди серологических исследований считается наиболее специфическим, так как для его проведения используют специфические антигены, полученные путем генной инженерии [5, 8].

В связи с тем что серологическая диагностика, которая основана только на определении титра специфических IgG, не позволяет дифференцировать первичную инфекцию и реинфекцию, у пациентов с реактивацией хронического процесса не всегда наблюдается достоверное повышение уровня IgG [13]. Поэтому у детей с реактивацией хронического процесса проводили тест на определение авидности специфических IgG [12, 15].

Результаты и обсуждение

За период 2013–2014 гг. в ОДКБ г. Донецка находились на лечении 87 детей с врожденными пороками ЖКТ. Возраст пациентов составлял от 1 суток до 3 месяцев. Мальчиков было 63 (73,4 %), девочек — 23 (26,6 %). Среди наблюдавшихся больных было 22 недоношенных ребенка, что составило 25,3 %. Нозологическая характеристика врожденных пороков развития ЖКТ у обследованных детей представлена в табл. 1.

Доказано, что внутриутробное инфицирование персистирующими внутриклеточными возбудителями в первом триместре беременности может быть при-

Таблица 1. Нозологическая характеристика врожденных пороков развития ЖКТ

Врожденный порок развития	Число детей	
	абс.	%
Атрезия пищевода	20	22,9
Дигестивная атрезия	13	14,9
Анальная атрезия	16	18,5
Пилоростеноз	38	43,7
Всего	87	100

чиной формирования врожденных пороков развития, в том числе и желудочно-кишечного тракта. У детей с пороками развития ЖКТ уже с первых месяцев жизни имеют место различные проявления иммунной депрессии, что проявляется вирусными, бактериальными или ассоциированными инфекциями, которые часто имеют рецидивирующее и/или осложненное течение. В некоторых случаях этот процесс приводит к формированию рецидивирующей хронической патологии, а также способствует развитию различного рода осложнений после хирургической коррекции порока [4, 6, 14].

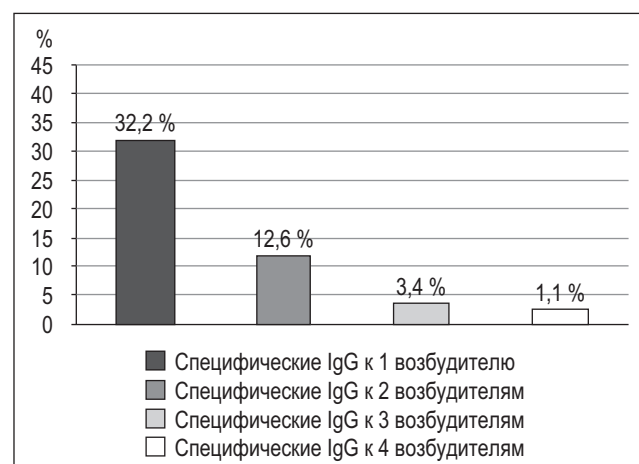
Результаты иммуноферментного анализа сыворотки крови 87 пациентов показали, что у 43 пациентов (49,4 %) с врожденными пороками ЖКТ были выявлены специфические IgG к персистирующим внутриклеточным возбудителям. При этом 28 пациентов (32,2 %) с ВПР ЖКТ имели специфические IgG к одному возбудителю и 15 обследованных (17,2 %) — к двум и более возбудителям. Распределение обследованных пациентов с врожденными пороками развития ЖКТ в зависимости от числа возбудителей ПВИ, к которым были выявлены специфические IgG, представлено на рис. 1. Как свидетельствуют данные рис. 1, у 28 пациентов (32,2 %) с сероположительной реакцией были выявлены специфические иммуноглобулины класса G к одному возбудителю ПВИ, у 11 пациентов (12,6 %) — к двум возбудителям, у 3 (3,4 %) — к трем возбудителям и у 1 пациента (1,1 %) — к четырем возбудителям одновременно.

Наиболее частым возбудителем ПВИ у инфицированных пациентов с врожденными пороками ЖКТ был CMV (25 наблюдений, 58,1 %). По сравнению с ним инфицированность другими вирусными агентами — HSV-1, 2 (13 наблюдений, 30,2 %), Ch. tr. (7 наблюдений, 16,3 %), EBV (5 наблюдений, 11,6 %) — встречалась достоверно реже.

Наличие ДНК в интраоперационном биологическом материале у инфицированных пациентов свидетельствовало об активной (репликативной) стадии ПВИ. Среди обследованного контингента больных с ВПР ЖКТ активная стадия инфекции, обусловленная персистирующими внутриклеточными возбудителями, выявлена у 21 пациента (24,1 %). При этом репликативная стадия микстинфекции была выявлена только у 4 детей (4,6 %) с пороками развития ЖКТ. Наиболее часто встреча-

ющимися возбудителями, формирующими solus-пейзаж или в разных ассоциациях, были CMV (66,7 %) и HSV-1, 2 (54,2 %). Следует отметить, что у 76,2 % пациентов с активной стадией инфекционного процесса, обусловленной ассоциацией персистирующих внутриклеточных возбудителей, были сочетанные пороки развития, у 23,8 % — изолированные.

Клиническое наблюдение за новорожденными с внутриутробным инфицированием позволяет сделать вывод, что их общее состояние было значительно хуже и требовало более длительной и интенсивной предоперационной подготовки по сравнению с детьми без TORCH-комплекса. Пациенты с врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта, ассоциированными с внутриутробной инфекцией, в раннем послеоперационном периоде требовали более продолжительной ИВЛ и более длительного пребывания в стационаре. Среди наблюдавшихся нами 87 детей осложненное течение послеоперационного периода имело место у 31 ребенка (35,6 %), из которых 26 (83,9 %) были инфицированы персистирующими внутриклеточными возбудителями. У 7 пациентов (8,0 %) в раннем послеоперационном периоде возникли осложнения, не связанные с пиогенным процессом (анемия, синдром нарушенного всасывания, стеноз анастомоза и др.). У 24 пациентов (27,6 %) с врожденными пороками ЖКТ в раннем послеоперационном периоде были констатированы гнойно-воспалительные осложнения. Все пациенты в этой группе были инфицированы ПВИ. Из них у 17 пациентов (70,8 %), прооперированных по поводу врожденных пороков ЖКТ, послеоперационный период был осложнен развитием пневмонии, что было достоверно чаще по сравнению с другими гнойно-воспалительными осложнениями. Так, послеоперационный перитонит диагностировали у 4 детей (16,7 %) и гнойно-воспалительные осложнения послеоперационной раны — у 3 детей (12,5 %).

**Рисунок 1. Специфические IgG к возбудителям персистирующих внутриклеточных инфекций у пациентов с врожденными пороками ЖКТ**

Одним из важных и информативных показателей здоровья у детей является уровень физического развития, который оценивается по совокупности факторов, отражающих функциональные и анатомические параметры организма ребенка. Среди наблюдавшихся нами детей с пороками развития ЖКТ гармоничное физическое развитие среднего уровня было документировано только у 7 (8,1 %), ниже среднего — у 13 (14,9 %) и выше среднего — у 4 детей (4,6 %). Следует отметить, что больше половины пациентов с врожденными пороками ЖКТ (63 наблюдения, 72,4 %) имели дисгармоничное физическое развитие. При этом дисгармоничное физическое развитие среднего уровня отмечено у 28 пациентов (32,2 %), дисгармоничное физическое развитие ниже среднего уровня — у 32 (36,8 %) и дисгармоничное физическое развитие выше среднего уровня наблюдалось у 3 пациентов (3,4 %). Чаше дисгармоничное физическое развитие было констатировано у детей с врожденными аномалиями ЖКТ на фоне ПВИ — 83,7 %. У детей с серонегативной реакцией к комплексу TORCH дисгармоничное физическое развитие наблюдалось в 61,3 % случаев.

Выводы

1. Полученные результаты свидетельствуют об ассоциативной связи между внутриутробной инфекцией и врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта. По нашим данным, у 49,4 % детей с врожденными дефектами кишечной трубки пороки развития сопряжены с TORCH-инфекцией.

2. Выделение нуклеиновых кислот вирусов из биологического интраоперационного материала новорожденных детей может служить достоверным маркером течения инфекционного процесса.

3. Возбудители персистирующих внутриклеточных инфекций длительное время сохраняются в пораженных органах, что предполагает хроническое течение инфекционного процесса и возможность активации инфекции в позднем постнатальном периоде.

Список литературы

1. Антонов О.В. Идентификация и анализ причинно-следственных связей в системе инфекционная заболеваемость — частота и характер врожденных пороков развития / О.В. Антонов, И.В. Антонова, Д.В. Турчанинов // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2009. — № 5. — С. 20-25.
2. Дегтярев Ю.Г. Факторы риска в возникновении врожденных пороков развития // *Медицинский журнал*. — 2014. — № 2. — С. 4-10.
3. Инфекции матери — одно из звеньев мультифакторной природы врожденных дефектов / О.В. Островская, Н.М. Ивахнишина, Н.М. Бутко и др. // *Справочник педиатра*. — 2010. — № 4. — С. 31-34.
4. Кабулова М.А. Характеристика врожденных пороков у детей с врожденной токсоплазменной и цитоме-

галовирусной инфекцией / М.А. Кабулова, М.В. Голубева, Л.Ю. Барычева // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. — 2010. — № 3. — С. 28-29.

5. Карпищенко А.Н. *Медицинские лабораторные технологии*. — СПб.: Интермедия, 2002. — 792 с.

6. Кравченко Л.В. Клинико-иммунологические варианты течения герпесвирусной инфекции у детей первого года жизни // *Педиатрия: Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2009. — Т. 87, № 1. — С. 33-38.

7. Полимеразная цепная реакция в диагностике и контроле комплексной терапии герпетической инфекции у детей / И.П. Минков, В.П. Петрашевич, И.В. Юрченко [и др.] // *Сучасні інфекції*. — 2001. — № 3. — С. 71-76.

8. *Практичний посібник з імуноферментного аналізу* / Н.В. Іванська, О.М. Кислик, О.В. Максименко та ін.; за ред. проф. А.Л. Гураля та М.Я. Співака. — К.: Діапроф-Мед, 2003. — 48 с.

9. Савичук Н.О. Алгоритми діагностики герпетичних мікст-інфекцій вірусно-вірусної етіології та їх роль у виникненні деструктивних уражень слизової оболонки порожнини рота / Н.О. Савичук, О.Є. Олійник // *Здоров'я України*. — 2007. — № 23 (180). — С. 71-72.

10. Хаматханова Е.М. Эпидемиологические аспекты врожденных пороков развития / Е.М. Хаматханова, Ю.И. Кучеров // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2007. — № 6, Т. 52. — С. 35-38.

11. Юлиш Е.И. Врожденные и приобретенные TORCH-инфекции у детей / Е.И. Юлиш, А.П. Волосовец. — Донецк, 2006. — 225 с.

12. Akbarian A., Shahhosseiny M.H., Vafaei S. et al. Designing novel and simple competitive internal amplification control for reliable PCR diagnosis of herpes simplex virus // *Jundishapur. J. Microbiol.* — 2015. — Vol. 20, № 8. — P. 2-8.

13. Chao D.Y., Galula J.U., Shen W.F. et al. Nonstructural protein 1-specific immunoglobulin M and G antibody capture enzyme-linked immunosorbent assays in diagnosis of flaviviral infections in humans // *J. Clin. Microbiol.* — 2015. — Vol. 53, № 2. — P. 557-66.

14. Kawada J., Torii Y., Kawano Y. et al. Viral load in children with congenital cytomegalovirus infection identified on newborn hearing screening // *J. Clin. Virol.* — 2015. — Vol. 65, № 3. — P. 41-5.

15. Koçoğlu M.E., Taş T., Mengeloğlu F.Z. et al. Evaluation of 4 methods for the serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection using an immunofluorescence assay as the reference method // *Turk. J. Med. Sci.* — 2014. — Vol. 44, № 6. — P. 914-9.

16. Kotzbauer D., Frank G., Dong W. et al. Clinical and laboratory characteristics of disseminated herpes simplex virus infection in neonates // *Hosp. Pediatr.* — 2014. — Vol. 4, № 3. — P. 167-71.

17. Yasui Y., Mori Y., Adachi H. et al. Detection and genotyping of rubella virus from exanthematous patients suspected of having measles using reverse transcription-PCR // *Jpn. J. Infect. Dis.* — 2014. — Vol. 67, № 5. — P. 389-91.

Получено 05.08.15 ■

Веселий С.В., Кліманський Р.П.

Донецький національний медичний університет імені М. Горького, м. Красний Лиман, Україна

РОЛЬ КОМПЛЕКСУ TORCH У НОЗОМОРФОЗІ ВРОДЖЕНИХ СТРУКТУРНИХ ДЕФЕКТІВ ДИГЕСТИВНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ

Резюме. *Мета дослідження* — вивчити рівень інфікованості персистуючими внутрішньоклітинними збудниками у дітей із уродженими обструктивними вадами розвитку шлунково-кишкового тракту та їх вплив на перебіг патологічного процесу. *Матеріали та методи.* В основу роботи покладено аналіз обстеження 87 дітей, які перебували на лікуванні з приводу вроджених вад дигестивної системи. Усім хворим була проведена хірургічна корекція вад розвитку шлунково-кишкового тракту. Із метою виявлення інфікованості персистуючими внутрішньоклітинними збудниками (*Herpes Simplex Virus 1, 2, Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, Chlamydia Trachomatis, Toxoplasma gondii*) та їх ідентифікації використовували полімеразну ланцюгову реакцію real-time. Виявлення ДНК досліджуваних збудників проводили в біологічному інтраопераційному матеріалі (слина, вміст стравоходу, шлунку, тонкої та товстої кишки) і сироватці крові дітей, яких обстежували. Уточнення ступеня активності інфекційного процесу проводили шляхом виявлення специфічних IgG за допомогою імуноферментного аналізу. Також був проведений тест на визначення авідності специфічних IgG. *Результати та обговорення.* Результати імуноферментного аналізу сироватки крові 87 пацієнтів показали, що у 43 пацієнтів (49,4 %) із уродженими вадами дигестивної системи були виявлені специфічні IgG до персистуючих внутрішньоклітинних збудників. При цьому

28 пацієнтів (32,2 %) із вадами розвитку мали специфічні IgG до одного збудника та 15 обстежених (17,2 %) із уродженими вадами — до двох і більше збудників. Серед обстеженого контингенту хворих активна стадія інфекції, обумовлена персистуючими внутрішньоклітинними збудниками, виявлена у 21 пацієнта (24,1 %). При цьому реплікативна стадія мікст-інфекції була виявлена тільки у 4 пацієнтів (4,6 %). Ускладнений перебіг післяопераційного періоду мав місце у 31 дитини (35,6 %), з них 26 (83,9 %) були інфіковані персистуючими внутрішньоклітинними збудниками. **Висновки.** Отримані результати свідчать про асоціативний зв'язок між внутрішньоутробною інфекцією і вродженими вадами розвитку шлунково-кишкового тракту. За нашими даними, у 49,4 % дітей із уродженими дефектами кишкової трубки вади розвитку сполучені з TORCH-інфекцією. Виділення нуклеїнових кислот вірусів із біологічного інтраопераційного матеріалу новонароджених дітей може слугувати достовірним маркером перебігу інфекційного процесу. Збудники персистуючих внутрішньоклітинних інфекцій тривалий час зберігаються в уражених органах, що припускає хронічний перебіг інфекційного процесу і можливість активації інфекції в пізньому постнатальному періоді.

Ключові слова: внутрішньоутробна інфекція, уроджені вади розвитку, шлунково-кишковий тракт, діти.

Veselyi S.V., Klimanskyi R.P.

Donetsk National Medical University named after M. Horvath, Krasnyi Lyman, Ukraine

ROLE OF THE TORCH COMPLEX IN THE NOSOMORPHOSIS OF CONGENITAL STRUCTURAL DEFECTS OF DIGESTIVE SYSTEM IN CHILDREN

Summary. *The objective of the study* — to examine the infection rate of persistent intracellular pathogens in children with congenital obstructive malformations of the gastrointestinal tract, and their influence on the course of the pathological process. *Materials and methods.* The study is based on the analysis of a survey of 87 children who were treated for congenital malformations of digestive system. All patients underwent surgical correction of malformation of the gastrointestinal tract. In order to detect contamination with persistent intracellular pathogens (*Herpes simplex virus 1, 2, Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, Chlamydia trachomatis, Toxoplasma gondii*) and to identify them, we used real-time polymerase chain reaction. Detection of DNA of these pathogens was carried in intraoperative biological material (saliva, the contents of the esophagus, stomach, small and large intestine) and the blood serum of the observed children. Clarification of the degree of infection activity was performed by the detection of specific IgG using immunoenzymatic assay. It was also carried out a test to determine the avidity of specific IgG. *Results and discussion.* The results of immunoenzymatic assay of the blood serum in 87 patients showed that 43 of them (49.4 %) with congenital malformations of digestive system had specific IgG to persistent intra-

cellular pathogens. At the same time, 28 patients (32.2 %) with developmental disabilities have specific IgG to one pathogen, and 15 examinees (17.2 %) with congenital malformations — to two or more pathogens. Among the surveyed group of patients, the active stage of infection caused by persistent intracellular pathogens was detected in 21 persons (24.1 %). And replicative phase of mixed infection was found in only 4 patients (4.6 %). Complicated postoperative period occurred in 31 children (35.6 %), of whom 26 (83.9 %) were infected by persistent intracellular pathogens. **Conclusions.** The results showed a correlation between intrauterine infection and congenital malformation of the gastrointestinal tract. According to our data, in 49.4 % of children with birth defects of the intestinal tube, malformations are associated with TORCH-infection. Isolation of viral nucleic acids from intraoperative biological material of newborns can serve as reliable marker of infection course. Pathogens of persistent intracellular infections for a long time are stored in the affected organs that implies a chronic course of infection and the possibility of infection activation in the late postnatal period.

Key words: intrauterine infection, congenital malformations, gastrointestinal tract, children.