

УДК 616.98: 578.825]-053.1-06022.7:[579.882+579.887]-053.31

© А. С. Лихачева, И. И. Редько, Н. В. Лихачев, 2013.

ВНУТРИУТРОБНЫЕ МИКСТ-ТОРЧ-ИНФЕКЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ОСТРЫМИ ВИРУСНЫМИ И ПЕРЕДАЮЩИМИСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ ИНФЕКЦИЯМИ

А. С. Лихачева, И. И. Редько, Н. В. Лихачева

Кафедра неонатологии (зав. – профессор Т. М. Клименко), Харьковская медицинская академия последипломного образования; 61176, Украина, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58; E-mail: office@med.edu

Кафедра педиатрии и неонатологии (зав. – профессор Л. С. Овчаренко), Запорожская медицинская академия последипломного образования; 69096, Украина, г. Запорожье, бул. Винтера, 20.

MIXED-TORCH-INFECTIIONS ASSOCIATED WITH ACUTE INBORN VIRAL INFECTIONS AND SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS

A. S. Likhachova, I. I. Redko, N. V. Likhachova

SUMMARY

The authors present the results of using modern methods of diagnostics of congenital mixed TORCH-infections in newborns, clinical examinations, and the studies of the markers of humoral and cellular immunity. The uniqueness of prenatal mixed-TORCH-infections associated with acute inborn viral infections accompanied by exacerbation of the mother's chronic TORCH-infections with threatened miscarriage has been established. Loss of humoral and cellular immunity associated with rhinopharyngitis, bronchiolitis, bronchitis and pneumonia with a mortality rate of 6,8% and a moderate risk of children's disability have been revealed.

Prenatal mixed TORCH-infections associated with sexually transmitted infections were featured with a higher severity, and 71% of pregnancies had signs of seroconversion to the antigens to TORCH-infection. Generalized cerebral and visceral forms were typical for these variants of mixed infections with high rates of mortality (up to 25,0% of the cases) and disability (up to 41,0%). The behavior features of mixed-TORCH-infections associated with acute inborn viral infections and the preventive measures in respect to hard variants of illness have been investigated.

ВНУТРІШНЬОУТРОБНІ МІКСТ-ТОРЧ-ІНФЕКЦІЇ НОВОНАРОДЖЕНИХ, АСОЦІЙОВАНІ З ГОСТРИМИ ВИРУСНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ ТА ІНФЕКЦІЯМИ, ЩО ПЕРЕДАЮТЬСЯ СТАТЕВИМ ШЛЯХОМ

А. С. Ліхачова, І. І. Редько, Н. В. Ліхачова

РЕЗЮМЕ

В статті наведено результати використання сучасних методів діагностики вроджених мікст-ТОРЧ-інфекцій у новонароджених, клінічного спостереження та вивчення маркерів клітинного та гуморального імунітету. Доведено особливість вроджених TORCH-інфекцій новонароджених, асоційованих з гострими вірусними інфекціями, які розвиваються на тлі загострення хронічної TORCH-інфекції у вагітної з високим ризиком переривання вагітності, домінуванням у дітей церебральної та вісцеральної форми з вірогідним ураженням гуморальної та клітинної ланки імунітету на тлі ринофарингіту, бронхіту, бронхіоліту та пневмонії, з летальністю 6,8% і помірним ризиком інвалідизації дітей.

Визначено, що при асоціації TORCH-інфекцій новонароджених з тими, що передаються статевим шляхом, у 71,0% їх матерів мають місце ознаки сероконверсії до збудників TORCH-інфекцій. Захворювання має частіше тяжкий перебіг: генералізовані, церебральні форми з гострим та підгострим енцефалітом, вісцеральні – пневмонії, гепатит та інші з тяжким ушкодженням клітинної ланки імунітету, з дуже високим ризиком летальності (до 25,0%) і інвалідизації дітей (41,0%) серед виживших з генералізованою та церебральною формами. Зроблено наголос на пренатальні маркери внутрішньоутробних мікст-ТОРЧ-інфекцій та фактори, які мають профілактичне значення до тяжких варіантів перебігу захворювання, летальності та інвалідизації дітей.

Ключевые слова: новорожденный, внутриутробные микст-ТОРЧ-инфекции, диагностика, течение, исходы.

Микробиоциноз – биологическая форма сосуществования обитателей «третьего мира». В каких взаимоотношениях формируют патологический процесс в организме новорожденного патогенные участники микробиоценоза – вопрос не праздный и далеко еще не изученный. В Украине сегодня в связи с особой значимостью инфекционных заболеваний,

занимающих лидирующие места в причинах заболеваемости, смертности новорожденных, приводящих к инвалидности с детства, особо пристальному изучению подлежат внутриутробные инфекции [1, 3]. Приведенные выше данные 2013 года свидетельствуют, что в стране в вопросах профилактики, своевременной диагностики и терапии новорожден-

денных с инфекционными болезнями существуют определенные проблемы.

Цель исследования – усовершенствование диагностики внутриутробных микст-инфекций у новорожденных, профилактики летальных исходов и инвалидизации детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

При обследовании 834 матерей и их новорожденных, родившихся с подозрением на внутриутробную инфекцию, внутриутробные острые вирусные инфекции (ВОВИ) диагностированы у 224 (31,6%) новорожденных: грипп А – у 14,3%; парагрипп – у 10,0%; аденовирусная инфекция – у 9,8%; респираторно-синцитиальная – у 6,6%; энтеровирусная – у 16,9%.

В данной когорте у 32 больных (14,3%) верифицированы моновирусные инфекции (I группа); у 77 (34,4%) – ассоциированные острые вирусные инфекции (II группа); у 62 (27,7%) – микст-острые вирусные и бактериальные инфекции (III группа); у 53 (23,6%) – микст-острые вирусные в сочетании с TORCH-инфекциями (IV группа). Отдельно обследованы 113 больных новорожденных с подозрением на наличие внутриутробных TORCH-инфекций. Диагноз подтвержден у 88 новорожденных (77,8%), среди которых у 68 (77,3%) верифицированы микст-TORCH-инфекции в ассоциации с инфекциями, передающимися половым путем (ИППП): хламидиозом и микоплазмозом – V группа. Контрольную группу составили 20 здоровых новорожденных детей.

Исследования проводились в течение 7 лет. Использован метод клинического наблюдения, рутинные лабораторные клинические и биохимические методы исследования; инструментальные методы: ультразвуковое исследование сердца, головного мозга с доплерометрией, электрокардиография, Рё-графия органов грудной клетки, кардиотокография; иммунологические исследования – маркеры клеточного и гуморального иммунитета, содержание интерферона- α (ИФН- α) и интерферона- γ (ИФН- γ), цитокинов – интерлейкина-6, фактора некроза опухоли (ФНО α). Для верификации возбудителей внутриутробных инфекций использованы прямые и косвенные методы, оговоренные в приказе МЗ Украины № 467 от 23.09.2004 г.: культуральный, люминесцентной микроскопии, иммуноферментный анализ специфических антител и антигенов, серологические методы (реакция связывания комплемента, реакция пассивной гемагглютинации) в парных сыворотках, ДНК-диагностика методом полимеразной цепной реакции в пуповинной и периферической крови, спинномозговой жидкости, содержимом трахеи, моче, слюне и др.

Помимо указанного, впервые в Украине у новорожденных использованы современные экспресс-тесты, разработанные ТОВ «ФАРМАСКО» (г. Киев, Украина), на основе метода иммунохрома-

тографического анализа, подтверждающего наличие связывания специфических антител с антигеном для выявления антигенов вирусов гриппа А и В, парагриппа, аденовирусов и респираторно-синцитиальных вирусов в мазках из носа, смыве или выделениях из носа (чувствительность и специфичность более 99,0%, получение результатов через 7-15 минут у постели больного).

Для верификации внутриутробной энтеровирусной инфекции (67 серотипов) выбран метод экспресс-диагностики, разработанный в Научно-исследовательском институте детских инфекций МЗ РФ (г. Санкт-Петербург, Россия), в модифицированной реакции связывания комплемента с диагностическими поли- и моновалентными энтеровирусными сыворотками методом иммуноферментного анализа [2]. Материалом для исследования служила пуповинная кровь, венозная кровь из периферической вены, фекалии. Изучен анамнез больных в возрасте 2 лет.

Результаты исследования обработаны математическими методами. Для обоснования значимости диагностических критериев (ДК) и индекса информативности (I) использован метод Вальда-Генкина.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пристальному анализу подвергнуты результаты исследования новорожденных с внутриутробными микст-TORCH-инфекциями IV и V групп в сравнении с результатами исследования I, II и контрольной группы. У новорожденных IV и V групп выявлены симптомы достоверных ($p < 0,05$ и $p < 0,001$) отличий перинатального периода, родов и течения заболевания от таковых у новорожденных с другими вариантами внутриутробных инфекций. Так, в пренатальном периоде достоверными маркерами внутриутробных микст-TORCH-инфекций были диагностические критерии (ДК) с высокими показателями (от 7,8 до 10,8) и высоким индексом информативности – I (от 0,74 до 1,54). У больных IV группы: острые респираторные заболевания, в том числе повторные; угроза прерывания беременности; прерывание беременности до 36 недель гестации; плацентит; ультразвуковые признаки материнско-плодовой инфекции; рецидивирующая цитомегаловирусная (ЦМВ) или герпетическая (ВПГ I-II типа) инфекция у беременной; повышение содержания специфических антител класса IgG в 5-10 раз к одному или нескольким возбудителям TORCH-инфекций. В V группе у 71,0% матерей выявлена сероконверсия к антигенам TORCH-инфекций (ДК – 12,3); наличие повышенного содержания антител в 4-10 раз класса IgA к хламидиям и (или) микоплазмам; и у 29,0% – к одному или нескольким возбудителями TORCH-инфекций класса IgG в 5-10 раз; самопроизвольные аборт в анамнезе; угроза и прерывание беременности; хроническая дисфункция плаценты; многоводие; маловодие, синдром задержки развития плода; анемия; обострение хронического пиелонеф-

рита; цервицит, кольпит, эрозия шейки матки; ультразвуковые признаки материнско-плодовой инфекции.

Сумма 4-5 ДК из приведенных в IV и V группах, достигнув 13 и более, свидетельствовала в пользу одного из вариантов внутриутробной микст-TORCH-инфекции у беременной, подтвержденной далее у новорожденного ребенка.

Патологические роды отмечены у абсолютного большинства матерей больных IV и V групп. Преждевременные роды: у 45,5% – при микст-острых вирусных с TORCH-инфекциями и у 62,0% – при ассоциации TORCH-инфекций с хламидиозом и микоплазмозом.

Очевидно, острые вирусные инфекции не только обостряют хронически текущую TORCH-инфекцию у беременных, но, совместно поражая плаценту и плод, часто провоцируют прерывание беременности, как и микст-TORCH-инфекции, ассоциированные с ИППП.

У половины матерей IV группы роды протекали с преждевременным излитием околоплодных вод; у 1/5 – с отслойкой плаценты; у 1/3 – с первичной и вторичной слабостью родовых сил и родостимуляцией; с развитием дистресса плода (у 36,2%) и рождением детей в асфиксии.

У всех рожениц V группы роды также протекали патологически, 35,0% из них родоразрешены операцией кесарева сечения. В крайне тяжелом состоянии родились 56,2% больных, в том числе с признаками тяжелой асфиксии – 38,0%, с малой массой тела – 78,5% детей, в том числе 31,5% – с синдромом задержки внутриутробного развития плода. В родильном зале 88,0% новорожденным оказана реанимационная помощь и интенсивная терапия, 54,0% из них сразу были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) новорожденных, остальные – в палату интенсивной терапии акушерского стационара. В течение первых вторых суток жизни 16,0% детей отяжелели и также переведены в ОРИТ. В состоянии средней степени тяжести оставались 34,0% детей, которые для дальнейшего обследования и лечения были переведены в специализированные отделения новорожденных. Особенностью течения заболевания у больных V группы была тяжесть состояния, наличие генерализованной формы (15 больных – 22,0%), церебральной формы (17 больных – 25,0%), с клиникой острого и тяжелого подострого менингоэнцефалита, энцефалита. По частоте доминировала висцеральная форма (36 больных – 53,0%) с тяжелыми вариантами пневмонии. Заболевание завершилось летальным исходом у 25,0% больных V группы.

Дети IV группы достоверно отличались по характеру и тяжести течения заболевания от больных V, I и II групп. У больных IV группы не было генерализованных форм заболевания, в клинике доминировала церебральная форма с симптомами подострого

энцефалита, гипоксически-ишемического и геморрагического поражения центральной нервной системы (ЦНС) (22,6%) с верифицированными возбудителями – ЦМВ, ВПГ I-II типа, токсоплазма гонди; а также висцеральная форма в виде гепатита (16,9%), кардита (9,1%), кардиомиопатии (56,2%), в первую очередь при наличии в биоценозе аденовирусной инфекции на фоне ринофарингита, бронхита, бронхиолита, пневмонии. Более тяжело заболевание протекало у недоношенных новорожденных, которые обусловили летальность 3,4% в данной группе.

В изученных вариантах биоценоза возбудителей найдены достоверные изменения в иммунной системе больных новорожденных. У детей IV группы в качестве системообразующего фактора оказался сниженный уровень ИФН- γ ($3,2 \pm 4,9$ пг/мл при $7,1 \pm 3,0$ пг/мл в контрольной группе) ($p < 0,05$), который прямо коррелировал со снижением функциональной активности нейтрофилов, снижением содержания IgG, CD₃₊, CD₄₊, абсолютным содержанием CD₁₉₊ и находился в обратной корреляционной зависимости с высоким содержанием ФНО α ($5,20 \pm 0,39$ пг/мл, против $1,37 \pm 1,70$ пг/мл у больных контрольной группы) и абсолютным и относительным содержанием CD₈₊.

Патогенетический паттерн у больных IV группы отражал декомпенсаторное состояние иммунной системы, так как явное снижение синтеза иммуноглобулинов сочеталось со снижением функции нейтрофилов, дефицитом натуральных киллеров (CD₁₆₊) и В-лимфоцитов (CD₁₉₊).

У больных V группы отмечалась такая же направленность поражения иммунной системы, но более глубокая, с акцентом на клеточном звене, тяжесть поражения системы иммунного ответа коррелировала с тяжестью клинических проявлений, наиболее тяжелые изменения отмечались при генерализованной и церебральной формах, завершившихся летальным исходом.

По данным катамнеза, в возрасте 2 лет среди 30 обследованных IV группы у 4 выявлены органические поражения ЦНС (13,3%). Из 29 детей V группы, наблюдавшихся в течение 2 лет, 6 детей умерли в первые шесть месяцев жизни (20,6%) при нарастании клиники поражения ЦНС, из остальных 23 детей – у 12 (41,0%) детей выявлены органические изменения в ЦНС; 11 (38,0%) детей по психическому и физическому развитию и состоянию соматического статуса признаны здоровыми.

Данный факт побудил ретроспективно изучить перинатальный анамнез и особенности течения заболевания у выздоровевших 11 детей V группы. Достоверными различиями у здоровых детей оказались следующие факторы (ДК от 8,9 до 12,3 и I – от 2,69 до 3,58): диспансерное наблюдение плода во время беременности с использованием специфической терапии при верификации инфекции ($p < 0,001$); родоразрешение в интересах плода с использованием кри-

териев прогноза состояния плода в родах ($p < 0,001$); рождение после 34 недель гестации ($p < 0,05$); отсутствие тяжелой асфиксии в родах ($p < 0,05$); отсутствие искусственной вентиляции лёгких; отсутствие генерализованной и тяжелой церебральной форм заболевания; использование специфической терапии (иммуноглобулинами) с первых суток жизни; после лечения – 2 курса реабилитации в стационаре и 2 курса реабилитации амбулаторно; диспансеризация и санаторное лечение до 2 лет.

ВЫВОДЫ

1. Современные генные и экспресс-методы, основанные на выявлении антигенов возбудителей острых вирусных инфекций и ДНК возбудителей TORCH-инфекций и ИППП, помогают своевременно диагностировать различные варианты внутриутробных микст-TORCH-инфекций, что может быть использовано для более эффективной этиотропной и патогенетической терапии больных.

2. Внутриутробные TORCH-инфекции при ассоциации с внутриутробными острыми вирусными инфекциями развиваются тяжелее, чем внутриутробные моно- и ассоциированные острые вирусные инфекции, но более легко, чем в ассоциации с ИППП; без признаков сероконверсии у матери, но при обострении хронической TORCH-инфекции. Такой вариант микст-инфекции часто приводит к прерыванию беременности и рождению детей из группы риска инвалидизации.

3. Внутриутробные TORCH-инфекции, ассоциированные с хламидиозом и микоплазменной инфекцией, протекают более тяжело, у 29,0% беременных развиваются как обострение на фоне ИППП, у 71,0% имеет место первичное инфицирование, манифестируя клинико-морфологическими симптомами материнско-плодовой инфекции, прерыванием бере-

менности и ростом специфических антител класса IgM, IgG и IgA в крови матери.

4. Внутриутробные микст-TORCH-инфекции в ассоциации с ИППП у новорожденных протекают более тяжело, чем микст-вирусные и даже микст-TORCH, ассоциированные с острыми вирусными, в виде генерализованной церебральной и висцеральной формы с высокой летальностью и высоким риском инвалидизации детей.

5. Достоверными факторами профилактики инвалидизации детей, больных внутриутробными микст-TORCH-инфекциями, являются: диспансеризация плода, противоинфекционная специфическая терапия больных беременных, родоразрешение в интересах плода, ранняя противоинфекционная терапия новорожденных, повторные курсы реабилитации до 1 года, диспансеризация и санаторное лечение до 2 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Знаменська Т. К. Національний проект «Нове життя, нова якість охорони материнства та дитинства»: Інновації наукового супроводу та медичної освіти / Т. К. Знаменська, Т. М. Бойчук, Ю. Д. Годованець // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2013. – Т. III, № 1 (7). – С. 13–18.

2. Патент 43230 Україна, ПМКГОІН 33/48 Способ диагностики энтеровирусной инфекции / В. В. Бережной, Л. С. Овчаренко, И. И. Редько. – № 200902038 ; заявл. 10.03.2009 ; опубл. 10.08.2009, Бюл. № 15.

3. Шунько Є. Є. Національні настанови з регіоналізації перинатальної допомоги в Україні / Є. Є. Шунько // Сучасні підходи до виходжування глибоко недоношених дітей: міжнародний досвід і реалії України : матеріали міжнародної науково практичної конференції, 5-6 березня 2013, Київ, Україна / НМАПО ім. П. Л. Шупика. – К., 2013. – С. 21.