

# Желтухи периода новорожденности. Роль инфекций в формировании затяжного варианта течения желтухи у детей раннего возраста

Р.А.Ушакова

## Jaundices in the neonatal period. TORCH-infections role in prolonged course of jaundice in neonates and young children

R.A.Ushakova

### Резюме

Статья посвящена обзору актуальной проблемы в педиатрии: дифференциальной диагностике синдрома желтухи у новорожденных и роли инфекционных факторов в пролонгированном течении гипербилирубинемий у детей раннего возраста. Определена частота встречаемости затяжных форм желтухи - у 26,4% новорожденных из групп риска от матерей, инфицированных заболеваниями, передаваемыми половым путем, и имеющих отягощенное течение беременности. У 88,2% детей с длительной гипербилирубинемией выявляются маркеры активной репликации возбудителей оппортунистических инфекций.

**Ключевые слова:** новорожденные, дети, желтуха, гипербилирубинемия, холестаз, TORCH-инфекции.

### Summary

The article gives a review of a topical problem in pediatrics: the differential diagnosis of jaundice syndrome in neonates and the role of infectious factors for the prolonged course of hyperbilirubinemias in young children. The incidence of prolonged jaundice is determined: 26.4% of neonates from the risk groups were born to the mothers with sexually transmitted diseases (STD) having abnormal course of pregnancy. 88.2% of the newborns with persistent hyperbilirubinemia show markers of active replication of TORCH-infections stimulants.

**Key Words:** neonates – newborns, children, jaundice, hyperbilirubinemia, TORCH-infection, cholestasis.

### Обзорная лекция

Желтуха как синдром возникает не только при поражении паренхимы печени, но сопровождается часто заболеваниями иного генеза, в частности: врожденные или приобретенные гемолитические анемии, опухолевые процессы, патологию билиарного тракта, токсические состояния, наследственные болезни обмена веществ или инфекционные заболевания человека. Правильная тактика, направленная на выявление причины желтухи, определяет своевременность и адекватность терапии. Многообразие заболеваний, сопровождающихся желтухой, весьма затрудняет дифференциальную диагностику патологических состояний, особенно у детей периода новорожденности и в раннем возрасте.

Как показывает педиатрическая практика, в данных возрастных группах довольно часто встречается затяжное течение желтухи неясного генеза. Функциональная незрелость печени новорожденного обуславливает нестабильность его билирубинового обмена на определенный период времени, обозначенно-

го педиатрами периодом физиологической желтухи. Однако высокая частота выявления гипербилирубинемий больше отведенного времени, преходящий характер желтухи в одних случаях и затяжной — в других, возможное сочетание её с тяжелыми поражениями ЦНС, разнообразные варианты течения и исходов заболевания, всё это в совокупности делает необходимым проведение тщательной расшифровки патологических состояний, сопровождающихся гипербилирубинемией.

Критериями патологической желтухи являются:

- Желтуха проявляется в первые 24 часа жизни младенца или волнообразно нарастает после её угасания
  - Концентрация прямой фракции билирубина в крови превышает более 10% от уровня общего билирубина
  - Клинически выраженная желтуха отмечается у доношенного новорожденного продолжительностью более одной недели, у недоношенного ребенка – более двух недель.
- Первоначально следует определить степень гипербилирубинемии и фракции билирубина, когда раз-

---

Ушакова Рима Асатовна – к.м.н., кафедра  
«Педиатрии» ФПКУПП ГОУ ВПО УГМА  
Росздрава, г. Екатеринбург

личают значительное преобладание непрямого билирубина (НБ) или же наряду с этим отмечают увеличение показателей прямого билирубина (ПБ). Для физиологической желтухи характерна непрямая гипербилирубинемия с концентрацией не более 205,2 мкмоль/л у здорового доношенного ребенка и не более 256,5 мкмоль/л у недоношенного новорожденного (Гомелла, Канигам, 1998). В периоде новорожденности наиболее часто мы наблюдаем физиологическую желтуху. Желтушное окрашивание сильнее всего проявляется на склерах, слизистых ротовой полости, на коже лица и туловища, цвет мочи при этом не изменяется, стул естественной окраски или несколько гиперхолоичен. Общее состояние новорожденного хорошее, печень и селезенка не увеличиваются. К концу недели жизни интенсивность желтухи уменьшается, и она исчезает. Причины, приводящие к формированию гипербилирубинемии и клинически выраженной физиологической желтухи, следующие:

1. усиленный распад фетальных эритроцитов

2. низкая активность ферментных систем печени — глюкуронил-трансфераз, участвующих в пигментном обмене

3. физиологическая гипопропротеинемия у новорожденного

4. нарушение транспортировки непрямого билирубина через мембрану гепатоцитов внутрь клетки и прямого билирубина из клетки вследствие кратковременной недостаточности ферментов, участвующих в этих процессах.

Отграничение физиологической желтухи от icterus gravis при гемолитической болезни новорожденного (ГБН) или сепсисе новорожденных, при врожденных инфекциях или атрезии желчевыводящих путей (АЖВП) представляет для клинициста большие затруднения. Желтуха более выражена и длительно не проходит, если произведена поздняя перевязка пупо-

Таблица 1. Неконъюгированная гипербилирубинемия

<b>А. Физиологическая желтуха</b>
<b>Б. Гемолитическая желтуха</b>
1. Врожденная. Наследственный сфероцитоз. Дефицит фермента глюко-зо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД). Серповидноклеточная анемия. Талассемия
2. Приобретенная. АВО или резус-конфликт. Инфекции. Лекарства (но-вобиоцин, левомецетин, сульфаниламиды)
3. Метгемоглобинемия врожденная и приобретенная
<b>В. Полицитемия. Плацентарная гипертрансфузия. Позднее пережатие пуповины</b>
<b>Г. Гематома</b>
<b>Д. Метаболические расстройства.</b> Галактоземия. Врожденный гипотиреоз. Синдром Дауна. Диабет матери. Преэклампсия-эклампсия матери
<b>Е. Увеличение кишечно-печеночной циркуляции.</b> Пилоростеноз. Атрезия 12-перстной кишки. Кольцевидная поджелудочная железа. Илеус. Кишечная непроходимость. Желтуха при грудном вскармливании
<b>Ж. Дефект глюкуронилтрансферазы</b>
1. Врожденный. Синдром Криглера-Найяра 1 и 2 типы. Синдром Жильбера
2. Приобретенный. Прегнановая желтуха (синдром Люцей-Дрисколла). Лекарственная желтуха
3. Состояние гипоальбуминемии или конкуренция за альбумин. Асфиксия. Ацидоз. Сепсис. Гипотрофия. Гипотермия. Токсикоз. Лекарства (аспирин, сульфаниламиды). Полное парентеральное питание - ППП (влияние жирных кислот)

вины, отчего наступает полнокровие (plethora) с последующим распадом эритроцитов. Подобная ситуация создается при массивном закрытом кровотечении, например, кефалогематоме, внутрочерепном кровоизлиянии. Гемоглобин при этом расщепляется с образованием большого количества непрямой фракции билирубина, а конъюгация её замедлена из-за низкой активности ферментов печени глюкуронилтрансфераз.

Всё многообразно причин, вызывающих непрямую гипербилирубинемию, отражено в таблице №1.

Отмечено, что желтуха у новорожденного может быть обусловлена эндогенными факторами, вызывающими нарушение процессов конъюгации НБ: гипопротениемия, ацидоз, гипогликемия, гипоксия, дегидратация. Эти патологические состояния часто бывают при сепсисе, токсикозах, гипотрофии. При пилоростенозе пролонгированная гипербилирубинемия вызвана подавляющим действием всасывающихся токсических веществ на ферменты печени, а при гипотиреозе недостаточность тиреоидных гормонов приводит к снижению активности печеночных ферментов.

К экзогенным факторам недостаточности конъюгации НБ у новорожденных относят действие некоторых лекарственных препаратов, ингибирующих глюкуронилтрансферазу, это: оксациллин, гентамицин, карбенициллин, новобиоцин, сульфаниламиды, невидграмон, хлорамфеникол, салицилаты, дигоксин, лаксис, седуксен, препараты кальция, производные кортизона. Такая же ситуация наблюдается при прегнановой желтухе, примером может стать гипербилирубинемия Люцей-Дрисколла, когда в молоке матери в избытке содержится гормон беременности прегнандиол и желтуха длится до 2-4х недель жизни новорожденного, исчезая только после отмены грудного вскармливания. В грудном молоке может находиться большое количество неэстерифицированных жирных кислот, которые после кишечного всасывания вступают в конкурентное взаимодействие с НБ за связь с глюкуроновой кислотой гепатоцита.

Врожденная недостаточность ферментов печени, участвующих в пигментном обмене, проявляется либо в периоде новорожденности в виде синдрома Криглера-Найяра, либо в подростковом возрасте как синдром Жильбера. Данные заболевания объединены в группу наследственных пигментных гепатозов и вызваны дефектом «печеночных» ферментных систем, участвующих в процессах захвата и конъюгации НБ. Врожденная негемолитическая желтуха Криглера-Найяра I или 2 типа, когда имеет место соответственно полное или частичное отсутствие глюкуронилтрансфераз, наследуется по аутосомно-рецессивному или аутосомно-доминантному варианту. Желтуха появляется рано и быстро нарастает, в крови значительно повышается уровень НБ, превышая нормальные показатели в 15-50 и 5-20 раз соответственно. При I-ом типе симптомы поражения ЦНС наиболее выражены и проявляются в форме мышечного гипертонуса, опистотонуса, нистагма, атетоза, тонических

или клонических судорог, в отставании в психомоторном и физическом развитии, могут отмечаться симптомы «ядерной желтухи». При I-ом типе синдрома Криглера-Найяра фенобарбитал не эффективен, прогноз неудовлетворительный, а при 2-ом типе возможно снижение концентрации НБ и благоприятный исход заболевания.

Гемолитические желтухи (ГЖ) различного генеза имеют ряд отличительных признаков, позволяющих отграничить их от других видов желтух:

1. желтушное окрашивание кожи и склер на фоне общей бледности
2. всегда увеличена селезенка
3. отсутствие ахолического кала
4. в анализах крови картина гемолитической анемии, ретикулоцитоз
5. в биохимическом анализе крови определяется непрямая гипербилирубинемия.

Гемолитические желтухи подразделяют на две большие группы: наследственные (микросфероцитарная анемия, гемоглобинопатии, дефицит эритроцитарных ферментов) и приобретенные (изоиммунные, аутоиммунные, неиммунные).

Болезнь Минковского-Шоффара или микросфероцитарная анемия вызвана наследственным дефектом в структуре мембранных белков эритроцитов. Клиническим проявлением болезни являются желтуха и анемия вследствие усиленного распада микроэритроцитов, увеличение размеров селезенки и возможно печени, склонность к образованию камней в желчном пузыре, стигмы эмбриогенеза, как-то: башенный череп, короткий мизинец, высокое готическое небо. У новорожденных возможны «гемолитические кризы» с появлением клинических симптомов ядерной желтухи. В биохимическом анализе крови повышено содержание НБ, в анализе крови – нормохромная анемия, ретикулоцитоз, микросфероцитоз, снижение осмотической стойкости эритроцитов.

Гемолитический механизм развития желтухи отмечается во время врожденной и приобретённой метгемоглобинемии. В клинической картине заболевания выделяется триада симптомов: желтуха, анемия, цианоз. При метгемоглобинемии происходит изменение структуры гемоглобина в метгемоглобин (гемиглобин), когда 2х-валентное железо превращается в стойкое 3х-валентное, отчего наступает состояние гипоксемии и гипоксии тканей. Приобретённая метгемоглобинемия характеризуется низкой активностью фермента метгемоглобинредуктазы, при врожденной форме выявляется дефицит того же фермента и наличие аномального гемиглобина. Заболевание развивается после токсического воздействия анили-

новых красителей, нафталина, приема сульфаниламидов, проникающих через кожу, дыхательные пути или пищеварительный тракт. В клинической симптоматике преобладает цианоз: при легкой степени болезни дети выглядят так, как будто побывали под кварцем, кожа приобретает серо-сизый оттенок; при тяжелой форме кожа становится иссиня-черной. Цианоз возникает уже через 1-2 часа после контакта с токсическим веществом. Симптомы поражения органов дыхания, ЦНС или врожденный порок сердца при этом отсутствуют. Кровь больного приобретает типичный ржаво-шоколадный цвет. Если в течение всего периода новорожденности цианоз не исчезает, и нет других причин для его проявления, нужно искать врожденную метгемоглобинемию. Количество гемоглобина

достигает 40-50% от общего содержания гемоглобина при норме 1,7%. Важно отметить: несмотря на значительный цианоз, дети развиваются удовлетворительно, активны и не предъявляют существенных жалоб.

Желтухи с преобладанием фракции прямого билирубина возникают на фоне обструкции желчевыводящей системы, могут быть вызваны инфекционными факторами или связаны с наследственными заболеваниями обмена веществ. Уровень ПБ превышает 10% от концентрации общего билирубина.

Клиническая классификация конъюгированной гипербилирубинемии представлена в таблице №2.

У новорожденных детей механическая желтуха наблюдается чаще при аномалии ЖВП: атрезии, агенезии, стенозе, кистах и пр. Врожденная АЖВП встре-

Таблица 2. Конъюгированная гипербилирубинемия

<b>А. Внепеченочная обструкция желчевыводящих путей (ЖВП)</b>	
·	Атрезия ЖВП (АЖВП) полная или частичная
·	Киста общего желчного протока
·	Наружная компрессия желчного пузыря: опухолью, увеличением лимфатических узлов в воротах печени, кистами печени или поджелудочной железы
·	Гемангиоэндотелиома печени или поджелудочной железы
<b>Б. Внутрпеченочная обструкция ЖВП</b>	
·	Артериопеченочная дисплазия. Уменьшение количества желчных протоков. Синдром Аллажиля
·	Инфекции.
1.	Гепатит В. Гепатит С
2.	Другие вирусные инфекции: герпес 2 и 6 типов, цитомегалия, краснуха, Эпштейн-Барр, Коксаки, корь, аденовирус, ВИЧ, парвовирус В19
3.	Бактериальные инфекции: сифилис, листериоз, E.colli, Strepto-coccus группы В, бактериальный сепсис
4.	Токсоплазмоз
5.	Туберкулез
6.	Микоплазмоз
7.	Хламидиоз
·	Наследственные заболевания
1.	Синдром Дабина-Джонсона
2.	Синдром Ротора
3.	Галактоземия, тирозинемия
4.	Недостаточность $\alpha$ 1-антитрипсина
5.	Болезнь Билера или возвратный семейный холестаз
6.	Болезнь Нимана-Пика
7.	Муковисцидоз
·	Гигантоклеточный гепатит (идиопатический)
·	Полное парентеральное питание (ППП) - приводит к холестазу спустя
	42 дня после лечения

чается с частотой 1 случай на 20000 родов, основными симптомами заболевания являются: ахоличный стул, нарастание желтухи на 2-ой неделе жизни и позднее, моча начинает окрашивать пеленку, т.к. в ней содержится большое количество желчных пигментов. Печень увеличивается и становится плотной, селезенка начинает пальпироваться позже при развитии билиарного цирроза. В биохимическом анализе крови отмечается гипербилирубинемия с преобладанием уровня ПБ, увеличение показателей трансаминаз как правило происходит отсрочено в сравнении с ранней гипербилирубинемией. Заболевание всегда сопровождается синдромом холестаза с повышением уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП). С развитием цирроза печени снижаются его белок-синтетические функции, падают показатели протромбинового индекса (ПТИ), фибриногена и возникает геморрагический синдром, нарушается обмен жирорастворимых витаминов: А, Е, Д, К. У детей постепенно развивается дистрофия и гиповитаминоз. Прогноз жизни неблагоприятный. Диагностика атрезии и других аномалий ЖВП часто затруднена из-за схожести клинических симптомов, развивающихся при врожденном вирусном гепатите В или других видах фетальных гепатитов. За последние 10 лет появились фактические материалы, подтверждающие участие возбудителей ТОРСН-инфекций в формировании АЖВП, в частности, изучается роль цитомегаловируса.

Желтуха при муковисцидозе описывается исследователями, но желче-гонные препараты холестаза не устраняют, в таких случаях рекомендовано применение препаратов урсоедоксихолиевой кислоты (УДХК), уменьшающих вязкость желчи и препятствующих образованию «желчных тромбов» в ЖВП. Клиническим проявлением муковисцидоза являются симптомы тяжелого поражения бронхолегочной системы, признаки гипотрофии, нарушения перистальтики кишечника, сопровождающиеся метеоризмом, частым зловонным глинистым стулом с «мышинным запахом». В копрограмме отмечается стеаторея, при обследовании выявляется значительное повышение содержания хлоридов в поте. При УЗ-исследовании печени у 20,9% больных фиксируется гепатомегалия и участки повышенной эхоплотности, у 9,3% детей обнаружены камни желчного пузыря, у 73,8% — различные отклонения в структуре ткани поджелудочной железы: негомогенность, повышенная эхогенность, кисты, увеличение средних размеров головки, тела или хвоста пищеварительного органа. Желтуха и гепатомегалия встречается у всех детей с кишечной формой болезни, синдром цитолиза отмечается крайне редко. У 70% больных муковисцидозом в морфологической картине преобладает жировая дистрофия печени.

При пигментных гепатозах Дабина-Джонсона и Ротора желтуха развивается вследствие наследственного дефекта ферментных систем, ответственных за экскрецию фракции ПБ из гепатоцитов. Клинические

симптомы болезни проявляются поздно, в подростковом возрасте. Диагностика заболеваний осуществляется путем проведения холангиографии с замедленным контрастированием желчных капилляров и диагностической биопсии печени.

Гигантоклеточный гепатит у новорожденных — тяжелая патология, часто завершается летальным исходом в раннем возрасте. В дебюте заболевания возникает гепатит, сопровождающийся холестазом, между первой и четвертой неделями жизни младенца. Диагноз устанавливается лишь после изучения биоптата печени. Гигантские и сцинтилярные клетки морфологически описаны при АЖВП, врожденном гепатите В, врожденной цитомегаловирусной инфекции, кори, могут быть вызваны герпесвирусами 2 и 6 типов, обнаруживаются при врожденной болезни неадекватности  $\alpha 1$ -антитрипсина. Складывается впечатление, что гигантоклеточный гепатит является лишь морфологическим субстратом воспалительных заболеваний печени, имеющих широкий этиологический диапазон и требующих от врача-исследователя активной позиции по выявлению и максимальному устранению травмирующих печень факторов. При пассивном наблюдении за течением гепатита болезнь часто приводит к инвалидизации ребенка с развитием цирроза печени или заканчивается летально.

Дифференциальная диагностика желтухи, связанная с инфекционной патологией, также представлена большой группой нозологических форм, вызывающих как прямую, так и непрямую гипербилирубинемию. Чаще всего затяжное проявление желтухи ассоциируется с вероятным инфицированием новорожденного вирусами гепатитов В или С. В таких случаях значимым способом заражения ребенка становится вертикальный путь от матери-носительницы вируса гепатита. У новорожденных наиболее высок риск трансформации острой инфекции или вирусоносительства в хронические гепатиты В или С. Отмечена прямая корреляционная связь между степенью риска передачи инфекции гепатита В ребенку и обнаружением HBeAg в сыворотке крови у матери по данным экспертов ВОЗ, 1996 год (таблица 3).

У 30-35% детей, инфицированных вирусом гепатита В интра- или антенатально, есть вероятность трансформации ХГВ в цирроз или рак печени. Дети, которые избежали риска перинатального инфицирования, сохраняют возможность стать больными при «горизонтальной» передаче инфекции от родителем-носителей вируса. Международная программа ВОЗ по проведению массовой иммунизации населения в регионах, эндемичных по вирусному гепатиту В, привела к значительному и стойкому снижению заболеваемости его как в целом, так и в отдельных группах риска. Дифференциальная диагностика вирусных гепатитов возможна только по результатам серологического и вирусологического методов обследования пары «мать и ребенок».

Желтуха может быть одним из проявлений цито-

мегаловирусной инфекции. Вирус является патогенным для плода, новорожденных и детей первых месяцев жизни. Цитомегаловирус обладает выраженным тропизмом к эпителиальным клеткам, образуя своеобразные гигантские клетки в железистых органах. например, в эпителии протоков слюнных желез, при локализованной форме они встречаются в 10-32% случаев. Генерализованная форма заболевания (1-2% случаев) зависит от преимущественного поражения разных систем, в первую очередь нервной и дыхательной. В анамнезе у матерей часто отмечаются признаки отягощенного течения беременности: преждевременные роды, недоношенность, поздний гестоз, врожденная гипотрофия плода, многоводие или реже маловодие. Желтуха у детей бывает гепатоцеллюлярного и гемолитического происхождения, выражена при рождении или развивается позже, наблюдается геморрагический синдром и тромбоцитопения, гепатоспленомегалия, могут быть судороги. Клинически встречается сочетание различных вариантов поражения органов, сопровождающихся следующими проявлениями:

- дыхательный — интерстициальная пневмония, абсцессы или мно-жественные кисты в легких, бронхообструктивный синдром
- церебральный — менинго-энцефалит, судороги, гидроцефалия
- желудочно-кишечный — язвенный энтерит, диаррея, фиброзные изменения поджелудочной железы
- печеночный — гепатит, фиброз печени, АЖВП с синдромом холе-стаза, цирроз печени
- почечный — упорный мочево-й синдром, нефрит, микрополикистоз почек
- резидуальный — отставание в физическом, психоречево-м развитии

Подобную картину можно обнаружить при герпесвирусной инфекции, когда на фоне типичных

высыпаний на коже и слизистых в виде везикуло-пустулёза отмечаются висцеральные формы заболевания. Вирусные инфекции являются этиологически доказанными после обследования парных сывороток матери и ребенка на наличие специфических антител и обнаружения маркеров репликации вируса (ДНК методом ПЦР, иммуноглобулинов класса М методом ИФА) в биологических средах, в которых наиболее максимальна вероятность присутствия возбудителя.

Увеличение размеров печени и реже желтуха являются при врожденном токсоплазмозе. Помимо классической триады — гидроцефалия (реже микроцефалия), менинго-энцефалит с последующим формированием кальцинатов в веществе мозга, аномалии глаз (хориоретинит, микроофтальмия), возможны поражения других органов. Заболевание может сопровождаться гепатитом, фолиеводефицитной анемией, полиморфной сыпью, лимфаденопатией, длительным субфебрилитетом. Своевременная тактика на выявление маркеров врожденного или приобретенного токсоплазмоза методами ИФА и ПЦР диагностики позволяет ослабить или остановить процесс инвалидизации ребенка, который при отсутствии терапии неизбежно приведет к стойкому нарушению зрения, слуха, интеллекта.

Желтуха при врожденном сифилисе — характерный признак тяжелого течения болезни, напоминает ГБН. Отличительными симптомами являются: типичный сифилитический насморк с рождения, розеолезная сыпь, остеоперостит, выявляемый при рентгенологическом обследовании костей голени, сифилитическая пузырчатка новорожденного. При данном заболевании проводится серологическое исследование парных сывороток матери и ребенка.

При листериозе возбудитель может проникнуть в плод через плаценту или заражение произойдет в момент родов. В клинической картине болезни отмечаются нарастание токсикоза, генерализация процесса, напоминающая бактериальный сепсис, сыпь, желтуха и гепатоспленомегалия. Диагноз ставится после выявления возбудителя листериоза в ликворе, моче, крови, смывах слизи из носа у ребенка и положительной РСК у матери.

Таблица 3. Мать-носительница HBsAg+

HBsAg+(pos) мать :	HBsAg-(neg) мать:
1. Частота передачи вируса гепатита В - 70-90%.	1. Частота передачи вируса гепатита В - 10%.
2. Носительство развивается у 90% инфицированных	2. Носительство отмечается у 10-15% детей

При врожденном туберкулезе желтуха проявляется рано, перемежающегося характера вследствие сдавления желчных путей лимфоузлами в воротах печени. Размеры печени увеличиваются в результате воспаления и гранулематозного поражения её паренхимы. У матери ребенка выявляются клинические симптомы активного туберкулеза, подтвержденного при дальнейшем обследовании.

За последние десятилетия огромную социально-экономическую и демографическую значимость приобретают проблемы внутриутробных инфекций (ВУИ), ближайшие и отдаленные последствия которых являются причиной в отклонении состояния здоровья у детей раннего возраста и инвалидизации в старших возрастных группах. Вовлечение гепатобилиарной системы при заболеваниях ВУИ становится столь очевидной, что позволяет по-новому взглянуть на роль TORCH-инфекций в затяжном течении желтух.

Целью наших исследований было определить частоту встречаемости гипербилирубинемий у детей периода новорожденности в настоящее время и установить роль оппортунистических инфекций в пролонгированном течении желтухи.

За период 2002-2004 гг. сотрудниками Академического медицинского центра «Семья и здоровое поколение» на базе УГМА г. Екатеринбурга было проконсультировано 625 детей в возрасте от 14 дней до 12 месяцев жизни. Затяжное течение желтухи отме-

чалось у 165 (26,4%) детей. Длительный мониторинг за состоянием здоровья проведен у 52 детей до 1 года жизни. Учитывались клиничко-анамнестические данные течения беременности и родов у матерей, уточнялись причины длительного сохранения гипербилирубинемии у детей раннего возраста, проводились исследования функциональных проб печени, УЗИ-обследование органов брюшной полости, почек, сердца и головного мозга. Маркеры TORCH-комплекса определяли методом ИФА с помощью тест систем фирмы Вектор-Бест (г. Новосибирск) на аппарате StatFax300+. Индикацию генетического материала возбудителей проводили методом ПЦР наборами ампли-Сенс (г. Москва) на аппарате Терцик МС 2. Методами ИФА и ПЦР диагностики выявляли маркеры следующих инфекций: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Rubella*, *Hepatitis viruses B и C*, *Cytomegalovirus hominis*, *Herpesviruses hominis 1 et 2*, *Candida albicans*, *Toxoplasma gondii*, *Human immunodeficiency virus*. При подозрении на врожденный гипотиреоз исследовали кровь на гормоны с определением уровня ТТГ.

Новорожденные дети родились доношенными в 78,9% случаев, недоношенными – 9,6%, с внутриутробной гипотрофией – 11,5%. По шкале Апгар на 7-9 баллов произведена оценка параметров у 90,4% новорожденных. На грудном вскармливании находилось

Таблица 4. Частота выявления клинических синдромов у детей с затяжным течением желтухи

Клинические проявления	n	%
Увеличение печени	50	96,1
Энтероколит, вызванный УПФ	28	53,8
Гипертензионно-гидроцефальный синдром	24	46,1
Пирамидная недостаточность	23	44,2
Гнойные поражения глаз	20	38,5
Нормохромная анемия I степени	18	34,6
Кандидоз слизистых, кожи	15	28,8
Длительный субфебрилитет	12	23,1
Грыжи	11	21,1
Запоры	6	11,5
Омфалит	6	11,5
Кефалогематома	5	9,6
Пустулез	4	7,7
Острый пиелонефрит	2	3,8

Таблица 5. Особенности течения беременности у женщин, имеющих детей с длительной гипербилирубинемией

Клинические признаки ОАА	n	%
Угроза невынашивания	30	57,7
Дрожжевой кольпит	24	46,1
Анемия	23	44,0
Многоводие	19	36,5
Гестоз	18	34,6
Эрозия шейки матки	17	32,7
Хронический аднексит	14	27,0
Выкидыш в анамнезе	8	15,4
Пиелонефрит беременной	8	15,4
Кесарево сечение	5	9,6
Недоношенность	5	9,6
Эутиреоз	3	5,8
Маловодие	1	1,9

более 60% детей. Средняя продолжительность желтухи составила  $52,8 \pm 4,8$  дня. Показатели общего билирубина на 4-7 день жизни достигали  $149,05 \pm 13,26$  мкмоль/л, а в динамике к возрасту одного месяца сохранялись на уровне  $87,05 \pm 8,8$  мкмоль/л, отмечалось значительное преобладание фракции НБ. Повышение значений трансаминаз зафиксировано у 38,5% пациентов, преимущественно за счет показателей АсАТ (1,5-3 нормы). Увеличение размеров печени более трех недель выявлено у 96,1% детей.

Сопутствующими клиническими проявлениями были зарегистрированы: энтероколит, вызванный условнопатогенной флорой — 53,8% случаев, гипертензионно-гидроцефальный синдром (ГГС) — 46,1%, пирамидная недостаточность — 44,2%, гнойный конъюнктивит — 38,5%, нормохромная анемия — 34,6%, кандидоз кожи и слизистых — 28,8%, длительный субфебрилитет — 23,1%, омфалит — 11,5%, кефалогематома — 9,6% (таблица 4).

При НСГ-обследовании у 90,5% детей обнаружены следующие изменения: наружная и внутренняя гидроцефалия — 69%, перивентрикулярная ишемия — 35,7%, кисты в области таламуса и сосудистых сплетений — 26,2%, кальцинаты — 7,1%.

У матерей, дети которых наблюдались с длительной гипербилирубинемией, была выявлена высокая частота заболеваний, передаваемых половым путем (ЗППП) — 94,2% случаев. Отягощенный акушерский анамнез (ОАА) был отмечен у 96,1% женщин (таблица 5).

Наиболее часто в анамнезе встречались угроза невынашивания — у 57,7% матерей, дрожжевой коль-

пит — 46,1%, анемия — 44%, многоводие — 36,5%, гестоз — 34,6%, эутиреоз наблюдался у 5,8% беременных.

Учитывая вышеизложенные факты, дети были обследованы на маркеры TORCH-комплекса. Инфекционная природа гипербилирубинемий была доказана у 88,2% случаев: в виде моноинфекции у 58,8% ребенка, микстинфекция выявлена у 29,4% детей. Маркеры активной репликации цитомегаловируса обнаружены у 75,5% больных, вируса герпеса — у 14,3% обследованных, уреоплазмоз установлен в 39,1% случаев, хламидиоз — 17,9%, токсоплазмоз — у 1 ребенка (3,8%). Врожденный гепатит В выявлен у 1 (3,8%) новорожденного, гепатит С диагностирован у 2-х (7,6%) детей.

Таким образом, в настоящее время затяжное течение желтухи отмечается у каждого четвертого новорожденного ребенка — 26,4%. Инфекционный фактор, как возможная причина пролонгированной гипербилирубинемии у детей раннего возраста, занимает преимущественное положение — 88,2%. Проводя дифференциальную диагностику патологических вариантов желтухи у младенцев, рожденных в группах риска, следует учитывать высокую вероятность инфицирования каждого ребенка. Повсеместное внедрение в практику здравоохранения и применение современных методов идентификации маркеров TORCH-инфекций позволяет своевременно провести адресную этиотропную и патогенетическую терапию пролонгированной гипербилирубинемии у детей раннего возраста, а также предупредить инвалидизацию больного ребенка.

## Литература:

1. Адаскевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем. / Руководство для врачей.- Нижний Новгород: Издат. НГМА, М.: Медицинская книга, 2001.- 416 с.
2. Антонов О.В. Внутриутробные инфекции и врожденные пороки развития у плода и новорожденных детей. / О.В.Антонов, И.В.Антонова, О.В.Добаш // Детские инфекции.- 2005.- №4(2).- С.64-66.
3. Александрович И.В. Гипербилирубинемия у новорожденных детей. / И.В.Александрович, И.М.Шатило // Пособие для врачей.- СПб.- 2006.- 36с.
4. Балаян М.С. Энциклопедический словарь – вирусные гепатиты. / М.С.Балаян, М.И.Михайлов // Изд2-е, переработанное и дополненное.- М.: Ампресс, 1999.- 304 с.
5. Васильев В.В. Современная диагностика токсоплазмоза у детей. / В.В.Васильев, В.Н.Тягченко, И.С.Васильева // Детские инфекции.- 2004.- №1(6).- С.63-66.
6. Возрастные особенности диагностики и прогноза вирусного гепатита С. / Л.Г.Горячева и др. // Пособие для врачей.- СПб.: С.-П. торгово-промышл. Палата.- 2004.- 20 с.
7. Гепе Н.А. Поражение гепато-билиарной системы у новорожденных при внутриутробных инфекциях. / Н.А.Гепе, О.С.Нестеренко, И.Н.Волошук // Детский доктор.- 1999.- декабрь.- С.30-33.
8. Гомелла Т.Л. Неонатология. Пер. с англ. / Под ред. Т.Л.Гомеллы, М.Д.Каньягам.- М.: Медицина, 1998.- 640 с.
9. Казанцев А.П. Токсоплазмоз. / Библ. практич. врача.- Л.: Медицина, 1985.- 168 с.
10. Комарова Д.В. Морфологическая диагностика инфекционных поражений печени. / Д.В.Комарова, В.А.Цинзерлинг // Практическое руководство.- СПб.: Сотис, 1999.-245 с.
11. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита. Пер. с нем. / Под ред. А.А.Шептулина. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999.- 432 с.
12. Малкова Е.М. Хламидийная инфекция у новорожденных детей. / Е.М.Малкова, С.М.Гавалов, О.Н.Гришаева // - Новосибирск, Кольцово, 2002. – 48 с.
13. Малкова Е.М. Редкие варианты клинических форм хламидийной инфекции у новорожденных. / Е.М.Малкова и др. // Детские инфекции.- 2004.- №4(9).- С.74-76.
14. Михайлов М.И. Фактор успеха. Вакцинопрофилактика гепатита В: стратегия и тактика. / М.И.Михайлов, И.В.Шахигильдяев, В.В.Романенко // Медицина для всех.- 2001.- №1.- С.2-6.
15. Молочкова О.В. Течение гепатита С у детей. / О.В.Молочкова, Т.В.Чередниченко, М.О.Гаспарян, Г.В.Чаплыгина // Детские инфекции.- 2002.- №1.- С.21-23.
16. Ожегов А.М. Рабочий вариант классификации цитомегаловирусной инфекции у детей. / А.М.Ожегов, С.В.Мальцев, Э.М.Шакирова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000.- №4. – С. 21-23.
17. Орехов К.В. Врожденная цитомегаловирусная инфекция. / К.В.Орехов, М.В.Голубева, Л.Ю.Барычева // Детские инфекции.- 2004.- №1(6).- С.49-55.
18. Павлов Г.В. Муковисцидоз от детского возраста до взрослого. / Г.В.Павлов, В.И.Шило // - Екатеринбург: Издат. Уральского Универс., 1992.- 144 с.
19. Папаян А.В. Анемия у детей: руководство для врачей. / А.В.Папаян, Л.Ю.Жукова // - СПб: Питер, 2001.- 384 с.
20. Подымова С.Д. Болезни печени. / - М.: Медицина, 1993.- 544 с.
21. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей. / Н.Н.Володин и др. // - М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. – 96 с.
22. Русанова Н.Н. Клинические особенности цитомегаловирусной инфекции у детей первых месяцев жизни. / Н.Н.Русанова, С.А.Коченгина, С.Н.Теплова // Педиатрия. – 2000. – №1. – С. 26-29.
23. Сабитов А.У. Вирусные гепатиты. / А.У.Сабитов, Е.В.Чесноков, Р.А.Ушакова // Детские инфекционные болезни: Руководство. Часть 1. – Под ред. В.В.Фомина и др.- Екатеринбург-Тюмень.- УрГМА.- 2000.- С.259-331.
24. Савенкова М.С. Врожденный хламидиоз: клиника и катamnестическое наблюдение. / М.С.Савенкова, Т.М.Парамонова, Л.Ю.Неижко // Педиатрия. – 2004. – №1. – С. 42-46.
25. Савенкова М.С. Хламидийная инфекция на пороге третьего тысячелетия. / Детские инфекции.- 2004.- №1(6).- С.36-42.
26. Самохин П.А. Цитомегаловирусная инфекция у детей. / М.: Медицина, 1987. – 160 с.
27. Соматические болезни у детей. / Руководство для врачей под общей редакцией М.С.Игнатовой. // - Москва-Оренбург.- 2002.- 672 с.
28. Таболин В.А. Билирубиновый обмен и желтухи новорожденных. / - М.: Медицина, 1967. – 228 с.
29. Тер-Григорова Е.Н. Врожденный вирусный гепатит. / Е.Н.Тер-Григорова, В.С.Тер-Григорьев // - М.: Медицина, 1967. – 172 с.
30. Учайкин В.Ф. Вирусные гепатиты от Адо ТТV у детей. / В.Ф.Учайкин, Н.И.Нисевич, Т.В.Чередниченко // - М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2003.- 432 с.
31. Ушакова Р.А. О влиянии TORCH-ассоциированных инфекций на за-тяжное течение желтухи у новорожденных и детей раннего возраста. / Екатеринбург: Уральский медицинский журнал.- 2004.- №5 (6).- С. 9-12.
32. Ушакова Р.А. Гигантоклеточный гепатит у ребенка первого года жизни с неблагоприятным исходом в билиарный цирроз печени. / Р.А.Ушакова, С.Н.Козлова, Н.Б.Крохина, О.П.Шенина // Уральский медицинский журнал.- Екатеринбург.- 2007.- №5(33).- С.20-23.
33. Цинзерлинг В.А. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и кливико-морфологических сопоставлений. / В.А.Цинзерлинг, В.Ф.Мельникова // Руководство для врачей.- СПб, Элби-СПб, 2002.- 352 с.
34. Чуелов С.Б. Клиника, диагностика и течение циррозов печени, не связ-занных с вирусными гепатитами, у детей. / С.Б.Чуелов, М.О.Гаспарян, А.В.Смирнов и др. // Детские инфекции.- 2006.- №5(2).- С.35-38.
35. Correa K.K. Idiopathic neonatal giant cell hepatitis presenting with acute hepatic failure on postnatal day one. / K.K.Correa, P.Nanjundian, D.D.Wirtschafter, N.S.Alshak // J Perinatol. 2002 Apr-May; 22(3); 249-51.
36. Domiati-Saad R. Cytomegalovirus and human herpesvirus 6, but not human papillomavirus, are present in neonatal giant cell hepatitis and extrahepatic biliary atresia. / R.Domiati-Saad, D.B.Dawson, L.R.Margraf et al // Pediatr Dev Pathol 2000 Jul-Aug; 3(4): 367-73.
37. Hicks J. Neonatal syncytial giant cell hepatitis with paramyxoviral-like inclusions. / J.Hicks, J.Barrish, S.H.Zhu // Ultrastruct Pathol 2001 Jan-Feb; 25(1): 65-71.
38. Kryczka W. Acute seronegative hepatitis C manifesting itself as adult giant cell hepatitis - a case report and review of literature. / W.Kryczka, B.Walewska-Zielecka, E.Dutkiewicz // Med Sci Monit. 2003 Aug; 9 Suppl 3: 29-31.
39. Passos O.A. Neonatal cholestasis and cytomegalovirus infection: clinical and histopathologic forms. / O.A.Passos, M.T.Fernandes, L.C.Galvao et al // J Pediatr (Rio J). 1996 May-Jun; 72(3):159-63.