

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА КРАСНУШНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

*Утепова Г.Б., Нигматова Л.М., Шагулямова К.Л.
Ташкентский Государственный стоматологический институт,
Узбекистан*

CLINICAL FEATURES OF REDNY INFECTION SYNDROME IN CHILDREN

*Utepova G.B., Nigmatova L.M., Shagulyamova K. L.
Tashkent State Dental Institute, Uzbekistan*

SUMMARY

The impact of the rubella virus on the child's body can occur over a long period, starting from the first months of intrauterine development, in the early and late neonatal period and in the first years of life. The consequences of this exposure are inversely proportional to age and gestational age. But in the case of the survival of the fetus and the birth of a living child, the threat of death is directly proportional to the severity of the teratogenic effect. The variety of clinical manifestations of the extended congenital rubella syndrome requires the frequency of frequencies and the specification of indications for retrospective verification of the etiological role of rubella.

РЕЗЮМЕ

Воздействие вируса краснухи на организм ребенка может происходить на длительном протяжении, начиная с первых месяцев внутриутробного развития, в раннем и позднем неонатальном периоде и в первые годы жизни. Последствия этого воздействия обратно пропорциональны возрасту и сроку гестации. Но в случае выживания плода и рождении живого ребенка – угроза смерти прямо пропорциональна тяжести тератогенного воздействия. Разнообразие клинических проявлений расширенного синдрома врожденной краснухи требует оценки частоты и конкретизации показаний к ретроспективной верификации этиологической роли краснухи.

Key words: rubella virus, congenital rubella syndrome, immunological tolerance, congenital malformations.

Ключевые слова: вирус краснухи, синдром врожденной краснухи, иммунологическая толерантность, врожденные пороки развития.

Воздействие вируса краснухи на организм ребенка может происходить на длительном протяжении, начиная с первых месяцев внутриутробного развития, в раннем и позднем неонатальном периоде и в первые годы жизни.

Последствия этого воздействия обратно пропорциональны возрасту и сроку гестации. Но в случае выживания плода и рождении живого ребенка – угроза смерти прямо пропорциональна тяжести тератогенного воздействия.

Наряду с эмбриопатиями в результате поражения плода в период органогенеза, под продолжающимся воздействием вируса или в результате заражения краснухой в последующие триместры беременности развиваются фетопатии – гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, гепатит, поражение костей и легких. Однако частота фетопатий в сочетании с пороками не изучена.

Разнообразие клинических проявлений расширенного синдрома врожденной краснухи требует оценки частоты и конкретизации показаний к ретроспективной верификации этиологической роли краснухи. Для этого, наряду с оценкой частоты клинических вариантов СВК, целесообразно провести сопоставление особенностей течения постнатального периода в зависимости от характера иммунного ответа организма ребенка на продолжающуюся вирусемию, а также особенности психофизического развития детей с СВК в первые

годы жизни. При наличии ряда работ с описаниями клинических аспектов СВК данные вопросы в плане конкретизации критериев отбора для обязательного обследования на роль краснухи в этиологии развития пороков не проводились. Потребность такого рода верификации определяется и тем, что длительная вирусемия у детей СВК представляет угрозу инфицирования для окружающих детей.

В классическом описании Грегга синдром врожденной краснухи характеризуется триадой симптомов, включающих пороки развития сердца, катаракту и глухоту. Позже понятие СВК было расширено за счет включения обширного перечня пороков развития, в возникновении которых была доказана этиологическая роль вируса краснухи.

Для выяснения этиологической роли краснухи в формировании нозологических единиц и синдромов, включенных в СВК было подобрано и обследовано 100 детей в возрасте до 2х лет (наиболее вероятная длительность циркуляции вируса краснухи в организме ребенка) с различными аномалиями развития центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы, органов зрения и слуха, а также ряда других органов и систем.

Отбор случаев для обследования проводился направленно и примерно по структуре и частоте видов аномалий развития соответствовал структуре выявления пороков развития по данным исследования НИИ педиатрии МЗ РУз 2002 года,

проведенного в рамках ГНТП №5, шифр 5.1.2. «Изучение региональных особенностей распространения врожденной патологии среди детей в Узбекистане» (У.А.Каримов с соавторами) (№ Гос. регистрации 01200010303).

Для определения роли вируса краснухи дети с различными пороками развития (точнее с эмбрио – и фетопатиями) были обследованы на наличие РНК вируса краснухи в ПЦР, а также серологическим методом ИФА. Исследование в ИФА произведено в 2 этапа: первый – определение вирусоспецифических IgG антител, второй – при наличии Ig G антител, определение его индекса avidности. Результаты исследования показали, что ВПР краснушной этиологии составили 36%.

В таблице 1. приводятся данные об обследованных детей с клиническими проявлениями расширенного синдрома врожденной краснухи, у которых в ПЦР был

выявлен вирус краснухи. Клиническая картина у 36 детей с СВК была чрезвычайно разнообразной, она включала в себя различные проявления эмбрио - и фетопатии, которые в литературе включаются в понятие «расширенного синдрома» врожденной краснухи. Формулировка диагнозов приводится в соответствии с МКБ 10. Дети, у которых внутриутробная краснуха лабораторно подтверждена, имели врожденные пороки сердца, аномалии развития зрения и слуха в виде глаукомы, ангиопатии сетчатки, глухоты; поражение центральной нервной системы в виде врожденной микроцефалии, врожденной гидроцефалии, умственной отсталости, нарушения психомоторного развития; гипотрофии. При этом, нужно отметить, что сочетание нескольких пороков развития было выявлено у 26 детей с положительными результатами ПЦР на вирус краснухи, что составило 72,2 %.

Таблица 1.

Частота выявления вируса краснухи у обследованных детей с подозрением на СВК (n=100)

Системы и органы с аномалиями и отклонениями развития	Клинические проявления у детей обследованных на расширенный синдром врожденной краснухи	Число выявления	Число ПЦР полож-ных
1. Центральная нервная система	- врожденная гидроцефалия	4	1
	- врожденная микроцефалия	10	6
	- Spina bifida (неполное закрытие спинномозгового канала)	1	0
	- детский церебральный паралич	13	6
	- умственная отсталость	20	11
	- грыжа головного мозга	1	1
2. Сердечно-сосудистая система	- открытый артериальный проток	1	1
	- стеноз легочной артерии	1	1
	- дефект межпредсерд. перегородки	5	1
	- дефект межжелуд.перегородки	9	5
	- миокардит	1	0
	- вр. кардит	1	0
- тетрадо Фалло	3	1	
3. Органы зрения	- врожденная катаракта	1	0
	- врожденная глаукома	3	3
	- слепота и пониженное зрение	4	0
	- болезни сосудистой оболочки	3	2
4. Органы слуха	- нарушение вестиб. функции	7	2
5. Челюстно-лицевые аномалии	- расщелина неба (волчья пасть)	3	1
	-расщелина губы (заячья губа)	2	1
6. Другие органы и системы: -костно-мыш. система -пищеварительная система	- остеохондродисплазия с дефектами роста трубчатых костей и позвоночника;	1	0
	- полидактилия	1	0
	- дисэмбриональные стигмы	2	0
	- дефекты, укорачивающие верхние и нижние конечности	2	0
	- вр. спастическая кривошея	1	0
	- остеохондродисплазии	2	0
	- вр. множеств. артрогриппоз	1	0
	- вр. отсутствие, атрезия и стеноз толстого кишечника	1	1

Так, болезнь Дауна всегда сочеталась с врожденными пороками развития (дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, открытый Боталов проток), отставанием в умственном развитии. Детский церебральный паралич наблюдался в 3х случаях с врожденной микроцефалией, в 1 случае с врожденной гидроцефалией, в другом - с аномалией неба и верхней губы, в третьем с болезнью Дауна и умственной отсталостью.

Наблюдалась 2 случая, где внутриутробная краснуха проявилась в виде тугоухости и офтальмопатии без врожденного порока сердца и в другом случае врожденный порок сердца (дефект межпредсердной перегородки) с врожденной ангиопатией сосудов сетчатки глазного яблока.

Нужно отметить, что из 4 детей с синдромом болезни Дауна у троих был положительный результат ПЦР на вирус краснухи. В литературных источниках это сочетание комментируется противоречиво: ряд авторов считают, что вирус краснухи, как и другие вирусные инфекции, приводит не только к порокам развития, но и к хромосомным мутациям. Согласно другому мнению, возможно, у детей с хромосомной патологией вирус персистирует более длительное время.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что для СВК характерна множественность поражений. Так в 72,2% случаев СВК встречалось сочетание двух и более дефектов развития. А моно пороки составили 27,8% и встречались в виде врожденной глаукомы – 3 случая, порока развития желудочно-кишечного тракта – 1 случай, ВПС в виде дефектов межжелудочковой перегородки, стеноза легочной артерии и Тетрады Фалло, врожденные микроцефалии – 2 наблюдения. Врожденная глаукома во всех трех наблюдавшихся

случаях найдена как единственное проявление СВК, что соответствует результатам исследований ряда авторов, которые описывали глаукому как наиболее часто встречаемую патологию органов зрения при СВК.

Если учесть, что персистенция вируса краснухи в организме детей с ВК/СВК продолжается несколько лет после рождения, и в дальнейшем у них могут развиваться тугоухость, снижение зрения вплоть до слепоты, то понятие «моно пороков» при СВК в первый год жизни – понятие относительное.

Фетопатии встречались независимо от вида и варианта пороков, в сочетании с моно- и множественными пороками.

По данным литературы, клинические проявления расширенного СВК могут проявляться, кроме врожденных пороков развития, рядом синдромов, возникающих как следствие фетопатий в результате продолжающегося во 2 и 3 триместре беременности воздействия вируса или вследствие инфицирования вирусом краснухи после завершения эмбриогенеза. Фетопатии проявляются тромбоцитопенической пурпурой, выраженным ретикулоцитозом, желтухой, гепатоспленомегалией, высоким содержанием билирубина, не заращением маленького родничка, плеоцитозом в спинномозговой жидкости, маленьким ростом, низкой массой тела, отставанием в психофизическом развитии. Указанные синдромы могут рассматриваться как дополнительные, косвенные. Их развитие вследствие прямого воздействия вируса бесспорных доказательств не имеет.

Определение частоты встречаемости вышеуказанных клинических признаков было проведено у 36 детей с СВК (таблица 2.).

Таблица 2.

Частота развития фетопатий у детей с ВПР

Фетопатия	ВПР другой этиологии (n=64)	СВК (n=36)
Низкая масса тела	18	21**
Низкорослость	8	5
Гепатоспленомегалия	11	14*
Желтуха	19	17*
Тромбоцитопеническая пурпура	2	7**
Пневмопатии (СДР)	11	10

Примечание. Отличие между группами: ** - $P < 0,01$, * - $P < 0,05$.

Результаты сопоставления клинических проявлений фетопатий развития при ВПР другой этиологии и при СВК показали, что низкая масса тела при рождении имели 21 из 36 детей с СВК и 18 из 64 детей с ВПР другой этиологии. При этом показатель χ^2 составил 7,61, статистическое различие является высоко достоверным ($P < 0,001$). Гепатоспленомегалия и тромбоцитопеническая пурпура при СВК встречалась достоверно чаще, нежели у детей с врожденными пороками развития другой этиологии ($P < 0,05$). Другие фетопатии развития как, низкорослость, желтуха и пневмопатии достоверно не отличались в обеих

группах ($P > 0,05$). Новорожденные дети с СВК выглядели маленькими по сравнению со здоровыми новорожденными. Это связано с задержкой клеточного деления у них в процессе внутриутробного развития. У всех маловесных отмечалось не заращение малого родничка. Не исключено, что фетопатии могут наблюдаться с определенной частотой и без пороков, связанных с нарушением эмбриогенеза. Но в поле зрения нашего исследования они не попали в силу использования исключающих такую возможность критериев отбора.

Развитие детей с СВК сопровождалось частыми простудными и инфекционными заболеваниями.

Как видно из рисунка, дети с СВК (основная группа) наиболее часто болели острыми респираторными инфекциями (ОРИ) верхних дыхательных путей на протяжении первого года – в 3,3 раза чаще, нежели дети контрольной группы, составив в среднем $2,80 \pm 0,23$ случая в основной группе против $0,85 \pm 0,17$ случая в контрольной группе ($P < 0,001$). Из них в основной группе 26 случаев острой инфекции верхних дыхательных путей множественной и не уточненной локализации против 7 случаев в контрольной группе, 19 случаев назофарингита против 7 случаев, 11 случаев ларинготрахеита против 3х случаев соответственно. Также, дети основной группы переболели ОРИ нижних дыхательных путей в 2,7 раза чаще, чем дети контрольной группы, в среднем $1,10 \pm 0,18$ против $0,4 \pm 0,11$ случая ($P < 0,001$). Из этой группы инфекций преобладали острый бронхит, острые бронхопневмонии и острый бронхиолит, которые встречались у детей с СВК с частотой 10, 7 и 5 случаев против 5, 3 и 0 случаев у детей контрольной группы.

Среднее значение показателя заболеваний уха и сосцевидного отростка у детей с СВК составило $0,65 \pm 0,13$ против $0,25 \pm 0,1$ в контрольной группе ($P < 0,01$). Встречались заболевания наружного уха – катаральный отит 9 случаев у детей с СВК против 4 случаев, среднего уха – гнойный средний отит 4 случая против 1 случая в контрольной группе.

В обеих группах наблюдались бактериальные и вирусные кишечные инфекции и диареи не установленной этиологии, частота которых составила $0,80 \pm 0,11$ у детей с СВК против $0,25 \pm 0,10$ контрольной группы ($P < 0,001$). При этом, диарея не инфекционного генеза встречалась в обеих группах с одинаковой частотой.

Кожные заболевания, такие как аллергический и простой контактный дерматиты, пиодермии встречались почти с одинаковой частотой в обеих группах, составляя $0,45 \pm 0,13$ и $0,35 \pm 0,11$ соответственно ($P > 0,05$).

Вышеуказанные заболевания протекали несколько тяжелее в основной группе, нежели в контрольной. Так, в основной группе наблюдали 2 случая вирусной кишечной инфекции с тяжелым осложненным течением. При заболеваниях органов дыхания также наблюдались более тяжелые случаи в основной группе. Эти наблюдения свидетельствуют о наличии особенностей состояний системы иммунитета у детей с СВК, связанных с последствиями воздействия вируса краснухи.

Более выраженная подверженность воздействию бактериальных и вирусных агентов, более длительное и тяжелое течение заболеваний послужили основанием к более углубленному исследованию системы иммунитета у детей с СВК.

По результатам лабораторных исследований дети, с диагнозом СВК, по типу ответа иммунной

системы на продолжающуюся циркуляцию вируса краснухи были разделены на 2 подгруппы: дети с СВК без иммунологической толерантности ($n=28$) и дети с СВК с иммунологической толерантностью ($n=8$). Выявлены отличия комплекса иммунологических показателей этих подгрупп. В связи с этим представляло интерес определить наличие клинических различий постнатального периода детей с СВК в зависимости от иммунологической толерантности. Сопоставление клинической картины и лабораторных показателей в раннем неонатальном периоде существенных отличий между этими подгруппами не выявило. В обеих подгруппах наблюдались с одинаковой частотой пороки развития органов и систем, встречались также в одинаковых соотношениях сочетанные и моно пороки развития. Лабораторные данные по общеклиническим исследованиям – общий анализ крови, мочи и кала также существенно не отличались. Однако при проспективном наблюдении течения постнатального периода выявлены некоторые особенности.

Наблюдение детей с СВК в период новорожденности показал, что неонатальный период этих детей сопровождался рядом патологических состояний, такими, как: изменения цвета кожи, изменения мышечного тонуса, снижение физиологических рефлексов, изменения частоты сердечных сокращений и частоты дыхания, срыгивание, позднее отпадение пуповины, конъюгационная желтуха, геморрагический и отечный синдромы и тремор конечностей.

Как видно из рисунка, длительность отдельных патологических состояний отличались между детьми с иммунологической толерантностью и детьми без иммунологической толерантности. Сравнение течения периода новорожденности по длительности признаков между группами с иммунологической толерантностью и без нее показало, что некоторые патологические признаки были длительными у детей с иммунной толерантностью. Так, признаки срыгивания и тремор конечностей у детей с иммунологической толерантностью были длительными почти в 1,5 раза, составив $12,6 \pm 1,9$ и $12 \pm 0,7$ против $8,8 \pm 0,9$ и $7,9 \pm 0,2$ в группе детей без иммунологической толерантности ($P < 0,001$).

Показатель длительности отечного синдрома у детей с иммунологической толерантностью составил $11,2 \pm 1,2$ дней, тогда как в группе детей без иммунологической толерантности этот показатель был равен $7,7 \pm 0,5$, т.е. в 1,4 раза короче ($P < 0,01$). Длительность конъюгационной желтухи составила $18 \pm 0,7$ и $13,3 \pm 0,4$ дня, соответственно, т.е. в 1,3 раза короче у детей без иммунной толерантности ($P < 0,001$). Показатели длительности изменения цвета кожных покровов, изменения мышечного тонуса, снижения физиологических рефлексов, изменения ЧСС, ЧД, геморрагического синдрома, а также сроки отпадения пуповины в обеих группах достоверно не отличались ($P > 0,05$).

Таким образом, неонатальный период детей с СВК сопровождался рядом патологических состояний, из которых такие признаки, как, тремор конечностей, срыгивание, конъюгационная желтуха и отечный синдром, длились достоверно дольше у детей с иммунологической толерантностью в отличие от детей без иммунологической толерантности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Врожденная краснуха / Афанасьева Н.Н. // *Мать и Дитя в Кузбассе*. – Кзбасс, 2006. № 2(25) – С.8-10.

2. Врожденная краснуха и её роль в развитии внутриутробной патологии / Л.Л.Нисевич, Е.В.Бахмут, А.Г.Талалаев и др. // *кн. Краснуха. Синдром врожденной краснухи: Информ. Сборник (2-е издание, дополнение)* – М., 2008. – С17-24.

3. Диагностические критерии определения риска внутриутробного инфицирования плода и угрозы прерывания беременности на ранних сроках. / Е.И.Боровкова, А.А.Воробьев,

Е.А.Воропаева и др. // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. – М., 2004. - №1(14) – С.45-50.

4. Диагностика внутриутробных инфекций у новорожденных детей методом полимеразной цепной реакции // *Методические рекомендации для врачей* / Под ред. А.П.Помогаевой. - Томск, Кольцово. - 2001.- 39 с.

5. Aguilera X., González C., Guerrero A. The rubella vaccination campaign in Chile. Technical report. // *Santiago de Chile, Chile; 2000*. - P.76-80.

6. Allen. L., Shrimpton R. The International Research on Infant Supplementation Study: Implications for Programs and Further Research. // *J. Nutr.*-2005.- V.135.- S.666 - 669.

7. A model-based evaluation of the national immunization programme against rubella infection and congenital rubella syndrome in the Netherlands. / Van der Heijden O.G.; Conyn-van Spaendonck M.A.E.; Plantinga A.D. et al. // *Epidemiol. and Infec.* – 1998. - №3. – P.653-671.