

ЗАЛЕЖНІСТЬ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ІНФІКУВАННЯ ВІД ВІРУСНОГО НАВАНТАЖЕННЯ У ДІТЕЙ З ВРОДЖЕНОЮ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

Одеський національний медичний університет

Переконливі дані вітчизняних і зарубіжних учених свідчать, що інфікування цитомегаловірусом (ЦМВ) є однією з найбільш розповсюджених причин розвитку патології вагітності та плода [1], уражаючи 0,5–2,5 % живих новонароджених [2]. Встановлена залежність між гестаційним віком плоду під час інфікування та ступенем ушкодження — що менше гестаційний термін, то більше генералізованим є процес і значніші ушкодження [3; 4].

Трансплацентарна передача вірусу трапляється в однієї третини матерів з первинною інфекцією [5] та лише у 10–15 % дітей наявні клінічні прояви інфікування при народженні [6]. В останніх більш імовірний розвиток нейросенсорної туговухості (НСТ), порушень психомоторного розвитку та зорових дефектів [7]. Клінічна форма вродженої цитомегаловірусної інфекції (ЦМВІ) у дітей може супроводжуватись ураженням центральної нервової системи (ЦНС) вже при народженні, що підвищує ризик несприятливого неврологічного прогнозу.

За даними іноземних авторів, приблизно у половини дітей з клінічно вираженою вродженою ЦМВІ розвивається туговухість, у більшості з них спостерігається і подальше прогресування порушень слуху [8; 9]. У випадку, якщо діти з вродженою ЦМВІ мали задовільні показники нервово-психічного розвитку протягом першого року життя, ризик неврологіч-

них розладів і порушень інтелектуальної сфери зменшується [10]. За окремими дослідженнями, вміст ДНК ЦМВ у кількості більше $5 \cdot 10^3$ у 1 мл сечі асоціюється з підвищеним ризиком розвитку туговухості, тимчасом як її кількість менше вказаної зменшує шанси розвитку порушень слуху [11]. Чіткі критерії, які б допомогли встановити, у яких саме дітей розвинуться віддалені наслідки інфікування, не визначені. Практичне значення проблеми та відсутність наукових досліджень зумовили актуальність вивчення головних, найбільш вагомих клінічних проявів ЦМВІ у дітей з внутрішньоутробною трансмісією.

Метою даного етапу дослідження стало вивчення залежності клінічних проявів ЦМВІ від вірусного навантаження, а також визначення вагомості клінічних ознак інфікування у дітей раннього віку з внутрішньоутробною трансмісією ЦМВ.

Матеріали та методи дослідження

До когортного дослідження були включені 94 дитини, народжені від серопозитивних за ЦМВ матерів. Встановлення інфекційного статусу новонароджених проводили шляхом дослідження крові та сечі методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі за методикою R. Higuchi et al. [12]. Біологічний матеріал збирали безпосередньо у пологовій залі до першого прикладання

до грудей, що виключало можливість інфікування ЦМВ через грудне молоко. Критерієм розподілу дітей на групи стали результати ПЛР у реальному часі, яку проводили за допомогою ампліфікатора з флуоресцентною детекцією у режимі реального часу "iQ5 iCycler" ("Bio-Rad", США).

Для підтвердження внутрішньоутробного інфікування визначали IgG з оцінкою їх авідності. Виявлення анти-ЦМВ-IgG проводили методом імуноферментного аналізу (ІФА) за стандартними методиками [13]. Авідність IgG визначали методом імунохемілюмінесцентного аналізу (CLIA) [14]. Оцінку стану органа слуху проводили із застосуванням об'єктивної аудіометрії з реєстрацією стовбурових викликаних потенціалів [15] на електронейроміографі Нейрософт із програмою «Нейро-МВП».

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою пакетів STATISTICA 7.0 та Microsoft EXCEL 2003 з інтеграцією AtteStat 9.7.1, інтернет-калькулятора SISA (Simple Interactive Statistical Analysis). Для визначення закономірностей між великою кількістю якісних ознак використовували модулі інтелектуального аналізу даних (Data mining) [16; 17].

Результати дослідження та їх обговорення

Із 94 обстежених дітей до основної групи увійшли 57 осіб, інфікованих шляхом трансмісії

ЦМВ від матері до дитини з підтвердженою наявністю ДНК вірусу у біологічному матеріалі — крові або сечі. Діти з кількістю копій ДНК ЦМВ більше 5000 у 1 мл сечі утворили групу 1 (високого навантаження, n = 22). До групи 2 (низького навантаження, n = 35) увійшли діти з кількістю ДНК вірусу менше 5000 копій в 1 мл сечі. До контрольної групи (без навантаження, група 3, n = 37) увійшли умовно здорові діти, у яких наявність вірусу не була підтверджена лабора-

торними методами (ПЛР у реальному часі, ІФА). Вік обстежених дітей становив від народження до 13 міс.

Вивчення антропометричних даних виявило, що показники середньої маси та довжини тіла при народженні у дітей групи 1 були вірогідно нижчими порівняно з дітьми групи 2 (p<0,05) та контрольної групи (p<0,05). Середні показники окружності голови та грудної клітки у дітей групи 1, групи 2 та групи 3 не мали статистично вірогідної різниці (p>0,05) (табл. 1).

У дітей групи 1 оцінка за шкалою Апгар на першій та п'ятій хвилині була вірогідно нижчою порівняно з показниками групи 2 (p<0,05) та групи 3 (p<0,05). Вірогідної різниці між показниками за шкалою Апгар, терміном гестації та віком матері у дітей різних груп доведено не було, p>0,05 (табл. 2).

Клінічні ознаки вродженої ЦМВІ проявлялися як при народженні, так і у ранньому неонатальному періоді. Зустрічальність клінічних ознак у дітей різних груп наведена у табл. 3.

Таблиця 1

Антропометричні дані дітей з вродженою цитомегаловірусною інфекцією при народженні, M±m

Ознака	Високе навантаження, група 1, n = 22	Низьке навантаження, група 2, n = 35	Без навантаження, група 3, n = 37
Маса тіла, г	3075,45±112,30*#	3528,00±92,93	3326,13±57,03
Окружність голови, см	33,04±0,52	34,72±0,24	32,32±0,31
Окружність грудної клітки, см	32,50±0,50	33,85±0,31	31,59±0,28
Довжина тіла, см	49,77±0,76*#	53,11±0,48	51,54±0,32

Примітка. У табл. 1, 2, 5: * — статистична значущість відмінностей з показниками групи без навантаження (p<0,05); # — статистична значущість відмінностей з показниками групи з низьким навантаженням (p<0,05).

Таблиця 2

Оцінка деяких показників у різних групах дітей з цитомегаловірусною інфекцією при народженні, M±m

Ознака	Високе навантаження, група 1, n = 22	Низьке навантаження, група 2, n = 35	Без навантаження, група 3, n = 37
Оцінка за шкалою Апгар, перша хвилина	5,86±0,26*#	7,31±0,14	7,40±0,15
Оцінка за шкалою Апгар, п'ята хвилина	7,59±0,20*#	8,62±0,09	8,35±0,11
Термін гестації, тиж.	38,90±0,40	39,42±0,21	39,40±0,19
Вік матері, роки	27,95±1,00	27,88±0,85	28,08±0,95

Таблиця 3

Клінічні прояви вродженої цитомегаловірусної інфекції у ранньому неонатальному періоді у різних групах досліджуваних дітей

Ознака	Високе навантаження, n = 22		Низьке навантаження, n = 35		Без навантаження, n = 37	
	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)
Затримка внутрішньоутробного розвитку	7	31,8 (12,3–51,2)	5	14,3 (2,7–25,8)	4	10,8 (0,7–20,8)
Гепатомегалія	12	54,5 (33,6–75,3)	7	20,0 (6,7–33,2)	2	5,4 (-1,8–12,6)
Спленомегалія	9	40,9 (20,3–61,4)	4	11,4 (0,8–21,9)	1	2,7 (-2,5–7,9)
Жовтяниця	13	59,0 (38,4–79,5)	11	31,4 (16,0–46,7)	7	18,9 (6,2–31,5)
Петехії	11	50,0 (29,1–70,8)	13	37,2 (21,1–53,2)	4	10,8 (0,7–20,8)
Судоми	6	27,2 (8,6–45,7)	1	2,8 (-2,6–8,2)	0	0
Мікроцефалія	2	9,1 (-2,9–21,1)	0	0	0	0
Тромбоцитопенія	9	40,9 (20,3–61,4)	4	11,4 (0,8–21,9)	1	2,7 (-2,5–7,9)

Ознака	Високе навантаження, n = 22		Низьке навантаження, n = 35		Без навантаження, n = 37	
	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)
Гепатит	9	40,9 (20,3–61,4)	1	2,8 (-2,6–8,2)	0	0
Анемія	6	27,2 (8,6–45,7)	4	11,4 (0,8–21,9)	2	5,4 (-1,8–12,6)
Геморагічний синдром	10	45,5 (24,6–66,3)	4	11,4 (0,8–21,9)	2	5,4 (-1,8–12,6)
Диспептичний синдром	10	45,5 (24,6–66,3)	5	14,3 (2,7–25,8)	3	8,1 (-0,6–16,8)
Гідроцефалія	1	4,5 (-4,1–13,1)	0	0	0	0
Ураження нирок	8	36,3 (16,2–56,3)	7	20,0 (6,7–33,2)	2	5,4 (-1,8–12,6)
Порушення серцевого ритму	4	18,1 (2,0–34,1)	4	11,4 (0,8–21,9)	1	2,7 (-2,5–7,9)
Нейросенсорна туговухість	6	27,2 (8,6–45,7)	1	2,8 (-2,6–8,2)	0	0
Зниження фізіологічних рефлексів	11	50,0 (29,1–70,8)	14	40,0 (23,7–56,2)	5	13,5 (2,4–24,5)
М'язова гіпотонія	14	63,6 (43,4–83,7)	11	31,4 (16,0–46,7)	5	13,5 (2,4–24,5)
Кісти у мозку	7	31,8 (12,3–51,2)	2	5,7 (-1,9–13,3)	0	0
Кальцифікати у мозку	6	27,2 (8,6–45,7)	1	2,8 (-2,6–8,2)	0	0
Розширення шлуночків мозку	8	36,3 (16,2–56,3)	3	8,5 (-0,7–17,7)	2	5,4 (-1,8–12,6)
Внутрішньочерепні гематоми різної локалізації	11	50,0 (29,1–70,8)	5	14,3 (2,7–25,8)	4	10,8 (0,7–20,8)

У процесі дослідження проводилась оцінка значущості та частоти зустрічальності головних клінічних симптомів серед новонароджених із внутрішньоутробною трансмісією ЦМВ (табл. 4. Встановлено, що на першому місці, за частотою виявлення та значущістю, згідно з отриманими результатами, знаходиться гепатит, а на другому — гепатомегалія (див. табл. 4).

Лабораторні методи досліджень включали вивчення показників специфічних IgG з оцінкою авідності, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаратамінотрансферази (АСТ), білірубину та його фракцій, загального білка, тромбоцитів (табл. 5).

Згідно з даними табл. 5, середні показники лабораторних досліджень у дітей групи 1 вірогідно відрізнялися від показників у дітей інших двох груп ($p < 0,05$). Окрім того, у дітей групи 2 рівні анти-ЦМВ-IgG, індекс авідності IgG, середній показник рівня тромбоцитів вірогідно відрізнялися від показників групи контролю ($p < 0,05$).

Тромбоцитопенія належить до частих гематологічних проявів у дітей з вродженою формою ЦМВІ. Розвиток тром-

Таблиця 4
Ієрархічність головних клінічних проявів цитомегаловірусної інфекції у новонароджених за результатами методу “Feature Selection and Variable Filtering” модуля інтелектуального аналізу даних (Data mining)

Клінічний прояв	F-значення	P-значення
Гепатит	26,24363	0,000002
Гепатомегалія	22,01471	0,000009
М'язова гіпотонія	18,10121	0,000050
Тромбоцитопенія	16,91290	0,000085
Спленомегалія	16,91290	0,000085
Кісти у головному мозку	16,80967	0,000089
Геморагічний синдром	16,00516	0,000128
Судоми	14,74281	0,000226
Нейросенсорна туговухість	14,74281	0,000226
Кальцифікати у мозку	14,74281	0,000226
Диспептичний синдром	12,34491	0,000688
Петехії на шкірі	12,32963	0,000693

боцитопенії при ЦМВІ пов'язують із репродукцією вірусу у мегакаріоцитах кісткового мозку, що призводить до появи петехіального висипу на шкірі [18]. У представленому дослідженні тромбоцитопенією вважалося падіння кількості тромбоцитів нижче $100 \cdot 10^9/\text{л}$.

Висновки

1. У дітей з високим вірусним навантаженням встановлено вірогідно нижчі показни-

ки середньої маси та довжини тіла, оцінки за шкалою Апгар на першій та п'ятій хвилині життя, ніж у дітей інших двох груп ($p < 0,05$), що вказує на несприятливий вплив вірусного навантаження ЦМВ на внутрішньоутробний стан дитини.

2. До головних клінічних проявів ЦМВІ у дітей з внутрішньоутробною трансмісією належать гепатит ($F = 26,24363$; $P = 0,000002$) та гепатомегалія ($F = 22,01471$; $P = 0,000009$).

ЗАЛЕЖНІСТЬ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ІНФІКУВАННЯ ВІД ВІРУСНОГО НАВАНТАЖЕННЯ У ДІТЕЙ З ВРОДЖЕНОЮ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

Наведені результати обстеження 94 дітей, народжених від серопозитивних за ЦМВ матерів. Встановлені статистично вірогідні відмінності між показниками маси, довжиною тіла, оцінкою за шкалою Апгар на першій та п'ятій хвилині життя, лабораторними показниками у дітей групи високого вірусного навантаження (кількість копій ДНК ЦМВ більше 5000 у 1 мл сечі) порівняно з аналогічними показниками груп низького навантаження та без нього. Доведено, що до найбільш вагомих клінічних проявів вродженої ЦМВІ належать гепатит і гепатомегалія.

Ключові слова: цитомегаловірусна інфекція, діти, вірусне навантаження, нейросенсорна туговухість.

DEPENDANCE OF CLINICAL MANIFESTATIONS ON VIRUS BURDEN IN CHILDREN WITH CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

Results of 94 investigated children born from CMV seropositive mothers are represented in the article. The statistically significant differences of mass, length of body, indexes of Apgar scale at the first and fifth minutes of life, laboratory indexes for the children with high viral load (DNA viral load 5000 copies/ml in urine) were obtained compared to similar indexes from groups with low viral load and without viral load. The most influential clinical manifestations of congenital CMV are hepatitis and hepatomegalia.

Key words: cytomegalovirus infection, children, viral load, sensorineural hearing loss.

УДК 616-053.31-089-07

О. О. Лосєв, д-р мед. наук, проф.,

І. Р. Діланян, канд. мед. наук,

К. О. Лосєва, канд. мед. наук, доц.

КАРДІОІНТЕРВАЛОГРАФІЯ У ПРОГНОЗУВАННІ ПЕРЕБІГУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ХІРУРГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Одеський національний медичний університет

Прогнозування та профілактика ускладнень післяопераційного періоду є одним із важливих завдань хірургії новонароджених, тому що лікування вже виниклих ускладнень — досить складний і не завжди успішний процес, збільшує його терміни, тягне за собою погіршення якості життя дітей, призводить до інвалідизації [5–7; 10]. Різні патологічні процеси перебігають не ізольовано, а часто, взаємно обтяжуючи один одного, погіршують післяопераційний прогноз. Отже, у новонароджених переважає поєднана патологія, яка розвивається на тлі внутрішньоутробної гіпоксії плода, асфіксії новонародженого, внутрішньоутробної інфекції, морфофункціональної незрілості, метаболічних розладів, порушень гомеостазу і гемодинаміки [1–3; 9]. Перебіг і характер фонові патології, а також її вплив на організм новонародженого

з хірургічною патологією в цілому, залежить від низки причин і, в основному, від поєднання різних станів у кожній конкретній дитини [3; 5; 9]. Звідси важливий найближчий і довгостроковий прогноз впливу цих факторів на перебіг післяопераційного періоду [5; 7; 8].

Наявність фонові патології, а також висока агресивність методів корекції основного захворювання (хірургічної патології) обумовлюють високу летальність у групі новонароджених із хірургічною патологією. Саме у них нерідко виникають труднощі обстеження у зв'язку з відсутністю спеціальних адекватних об'єктивних методик [6–8]. У переді ранньому післяопераційному періоді у таких дітей розвивається катаболічна спрямованість метаболізму та стресовий рівень функціонування нервово-ендокринної регуляції го-

меостазу. У цих умовах важливими є розробка методів об'єктивної оцінки тяжкості стану дитини та прогнозування перебігу післяопераційного періоду. Одним із простих і ефективних критеріїв дослідження нерво-гуморального стану регуляції гомеостазу є метод кардіоінтервалографії (КІГ) як моніторного контролю гемодинамічного компонента системи кисневого постачання мозку у новонароджених дітей [1; 4; 8].

Метою дослідження було визначення ефективності КІГ як методу контролю вегетомеостазу у новонароджених із хірургічною патологією для вибору передопераційної тактики і прогнозування перебігу післяопераційного періоду.

Матеріали та методи дослідження

Кардіоінтервалографію проводили за допомогою апарата «КардіоСпектр» з комп'ютер-