

Т.А. Артемчик¹, И.М. Крастелева²**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ**УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
ГУ «Белорусская медицинская академия последипломного образования»²

В данной статье широко представлены самые современные клинико-лабораторные маркеры врожденной цитомегаловирусной инфекции (ВЦМВИ) в неонатальном периоде.

Ведь до сих пор нет единого мнения, касающегося клинико-лабораторных проявлений и маркеров ВЦМВИ у новорожденных, комплексного подхода в диагностике, терапии, а также отдаленных осложнений этой инфекции у детей. Кроме того, определены диагностические критерии у новорожденных с целью очень раннего выявления и комплексного обследования пациентов с врожденной цитомегаловирусной инфекцией.

Ключевые слова: врожденная цитомегаловирусная инфекция, клинико-лабораторные маркеры, неонатальный период.

Т.А. Artsiomchyk, I.M. Krastelyova

CLINICO-LABORATORY CHARACTERISTIC CONGENITAL CMV INFECTION IN THE NEONATAL PERIOD

The article presents the clinical and laboratory markers of congenital CMV infection in the neonatal period.

Key words: congenital cytomegalovirus infection, clinical and laboratory markers, the neonatal period.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) является одной из наиболее часто встречающихся внутриутробных инфекций [5,8]. В настоящее время отмечается рост заболеваемости этой инфекцией во всех странах мира, что связано как с улучшением качества диагностики, так и с истинным ростом заболевания. У 5-15% инфицированных детей отмечается манифестная врожденная инфекция, характеризующаяся тяжелым течением и нередко заканчивающаяся летально в 20-30% случаев [5,9]. Наиболее типичными клиническими признаками ВЦМВИ являются низкая масса при рождении, анемия, желтуха, гепатоспленомегалия, геморрагический синдром, микро- и гидроцефалия и хориоретиниты [1,2,4,6,7,10]. Несмотря на преобладание субклинических форм заболевания, ВЦМВИ считается одной из основных негенетических причин врожденных пороков, а так же отдаленных серьезных последствий, таких как нейросенсорная тугоухость, атрофия зрительного нерва и психоневрологические расстройства [3,7,11].

Вместе с тем в аспекте данной проблемы остается много неясного. До сих пор нет единого мнения, касающегося клинико-лабораторных проявлений и маркеров ВЦМВИ у новорожденных, комплексного подхода в диагностике, терапии, а также отдаленных осложнений этой инфекции у детей.

Цель исследования: изучить клинико-лабораторные особенности течения неонатального периода у новорожденных детей с ВЦМВИ.

В исследование было включено 110 новорожденных, которые были разделены на 2 группы: исследуемая группа (N=80) с ВЦМВИ, из них 49 мальчиков (61,3%) и 31 девочки (38,8%). В группу сравнения (N=30) вошли новорожденные, имеющие признаки внутриутробной инфекции: инфекционный анамнез матери, воспалительные изменения в гемограмме, наличие гипербилирубинемии, которая по срокам возникновения, длительности и абсолютному уровню общего билирубина выходила за рамки физиологической желтухи, что трактовалось как желтуха, обусловленная инфекцией и соответствует по МКБ-X – P 58.2, с отрицательными результатами обследования на ЦМВ.

Верификация возбудителя осуществлялась методом ПЦР (определение ДНК ЦМВ) крови, мочи и ликвора при помощи

амплификатора ROTOR GENE 6000 с использованием тест-систем «Ампли Сенс CMV-FL».

Новорожденные (в раннем неонатальном периоде) были обследованы по стандартным методикам, включающие в себя оценку по шкале Апгар при рождении и антропометрические данные.

При анализе антропометрических данных и гестационного возраста выявлено, что масса тела новорожденных, весовые характеристики и срок гестации достоверно различались, что отражено в таблице 1.

Установлена прямая, сильная корреляционная зависимость срока гестации и массой и длиной тела при рождении у новорожденных с ВЦМВИ ($r=0,8$; $p<0,05$). Данный факт доказывает, что ЦМВ влияет как на антропометрические данные, так и на срок гестации новорожденного.

При оценке состояния новорожденных в группах по шкале Апгар и на первой и на пятой минутах жизни выявлены достоверные различия, что отражено в таблице 2.

Оценку 4-7 баллов на первой минуте жизни получили 28,8% детей основной группы, что соответствует асфиксии умеренной степени. На 5 минуте жизни оценку 4-7 баллов получили 16,3% новорожденных детей основной группы. Менее 3 баллов по Апгар составили 23,8% пациентов, кроме того ИВЛ потребовалась 25% новорожденным детям основной группы, что соответствовало асфиксии тяжелой степени. Все новорожденные из группы сравнения на 1-й и 5-й минутах жизни оценены 8 баллов и выше. Таким образом, количество детей с низким показателем по шкале Апгар выше среди детей с ВЦМВИ.

Поражение ЦНС в основной группе наблюдалось у 76 (95%) новорожденных и характеризовалось полиморфной клинической картиной от легких форм до тяжелого поражения нервной системы. Тяжелое состояние наблюдалось в 39 (48,8%) случаев и было обусловлено энцефалитом, менингоэнцефалитом, судорожным синдромом, комой, бульбарными нарушениями, кальцинатами в головном мозге (ГМ), энцефалопатией тяжелой степени, синдромом угнетения, выраженной вентрикуломегалией, перивентрикулярными кровоизлияниями (ПВК) Зст., внутрижелудочковыми кровоизлияниями (ВЖК), атрофическими изменениями в ГМ.

В помощь практикующему врачу

Таблица 1. Морфометрическая характеристика новорожденных ($M \pm m$) в группах

Признак	Пациенты с ВЦМВИ (N=80) абс.,(%)	Группа сравнения (N=30) абс.,(%)	Достоверность различий
Гестационный возраст	35,6 ± 0,47	38,43±0,3	p<0,001
доношенные	42(52,5%)	25(83,3%)	p<0,05
недоношенные	38(47,5%)	5 (16,7%)	
Масса тела новорожденных, г <2999	2517,25±101,82 51(63,8%)	3389±86,19 5(16,7%)	p<0,001
3000-3999	27(33,8%)	20(25%)	
>4000	2(2,5%)	5(66,7%)	
Длина тела новорожденных, см	46,55±0,77	51,3±0,55	p<0,001

Таблица 2. Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни.

Критерии оценки Время/баллы	Основная группа (N=80) Абс.(%)	Группа сравнения (N=30) Абс. (%)	Достоверность различий	
1 мин	8-10	42(52,5%)	30(100%)	p<0,001
	4-7	23(28,8%)	0	p<0,05
	<3	15(18,8%)	0	p<0,05
5 мин	8-10	48(60%)	30(100%)	p<0,01
	4-7	13(16,3%)	0	
	<3	19(23,8%)	0	
	ИВЛ	20(25%)	0	

Таблица 3. Клиническая характеристика поражения ЦНС у новорожденных обеих групп

Нозологическая форма	Новорожденные с ВЦМВИ (N=80)	Новорожденные группы сравнения (N=30)	Достоверность различий
Поражение ЦНС	76(95%)	23(76,7%)	p>0,05
Кома	7(8,75%)	0	p>0,05
Синдром угнетения	25(31,25%)	9(3,3%)	p<0,05
Судорожный синдром	12(15%)	0	p<0,05
Энцефалопатия новорожденных	34(42,5%)	4(13,3%)	p<0,05
Микроцефалия	1(1,25%)	0	p>0,05
Менингоэнцефалит, энцефалит	6(7,5%)	0	p>0,05
Морфофункциональная незрелость (МФН)	18(22,5%)	19 (63,3%)	p<0,01
Задержка темпов общего развития (ЗТОР)	16(20%)	2(6,7%)	p>0,05
Синдром двигательных нарушений (СДН)	7(8,75%)	0	p>0,05
Синдром общемозговых нарушений (СОМН)	23(28,8%)	1(3,3%)	p>0,05
Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (СПНРВ)	3(3,75%)	1(3,3%)	p>0,05

Таблица 4. Нейросонографические особенности ЦНС у новорожденных

Нозологическая форма	Исследуемая группа (N=80)	Группа сравнения(N=30)	Достоверность различий
Субэпендимальная киста	41(51,3%)	6(20%)	p>0,05
ПВК	29(36,3%)	3(10%)	p<0,05
Кальцинаты ГМ	7(8,75%)	0	
Гипертензионный синдром	23(28,8%)	1(3,3%)	p<0,05
Вентрикуломегалия	29(36,3%)	1(3,3%)	p<0,01
Стриарная ангиопатия	12(15%)	3(10%)	p>0,05
Расширение субарахноидального пространства	14(17,5%)	0	p<0,05
Субатрофические и кистозно-атрофические изменения	9(11,3%)	0	p>0,05
ВЖК	6(7,5%)	0	p>0,05

Таблица 6. Клиническая характеристика поражения респираторной системы в группах

Нозологическая форма	Исследуемая группа (N=80)	Группа сравнения (N=30)	Достоверность различий
пневмония врожденная	26(32,5%)	0	p<0,01
пневмония +ИВЛ	11(13,8%)	0	p>0,05
врожденный стрidor	1(1,2%)	0	p>0,05
бронхолегочная дисплазия	12(15%)	0	p>0,05
обструктивный бронхит	2(2,5%)	0	p>0,05

Таблица 7. Характеристика поражения системы кроветворения и среднее содержание (M±m) показателей гемограммы у новорожденных обеих групп

Нозологическая форма	Исследуемая группа (N=80)	Группа сравнения (N=30)	Достоверность различий
Анемия Эритроциты гемоглобин	23 3,16±0,1 103,8±1,8	2 3,3±0,25 104,5±1,5	p>0,05
Тромбоцитопения тромбоциты	22 86,67±8,2	0	p>0,05
Тромбоцитоз Тромбоциты	9 511±12,7	1 483	p>0,05
ОАК Эритроциты Гемоглобин Лейкоциты Тромбоциты Лимфоциты Моноциты	4,14±0,1 137,9±3,6 11,9±0,6 254,2±16,6 54,1±2,1 6,9±0,5	2,1±0,3 134,7±3,2 7,8±0,5 401,5±9,1 64,1±2,2 6±2,5	p>0,05 p>0,05 p<0,01 p<0,001 p<0,01 p<0,001

Таблица 8. Результаты ОАЭ в исследуемых группах

Нозологическая форма	исследуемая группа(N=80)	группа сравнения(N=30)	Достоверность различий
норма	55(68,8%)	30(100%)	p<0,05
Отрицательный тест	7(8,7%)	0	
Снижена амплитуда	8(10%)	0	
тест не проводили	10 (12,5%)	0	

Таблица 9. Результаты офтальмологического исследования у новорожденных

Нозологическая форма	Исследуемая группа(N=80)	Группа сравнения (N=30)	Достоверность различий
ангиопатия сетчатки	34 (42,5%)	3(10%)	p<0,01
хориоретинит	4 (5%)	0	
катаракта	2 (2,5%)	0	

Структура патологических состояний новорожденных со стороны ЦНС представлена в таблице 3 и 4.

Синдром угнетения, судорожный синдром, энцефалопатия новорожденных, морфофункциональная незрелость достоверно различались в группах. Достоверно чаще в группе пациентов с ВЦМВИ встречались судороги (p<0,05), синдром угнетения (p<0,05), энцефалопатия (p<0,05). Достоверно чаще в группе сравнения из неврологического поражения встречалась морфофункциональная незрелость.

Из нейросонографических параметров достоверно чаще у пациентов с ВЦМВИ встречались ПВК (p<0,05), гипертензионный синдром (p<0,05), вентрикуломегалия (p<0,01), расширение субарахноидального пространства (p<0,05).

Причем в основной группе ПВК были 1-4 ст., а в группе сравнения 1 ст. По другим нейросонографическим признакам в ГМ достоверных различий не выявлено.

Другим частым проявлением ВЦМВИ была неонатальная желтуха, которая встречалась в 46(57,5%) и 30(100%) случаях в исследуемой и группе сравнения соответственно. Среднее значение общего билирубина в группе пациентов с ВЦМВИ составило 161,6±11,8, свободного -133,9±11,1, связанного -27,98±2,9 мкмоль/л. Среднее значение общего билирубина в группе сравнения было 100,6±6,7, свободного -81,7±7,2, связанного - 13,95±2,8 мкмоль/л. В группах найдены достоверные различия как по абсолютному уровню общего билирубина (p<0,001), так и его свободной (p<0,001) и конъюгированной фракции (p<0,001).

Поражение бронхолегочной системы с развитием пневмонии, бронхолегочной дисплазии (БЛД), обструктивного бронхита выявлялось у 32 (40%) пациентов только в исследуемой группе. Возникновение пневмонии достоверно выше у новорожденных с ЦМВИ (p<0,01). Достоверных различий по возникновению другой патологии бронхолегочной системы в исследуемых группах не наблюдалось. Пневмонии в большинстве случаев имели врожденный характер. По характеру воспаления пневмонии были интерстициальные - 16, очаговые-6, полисегментарные-1, сливные-3.

В группах выявлена достоверность по следующим показателям гемограммы: тромбоциты (p<0,001), лимфоциты (p<0,01), моноциты (p<0,001).

В результате аудиологического исследования удалось выявить изменения на аудиограмме у 15(18,7%) пациентов с ВЦМВИ, из которых отрицательный тест был выявлен у 8,8% пациентов, а снижение амплитуды – у 10%.

Результаты аудиологического исследования свидетельствуют о влиянии ЦМВ на функцию слуха.

Поражение органа зрения в исследуемой группе наблюдалось у 55% новорожденных с ВЦМВИ и в 10% случаев в группе сравнения, что достоверно различалось (p<0,05).

По нозологической форме поражения органа зрения достоверно чаще в исследуемой группе определяли поражение сосудов сетчатки с развитием ангиопатии (p<0,01).

Таким образом, ВЦМВИ характеризуется многообразием клинических проявлений с поражением нескольких органов и систем. Наиболее частым клиническим проявлением ВЦМВИ является поражение ЦНС, которое может ва-

риировать от минимальных проявлений (единичные кисты в ГМ, функциональные нарушения с развитием МФН, СОМН, СДН) до развития менингоэнцефалита, внутрижелудочковых кровоизлияний. Поражение органа зрения протекало в большинстве случаев с развитием ангиопатии сетчатки. Патологические нарушения со стороны органа слуха, выявляемые ОАЭ и исследованием глазного дна, были обнаружены у каждого 6-го новорожденного с ВЦМВИ.

На втором месте по частоте возникновения у пациентов с ВЦМВИ являются гипербилирубинемия, которая достоверно различается по абсолютному содержанию билирубина и его фракций.

Частым признаком поражения респираторного тракта было развитие врожденной пневмонии, в половине случаев нуждающихся в ИВЛ, и развитие БЛД. Изменения в гемограмме носили неспецифический характер с преобладанием анемии и тромбоцитопении.

Таким образом, клинико-лабораторные параметры ВЦМВИ у новорожденных носят комбинированный характер с вовлечением в патологический процесс ЦНС, органа слуха, зрения, печени, легких и развитием анемии и тромбоцитопении. Мультисистемность ВЦМВИ может быть рассмотрена, как основание для целенаправленного диагностического поиска для верификации возбудителя этиологического фактора с последующим принятием решения о этиотропной терапии.

Литература

1. Клинические варианты и классификация цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста. / И.П.Баранова [и др.] // Детские инфекции. - 2010. - №2. - С. 22-27.
2. Al-Hareth, Z.Is a low birth weight a risk indicator for congenital cytomegalovirus infection? / Z. Al-Hareth, F. Monem, N. Abdel Meguid // J. Infect. Dev.Ctries.-2010. – Vol. 4. – P. 44-47.
3. Congenital cytomegalovirus infection as a cause of sensorineural hearing loss in a highly immune population / A.Y.Yamamoto [et al.] // Pediatr Infect Dis J. - 2011. – Vol. 30. - P. 1043-1046.
4. Congenital cytomegaly in one twin – a case report infection / T. Tomasik [et al.] // Med Wieku Rozwoj. – 2012. – Vol. 16. – P. 252-260.
5. Incidence and outcome of congenital cytomegalovirus infection in selecting groups of preterm and full-term neonates under intensive care / A.Nagy [et al.] // In vivo. - 2004. – Vol. 18. - P. 819-824.
6. Lalezary, M. Treatment of congenital cytomegalovirus retinitis with intravitreal ganciclovir / M. Lalezary, F. M. Recchia, S. J. Kim // Arch Ophthalmol. – 2012. – Vol. 130(4). – P. 525-527
7. Malformations of cortical development in children with congenital cytomegalovirus infection - A study of nine children with proven congenital cytomegalovirus infection/ VM. Bosnjak [et al.] // Coll Antropol. – 2011. – Vol. 35. – P. 229-234
8. Nelson Textbook of Pediatrics, 18th ed.2007, ch 252.
9. Newborn screening for congenital cytomegalovirus using real-time polymerase chain reaction in umbilical cord blood / G. Barkai [et al.] // IMAJ. – 2013. – Vol. 15. – P. 279-283
10. Noyola, DE. Central nervous system disorders in infants with congenital cytomegalovirus infection/ DE. Noyola, ME. Jiménez-Capdeville, GJ. Demmler-Harrison // Neurol Res. – 2010. – Vol. 32(3). – P. 278-284
11. Severe late-onset multisystem cytomegalovirus infection in a premature neonate previously treated for congenital infection / M. F. El-Sayed [et al.] // BMC Pediatrics. – 2013. – Vol. 13:142

Поступила 19.08.2013 г.