

Т.А. Артемчик

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ С ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Низкая младенческая смертность в нашей стране – несомненный успех отечественного здравоохранения. Однако сохраняется высокая заболеваемость в структуре инфекций, специфических для раннего неонатального периода, среди которых лидирующую позицию занимают внутриутробные инфекции.

В статье широко представлены исходы у пациентов с врожденной цитомегаловирусной инфекцией в возрасте одного года. Представлены также предикторы, влияющие на неблагоприятный исход. Кроме того, определены показания к назначению терапии.

Ключевые слова: врожденная цитомегаловирусная инфекция, исход, показания для терапии.

Т.А. Artsiomchyk

HEALTH STATUS OF CHILDREN AT 1 YEAR OF AGE WITH CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

The article presents the outcomes of patients with congenital cytomegalovirus infection at 1 year of age, are described predictors influencing the poor outcome of disease, are defined indications for therapy.

Key words: congenital cytomegalovirus infection, outcome, indications for therapy.

Отечественная статистика показывает, что отмечается рост перинатальных инфекций. Так, в 2004 г. было выявлено 1939 случаев заболеваемости, в которую вошли врожденная пневмония и другие инфекции, специфичные для перинатального периода. В 2012 г. – 4474 случаев, что в 2,5 раза больше по сравнению с 2004 г. Одной из наиболее актуальных остается цитомегаловирусная (ЦМВИ), являясь самой частой врожденной инфекцией, которая встречается от 0,2 до 2,5-3% новорожденных детей [11]. Высокая частота врожденной ЦМВИ (ВЦМВИ) обусловлена эпидемиологическими особенностями, достижениями диагностики и особенностями иммунной системы беременных женщин, плодов и новорожденных. Течение заболевания характеризуется полиморфной клинической картиной от бессимптомной формы до развития генерализованной с летальным исходом в 20-30% случаев [7,9,12,13]. В клинике ВЦМВИ выделяют ранние проявления (с первых дней жизни новорожденного) и поздние проявления (в возрасте 2-5 лет). Наиболее типичными клиническими признаками ВЦМВИ являются низкая масса при рождении, анемия, желтуха, гепатоспленомегалия, геморрагический синдром, микро- и гидроцефалия и хориоретиниты [3,4,10,11]. Учитывая тропизм ЦМВ к центральной нервной системе (ЦНС), в дальнейшем у таких детей возможны серьезные последствия в виде психических и неврологических нарушений, нейросенсорная тугоухость (НСТ), нарушение зрения, двигательные расстройства, развитие детского церебрального паралича (ДЦП) [3,5,8]. Учитывая вышеизложенные данные, ВЦМВИ следует рассматривать как значимую и опасную инфекцию с точки зрения формирования последствий. До настоящего времени нет единых взглядов в отношении раннего лечения ВЦМВИ. Терапии ВЦМВИ должна предполагать не только обеспечение выживаемости, но и минимизацию риска инвалидизации детей. В руководстве по фармакотерапии новорожденных детей (Neofax 2011) назначение ганцикловира рассматривается как профилактика прогрессирующей потери слуха и задержки психомоторного развития связанного с симптоматической ВЦМВИ [15].

Целью нашего исследования явилось оценить состояние здоровья у пациентов с ВЦМВИ в катamnезе в возрасте 12 месяцев.

Материал и методы

В исследование было включено 101 новорожденных,

которые были разделены на 2 группы. Исследуемая группа включала в себя новорожденных детей (N=71) с клиническими проявлениями внутриутробной инфекции с подтвержденным ЦМВ. 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 – Р 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».

Всем пациентам проведено комплексное обследование, которое включало в себя: общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением общего билирубина (ОБ), непрямого (НБ) и прямого билирубина (ПБ), печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), гемостазиограмму, ультразвуковое исследование внутренних органов с доплерографией, оценка неврологического статуса, осмотр глазного дна, изучение состояния слухового анализатора с осмотром ЛОР органов, акустической импедансометрией, регистрацией отоакустической эмиссии (ОАЭ) на частоте продукта искажения.

Результаты и обсуждение

Катамнестическое наблюдение в течение 12 месяцев за пациентами отражено в таблице 1. Распределение пациентов по группам здоровья соответствовало рекомендациям комплексной оценки здоровья [1].

Анализ катамнестического наблюдения показал, что пациентов с 1-ой группой не выявлено в обеих группах. Пациенты со 2-ой группой здоровья (дети, имеющие функциональные отклонения и часто болеющие) преобладали в группе сравнения. Дети-инвалиды и летальный исход встречались только в группе пациентов с ВЦМВИ.

Традиционные представления о ЦМВ говорят о высокой нейротропности к ЦНС с развитием менингоэнцефалита, гидроцефалии, микроцефалии, кальцинатов в головном мозге (ГМ). Но проведенные исследования в настоящее время свидетельствуют о поражении кишечника, поражении легких

Таблица 1. Оценка состояния здоровья пациентов в группах в возрасте 1 года жизни

Группа здоровья	Исследуемая группа N=71	Группа сравнения N=30	Достоверность различий
2 группа	34 (47,9%)	24 (80%)	p=0,03
3 группа	10 (14,1%)	6 (20%)	p=0,0008
4 группа	16 (22,5%)	0	p=0,36
летальный исход	11 (15,5%)	0	p=0,02

Таблица 3. Частота встречаемости поражения органа зрения у пациентов в течение 12 месяцев

	Исследуемая группа N=71	Группа сравнения N=30	Достоверность различий
Поражение глаз:	5 (7,1%)	0	p > 0,05
Атрофия зрительного нерва	3(4,2%)		
Атрофия зрительного нерва в сочетании с катарактой	2(2,8%)		
Атрофический хориоретинит	2(2,8%)		

Таблица 5. Прогностическая значимость факторов перинатального и неонатального периодов по развитию инвалидизирующих последствий у детей с ВЦМВИ (корреляционный анализ (Spearman))

№	признак	R
1	виллузит	0,54
2	интервиллузит, виллузит, кальцинаты в плаценте	0,54
3	ИВЛ в раннем неонатальном периоде	0,54
4	бронхолегочная дисплазия	0,47
5	Геморрагические осложнения	0,48
6	кальцинаты в головном мозге	0,42
7	вентрикуломегалия выраженная	0,5
8	перивентрикулярные кровоизлияния (ПВК)	0,4
9	внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) 3-4 ст.	0,4
10	субатрофические изменения в ГМ на КТ	0,53
11	Изменения на аудиограмме (отрицательный тест, снижение регистрации амплитуды в ОАЭ)	0,43

с выходом на бронхолегочную дисплазию (БЛД), легочную гипертензию, холестаза [2,11,14]. Эти факты отражают генерализованную тенденцию ЦМВ к мультисистемному поражению.

Инвалидизирующие последствия были выявлены в 16 (22,5%) случаев только в исследуемой группе. Структура последствий была следующей: задержка психомоторного развития (ЗПМР) и задержка темпов моторного развития (ЗМР) встречались у 15 пациентов, из которых в 5 случаев – гидроцефалия, 5 – ДЦП, 3 – эпилепсия, 5 – поражение

Таблица 2. Спектр патологических состояний в обследованных группах с 3-ей группой здоровья в возрасте 1 года жизни

Группа здоровья	Исследуемая группа N=44	Группа сравнения N=30	Достоверность различий
гепатит	4 (9,1%)	0	p > 0,05
бронхолегочная дисплазия	2 (4,6%)	0	p > 0,05
задержка моторного развития	5(11,4%)	6(20%)	p > 0,05
бронхолегочная дисплазия + задержка моторного развития	1 (2,3%)	0	p > 0,05

Таблица 4. Частота встречаемости поражения органа слуха у пациентов в течение 12 месяцев

Группа здоровья	Исследуемая группа N=59	Группа сравнения N=30	Достоверность различий
Поражение органа слуха:	6 (10,2%)	0	p > 0,05
Нейросенсорная тугоухость	6		
Двусторонняя НСТ 2 ст	1		
Двусторонняя НСТ 3ст	3		
Двусторонняя НСТ 3 ст. слева, 4ст. справа	1		
Двусторонняя НСТ 2ст. слева, 4ст. справа	1		

органа зрения, 6 – поражение функции слуха.

Гидроцефалия характеризовалась увеличением окружности головы, дилатацией желудочковой системы. В изолированном виде не протекала, сочеталась с ЗПМР во всех случаях, а также с эписиндромом, и/или ДЦП.

Симптоматическая эпилепсия выявлялась с наличием фармакорезистентных генерализованных клонико-тонических пароксизмов и сложных абсансов и протекала на фоне грубой ЗПМР с обеднением эмоционально-волевой сферы, задержки речевого развития, у 1 пациента со спастическими тетрапарезами.

ДЦП сочетался с выраженной ЗПМР у всех пациентов, гидроцефалией – 2, эпилепсией – 1. У одного пациента протекал в виде гемиплегии, у остальных - тетрапареза.

Вышеизложенное свидетельствует, что ВЦМВИ является не только медицинской, но и социальной проблемой. Структура инвалидизирующих исходов говорит о комбинированном поражении ЦНС и сенсорных органов.

Поражение органа зрения было обнаружено у 5(7,1%) пациентов основной группы и у всех пациентов были обнаружены грубые нарушения в виде частичной атрофии зрительного нерва (АЗН) и атрофического хориоретинита. У наблюдаемых нами пациентов АЗН была двусторонней и в 2-х случаях сочеталась с помутнением хрусталика.

Данные мультицентровых исследований констатируют поражение органа слуха с развитием НСТ [4,5,6]. При манифестном течении НСТ встречается в 35-65% случаев, а при бессимптомном течении от 7-15% [8,12]. По нашим данным НСТ выявлена у 6 (10,2%). Она может развиваться как в периоде новорожденности, так и иметь более позднее начало с разной степенью тяжести. Оценка слуха объективными

Оригинальные научные публикации

методами в возрасте 12 месяцев была выполнена у 89 пациентов обеих групп, что отражено в таблице 4.

ЦМВ-ассоциированной НСТ 2-4 степени была выявлена в 6 (10,2%) наблюдениях. Сочеталась с ЗПМР во всех случаях.

Учитывая данные катамнестических исследований, свидетельствующие о приоритетном поражении ЦНС у пациентов с ВЦМВИ, возникает необходимость в поиске прогностических критериев данных осложнений в перинатальном периоде с целью подбора этиотропной терапии. Для этого мы провели корреляционный анализ, что представлено в таблице 5.

Таким образом, на основании проведенного корреляционного анализа в качестве клинических предикторов инвалидизирующих последствий ВЦМВИ следует рассматривать: респираторные нарушения, требующие ИВЛ; формирование БЛД, наличие геморрагических осложнений. В качестве параклинических - данные нейросонографии: вентрикуломегалия с расширением желудочков более 10мм, наличие кальцификатов в ГМ, внутрижелудочковые кровоизлияния 3-4ст; данные КТ: субатрофические изменения; изменения на аудиограмме: отрицательный тест, снижение регистрации амплитуды в ОАЭ; гистологические изменения плаценты: виллузит, интервиллузит, отложением солей кальция в строме ворсин.

Совокупность вышеперечисленных перинатальных и неонатальных факторов, сопровождающих течение ВЦМВИ, может быть расценена как показание к соответствующей этиотропной терапии.

Литература

1. Мачулина, Л.Н., Галькевич Н.В. / Комплексная оценка состояния здоровья ребенка: учебно-методическое пособие. Издание 3-е, доп. и переработ. - Минск: 2004. - 120 с.
2. *Congenital cytomegalovirus infection manifesting as neonatal persistent pulmonary hypertension: Report of two cases* / E. Walter-Nicolet [et al.] // *Pulmonary Medicine*. - 2011. - Vol.6. - P.123-129.

3. *Congenital cytomegalovirus infection: progressive postnatal chorioretinitis* / JW Brubaker [et al.] // *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. - 2009. - Vol.4. - P.249-251.
4. *Cranial ultrasound scanning and prediction of outcome in newborns with congenital cytomegalovirus infection* / G. Ancora[et al.] // *J. Pediatr*.-2007. - Vol. 150.- P. 157-161.
5. *Cytomegalovirus blood viral load and hearing loss in young children with congenital infection* /S.A. Ross[et al.] // *Pediatr Infect Dis J*. - 2009. - Vol. - P. 588-592.
6. *Cytomegalovirus shedding and delayed sensorineural hearing loss*/ L S.Rosenthal [et al.] // *Pediatr Infect Dis J*. - 2009. - Vol. 28. - P. 515-520.
7. *Cytomegalovirus urinary excretion and long term outcome in children with congenital cytomegalovirus infection* / D. E. Noyola [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J*.-2000.-Vol.19.-P.505-510. [PubMed]
8. *Dollard, S.C. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection*/ S.C. Dollard, D.S. Grosse, D.S. Ross// *Rev Med Virol*.- 2007. - Vol. 17. - P.355-363
9. *Etiology of severe sensorineural hearing loss in children: independent impact of congenital cytomegalovirus infection and GJB2 mutations* / H.Ogawa [et al.] // *J. Infect. Dis*.-2007.- Vol.195.- P.782-788. [PubMed]
10. *Human cytomegalovirus UL144 is associated with viremia and infant development sequelae in congenital infection*/ A. Waters [et al.] // *J Clin. Microbiol*. - 2010. - Vol.48. - P.3956-3962.
11. *Kenneson, A. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus infection.* / A. Kenneson, M.J. Cannon // *Rev Med Virol*. - 2007. - Vol 17.- P.253-276
12. *Ross, S. A. Congenital cytomegalovirus infection: outcome and diagnosis* / S. A. Ross, S. B. Boppana//*Semin. Pediatr. Infect. Dis*.- 2005. - Vol. 16.-P.44-49. [PubMed]
13. *Shannon, A.R. Cytomegalovirus blood viral load and hearing loss in young children with congenital infection* /A Shannon, Z Novak, KB Fowler/ *Pediatr Infect Dis J*. - 2009.Vol 28. - P.588-592.
14. *The role of cytomegalovirus infection in pathogenesis of neonatal cholestasis* / J. Pawlowska [et al.] // *Exp Clin. Hepatology*. - 2010. - Vol.6. - P.25-29.
15. *Young, T.E Neofax 2011* / T.E. Young, B. Mangum / 24th edition. Thomson Reuters.-2011.-P.412.

Поступила 15.08.2013 г.