

УДК 616.9-053.3:618.3

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ ИЗ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА ПО РЕАЛИЗАЦИИ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ

О.В. Халешкая, М.А. Суслова, ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития»,
МЛПУ «Детская городская клиническая больница № 1»

Суслова Марина Александровна – e-mail: suslov99@mail.ru

У новорожденных детей из группы высокого риска реализации внутриутробной инфекции проведено исследование сыворотки методом иммуноферментного анализа на наличие антител классов IgM, IgG с определением avidности антител класса IgG к цитомегаловирусу. Выделены варианты антителообразования у новорожденных детей. Проанализирована связь между акушерско-гинекологическим анамнезом, клиническими проявлениями и характером активности инфекционного процесса. Установлено, что у детей, имеющих серологические показатели активного инфекционного процесса, достоверно чаще регистрируются поражения ЦНС, печени и почек.

Ключевые слова: новорожденные, цитомегаловирусная инфекция, иммуноферментный анализ, клинико-лабораторные показатели.

At newborn children from group of high risk of realisation of a pre-natal infection research of whey by a method immunofermental analysis on presence of antibodies of classes IgM, IgG with definition aviditi antibodies of class IgG to a cytomegalovirus is carried out. Variants an antibody of formation at newborn children are allocated. Communication between the akusherskoo-gynecologic anamnesis, clinical displays and character of activity of infectious process is analysed. It is established that at children having serologic indicators of active infectious process, defeats of the central nervous system, a liver and kidneys authentically are more often registered.

Key words: newborns, cytomegalovirus an infection, enzyme immunodetectio, clinical laboratory indicators.

Введение

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) относится к широко распространенным инфекциям и характеризуется многообразными проявлениями – от бессимптомного течения до тяжелых генерализованных форм с поражением внутренних органов и центральной нервной системы. По данным разных авторов от 50 до 99% взрослого населения инфицированы цитомегаловирусом [1, 2, 3]. Кроме того, ЦМВИ является одной из наиболее распространенных внутриутробных инфекций. Около 0,5–2% от всех, родившихся живыми, детей инфицированы ЦМВ [2, 3, 4, 5].

Врожденная ЦМВИ может протекать как бессимптомно, так и в тяжелой форме, при которой нередко отмечается летальный исход [2, 3]. При этом у 80% детей, перенесших тяжелую форму внутриутробной ЦМВИ, в дальнейшем отмечаются разнообразные соматические и психоневрологические дефекты развития. При бессимптомном течении внутриутробной ЦМВИ у 5–7% впоследствии также имеются различные нарушения здоровья [2, 3]. Кроме того, внутриутробное инфицирование цитомегаловирусом (ЦМВ) создает предпосылки для развития иммунологической толерантности к этому возбудителю с формированием длительной персистенции и реактивации в постнатальном периоде.

Таким образом, актуальность проблемы ранней диагностики цитомегаловирусной инфекции в педиатрии обусловлена не только возможностью развития тяжелых форм врожденного заболевания у новорожденных и детей первых месяцев жизни, но и потенциальным риском формирования прогностически неблагоприятных последствий. Учитывая скудность клинических проявлений цитомегаловирусной

инфекции и особую перинатальную значимость, именно разработка методов своевременной диагностики у новорожденных занимает важное место в комплексе мероприятий по профилактике тяжелых форм психосоматической патологии. Вместе с тем, клинико-диагностические критерии внутриутробных инфекций до настоящего времени остаются недостаточно изученными и во многом противоречивыми, что и определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования – изучить особенности клинических проявлений и состояние специфического иммунитета при цитомегаловирусной инфекции у новорожденных, относящихся к группе высокого риска реализации ВУИ.

Материалы и методы

Нами было обследовано 85 новорожденных детей, находившихся на лечении в отделении для новорожденных и недоношенных детей МЛПУ «Детская городская клиническая больница № 1» г. Нижнего Новгорода (главный врач – Смирнова Л.А.) с клиническими признаками ВУИ или высоким риском реализации ВУИ.

Обследование включало в себя: изучение антенатального и перинатального анамнеза и настоящего заболевания, стандартизированное соматическое и неврологическое обследование, общеклинические биохимические исследования крови, мочи и ликвора (по показаниям), инструментальные методы исследования (УЗИ ОБП и почек, нейросонография, УЗИ сердца, рентгенография), оценку нервно-психического развития пациентов в соответствии с принятыми критериями в педиатрии.

Всем пациентам было проведено лабораторное исследование с целью диагностики врожденной ЦМВИ, включающее

определение ДНК цитомегаловируса в биологических средах (кровь, моча, ликвор, слюна) с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и серологический метод определения специфических антицитомегаловирусных антител классов IgG и IgM в сыворотке крови матери и новорожденного ребенка с указанием авидности антител класса IgG методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Все обследования проводились с письменного согласия родителей. Отбор детей для проведения программы обследования осуществлялся согласно Протоколу диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций новорожденных детей (2002 г.), утвержденных Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины [4].

Статистическая обработка данных проводилась методами параметрической и непараметрической статистики с помощью прикладного пакета программ Microsoft Excel, лицензионных статистических программ «Statistica 6.0», «Biostat». Использовались критерии хи-квадрат, Спирмена. В качестве вероятности ошибки допускалась величина, равная 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

При изучении состояния специфического иммунитета к ЦМВИ у матерей установлено, что серопозитивными к ЦМВ были 91,7% женщин (78 матерей). Наличие высокоавидных IgG к ЦМВ, свидетельствующих о латентном характере инфекционного процесса, было зарегистрировано в большинстве случаев и составило 73% (65 матерей). Первичная ЦМВИ, установленная на основании выявления IgM к ЦМВ, регистрировалась у 15,2% обследованных женщин. Таким образом, по данным серологического анализа среди обследованных женщин выявлен высокий процент серопозитивных реакций к ЦМВ, что согласуется с данными литературы о широкой распространенности этого возбудителя в человеческой популяции [2–5].

Анализ клинико-лабораторных данных, полученных при обследовании новорожденных детей, проводился в четырех группах сравнения:

1-я группа – больные, имеющие положительные результаты обнаружения специфических антител к ЦМВИ класса IgM в диагностическом титре при отсутствии или наличии антител к ЦМВИ класса IgG любой авидности – 13 человек;

2-я группа – больные, имеющие положительные результаты обнаружения специфических антител к ЦМВИ класса IgG низкой авидности (менее 40%) в диагностическом титре при отсутствии или наличии антител к ЦМВИ класса IgM в диагностическом титре – 15 человек;

3-я группа – больные, имеющие положительные результаты обнаружения специфических антител к ЦМВИ класса IgG переходной авидности (от 40 до 60%) в диагностическом титре при отсутствии или наличии антител к ЦМВИ класса IgM в диагностическом титре – 19 человек;

4-я группа – больные, имеющие положительные результаты обнаружения специфических антител к ЦМВИ класса IgG высокой авидности (более 60%) в диагностическом

титре при отсутствии или наличии антител к ЦМВИ класса IgM в диагностическом титре – 38 человек.

Возраст матерей новорожденных колебался от 18 до 43 лет, средний возраст женщин составил $26,2 \pm 0,66$ года. В результате статистического анализа было установлено, что наименьшим данный показатель регистрировался в 1-й группе, где он составил $22,6 \pm 1,5$, что свидетельствовало о высокой вероятности развития первичной ЦМВИ во время беременности.

Для выявления факторов риска развития цитомегаловирусной инфекции был проанализирован акушерско-гинекологический анамнез матерей, который был отягощен в 100% случаев.

Статистически достоверными были следующие факторы риска: аборт и самопроизвольные выкидыши (23,08%, 10,5%, 6,7%, 35,14% соответственно в 1-й, 2-й, 3-й и 4-й группах), воспалительные заболевания мочеполовых органов (23,08%, 10,5%, 13,3%, 24,32%).

Патологическое течение настоящей беременности и родов наблюдалось довольно часто и проявлялось: угрозой прерывания в 1-й и 4-й группах, многоводием во 2-й и 4-й группах и преждевременными родами в 1-й и 2-й группах. Сочетание таких факторов риска, как преждевременное излитие околоплодных вод и длительный безводный период, встречалось только в 1-й группе.

Существенных различий в исследуемых группах по частоте встречаемости инфекционных заболеваний у женщин во время беременности не выявлено и составило от 26,7 до 38,5% обследованных матерей.

Обострение герпетической инфекции во время беременности наблюдалось в 10,5%, 13,3% и 24,3% пациенток 2-й, 3-й и 4-й групп соответственно.

Установленные данные, безусловно, подтверждают необходимость выявления особенностей акушерско-гинекологического анамнеза и позволяют своевременно выделить группу новорожденных с высоким риском реализации ВУИ и выработать тактику ведения данной категории пациентов на последующих этапах.

Средний срок гестации детей был наименьшим в первой группе и составил $34,5 \pm 1,07$ недели, дети других групп были доношенными.

Средняя масса тела новорожденных была значительно ниже в 1-й группе и составила $2216,25 \pm 219,57$ грамм. Существенной разницы в весовых показателях во 2-й, 3-й и 4-й группах не установлено.

Оценка по Апгар на первой минуте жизни была статистически выше в 3-й группе и составила $7,2 \pm 0,33$ балла, в остальных группах она была снижена и определялась в пределах 6,3–6,4 балла. К 5-й минуте жизни данный показатель восстановился во всех группах и составил 7,4–7,8 балла.

У новорожденных всех групп состояние при рождении было расценено как тяжелое в 30,8–48,6% случаев. Искусственная вентиляция легких и реанимационные

мероприятия при рождении проводились наиболее часто у младенцев 2-й и 4-й групп в 21,5% и 21,6% случаев соответственно. Состояние средней степени тяжести отмечалось у 23,1% младенцев 1-й группы. Этот показатель был значительно ниже, чем во 2–4-й группах, где его частота составила 42,1–46,2% детей соответственно.

Следует предположить, что внутриутробное инфицирование, наряду с такими факторами, как хроническая гипоксия плода, асфиксия, родовая травма, влияет на течение периода перинатальной адаптации и должно учитываться в качестве объективного критерия при оценке степени тяжести новорожденного.

Младенцы 1-й и 3-й групп поступили в стационар из родильного дома на $9,8 \pm 2,6$ и $9,9 \pm 1,7$ день после рождения, тогда как новорожденные 2-й и 4-й групп поступили значительно раньше – на $5,3 \pm 1,01$ и $6,9 \pm 1,04$ день рождения. Длительность пребывания младенцев в реанимационном отделении статистически достоверно была выше у детей 1-й группы и составила $9,3 \pm 5,3$ дня. Время пребывания в реанимационном отделении детей из других групп было статистически ниже и составило 4,5–5,2 дня.

Известно, что поражение нервной системы встречается при цитомегаловирусной инфекции наиболее часто, что связано с нейротропизмом вируса: способностью поражать и размножаться в клетках нейронального, нейроглиального и эндотелиального ряда [2, 3].

Клиническая картина характеризовалась разнообразием, сочетанными поражениями различных органов и систем. Анализ клинического течения неонатального периода у инфицированных детей выявил поражения ЦНС у всех младенцев. В первой группе неврологическая симптоматика была более выраженной и тяжелой.

В первые дни жизни преобладали тяжелые поражения центральной нервной системы у 84,6%, 68,4%, 53,8% и 64,9% детей исследуемых групп. Синдром вегетовисцеральных нарушений зафиксирован у 92,3% новорожденных 1-й и у 59,5% 4-й группы. Синдром мышечной дистонии наиболее часто регистрировался в 1-й группе и встречался в 61,5% детей, в остальных группах частота его встречаемости была так же высока и колебалась в пределах от 32,4 до 42,11% детей. Синдром нервно-рефлекторной возбудимости встречался равномерно во всех исследуемых группах и был выявлен у 7,7–15,4% новорожденных. Синдром пирамидной недостаточности чаще был зафиксирован в 4 группе и составил 32,4%. Частота неонатальных судорог была высокой и составила 15,7%, 7,7%, 5,4% детей 2-й, 3-й и 4-й групп. Гипертензионный синдром наиболее часто других встречался в 4-й группе, то есть у 59,5% младенцев.

Неврологическая симптоматика сопровождалась отчетливыми изменениями на нейросонограммах. Изменения выявлялись преимущественно в перивентрикулярных областях в виде кровоизлияний, перивентрикулярного отека, вентрикулодилатации, кист сосудистых сплетений и субэпенди-

мальных зон. У 2 детей из первой группы диагностировано внутрижелудочковое кровоизлияние с развитием неонатального менингита, а в последующем постгеморрагической гидроцефалии.

По литературным данным [2, 3], вирусная инфекция может приводить к повреждениям печени, органов брюшной полости и мочевыделительной системы. У 84,6, 36,4, 30,8 и 18,9% детей исследуемых групп была выявлена конъюгационная желтуха, которая носила затяжной характер. Признаки холестатического гепатита определялись наиболее часто у детей 1-й группы. Инфекция мочевыводящих путей была зафиксирована у 15,4, 26,3, 30,8 и 13,5% детей соответственно.

Среди пациентов 1-й и 2-й групп было зафиксировано 2 летальных исхода. Причиной смерти одного ребенка явилась генерализованная форма ЦМВИ, у второго младенца документировано сочетание ЦМВИ с инфекцией стрептококковой этиологии с развитием эндокардита. Диагноз ЦМВИ подтвержден результатами патологоанатомического вскрытия.

Выводы

1. У новорожденных детей обнаружена высокая частота встречаемости серопозитивных к ЦМВ. Обнаружение серонегативных к ЦМВИ новорожденных позволяет отнести их к группе риска постнатального инфицирования и обуславливает необходимость последующего их динамического наблюдения.

2. Определение антител класса IgM подтверждает первичную текущую ЦМВИ. Обнаружение низкоавидных антител класса IgG требует серологического обследования новорожденного в динамике для определения активности инфекционного процесса.

3. Клинические проявления врожденной ЦМВИ варьируют от тяжелых манифестных форм, при которых отмечается летальный исход, до малосимптомных форм, не имеющих специфических проявлений инфекционного процесса.

4. В общей клинической картине внутриутробной цитомегаловирусной инфекции преобладает недоношенность, поражение центральной нервной системы, поражение печени, почек, часто носящие неспецифический характер.

5. Диагноз внутриутробной ЦМВИ может быть подтвержден только на основании использования лабораторных методов в сопоставлении с клиническими наблюдениями, анализом акушерско-гинекологического анамнеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Внутриутробные инфекции и патология новорожденных. Под редакцией К.В. Орехова. М.: Медпрактика, 2002. 252 с.
2. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции: пер. с англ. Под ред. А. Гриноу, Дж. Осборна, Ш. Сазерленд. М.: Медицина, 2000. 288 с.
3. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции (Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинко-морфологических сопоставлений). Практическое руководство. СПб.: Элби СПб, 2002. 352 с.
4. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей. Издание 2-е, переработанное и дополненное. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. 104 с.
5. Перинатальные инфекции: практическое пособие. Под ред. проф. Сенчука А.Я., проф. Дубоссарской З.М. М.: МИА, 2005. 318 с.