

Алгоритм ведення інфікованих цитомегаловірусом дітей раннього віку: клініко-патогенетичне обґрунтування

Запорізький державний медичний університет, Україна

Мета: розробка алгоритму ведення інфікованих цитомегаловірусом дітей раннього віку на підставі поглибленого аналізу клініко-імунологічних даних, отриманих у динаміці спостереження хворих.

Пацієнти і методи. Під спостереженням знаходилося 87 дітей раннього віку. Дітям проведено специфічне імунологічне дослідження крові методом імуноферментного аналізу та визначення наявності ДНК ЦМВ у біоматеріалах (сеча, кров) за допомогою полімеразної ланцюгової реакції; ультразвукові (НСГ, Ехо-ЕГ, УЗД органів черевної порожнини) та додаткові методи дослідження сироватки крові. Також оцінювалась ефективність специфічної імунотерапії анти-ЦМВ імуноглобуліном. Для обробки результатів дослідження крім загальноприйнятих статистичних методів застосовували багатofакторний дискримінантний аналіз.

Результати. За даними обстеження внутрішньоутробне інфікування встановлено у 38 дітей, постнатальне — у 49. Найбільш інформативними симптомами при визначенні терміну інфікування ЦМВ (внутрішньоутробне чи постнатальне) були: вік дитини, в якому виникла необхідність обстеження, наявність тривалої середньотяжкої чи тяжкої жовтяниці, нейросонографічні ознаки органічного ураження мозку, низька маса тіла при народженні, дані про повторні випадки респіраторного захворювання у матері під час вагітності і тяжкі неврологічні симптоми у дитини в період новонародженості. Встановлено, що у дитини раннього віку з доведеним інфікуванням ЦМВ у постнатальному періоді показанням для призначення анти-ЦМВ імуноглобуліну є низький вміст специфічних антитіл. У випадку внутрішньоутробного інфікування призначення специфічної імунотерапії доцільне при будь-якому рівні анти-ЦМВ IgG у крові дитини.

Висновки. Результатом дослідження стало створення алгоритму ведення дітей з ЦМВІ, використання якого дозволяє своєчасно запідозрити та діагностувати внутрішньоутробну чи ранню постнатальну ЦМВІ у дитини раннього віку і визначитися щодо лікувальної тактики.

Ключові слова: внутрішньоутробна і рання постнатальна цитомегаловірусна інфекція, діти раннього віку, діагностика, лікування.

Вступ

Цитомегаловіруси (ЦМВ) належать до надзвичайно поширених патогенів людини, які у випадку інфікування вагітної можуть становити небезпеку для плода та новонародженого. Вроджена цитомегаловірусна інфекція (ЦМВІ), яка в різних країнах реєструється у 0,7–2% новонароджених, розвивається внаслідок внутрішньоутробної передачі збудника і є найпоширенішою серед усіх вроджених інфекцій [2,3,16]. За сучасними статистичними даними, в США приблизно 1% новонароджених інфіковані ЦМВ, і серед них 10% мають широкий діапазон симптомів хвороби; у Великобританії щороку народжується 400 інфікованих ЦМВ дітей [11]. Маніфестні форми вродженої ЦМВІ у 100% випадках характеризуються ураженням ЦНС, у 61,7% — серцево-судинної, у 73,9% — гепатобіліарної, у 33,8% — сечовивідної систем, у 38,7% — шлунково-кишкового тракту та в 42% — органів дихання [6]. Прогноз у дітей із симптоматичною вродженою ЦМВІ несприятливий: летальність становить 60–80% [4,14]; біля 90% дітей, що перенесли маніфестну ЦМВІ та вижили, мають віддалені наслідки у вигляді розумової відсталості, сенсоневральної глухоти чи двобічного зниження слуху, судомного синдрому, парезів, зниження зору [2,3].

Інтранатальне інфікування ЦМВ відбувається при проходженні плода через інфіковані пологові шляхи і може призводити до розвитку клінічно значущого захворювання. Так, описаний клінічний випадок летального ураження печінки у новонародженого, обумовленого перинатальним інфікуванням ЦМВ [15]. Основним шляхом інфікування ЦМВ дитини у віці до року є передача вірусу через грудне молоко [9]. Діти серопозитивних матерів, які отримують грудне вигодовування понад один місяць життя, інфікуються ЦМВ у 40–76% випадків [17]. Хоча частіше рання

постнатальна ЦМВІ не призводить до розвитку тяжких клінічних симптомів хвороби, проте у деяких дітей може викликати захворювання, що загрожує життю [8,9].

Складною є диференційна діагностика внутрішньоутробної (вродженої та інтранатальної) і ранньої постнатальної ЦМВІ у дітей раннього віку, на що вказується у багатьох наукових роботах [5,10,12]. У плода при вродженому інфікуванні та у новонародженого і дитини перших місяців життя при інтра- та постнатальному зараженні патологічний процес розгортається в умовах становлення імунної системи на тлі високої концентрації материнських специфічних антитіл [5,6,10]. Отже, в ці періоди життя дитини цінність рутинних серологічних методів діагностики, які ґрунтуються на оцінці гуморального імунітету до ЦМВ, є низькою. З огляду на полісиндромність проявів вродженої та ранньої постнатальної ЦМВІ, а також на неоднозначне трактування специфічних методів її діагностики, рутинне обстеження новонароджених і дітей раннього віку на ЦМВ, як і скринінгове обстеження вагітних, не проводиться.

Виявлення ЦМВ у сечі дитини широко використовують для діагностики вродженої та перинатальної інфекції, і цей метод визнається найефективнішим у досягненні названої мети [5,12]. Слід зауважити, що він дає змогу диференціювати внутрішньоутробну ЦМВІ від ранньої постнатальної лише на першому місяці життя дитини: доказом першого виду зараження є виділення вірусу або його антигенів із біоматеріалів новонародженого. А ось перше виявлення ЦМВ у матеріалі, отриманому від дитини пізніше четвертого тижня життя, хоча і може свідчити про постнатальну інфекцію, але не виключає вроджену і перинатальну форму хвороби [1,12,16]. Отже, відсутність об'єктивних лабораторних маркерів внутрішньоутробної ЦМВІ у дітей, які досягли місячного віку, робить доцільною розробку відповідних діагностичних підходів.

Таблиця 1

Підходи до специфічної діагностики внутрішньоутробної та постнатальної ЦМВІ у дітей раннього віку

Варіант	Рівень анти-ЦМВ ІgG		Анти-ЦМВ ІgM	ПЛР (ДНК ЦМВ – сеча, слина)	Висновок
	первинне обстеження	динаміка спостереження			
A	Високі, що дорівнюють материнським	Зростання	+ –	+	Внутрішньоутробна ЦМВІ
B	Невисокі	Зростання	+	+	
C	Нижчі за материнські	Зниження в перші місяці з подальшим зростанням після 2-6 місяця життя	+ –	+ –	Постнаталь-на ЦМВІ
D	Відсутні	Зростання після 2-6 місяця життя	+	+	

Останнім часом для лікування інфікованих ЦМВ новонароджених і дітей раннього віку пропонують використовувати специфічні імуноглобуліни [7,13]. Труднощі впровадження такої терапії пов'язані зі складністю визначення впливу екзогенних специфічних антитіл на імунну систему дитини в період її функціонального становлення і з відсутністю даних про спроможність цих сполук підсилити клітинні механізми протівірусного захисту. Крім того, відсутні чіткі рекомендації щодо їх призначення інфікованим дітям раннього віку.

Таким чином, труднощі діагностики та диференційної діагностики ЦМВІ у дітей раннього віку, несприятливий вплив вірусу на плід, новонародженого та дитину перших місяців життя, невизначеність щодо лікування, суперечливі міркування про показання і тривалість застосування етіотропних і патогенетичних засобів спонукали нас зайнятися вивченням цих питань з подальшим розробленням алгоритму ведення таких пацієнтів.

Мета роботи: розробка алгоритму ведення інфікованих цитомегаловірусом дітей раннього віку на підставі поглибленого аналізу клініко-імунологічних даних, отриманих в динаміці спостереження за хворими.

Матеріал і методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходилося 87 дітей раннього віку, інфікованих ЦМВ. Дівчаток було 44 (50,6%), хлопчиків – 43 (49,4%). За віком обстежені розподілилися наступним чином: новонароджені – 20 (22,9%), діти 1–3 місяців – 36 (41,4%), 4–6 місяців – 17 (19,6%), 6–12 місяців – 8 (9,2%), 1–3 років – 6 (6,9%). Група дослідження сформована за зверненням методом поточної вибірки.

Дослідження проводилося на базі двох багатопрофільних дитячих лікарень м. Запоріжжя та TORCH-центру Запорізької обласної інфекційної клінічної лікарні. Діагностика ЦМВІ у дітей і її форми (внутрішньоутробна чи постнатальна) ґрунтувалася на результатах специфічного імунологічного дослідження крові дітей, виконаного за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА), та визначення наявності ДНК ЦМВ у біоматеріалах (сеча, кров) за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Забір крові проводили при первинному зверненні та у динаміці спостереження. У сироватці крові визначали рівні анти-ЦМВ ІgG і наявність специфічних до ЦМВ ІgM. Титри антитіл крові дітей порівнювали з рівнем відповідних імуноглобулінів крові матері. Підходи до діагностики внутрішньоутробних і постнатальних форм ЦМВІ наведені в таблиці 1 [6].

Виходячи з отриманих даних специфічного обстеження, про внутрішньоутробне інфікування можна було говорити у 38 дітей, а у 49 було діагностовано постнатальне зараження ЦМВ. Групу порівняння склали 30 дітей відповідного віку, у яких за результатами специфічного імунологічного дослідження та ПЛР слини та/чи сечі було виключено факт інфікування ЦМВ.

До комплексу обстеження дітей, крім загальноклінічних методів, було включено ультразвуковий (НСГ, Ехо-ЕГ, УЗД органів черевної порожнини) та додаткові методи дослідження сироватки крові. Кров набирали з периферійної вени у ранкові години. В отриманій крові з метою оцінки функціонального стану системи резистентності визначали відсоткові показники і кількість CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+-лімфоцитів та імунорегуляторний індекс (CD3+CD4+/CD3+CD8+), а також рівень ІНФ γ у сироватці крові.

Останнім етапом нашої роботи стала оцінка ефективності специфічної імунотерапії анти-ЦМВ імуноглобуліном у дітей першого року життя з внутрішньоутробною чи постнатальною ЦМВІ. У якості етіопатогенетичної терапії використовували специфічні імуноглобуліни для внутрішньом'язового введення. Препарат призначався згідно з інструкцією: новонародженим по 0,5 мл/кг/добу внутрішньом'язово з інтервалом 3 дні три рази; дітям раннього віку – п'ять раз по 1,5 мл з інтервалом 5 днів.

З основної групи було сформовано групу із 32 пацієнтів раннього віку, яким проведено специфічну імунотерапію, з них 14 дітей мали внутрішньоутробну та 18 – постнатальну форму інфікування ЦМВ. Ми провели аналіз результатів динамічного клініко-лабораторного спостереження за наведеними пацієнтами з моніторингом специфічного до ЦМВ імунологічного профілю, визначенням відповідних показників клітинної ланки імунітету та рівня ІНФ γ (до лікування та через 2–3 тижні після його завершення).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмних пакетів STATISTIKA v. 6.1 (SNANSOFT). На початковому етапі, використовуючи графічний метод W-критерію Шапіро–Уїлса, перевіряли показники, які вивчалися, на відповідність їх нормальному розподілу. Оскільки досліджувані ознаки не мали нормального розподілу, то для подальшого статистичного аналізу використали непараметричні методи. Центральна тенденція та варіація показників позначалися як Me (Q₂₅-Q₇₅), де Me – медіана, а Q₂₅ та Q₇₅ – верхній та нижній квартилі відповідно. Для порівняння двох незалежних груп використовували U-критерій Манна–Вітні. Порівняння кількісних ознак у залежних групах проводили за T-парним критерієм Вількоксона. Визначення сили кореляційних зв'язків (r) та їх достовірності здійснювали за методом кореляційного аналізу Спірмена.

З метою встановлення найбільш інформативних симптомів внутрішньоутробного і раннього постнатального інфікування ЦМВ та об'єктивізації самої діагностики хвороб застосовували багатофакторний дискримінантний аналіз. При цьому силу виразності симптомів кодували у вигляді числових значень. За результатами проведеного дискримінантного аналізу обчислювали лямбду Уїлкса та виділяли найбільш інформативні симптоми, для яких

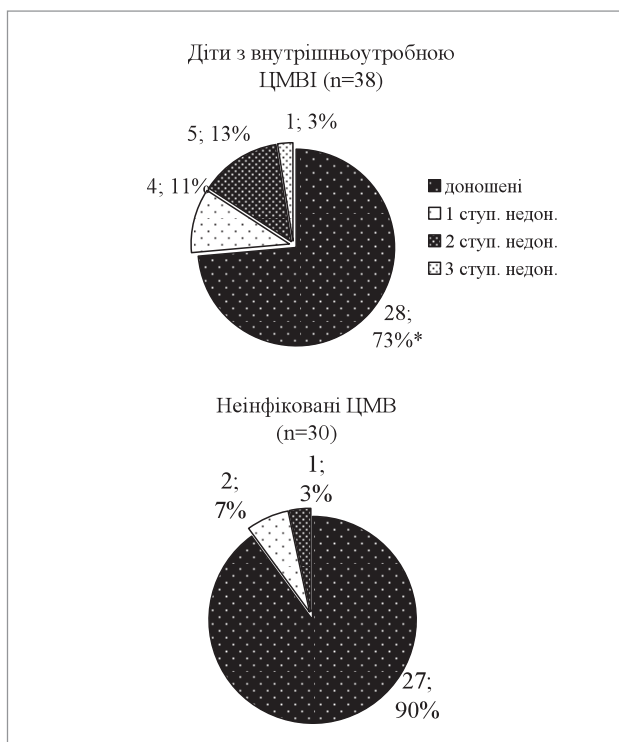


Рис. 1. Частота та структура народжених недоношеними дітей серед інфікованих та неінфікованих ЦМВІ: * — $p < 0,05$ відносно неінфікованих за критерієм χ^2

рівень значущості за F-критерієм Фішера $p < 0,05$. Надалі обчислювали коефіцієнти для відповідних симптомів і формували лінійну дискримінантну функцію для групи пацієнтів з внутрішньоутробним (ЛДФ_в) та раннім постнатальним інфікуванням ЦМВ (ЛДФ_п).

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз даних пре- та перинатального анамнезу дітей із внутрішньоутробною і ранньою постнатальною ЦМВІ порівняно з неінфікованими пацієнтами свідчить про те, що біля 80% інфікованих внутрішньоутробно народилися від ускладненої вагітності (29 з 38 – 76,4%, проти 12 з 30 – 40% в контролі; $p < 0,05$). Частіше в цій групі спостерігалися випадки повторних гострих захворювань вагітної – гострі респіраторні хвороби мали місце у 47,3% жінок (проти 20% в контрольній, $p < 0,05$), а пієлонефрит – лише у вагітних основної групи (у 7,9%). У більшості

жінок основної групи відмічені УЗД-ознаки МПІ (у 23 – 60,5%, проти 6 – 20,0% у неінфікованих; $p < 0,001$). Загроза переривання вагітності реєструвалася в пренатальному анамнезі кожної третьої дитини (у 34,3% проти 10,0% в контролі; $p < 0,05$). Натомість більшість дітей, інфікованих ЦМВ постнатально, народилися від вагітності, яка перебігала без патології, та у фізіологічних термінових пологах (83,7%).

Аналіз неонатального анамнезу пацієнтів груп спостереження показав, що попри відсутність відмінностей у частоті передчасних пологів, серед недоношених внутрішньоутробно інфікованих ЦМВ малюків було більше пацієнтів із глибшим ступенем патології – понад 50% недоношених були із 2-им та 3-им ступенем її тяжкості (рис. 1).

У 89,5% всіх новонароджених із внутрішньоутробною ЦМВІ (у 34 з 38) розвинулася жовтяниця (проти 14 (46,6%) в контролі, $p = 0,001$), яка у більшості була тривалою (понад 4–8 тижнів) та торпідною до патогенетичної терапії: понад місяць жовтяничний колір шкіри та слизових оболонок зберігався у 23 (60,5%) пацієнтів цієї групи проти 6,7% у групі контролю ($p < 0,001$). Крім того, у 16 (47,1%) із 34 дітей із жовтяничним синдромом відмічено підвищення активності «печінкових ферментів» крові, найбільше – АЛАТ, у 16 виявлена гепатомегалія, а у 7 – спленомегалія. Частота розвитку жовтяниці неонатального періоду у постнатально інфікованих ЦМВ пацієнтів практично не відрізнялася від групи контролю (у 23 з 49, проти 14 з 30 – контрольної) і переважно була нетривалою та помірною.

Аналізу неонатального анамнезу показав значну частоту неврологічних порушень у внутрішньоутробно інфікованих ЦМВ дітей. Так, патологічні неврологічні синдроми не зареєстровані лише у 6 (15,8%) пацієнтів цієї групи проти 10 (33,3%) у групі контролю ($p = 0,09$). Серед патологічних синдромів превалювали тяжчі: синдром пригнічення – у 19 (50%) дітей, синдром збудження – у 5 (13,2%) і судомний синдром – у 4 (10,5%). У понад 2/3 пацієнтів з внутрішньоутробною ЦМВІ (28 – 73,7%) виявлено патологічні УЗД-зміни ЦНС (в контролі – у 30%; $p < 0,001$): 28,9% дітей (проти 6,6% у контролі; $p = 0,02$) мали НСГ-ознаки гідроцефального синдрому; у 6 (15,8% проти 3,3%; $p = 0,09$) зареєстровані кісти ЦНС; у 2 (5,3%) – сонографічні ознаки набряку тканин мозку; у 5 (13,1%) – стріалентікулярну мінералізуючу ангіопатію ($p = 0,02$).

Аналіз постнатального анамнезу дітей груп спостереження відносно захворювань та патологічних станів, які вони перенесли в перші місяці життя (табл. 2), показав, що постнатальна ЦМВІ частіше маніфестувала після пер-

Таблиця 2

Дані постнатального анамнезу дітей раннього віку з постнатальною ЦМВІ

Патологічні стани та захворювання	Інфіковані постнатально (n=49)		Неінфіковані (n=30)		p (χ^2)
	n	%	n	%	
Бронхообструктивний синдром	24	48,9**	5	16,7	0,003
Гепатит	13	24,5*	3	10	0,028
Катар слизових оболонок верхніх дихальних шляхів	19	38,8	10	33,3	0,8
Пневмонія	3	6,1	2	6,6	0,89
Анемія	8	16,3	4	13,3	0,17
Кардіопатія, кардит	4	8,2	1	3,3	0,39
Вроджена вада серця	3	6,1	3	10	0,52
Пієлонефрит	3	6,1	1	3,3	0,58
Алергічний дерматит	5	10,2	3	10	0,9
Ураження ЦНС	2	4,1	2	6,6	0,61
Без клінічних проявів	2	4,1	21	70	<0,001

Примітка: * – $p < 0,05$ відносно неінфікованих пацієнтів за критерієм χ^2 ; ** – $p < 0,01$ відносно неінфікованих пацієнтів за критерієм χ^2 .

шого місяця з проявів гострого респіраторного синдрому – 40 (81,6%) дітей. Провідним патологічним симптомом був бронхітний, який реєструвався у 24 (48,9%) дітей проти 5 (16,7%) у контролі ($p=0,003$). Частіше ураження бронхів мало характер бронхообструктивного синдрому, у 19 пацієнтів виникало на тлі клінічних ознак катарального ураження слизових оболонок ротоглотки та практично у кожного другого (у 22) супроводжувалося підвищенням температури тіла (у 17 – до гіпертермії). У середньому епізод гострого бронхіту при постнатальній ЦМВІ виникав на (5,2 2,2) місяці життя. Слід зазначити, що бронхообструкція майже у всіх постнатально інфікованих ЦМВ дітей (у 14 з 19 з БОС) слабо реагувала на бронхолітичні засоби і мала тривалий (середня тривалість складала $10 \pm 3,8$ доби) та рецидивний (понад 2–3 епізоди протягом 6 місяців) характер. Майже кожний третій такий епізод супроводжувався гепатоспленомегалією (у 15 (30,6%) дітей з ЦМВІ проти 4 (13,3%) в контролі; $p=0,03$) та цитолітичним синдромом з боку гепатоцитів (у 12 (24,5%) проти 3 (10%) відповідно, $p=0,028$).

З огляду на те, що питання діагностики внутрішньоутробної та ранньої постнатальної ЦМВІ у дітей перших місяців життя є вкрай складним, та ґрунтуючись на отриманих нами даних щодо відмінностей у домінуючих клінічних ознаках цих форм хвороби, для полегшення і об'єктивізації диференційної діагностики форми інфікування у дітей раннього віку ми вдалися до багатофакторного дискримінантного аналізу. Для реалізації цього статистичного методу було проведено кодування ступеня виразності симптомів, що були виявлені у переважній більшості інфікованих ЦМВ дітей (табл. 3).

Проведений аналіз дозволив виділити найбільш інформативні щодо диференційної діагностики внутрішньоутробної та постнатальної ЦМВІ симптоми з рівнем значущості $p < 0,001$ та 100% внеском у дисперсію, які разом із діагностичними коефіцієнтами наведені в таблиці 4.

Отже, найбільш значущими щодо діагностики внутрішньоутробної ЦМВІ були: ранній вік дитини при обстеженні (перші місяці життя), наявність середньотяжкої й тяжкої жовтяниці, яка тривала понад місяць, і НСГ ознак ураження мозку. Також діагностичне значення мали низька вага при народженні, дані про повторні епізоди ГРЗ у матері під час вагітності і тяжкі неврологічні симптоми у дитини в період новонародженості. Про постнатальне інфікування ЦМВ свідчили: необхідність проведення діагностики після третього місяця життя дитини, наявність симптомів ураження респіраторного тракту із бронхообструктивним синдромом, відсутність ознак ЗВУР, тяжких неврологічних порушень та тривалої тяжкої жовтяниці у неонатальному періоді.

Кінцевим результатом проведеного дискримінантного аналізу стало формування ЛДФ для обох видів інфікування дитини ЦМВ:

$$\text{ЛДФ}_в = -29,61 + 2,56x_1 + 0,01x_2 + 0,89x_3 + 1,26x_4 + 2,53x_5 + 5,34x_7 + 0,87x_{10}$$

$$\text{ЛДФ}_п = -25,94 + 1,73x_1 + 0,01x_2 + 3,48x_3 + 0,42x_4 + 2,06x_5 + 3,93x_7 + 1,51x_{10}$$

де: ЛДФ_в – лінійна дискримінантна формула для діагностики внутрішньоутробної ЦМВІ; ЛДФ_п – лінійна дискримінантна формула для постнатальної ЦМВІ; x_1 – x_{10} – відповідні клінічні ознаки (див. табл. 3). Диференційна діагностика між термінами інфікування ЦМВ дітей раннього віку проводиться за результатами порівняння отриманих при розрахунку цих двох формул показників: якщо $\text{ЛДФ}_в > \text{ЛДФ}_п$, дитину слід віднести до пацієнта із внутрішньоутробною інфекцією, а при $\text{ЛДФ}_в < \text{ЛДФ}_п$ – із постнатальною, при рівні значущості $p < 0,001$ та 90,6% загальної точності діагностики (88,9% – відносно внутрішньоутробної; 91,3% – постнатальної).

Аналіз отриманих даних щодо особливостей імунної відповіді пацієнтів груп спостереження засвідчив, що у внутрішньоутробно інфікованих ЦМВ дітей має місце тенденція до активації неспецифічного противірусного захисту (підвищення вмісту ІНФ у сироватки крові з 0,44 pg/ml в контролі до 0,8 pg/ml). Проте ця відмінність не була статистично достовірною через значне коливання наведеного показника у різних пацієнтів (від 0,16 pg/ml до 101,0 pg/ml). На тлі внутрішньоутробної ЦМВІ також зареєстровано активацію усіх ланок клітинного імунітету: збільшився відсоток як всіх Т-лімфоцитів (CD3+; $p < 0,001$ відносно контрольної групи), так і обох головних субпопуляцій (на 25,5% – CD3+CD4+ і на 32,4% – CD3+CD8+). Про значнішу активацію Т-цитотоксичних лімфоцитів свідчило зниження імунорегуляторного індексу пацієнтів: з 2,8 (2,5–4,5) в контролі до 2,2 (1,8–2,6) в осіб із внутрішньоутробною ЦМВІ ($p=0,035$).

Слід зазначити, що описані адекватні внутрішньоутробному інфікуванню ЦМВ зсуви у клітинній ланці імунної відповіді менше ніж у половини інфікованих дітей (у 46,6%) призвели до суттєвого зростання титру анти-ЦМВ IgG (був високим і перевищував материнський) і лише у 10% до появи у сироватці крові анти-ЦМВ IgM. При цьому у третини обстежених (33,3%) вміст анти-ЦМВ IgG дорівнював материнському і ще у 20% був дещо нижчим. Отже має місце незавершеність імунної відповіді новонароджених і дітей перших місяців життя на внутрішньоутробне інфікування ЦМВ.

Схожі зміни у системі противірусного захисту було виявлено і при ранній постнатальній ЦМВІ: тенденція до підвищення вмісту ІНФ у значимих його коливаннями (від 0,12 pg/ml до 193,2 pg/ml); активація клітинної ланки із зростанням відсотка Т-лімфоцитів загалом з 63 (60,2–70,2)% у контрольній групі до 76,6(73,6–83,7)% в основній ($p=0,01$) та збільшенням частки Т-цитотоксичних клітин з 19,4 (14,7–23,5)% в контролі до 24,5 (21,1–30,8)% у інфікованих ($p=0,03$). Гуморальна відповідь імунної системи дітей раннього віку на постнатальне інфікування ЦМВ була також не однозначною: анти-ЦМВ IgG крові досягли високого рівня лише у 45,1% пацієнтів, тільки у 2/3 відмічалася динамічне зростання титру специфічних до вірусу антитіл, у 10,5% він залишався на первинному рівні, а у 26,3% навіть мав тенденцію до зниження. Адекватна гострому процесу поява в крові специфічних IgM зареєстрована менше ніж у половини дітей з постнатальним інфікуванням ЦМВ (у 38,8%).

Результати динамічного контролю стану системи противірусного захисту дітей, що отримали специфічну імунотерапію антицитомегаловірусним імуноглобуліном внутрішньом'язово (рис. 2), свідчать про збереження загальної тенденції до рівномірної активації продукції ІНФ у постнатально інфікованих ЦМВ (в 1,4 разу проти первинного обстеження та 2,3 – відносно контролю) і суттєве її посилення при внутрішньоутробній формі хвороби (в 2,4 та 4,3 разу відповідно, при значному коливанні показника крові пацієнтів групи: \min – 0,26 pg/ml; \max – 34,3 pg/ml).

У клітинній ланці імунного захисту дітей обох основних груп спостереження на тлі проведеної анти-ЦМВ імунотерапії, відбулися зміни, які свідчать про припинення надмірної стимуляції Т-лімфоцитарної ланки: відсотковий показник CD3+–лімфоцитів у інфікованих ЦМВ дітей через два тижня після лікування наближався до значень, зареєстрованих у неінфікованих пацієнтів (71,4 (61,4–81,4)%). При цьому було зареєстровано різноспрямовані зміни імунорегуляторного індексу: у дітей

Таблиця 3

Симптоми ЦМВІ у дітей раннього віку, ступінь їх виразності та коди

Симптом	Назва симптому	Код та ступінь виразності симптому
X ₁	ГРЗ у матері під час вагітності	0 – не було 1 – одноразово 2 – повторні
X ₂	Вага при народженні	В грамах
X ₃	Термін пологів	В тижнях
X ₄	Вік дитини при обстеженні	0 – 0–28 днів 1 – 29 днів – 3 міс. 2 – 3–6 міс. 3 – понад 6 міс.
X ₅	НСГ-ознаки	0 – патологічні зміни відсутні 1 – ознаки внутрішньомозкових крововиливів 2 – ознаки гідроцефалії 3 – кісти судинних сплетінь та тканин мозку
X ₆	Неврологічні симптоми в період новонародженості	0 – патологічні відсутні 1 – мінімальні мозкові порушення 2 – збудження 3 – пригнічення 4 – судомний
X ₇	Жовтяниця в період новонародженості	0 – відсутня 1 – помірна до 1 міс. 2 – значна, що триває понад 1 міс.
X ₈	Активність АлАТ	0 – в межах референтних значень 1 – перевищує референтні значення
X ₉	Вигодовування	0 – грудне 1 – штучне
X ₁₀	Синдроми ураження респіраторного тракту на час діагностики та в анамнезі	0 – відсутні 1 – пневмонія 2 – гострий бронхіт без бронхообструкції 3 – бронхообструктивний

Таблиця 4

Симптоми, інформативні щодо диференційної діагностики внутрішньоутробної та постнатальної ЦМВІ у дітей раннього віку

Симптом	Назва симптому	Лямбда Уїлкса	Стандартизований коефіцієнт
X ₄	Вік дитини при обстеженні	0,49	0,68
X ₇	Жовтяниця в період новонародженості	0,39	-0,35
X ₅	НСГ-ознаки	0,38	-0,31
X ₁₀	Синдроми ураження респіраторного тракту на час діагностики та в анамнезі	0,37	0,23
X ₁	ГРЗ у матері під час вагітності	0,37	-0,22
X ₂	Вага при народженні	0,37	-0,23
X ₆	Неврологічні симптоми у період новонародженості	0,37	-0,19

із внутрішньоутробною ЦМВІ результатом лікування стало подальше його зменшення від 2,8 (2,5–4,5) у контролі та 2,2 (1,8–2,6) до лікування до 1,7 (1,6–2,2) – після (p=0,06); при постнатальному – стабілізація цього показника у межах контролю (p=0,46).

Ці зміни були обумовлені відповідними зсувами у показниках основних субпопуляцій Т-лімфоцитів. Так, при внутрішньоутробному інфікуванні після лікування зареєстроване зменшення відсоткового показника CD3+CD4+ лімфоцитів – з 52,5 (48,6–59,7)% перед лікуванням до 47,8 (40,7–49,6)% – після (p=0,04), при збереженні підвищеної кількості Т-цитотоксичних клітин. Водночас лікування малюків з постнатальною ЦМВІ призвело до збільшення кількості Т-хелперів з 1235 (856–1795) на 1 мл до лікування до 2055 (1511–2431) на 1 мл – після (p=0,02) на тлі тенденції до зниження відсоткового показника CD3+CD8+ лімфоцитів з його наближенням до контрольних цифр.

Таким чином, внаслідок специфічної імунотерапії внутрішньоутробної ЦМВІ відбулося подальше зростання вмісту продукції ІНФ γ та Т-цитотоксичних лімфоцитів крові, що спостерігалось на тлі припинення надмірної загальної стимуляції Т-лімфоцитарної ланки. Специфічна імунотера-

пія через зміни цитокінового статусу та клітинної ланки імунітету позитивно вплинула на специфічний імунологічний профіль інфікованих дітей: мала місце стабільна активація антитілопродукції практично у всіх пролікованих пацієнтів. Віддзеркаленням таких змін стало і відновлення кореляційних взаємозв'язків між рівнем специфічних антитіл і показниками клітинної ланки імунітету: на фоні припинення стимуляції Т-лімфоцитів загалом та Т-хелперів зокрема відбувалося зростання вмісту анти-ЦМВ ІgG у крові пролікованих пацієнтів (R=-0,55 та R=-0,55 відповідно; p<0,05). Крім того, було відмічено позитивну кореляційну взаємозалежність між рівнем специфічних відносно ЦМВ антитіл крові до лікування та після (R=0,62; p<0,05), тобто на тлі проведеної терапії відбувалося прогресивне зростання антитілоутворення імунною системою самого пацієнта.

У групі ж постнатально інфікованих пацієнтів зміни у системі протівірусного захисту були іншими: тенденція до помірного зростання вмісту ІНФ γ крові поєднувалася із збільшення кількості Т-хелперів, що могло свідчити про переважну активацію Th1-лімфоцитів з подальшим уповільненням антитілопродукції [125, 126, 279]. Так, ми відмітили варіабельне помірне зростання титру анти-ЦМВ ІgG у крові дітей з постнатальною ЦМВІ. Кореляційний же

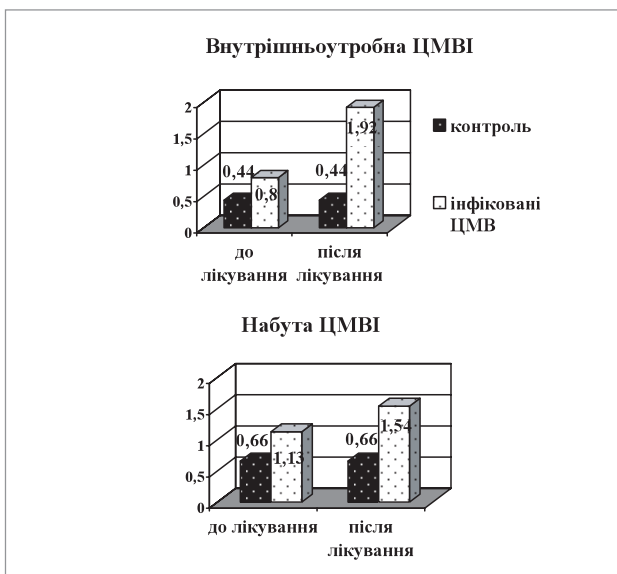


Рис. 2. Зміни рівня ІНФ γ (pg/ml) сироватки крові дітей раннього віку з внутрішньоутробною та постнатальною ЦМВІ у динаміці специфічної імуноглобулінотерапії

аналіз показав, що після лікування у дітей наведеної групи з'явилися достовірні позитивні взаємозв'язки між рівнем специфічного ІгГ і відсотком Т-цитотоксичних лімфоцитів ($R=0,66$) та негативні між первинним титром анти-ЦМВ ІгГ та таким, що було отримано після курсу терапії ($R=-0,41$). Таким чином, посилення антитілоутворення при постанальній ЦМВІ у дітей раннього віку відбувалося на тлі активації CD3+CD8+-лімфоцитів переважно при низьких титрах специфічних ІгГ на початку терапії. Отже, у дитини раннього віку показанням для призначення анти-ЦМВ імуноглобуліну є низький вміст специфічних антитіл на тлі доведеного факту інфікування ЦМВ у постнатальному періоді. У випадку ж внутрішньоутробного інфікування специфічна імунотерапія є доцільною при будь-якому рівні анти-ЦМВ ІгГ у крові дитини.

Результатом проведеного у динаміці спостереження та лікування статистичного аналізу даних клініко-імунологічного дослідження дітей раннього віку з внутрішньоутробною і постнатальною ЦМВІ стало створення алгоритму ведення таких пацієнтів (рис. 3).

Використання запропонованого алгоритму надасть змогу лікарю своєчасно запідозрити та діагностувати внутрішньоутробну чи ранню постнатальну ЦМВІ у дитини раннього віку і визначитися щодо лікувальної тактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрейчин М. А. Роль полимеразной ланцюгової реакції в діагностиці цитомегалії / М. А. Андрейчин, О. В. Бакалець // Хіміотерапія та імунокорекція інфекційних хвороб. — Тернопіль : Укрмедкнига, 2005. — С. 226—228.
2. Вовк Л. М. Роль основних представників TORCH-комплексу в розвитку перинатальної патології / Л. М. Вовк // Клін. імунол. Алергол. Інфектол. — 2011. — № 2. — С. 25—29.
3. Возианова Ж. И. TORCH-инфекции / Ж. И. Возианова // Суч. інфекції. — 2008. — № 4. — С. 4—10.
4. Выявление маркеров простого герпеса и цитомегаловируса в материалах аутопсий плодов и умерших новорож-

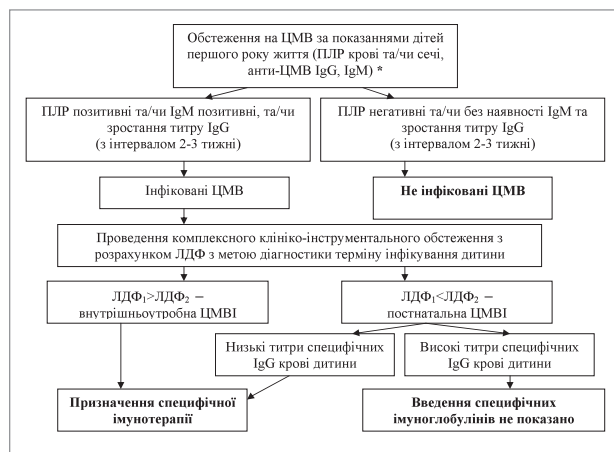


Рис. 3. Алгоритм ведення дітей раннього віку з підозрою на інфікування ЦМВ (*клінічними показаннями до проведення специфічного обстеження дитини на ЦМВ є: тяжкі неврологічні симптоми у період новонародженості та на час обстеження; НСГ-ознаки ураження ЦНС; наявність в неонатальному періоді середньотяжкої та тяжкої жовтяниці, що тривала понад місяць; прояви ГРЗ із бронхообструктивним синдромом в перші місяці життя; підвищення активності АлАТ на тлі неонатальної жовтяниці та/чи в період гострого респіраторного захворювання)

Висновки

1. При визначенні терміну інфікування ЦМВ (внутрішньоутробне чи постнатальне) дитини раннього віку, обстеженої після 4-го тижня життя, слід спиратися на найбільш інформативні симптоми: вік дитини, в якому виникла необхідність обстеження (за терміном дебютування хвороби), наявність середньотяжкої чи тяжкої жовтяниці, що тривала понад місяць, і нейросонографічних ознак органічного ураження мозку, низька маса при народженні, дані про повторні випадки респіраторного захворювання у матері під час вагітності і тяжкі неврологічні симптоми у дитини в період новонародженості.
2. Усім дітям з внутрішньоутробною ЦМВІ з етіопатогенетичною метою доцільно призначати антицитомегаловірусний імуноглобулін внутрішньом'язово за схемою: новонародженим по 0,5 мл/кг один раз на три дні три рази; дітям раннього віку по 1,5 мл на введення один раз на три доби п'ять разів.
3. Показанням для призначення антицитомегаловірусного імуноглобуліну внутрішньом'язово дітям раннього віку із постнатальною формою інфікування ЦМВ є низькі рівні специфічного ІгГ сироватки крові дитини (нижчий за п'ятиразове референтне значення).

7. Крамарев С. О. Застосування довенних імунглобулінів у дітей / С. О. Крамарев, О. В. Виговська // Суч. інфекції. — 2008. — № 1. — С. 102—107.
8. Леженко Г. О. Морфофункціональний стан міокарда лівого шлуночка у дітей раннього віку з кардитами, що перебігають на тлі цитомегаловірусної інфекції / Г. О. Леженко, Т. В. Борисенко // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. — 2011. — № 1. — С. 7—10.
9. Цитомегаловірусная инфекция у детей / Е. И. Юлиш, О. Е. Чернышева, И. Г. Самойленко [и др.] // Антимикробная и противовирусная терапия. — 2008 — № 236: Тематич. номер. — С. 12—19.
10. Щеплягина Л. А. Возрастные особенности иммунитета у детей / Л. А. Щеплягина, И. В. Круглова // ПМЖ. — 2009. — № 23. — С. 22—28.
11. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction / B. P. Yawn, P. Saddier, P. C. Wollan [et al.] // Mayo Clin. Proc. — 2007. — Vol. 82 (11). — P. 1341—1349.
12. Congenital CMV infection; diagnosis in symptomatic infants / I. Gandhoke, R. Aggarwal, S. A. Hussain [et al.] // Indian J. Med. Microbiol. — 2009. — Vol. 27 (3). — P. 222—225.
13. Hark back: passive immunotherapy for influenza and other serious infections / T. C. Luke, A. Casadevall, S. I. Watowich [et al.] // Crit Care Med. — 2010. — Vol. 38. — P. 66—73.
14. Is routine TORCH screening and urine CMV culture warranted in small for gestational age neonates? / van der S. Weiden, de E. P. Jon, Te A. B. Pas [et al.] // Early Hum. Dev. — 2011. — Vol. 87 (2). — P. 103—107.
15. Lorch S. A. Impact of congenital anomalies and treatment location on the outcomes of infants hospitalized with herpes simplex virus (HSV) / S. A. Lorch, A. M. Millman, S. S. Shah // J. Hosp. Med. — 2010. — Vol. 5 (3). — P. 154—159.
16. Miralles R. Fetal Cortisol response to intrauterine microbial colonisation identified by the polymerase chain reaction and fetal inflammation / R. Miralles, R. Hodge, S. Kotecha // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. — 2008. — Vol. 93, № 1. — P. 51—54.
17. Shet A. Congenital and perinatal infections: throwing new light with an old TORCH / A. Shet // Indian J. Pediatr. — 2011. — Vol. 78 (1). — P. 88—95.

Алгоритм ведения инфицированных цитомегаловирусом детей раннего возраста: клинично-патогенетическое обоснование

Е.В. Усачева

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Цель: разработка алгоритма ведения инфицированных цитомегаловирусом детей раннего возраста на основании углубленного анализа клинично-иммунологических данных, полученных в динамике наблюдения больных.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 87 детей раннего возраста. Детям проведено специфическое иммунологическое исследование крови методом иммуноферментного анализа и определение наличия ДНК ЦМВ в биоматериалах (моча, кровь) при помощи полимеразной цепной реакции; ультразвуковые (НСГ, Эхо-ЕГ, УЗИ органов брюшной полости) и дополнительные исследования сыворотки крови. Также оценивалась эффективность специфической иммунотерапии анти-ЦМВ иммуноглобулином. Для обработки результатов исследования кроме общепринятых статистических методов применяли многофакторный дискриминантный анализ.

Результаты. По данным обследования внутриутробное инфицирование установлено у 38 детей, постнатальное — у 49. Наиболее информативными симптомами при определении срока инфицирования ЦМВ (внутриутробное или постнатальное) были: возраст ребенка, в котором возникла необходимость обследования, наличие длительной среднетяжелой или тяжелой желтухи, нейросонографические признаки органического поражения мозга, низкая масса тела при рождении, данные о повторных случаях респираторного заболевания у матери во время беременности и тяжелые неврологические симптомы у ребенка в период новорожденности. Установлено, что у ребенка раннего возраста с доказанным инфицированием ЦМВ в постнатальном периоде показанием для назначения анти-ЦМВ иммуноглобулина является низкое содержание специфических антител. В случае внутриутробного инфицирования назначение специфической иммунотерапии целесообразно при любом уровне анти-ЦМВ IgG в крови ребенка.

Выводы. Результатом исследования стало создание алгоритма ведения детей с ЦМВИ, использование которого позволяет своевременно заподозрить и диагностировать внутриутробную или раннюю постнатальную ЦМВИ у ребенка раннего возраста и определить относительно лечебной тактики.

Ключевые слова: внутриутробная и ранняя постнатальная цитомегаловирусная инфекция, дети раннего возраста, диагностика, лечение.

Algorithm of treatment of infants with Cytomegalovirus: clinical and pathogenetic substantiation

E.V. Usachova

Zaporizhzhya State Medical University, Ukraine

Objective: To develop an algorithm of treatment of infants with Cytomegalovirus on the base of in-depth analysis of clinical and immunological data received in dynamic of observation patients.

Patients and methods. A total of 87 infants were under observation. All children had passed specific immunologic blood analysis by enzyme immunoassay and determination of the presence of CMV DNA in biomaterials (urine, blood) using the polymerase chain reaction; ultrasound (NSG, Echo -Er, ultrasound of the abdominal cavity organs) and additional studies of blood serum. Also was estimated the efficacy of specific immunotherapy by anti- CMV immunoglobulin. For processing of the results of the study together with conventional statistical methods was used multivariate discriminate analysis.

Results. According to the data of the study intrauterine infection was found in 38 children and postnatal — in 49. Most informative symptoms during the determination of the period of CMV infection (prenatal or postnatal) were: children's age at which became a necessity of observation, the presence of long-term moderate or severe jaundice, neurosonographic signs of organic brain damages, low birth weight, data on reported cases of respiratory disease in the mother during the pregnancy and severe neurological symptoms in a child in the neonatal period. It is found that in infant with a proven CMV infection in the postnatal period the indication for order of anti- CMV immunoglobulin is a low content of specific antibodies. In the case of intrauterine infection the order of specific immunotherapy is advisable at any anti- CMV IgG level in the blood of infants.

Conclusions. The result of the study was to create an algorithm of treatment of children with CMVI, the use of which allows timely suspect and diagnose prenatal or early postnatal CMVI in infant and to find treatment strategy.

Key words: fetal and early postnatal cytomegalovirus infection, infant, diagnosis and treatment.

Сведения об авторах:

Усачова Елена Витальевна — к. м. н., доц. каф. госпитальной педиатрии и детских инфекционных болезней Запорожского государственного медицинского университета. Адрес: г. Запорожье, пр. Маяковского, 26; тел.: (061)224-93-75.

Статья поступила в редакцию 15.01.2014 г.