УДК: 616.98-055.26:578.825.12]+[616.98-053.3/.4:578.825.12]]-07

О.В. Усачова

ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ У ВАГІТНИХ І ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ: ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ОКРЕМИХ ФОРМ

Запорізький державний медичний університет

***Ключові слова**: цитомегаловірусна інфекція, діагностика, вагітні, діти раннього віку.*

***Ключевые слова:** цитомегаловирусная инфекция, диагностика, беременные, дети раннего возраста.*

***Key words:** Cytomegaloviral infection , diagnostics, pregnant, infants.*

Описано підходи до діагностики плацентарної дисфункції у вагітних з активними формами цитомегаловірусної інфекції та диференційної діагностики внутрішньоутробної і постнатальної цитомегалії у дітей раннього віку.

Описаны подходы к диагностике плацентарной дисфункции у беременных с активными формами цитомегаловирусной инфекции и дифференциальной диагностики внутриутробной и постнатальной цитомегалии у детей раннего возраста.

Approaches to diagnosis of placental dysfunction in pregnant women with active forms of Cytomegaloviral infection and differential diagnosis of prenatal and postnatal cytomegalic inclusion disease in infants.

У період демографічної кризи, що в останні десятиріччя розгорнулась у багатьох країнах світу, проблема внутрішньоутробного інфікування найпоширенішими персистуючими збудниками TORCH-групи набуває особливого значення. З одного боку, збільшується кількість інфікованих жінок фертильного віку, а з іншого, прогресивно модернізуються методи діагностики та підходи до профілактики відповідних інфекцій [1–3]. Цитомегаловіруси (ЦМВ) є найпоширенішими патогенами людини і найчастішими чинниками внутрішньоутробного ураження плоду з високою вірогідністю тяжких наслідків у майбутньому у новонародженого та дитини [4,5]. Тривала (практично пожиттєва) персистенція цих збудників в організмі інфікованих, пролонгований період виділення вірусів, зміна фаз первинного інфікування на хронічну інфекцію в реактивованій чи латентній формі, частота субклінічного перебігу активних форм без типових клінічних ознак хвороби значно утруднюють своєчасну діагностику цього захворювання у вагітних і дітей [6,7]. Особливі труднощі діагностики ЦМВІ у новонародженого та плоду зумовлені наявністю в крові дитини специфічних материнських антитіл і віковими особливостями функціонування системи їх резистентності [8–10]. У такому випадку складно диференціювати внутрішньоутробну інфекцію й ранню постнатальну, що мають суттєві відмінності тяжкості, форм хвороби та прогнозу. Важливим є факт, що активні форми ЦМВІ можуть негативно впливати на розвиток плоду не лише при його безпосередньому інфікуванні, але й через вплив на стан плацентарного комплексу [8,11].

МЕТА РОБОТИ

Розробка діагностичного підходу відносно розвитку плацентарної дисфункції (ПД) у вагітних з активними формами цитомегаловірусної інфекції та терміну інфікування ЦМВ дітей раннього віку на підставі оцінки їх клініколабораторних даних.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчення особливостей впливу ЦМВІ на вагітність і формування проявів ПД проведено на базі динамічного обстеження 72 вагітних, серед яких у 36 діагностовано активну форму ЦМВІ, у 19 ЦМВІ перебігала в латентній формі, 17 жінок були серонегативними до вірусу. З метою визначення клініко-диференційних особливостей внутрішньоутробної і набутої форми ЦМВІ у дослідження залучені 87 дітей раннього віку, інфікованих ЦМВ (новонароджені – 20 (22,9%), діти віком 1–3 місяці – 36 (41,4%), 4–6 місяців – 17 (19,6%), 6–12 місяців – 8 (9,2%), 1–3 роки – 6 (6,9%)). У 38 обстежених дітей перших 3 місяців життя діагностовано внутрішньоутробну інфекцію, а у 49 віком понад 1 місяць – постнатальне зараження ЦМВ. Групу порівняння склали 30 дітей відповідного віку, у яких за результатами специфічного імунологічного дослідження та ПЛР обстеження слини та/чи сечі (за необхідності) виключено факт інфікування ЦМВ.

До комплексу обстеження вагітних груп спостереження, крім загальноклінічних методів і планового ультразвукового дослідження плоду й посліду, включено визначення в сироватці крові рівнів плацентарного лактогену, хоріонічного гонадотропіну, естріолу, кортизолу та ІНФ-γ методом імуноферментного аналізу. Стан клітинної ланки імунної системи обстежених визначали за відсотковим показником і кількістю CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+ лімфоцитів та імунорегуляторним індексом (CD3+CD4+/CD3+CD8+).

На підставі отриманих даних щодо особливостей гормонального забезпечення та показників противірусного захисту вагітних з активними формами ЦМВІ та клініко-анамнестичних даних дітей раннього віку з цитомегалією та базуючись на результатах мультифакторного дискримінантного аналізу видокремили найінформативніші діагностичні показники та сформували лінійні дискримінантні формули (ЛДФ), які можна використовувати з діагностичною метою [12].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз результатів УЗ-дослідження плоду та компонентів плодового яйця жінок груп спостереження, проведеного в динаміці вагітності, показав, що на фоні активних форм ЦМВІ частота реєстрації маркерів МПІ у II триместрі не лише була вищою (мали місце у 53,5% проти 42,9% на фоні латентних форм; p=0,1), але й зростала і ставала статистично значущою до III триместру (82,4%, проти 33,3% без ознак активації ЦМВ; p=0,002). Паралельно поглиблювалась тяжкість ураження ФПК з розвитком порушення материнсько-плодового кровообігу у 23,5% (у групі порівняння відсутня) та залученням до патологічного процесу 23,5% плодів (4,5% у контролі; p=0,04).

У жінок на фоні активних форм ЦМВІ з проявами ПД

© О.В. Усачова, 2012

паралельно збільшенню терміну вагітності відбувалось компенсаторне збільшення вмісту гормонів, що характеризують функціональний стан як плодової частини плаценти (плацентарного лактогену), так і самого плоду (естріолу), а активації продукції гормону, що характеризує материнську частину плаценти (хоріонічного гонадотропіну), не відзначено. Крім того, на фоні ЦМВІ у вагітних мало місце зрушення співвідношення субпопуляцій Т-лімфоцитів у бік Т-цитотоксиків з посиленням продукції ІНФ-γ, що свідчить про підвищення активності Thl-лімфоцитів і може небезпечно вплинути на стан природної толерантності організму вагітної та є однією з ланок формування ПД.

Дискримінантний аналіз показав, що на фоні активних форм ЦМВІ найінформативнішими відносно ранньої діагностики ПД були рівні естріолу, хоріонічного гонадотропіну та плацентарного лактогену, а також показники функціонування противірусного захисту: відсоток CD3+CD4+ лімфоцитів і вміст ІНФ-γ крові (Лямда Уїліса відповідно дорівнює 0,58, 0,68, 0,64, 0,77 та 0,62; p=0,03). На основі отриманих розрахунків сформовано лінійні дискримінантні формули (ЛДФ) відносно вірогідності наявності ПД та її відсутності на фоні активної форми ЦМВІ:

$ЛДФ_0$=-72,59+2,34x_1-0,5x_2+0,01x_3-1,53x_4-0,88x_5;

$ЛДФ_1$=-58,95+2,06x_1-0,34x_2+0,009x_3-0,78x_4-0,61x_5,

де $ЛДФ_0$ – лінійна дискримінантна формула для негативного щодо ПД результату; $ЛДФ_1$ – лінійна дискримінантна формула для позитивного щодо ПД результату; x_1 – відсоток CD3+CD4+ лімфоцитів; x_2 – рівень естріолу; x_3 – рівень хоріонічного гонадотропіну; x_4 – рівень плацентарного лактогену крові; x_5 – вміст ІНФ γ крові.

Оцінка вірогідності ПД у вагітних наведеної групи проводиться за результатами розрахунку цих формул, і якщо $ЛДФ_0 > ЛДФ_1$, вагітну слід віднести до групи з низькою вірогідністю відносно ПД, а при $ЛДФ_0 < ЛДФ_1$ – з високою. Такий діагностичний підхід має рівень значущості p<0,001 та сумарний вклад до дисперсії симптомів у межах 76,8%. Загальна точність цього діагностичного тесту складає 80,76% (58,3% відносно відсутності ПД; 100% – її наявності).

Порівняльний аналіз клініко-лабораторних даних цих дітей з внутрішньоутробною та постнатальною цитомегалією показав, що групи пацієнтів значно різнились за превалюючими патологічними синдромами. Найбільш значущими для діагностики внутрішньоутробної ЦМВІ були ранній вік дитини при обстеженні (перші місяці життя), наявність значної та тривалої жовтяниці і НСГ-ознак органічного ураження мозку. Також діагностичне значення мали низька вага при народжені, відомості 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 3 місяця життя дитини, наявність симптомів ураження респіраторного тракту з бронхообструктивним синдромом, відсутність ознак ЗВУР, тяжких неврологічних порушень і тривалої жовтяниці.

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

$ЛДФ_1$=-29,61+2,56x_1+0,01x_2+0,89x_4+1,26x_5+2,53x_6+5,34x_7+0,87x_{10}

$ЛДФ_2$=-25,94+1,73x_1+0,01x_2+3,48x_4+0,42x_5+2,06x_6+3,93x_7+1,51x_{10},

де $ЛДФ_1$ – лінійна дискримінантна формула для діагностики внутрішньоутробної цитомегалії; $ЛДФ_1$ – лінійна дискримінантна формула для постнатальної ЦМВІ; x_1 – ГРЗ у матері під час вагітності, x_2 – вага при народжені, x_4 – вік при обстеженні, x_5 – НСГ-ознаки, x_6 – неврологічні симптоми в період новонародженості, x_7 – жовтяниця в період новонародженості, x_{10} – синдроми ураження респіраторного тракту на час діагностики та в анамнезі. Диференційна діагностика між термінами інфікування ЦМВ дітей раннього віку проводиться за результатами порівняння отриманих при розрахунку цих двох формул показників, якщо $ЛДФ_1 > ЛДФ_2$, визначають внутрішньоутробну інфекцію, а при $ЛДФ_1 < ЛДФ_2$ – постнатальну, при рівні значущості p<0,001 та 90,6% загальної точності діагностики (88,9% відносно до внутрішньоутробної; 91,3% – до постнатальної).

ВИСНОВКИ

Запропонований підхід дозволяє оцінити внесок кожного з інформативних симптомів цитомегалії та об'єктивізувати диференційну діагностику між внутрішньоутробним і раннім постнатальним інфікуванням ЦМВ дитини раннього віку навіть при її первинному обстеженні після першого місяця життя, а також ранню діагностику плацентарної дисфункції у вагітних з активними формами ЦМВІ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Whitley R.* Neonatal herpes simplex virus infection / *Whitley R.* // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2004. – V.17 (3). – P.243–246.
2. *Долгих Т.И.* Лабораторная диагностика – основа информационного обеспечения диагностического процесса при оппортунистических инфекциях / *Т.И. Долгих* // Клин. лаб. диагностика. – 2008. – №1. – С. 49–51.
3. *Shyamala G.* Relative efficiency of polymerase chain reaction and enzyme-linked immunosorbant assay in determination of viral etiology in congenital cataract in infants / *G. Shyamala, P. Sowmya, H.N. Madhavan, J. Malathi* // J Postgrad Med. – 2008. – V. 54 (1). – P. 17–20.
4. *Юлиш К.И.* Врожденные и приобретенные инфекции у детей / *Юлиш К.И., Волосовец А.П.* – Донецк: Регина, 2005. –215 с.
5. *Вовк Л.М.* Роль основних представників TORCH-комплексу в розвитку перинатальної патології / *Л.М. Вовк* // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2011. – №2. – С. 25–29.
6. *Denis L.* Kasper Principles of Inthernal Medicine / *Denis L. Kasper, B. Eugene, A.S. Fauci, O. Harrison*. – New York, 2005. – 16 Ed., Part V.1. – S. 12. – P. 1035–1042.
7. *Орехов К.В.* Врожденная цитомегаловирусная инфекция / *К.В. Орехов, М.В. Голубева, Л.Ю. Барычева* // Детские инфекции. – 2004. – №1. 2004. – С. 49.
8. *Возіанова Ж.І.* Інфекційні і паразитарні хвороби: У 3 т. / *Возіанова Ж.І.* – К.: Здоров'я, 2003. – Т. 3. – 848 с.
9. *Щеплягина Л.А.* Возрастные особенности иммунитета у детей / *Л.А. Щеплягина, И.В. Круглова* // РМЖ. – 2009. – №23. – С. 22–28.
10. *Gandhoke I.* Congenital CMV infection; diagnosis in symptomatic infants / I. *Gandhoke , R .Aggarwal , S.A. Hussain , S.T. Pasha , P. Sethi , S. Thakur , S. Lal , S. Khare* // Indian J Med Microbiol. – 2009. – V. 27 (3). – P. 222–225.
11. *Izmest'eva KA*. Adaptive and compensatory reactions of the fetoplacental complex / *K.A. Izmest'eva , N.R. Shabunina-Basok* // Arkh Patol. – 2010. – V. 72 (6). – P. 25–27.
12. *Юнкеров В.*И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / *В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьева*. – СПб.: ВМедА, 2002. – 266 с.

Відомості про автора:

Усачова О.В., к. мед. н., доцент каф. госпітальної педіатрії та дитячих інфекційних хвороб ЗДМУ.

Поступила в редакцию 28.08.2012 г.