

**ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА ТА ГІНЕКОЛОГІЇ  
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ**

**ГИРЯ ОЛЕНА МАКСИМІВНА**

УДК 616.98:578.825.12] - 053.1 - 007-053.36 - 079.4:

616

- 078.333:616 - 073.43

**ЗНАЧЕННЯ НЕЙРОСОНОГРАФІЧНОГО ТА ІМУНОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕНЬ В  
ДИФЕРЕНЦІЙНІЙ ДІАГНОСТИЦІ ВРОДЖЕНОЇ ТА НАБУТОЇ ЦИТОМЕГАЛІЇ У ДІТЕЙ  
ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ**

14.01.10 - педіатрія

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ – 2002

Дисертацією є рукопис

Роботу виконано в Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України

**Науковий керівник:**

доктор медичних, професор **Ткаченко Юлій Петрович**, Запорізький медичний університет, завідувач кафедри госпітальної педіатрії

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Отт Валентина Дмитрівна**, інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України (м. Київ), завідувач відділенням харчування здорових та хворих дітей раннього віку

доктор медичних наук, професор **Чернишова Людмила Іванівна**, Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології

**Провідна установа:**

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця МОЗ України (м. Київ), кафедра дитячих інфекційних хвороб

Захист дисертації відбудеться “ 23 “ квітня 2002 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 по захисту дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора наук за спеціальностями “Педіатрія”, “Акушерство та гінекологія” при Інституті педіатрії, акушерства та гінекології АМН

України (04050, м.Київ, вул. Мануїльського, 8)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Інституту педіатрії, акушерства та гінекології АМН України (04050, м.Київ, вул. Мануїльського, 8)

Автореферат розісланий “ 22 “ березня 2002 року

**Вчений секретар**

**спеціалізованої вченої ради**

**доктор медичних наук**

**Л.В.Квашніна**

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Патологія центральної нервової системи (ЦНС) у новонароджених та дітей грудного віку, недивлячись на розвиток сучасних технологій її лікування, в останні роки залишається поширеною і являє собою одну з важливих причин дитячої інвалідності [Бережний В.В., Суліма О.Г., Гуліда Л.В.,1993; Мартинюк В.Ю., 1998; Dogra V.S. et al.,1994;]. Найбільш несприятливо перебігає патологія ЦНС інфекційного генезу. Особлива роль серед інфекційних збудників, які викликають у дітей першого року життя захворювання головного мозку, належить внутрішньоутробним інфекціям (ВУі) із групи TORCH [Катоніна С.П., Шунько І.І., 1995; Ed. Y. Sterner,1990]. Серед вірусних інфекцій, які найчастіше ушкоджують плід антенатально та післянатально значна роль належить цитомегаловірусній інфекції (ЦМВі), яка до цього часу і некерованою і схильною до персистенції. Лікування антенатальної та набутої цитомегалії (ЦМ) суттєво відрізняється в зв'язку з необхідністю етіотропного лікування при внутрішньоутробній (антенатальній) ЦМ і необов'язковістю його в більшості випадків при набутій. існують певні труднощі в проведенні диференційної діагностики антенатальної ЦМ та випадків післянатального нашарування інфекції на неінфекційне перинатальне ураження ЦНС.

Відсутні чіткі дані про характер та динаміку проявів хвороби, які можна визначити нейросонографічно. Недостатньо вивчені особливості стану імунітету у новонароджених та дітей першого року життя хворих на ЦМ антенатального та післянатального походження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота пов'язана з науковою тематикою кафедри госпітальної педіатрії Запорізького державного медичного університету “Оптимізація лікування токсоплазмозу у дітей” (№ державної реєстрації - 0199U 004266).

**Мета роботи.** Удосконалення диференційної діагностики вродженої та набутої ЦМ у новонароджених та дітей першого року життя з перинатальними ушкодженнями ЦНС на основі вивчення особливостей нейросонографічної картини та імунного статусу хворих.

**Задачі дослідження.**

1. Вивчити поширеність TORCH - інфекцій та хламідіозу у дітей групи ризику по внутрішньоутробному інфікуванню.
2. Вивчити можливість та етіологічну структуру післянатального інфікування дітей, які лікувалися у відділеннях патології новонароджених.
3. Розробити клініко-лабораторні критерії діагностики вродженої та набутої ЦМ у дітей з перинатальними ушкодженнями ЦНС.
4. Вивчити особливості та динаміку нейросонографічної картини у дітей з ЦМ різного походження. Встановити нейросонографічні критерії ВЦМ.
5. Встановити значення нейросонографії для оцінки ефективності проведення лікування ВЦМ.

6. Дослідити стан імунітету у новонароджених та дітей першого року життя хворих на вроджену та набуту ЦМ.
7. Розробити диференційно-діагностичні таблиці для діагностики вродженої та набутої ЦМ у серопозитивних новонароджених та дітей грудного віку з клінікою перинатальних ушкоджень ЦНС.

**Об'єкт дослідження.** Особливості стану імунітету та ЦНС у дітей першого року життя з вродженою та набутою цитомегалією.

**Предмет дослідження.** Особливості перебігу та шляхи підвищення ефективності диференційної діагностики вродженої та набутої цитомегалії у дітей першого року життя з перинатальними ушкодженнями ЦНС.

**Методи дослідження.** Клінічні, імунологічні, імуноферментні, інструментальні та статистично-математичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** У роботі вперше шляхом застосування комплексу клінічних, нейросонографічних, імунологічних методів визначені клінічні особливості вродженої та набутої ЦМ у новонароджених та дітей першого року життя з проявами перинатальних ушкоджень головного мозку. Показана інформативність нейросонографічного дослідження в діагностиці та оцінці ефективності проведеної етіотропної терапії в динаміці спостереження у дітей першого року життя з ВЦМ. Вперше одержані дані про стан ендокринної функції загрудинної залози у дітей з ВЦМ. Встановлено зниження рівня її ключового гормону -  $\alpha$ -1-тимозину в крові у недоношених новонароджених і недостатні підвищення вмісту цього гормону у доношених новонароджених. Встановлені особливості порушень імунного статусу новонароджених та дітей першого року життя з ВЦМ, які мали складну форму набутого імунодефіцитного стану. Вперше представлено у комплексі клінічні, лабораторні та нейросонографічні критерії ВЦМ, які зведено у вигляді диференційно-діагностичних таблиць.

**Практичне значення результатів роботи.** Наявність клінічних проявів внутрішньоутробної інфекції та несприятливий перебіг перинатальної патології ЦНС при проведенні патогенетичної терапії і показанням до встановлення можливої ВУі - токсоплазмозу, краснухи, ЦМ або герпесу. Серед серопозитивних по ЦМ новонароджених та дітей грудного віку доведена можливість визначення хворих, інфікованих антенатально, у яких патологія і генералізованою і їм показане етіотропне лікування, без якого найбільш тяжкий прояв хвороби - енцефаліт приймає схильність до рецидування. В роботі викладені у вигляді диференційно-діагностичних таблиць критерії ВЦМ. Доведена висока ефективність нейросонографічного методу в діагностиці та оцінці ефективності лікування ВЦМ.

**Впровадження результатів роботи в практику.** Результати проведеного дослідження впроваджені у дитячих лікувальних закладах Запорізької області: обласній дитячій клінічній лікарні, клінічній дитячій лікарні №1, міській клінічній дитячій багатопрофільній лікарні №5, дитячій лікарні №7, дитячому відділенні Вільнянської ЦРЛ.

Отримані дані використовуються в навчальному процесі на кафедрі госпітальної педіатрії Запорізького державного медичного університету.

За матеріалами дисертаційної роботи видані два інформаційні листи: “Метод комплексної терапії генералізованої форми вродженої цитомегаловірусної інфекції (ВЦМВі) у новонароджених та дітей раннього віку” (в співавтор. з Ю.П.Ткаченком, Н.Г.Гончаровою, О.і.Окінською) №91-98. Випуск 8 по проблемі “Педіатрія”, протокол №8 від 04.11.98, “Діагностичні критерії вродженої цитомегалії у новонароджених та дітей раннього віку” (в співавт. з Ю.П. Ткаченком) №92-98. Випуск 9 по проблемі “Педіатрія”, протокол №8 від 04.11.98, затверджених проблемною Радою НДІ ПАГ Академії медичних наук України.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота і самостійною працею автора. Нею проаналізована вітчизняна та закордонна література по темі, проведено підбір хворих, клінічне обстеження, динамічне спостереження за перебігом хвороби, імунологічне та серологічне дослідження. Нейросонографічне обстеження проводилося у відділенні променевої діагностики обласної дитячої лікарні - лікарем вищої категорії Семенцовою М.А., дисертант проаналізувала отримані дані. Особисто автором проведено аналіз клінічних даних із застосуванням сучасних статистичних методів. У сумісних публікаціях автору належить виконання основних клінічних спостережень та лабораторних досліджень. Дисертант обгрунтувала основні положення і висновки роботи.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи доповідалися на науково-практичних конференціях “Гомеостаз и инфекционный процесс” (Саратов,1996), “Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини на сучасному рівні” (Полтава, 1996), “Актуальные проблемы анестезиологии, интенсивной терапии и хирургии в неонатологии” (Запоріжжя, 1997), I Конгресі неонатологів України “Внутрішньоутробні (вроджені) інфекції у новонароджених”(Харків, 1998), X з'їзді педіатрів України (Київ, 1999р.), науково-практичній конференції “Трансмісивно-сексуальні інфекції у осіб репродуктивного періоду та дітей” (Луганськ, 1999), IV науково-практичній конференції дитячих гастроентерологів України (Чернівці, 2000), Всеросійській науково-практичній конференції з міжнародною участю (Тула, 2001), засіданнях обласної Асоціації дитячих лікарів Запорізької (Запоріжжя 1997, 1998) та Херсонської (Херсон 2001) областей.

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 24 наукові праці (в авторефераті представлено 12): 9 статей у наукових журналах, 11 у збірниках наукових праць, 4 роботи у матеріалах і тезах наукових конференцій, з'їздів.

**Структура і обсяг роботи.** Роботу викладено на 188 сторінках. Дисертація складається з вступу, огляду літератури, методів дослідження, трьох розділів особистих досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій. Бібліографія складає 307 джерел літератури, що займає 29 сторінок. Робота ілюстрована 29 таблицями, 8 рисунками та 11 витягами з історій хвороби, які займають 51 сторінку.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Об'єкт і методи дослідження.** Всього нами було обстежено 319 новонароджених та 112 дітей першого року життя. Обов'язковим синдромом у дітей, які підлягли серологічному дослідженню на наявність в їх крові антитіл проти збудників цитомегалії, герпесу, краснухи, токсоплазмозу, був клінічний комплекс, який свідчив про патологію ЦНС. Ми використовували комерційні імуноферментні та імунофлюоресцентні тест-системи для діагностики цитомегаловірусної, краснушної, герпетичної, токсоплазменої, хламідійної інфекцій, які ліцензовані в Україні.

Окрім загальноклінічного обстеження у хворих визначали вміст в плазмі крові калію, натрію, кальцію, магнію, загального білку, білкових фракцій, білірубину та його фракцій, рівня АсАТ і АлАТ, глюкози. Морфологічний стан головного мозку хворих вивчався методом нейросонографії з використанням ультразвукового приладу фірми TOSHIBA (Японія) з датчиком 5 Мгц. 10 дітям першого року життя досліджено головний мозок за допомогою магнітно-резонансного томографа (Фінляндія) з напругою магнітного поля 0,04 Тесла.

Методи оцінки імунного статусу включали визначення вмісту у плазмі крові імуноглобулінів А, М, G методом радіальної імунодифузії в агарі за Manchini et al. [1965], кількість Е-розеткоутворюючих лімфоцитів (Е-РУК) та ЕАС-розеткоутворюючих лімфоцитів (ЕАС-РУК) за методом Jondal M. et al. [1972] у модифікації Pang J.T., Baguley D.M. [1974], функціонального стану нейтрофілів за їх здатністю відновлювати нітросиній тетразолій за методом Стюарта та співавт. [1975] у модифікації Нагоїва Б.С. [1983], популяційного складу лімфоцитів прямим імунофлюоресцентним методом за допомогою панелі моноклональних антитіл: CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+ з використанням комерційних наборів фірми "Сорбент" (Росія). Рівень лізоциму визначали за допомогою реактивів з відповідного набору фірми "Реакомплекс" (Росія) методом преципітації в агарі. Внутрішньосекреторну функцію загрудинної залози оцінювали по рівню

ключового гормону -  $\alpha$ -1-тимозіну з використанням комерційного набору “Immundiagnostik GmbH - Thymosin  $\alpha$ -1 EIA” (Німеччина).

Статистична обробка проведена на персональному комп'ютері з використанням пакету програм Microsoft Excel.

Для вирішення поставлених задач були систематизовані спостереження за 63 новонародженими та 60 дітьми першого року життя з ЦМ анте- та післянатального походження.

Для об'єктивної оцінки отриманих клініко-лабораторних та інструментальних даних ми створили дві контрольні групи: 30 здорових новонароджених та 30 дітей грудного віку, а також 22 новонароджених та 20 дітей грудного віку з перинатальними ушкодженнями ЦНС, у яких була виключена інфекційна патологія - ЦМВі, краснуха, герпес, токсоплазмоз і хламідіоз.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Етіологічної розшифровка можливої інфекції у 319 новонароджених показала, що серед 149 дітей (перша група спостереження), обстежених в ранньому неонатальному періоді, інфекції групи TORCH мали місце у  $53,7\pm 3\%$ , серед них ЦМВі -  $18,1\pm 3\%$ , герпетична -  $10,7\pm 3\%$ , краснушна -  $10,7\pm 3\%$ , токсоплазмоз -  $17,4\pm 4\%$ . Хламідіоз встановлено у  $30,8\pm 5\%$  обстежених. інші дані отримані нами при серологічному обстеженні дітей, старших десяти діб (друга група спостереження). Серед них серопозитивними по інфекціям групи TORCH було  $81,7\pm 5\%$  немовлят, при цьому збільшилася кількість дітей інфікованих герпесом ( $31,2\pm 3\%$ ;  $p < 0,01$ ), краснухою ( $17,7\pm 3\%$ ;  $p < 0,05$ ) та ЦМВ ( $21,2\pm 3\%$ ). Серед дітей першого року життя наявність в сироватці крові специфічних антитіл класу М проти вивчених інфекцій встановлена у 99 ( $88,4\pm 4\%$ ) спостережень. Активна герпетична інфекція мала місце у  $30,4\pm 6\%$ , ЦМВі - у  $53,6\pm 5\%$ , краснушна - у  $25,9\pm 6\%$ , токсоплазмоз - у  $18,8\pm 5\%$  хворих. Захворювання на хламідіоз було діагностовано у  $34,8\pm 6\%$  дітей.

Більшість новонароджених обох груп спостереження були народженні при патологічних умовах. Несприятливий акушерський анамнез мав місце у  $73,1\pm 5\%$  жінок. Нефізіологічний перебіг вагітності спостерігався у  $64,2\pm 6\%$  матерів, а патологія пологів - у  $38,3\pm 6\%$ . При тому, що всі новонароджені мали патологію ЦНС встановлена деяка різниця в клінічних проявах захворювання в першій та другій групах. Вроджена гідроцефалія діагностувалася в 2 рази частіше у дітей першої групи, як і судомний синдром. У дітей другої групи рідше зустрічалася асфіксія, тимомегалія, недоношеність, ЗВУР, вади розвитку, затяжна гіпербілірубінемія. Клінічний аналіз дозволив виділити симптоми, найбільш притаманні хворим з антенатальним походженням хвороби. Оцінивши діагностичну інформативність кожного з них і математично визначивши діагностичні коефіцієнти [Гублер Е.В., 1978] ми піддали індивідуальному аналізу особливості проявів хвороби у дітей, обстежених після десятої доби життя та дітей першого року життя, що дозволило нам виявити серед них хворих з антенатальною та післянатальною ЦМ. Склавши таким чином групи “навчання”,

ми перерахували діагностичну інформативність окремих симптомів і визначили повторно діагностичні коефіцієнти на основі яких остаточно було створено групи спостереження. Першу групу склали 42 новонароджені дитини з антенатальним інфікуванням ЦМВ, а другу - 21 новонароджена дитина, у яких ЦМВі нашарувалася на перинатальну патологію ЦНС післянатально, третю - 36 дітей першого року життя з антенатальним цитомегаловірусним ураженням, четверту - 24 дитини того ж віку з післянатальним інфікуванням ЦМВ.

Встановлено, що асфіксія при народженні втричі частіше зустрічалася у дітей з антенатальною ЦМ (72,6±7% проти 28,6±10%), і це зрозуміло, бо ці хворі ще внутрішньоутробно мали патологію ЦНС у вигляді енцефаліту. Більше третини дітей з антенатальним походженням ЦМ мали ЗВУР, в той час, як в групі порівняння цей синдром зустрічався у чотири рази рідше. Тромбоцитопенія лабораторно визначалася у 73,8±7% дітей першої групи і у 42,9±11% хворих другої групи. Клінічно визначений геморагічний синдром мав місце майже у чверті дітей з антенатальною ЦМ і лише у одній дитині з другої групи. Прояви фетального гепатиту клініко-лабораторно відстежувалися у 26,2±7% дітей з першої групи і у 9,5±7% другої. Анемія визначалася у 77,8±7% дітей першого року життя з антенатальною ЦМ і менше ніж у половини (41,7±10%) - з післянатальним інфікуванням. Подовжена жовтяниця в періоді новонародженості спостерігалася практично у кожній дитині (92±5%) з ВУі, а в групі порівняння - у 67±10%. Тимомегалія визначалася майже у всіх дітей з антенатальним походженням хвороби, і лише у третини - з післянатальним. Частіше при антенатальному інфікуванні знаходили аномалії розвитку (включно і малі) - 36,1±8% проти 19,3±8%. При ЦМ, яка нашарувалася як супутня хвороба у дитини з гіпоксичним або травматичним ушкодженням головного мозку, була ефективною патогенетична терапія. У випадках, коли патологія ЦНС у дитини мала інфекційне походження (антенатальне ураження), патогенетична терапія забезпечувала частковий ефект і навіть на фоні її проведення спостерігалися періоди погіршення стану. Етіотропне лікування в комплексі з патогенетичним сприяло припиненню активного інфекційного процесу і приводило довилікування енцефаліту, гепатиту, нефриту, пневмонії, міокардиту, спричинених ЦМВ.

З метою одержання додаткових діагностичних симптомів, які б допомогли диференціювати антенатальну ЦМ від набутої, ми вивчили особливості нейросонографічної картини у новонароджених та дітей першого року життя основних і контрольних груп. Встановлено, що підвищення ехо-щільності мозкових структур та згладженість малюнку мозку визначено майже у половини дітей з антенатальним ураженням ЦМВ, і лише у третини - з набутою ЦМ. Крововиливи нейросонографічно визначалися у третини (31±7%) хворих на ВЦМ і у 14,3±8% дітей з набутою формою захворювання. Вже в періоді новонародженості у 26,2±7% хворих першої групи мали місце прояви гідроцефалії, в той час, як у дітей з гіпоксичним та травматичним ураженням головного



мозку та набутій ЦМ гідроцефалія визначалася у 10% хворих. Морфологічні зміни в головному мозку були більш значними у недоношених дітей всіх груп порівняння. На фоні патогенетичного лікування у всіх групах новонароджених реїструвалася однонаправлена динаміка окремих симптомів: спостерігалася зникнення симптомів набряку мозку і збільшилась кількість дітей з відсутністю патології нейросонографічної картини, при цьому у всіх групах зросла частота проявів гідроцефального синдрому. При наявності ВЦМ частота виявлення гідроцефалії сягнула  $35,7\pm 7\%$ , в той час як в обох групах порівняння значно менше -  $19\pm 9\%$  і  $6,7\pm 5\%$ . Кальцифікати в структурах головного мозку мали місце у дітей з ВЦМ, що дозволило рахувати цей симптом ознакою антенатального інфекційного ураження. Динамічне нейросонографічне дослідження дітей з вродженою ЦМ свідчило про подовжений характер патології. Патологічні зміни в мозку на тлі патогенетичного лікування, у більшості дітей зберігалися довше періоду новонародженості, а деякі з симптомів навіть з'являлися в подальшому від пологів періоді. Незважаючи на патогенетичне лікування у дітей з ВЦМ на протязі першого року життя зростала кількість хворих з гідроцефальним синдромом -  $41,7\pm 8\%$ . Частота виявлення кальцифікатів в мозкових структурах не збільшувалася. Ознаки набряку головного мозку були притаманні дітям перших місяців життя, а прояви гідроцефалії - більш старшим. На основі порівняння динаміки основних симптомів під впливом етіотропного лікування нам вдалося підтвердити, що нейросонографічні зміни в мозку у дітей з антенатальною ЦМ були пов'язані з інфекцією. Під дію етіотропного та патогенетичного комплексу у більшості лікованих зникали прояви гідроцефально-гіпертензійного синдрому та встановлювалася нормальна нейросонографічна картина. Етіотропне лікування сприяло зникненню у більшості дітей кіст в судинних сплетіннях латеральних шлуночків, проявів вентрікуліту, встановленню пульсації судин мозку. Визначено високу діагностичну цінність двомірної сонографії та магнітно-резонансної томографії (МРТ). Спостерігалася однакова виявляючість обома методами таких проявів патології, як крововиливи, гідроцефалія, наявність кіст у сплетіннях латеральних шлуночків, псевдокіст лобних часток та кальцифікатів. При цьому МРТ не встановлювала проявів вентрікуліту, незрілості тканини мозку та підвищення ехо-генності паренхіми або згладженності малюнку мозку. Зрозуміло, що цей метод не міг визначити характер пульсації судин. Приймаючи до уваги технічну складність МРТ у дітей першого року життя, можна зробити висновок про необхідність МРТ у виключних ситуаціях, наприклад, при підозрі на аномалії розвитку мозку чи вразі закриття великого джерельця. Доступність, безпечність і значні діагностичні можливості нейросонографії дозволяють застосовувати її в оцінці патологічних змін в мозку при ВЦМ, особливо в динаміці лікування. Дані нейросонографічного дослідження дозволили нам поповнити диференційно-діагностичну таблицю (таблиця 3), щодо визначення антенатальної та післянатальної цитомегалії.

Встановлений нами подовжений перебіг ВЦМ на протязі першого року життя дозволив підозрювати, що в патогенезі хвороби не значну роль відіграють зміни в імунитеті. Дані про стан останнього у новонароджених та дітей першого року життя з вродженою та набутою цитомегалією представлено в таблицях 1 і 2.

Як видно з таблиці 1, у новонароджених обох груп спостерігалася складна форма набутого імунodefіцитного стану, більш вираженого при антенатальному походженні хвороби. При набутій ЦМ у дітей з перинатальною патологією ЦНС спостерігалася зниження здатності Т-лімфоцитів утворювати розетки з еритроцитами барана. Кількість ЕАС-РУК відповідала віковій нормі і значно активувалося утворення Іg М. Гіпоімуноглобулінемія найбільш вірогідно була пов'язана з інтенсивним витрачанням материнських антитіл.

В групі новонароджених з антенатальною ЦМ ми встановили вікову здатність лімфоцитів утворювати Е-РУК та ЕАС-РУК, активацію утворення Іg М, низькі рівні Іg А та Іg G. Найбільш значно при ВЦМ страждала функція нейтрофілів по відновлення нітросинього тетразолію, крім того спостерігалася зниження вмісту лізоциму в сироватці крові.

Вивчення імунного статусу хворих дітей першого року життя показало, що найбільш вагомим порушенням стану імунітету спостерігалися при антенатальному ураженні ЦМВ (таблиця 2). У грудному віці ця хвороба характеризувалася значним зниженням в крові Т-лімфоцитів (CD3+) -  $21,6 \pm 1,8\%$  та вмісту Т-хелперів-Т-індукторів - CD4+ -  $18,6 \pm 1,7\%$ . Статистично достовірно підвищувався рівень Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD8+), кількість яких в абсолютному визначенні була вдвічі вищою ( $1,5 \pm 0,8$  10/л) ніж у здорових дітей. Відношення Т-хелперів до Т-цитотоксичних лімфоцитів в цій групі було втричі нижчим ніж в контрольних групах. Антенатальна ЦМ протікала на фоні підвищеної кількості в крові натуральних кілерів (CD16+).

У хворих першої групи запізнювалося імуноглобулінутворення за рахунок синтезу Іg G та Іg А. При нейтропенії, яка спостерігалася у дітей з антенатальною ЦМ, майже третина нейтрофілів відновлювала нітросиній тетразолій, але рівень лізоциму в крові був найнижчим - вдвічі меншим ніж в контрольних групах.

У дітей з неінфекційним ушкодженням ЦНС, які в подальшому захворювали на ЦМ, при наявності нейтрофілозу підвищувалася активність нейтрофілів по відновленню нітросинього тетразолію, а вміст лізоциму в сироватці крові у цих хворих був нижчим ніж в контрольних групах. Невиключено, що зниження кількості лізоциму в крові пов'язане з витрачанням муромідази внаслідок перебігу вірусної персистуючої інфекції. Герпесвірусна інфекція, якою і ЦМВі, серйозно впливала на стан клітинного імунітету. Згідно з отриманими даними, у цих хворих кількість Т-лімфоцитів (CD3+) в крові була вдвічі меншою, ніж в контрольних групах. Це зниження в основному забезпечувалося подвійним падінням кількості Т-хелперів-Т-індукторів - (CD4+), що

особливо відбивалося на стані коефіцієнту Т-хелпери-Т-індуктори/Т-цитотоксичні клітини, який у хворих статистично достовірно знижувався. При набутій ЦМВі збільшувалася кількість натуральних кілерів (CD16+).

Динамічне вивчення стану імунітету показало, що при перинатальному ушкодженні ЦНС неінфекційної природи спостерігалася поступова його нормалізація. Набута вірусна інфекція забезпечувала у цих дітей збільшення кількості натуральних кілерів. В динаміці інфекційного процесу невілювалися недостатність гуморальної ланки імунітету і тимчасове поглиблення патологічних змін в клітинній, відновлювалася функція нейтрофілів.

У дітей з антенатальним цитомегаловірусним ураженням імунодефіцитний стан був більш тяжким ще з періоду новонародженості. В подальшому спостерігалася поглиблення імунодефіциту. На першому році життя підвищувалася лише схильність нейтрофілів до відновлення нітросинього тетразолія, але значно поглиблювалося ураження клітинної ланки імунітету при недостатності імуноглобуліноутворення.

При аналізі клініко-інструментальних даних, отриманих у дітей з антенатальною ЦМ, ми встановили поширеність у них синдрому тимомегалії, що стимулювало нас до вивчення ендокринної функції загрудинної залози. Наявність антенатального інфекційного ураження у новонароджених характеризувалося недостатнім підвищенням гормональної активності тимусу. У доношених вміст  $\alpha$ -1-тимозіну в крові був однаковим (з ВЦМ  $6,2 \pm 0,3$  мкг/мл і з перинатальним ураженням ЦНС неінфекційного генезу -  $6,1 \pm 0,5$  мкг/мл), недивлячись на різний ступінь імунної недостатності, який був більш значним при антенатальному інфекційному захворюванні. Компенсаторні можливості збільшеної загрудинної залози при ВЦМ були недостатніми, бо наявність імунодефіциту повинна була забезпечити підвищення синтезу  $\alpha$ -1-тимозіну. Про патологічну дію на ендокринну функцію загрудинної залози ЦМВ свідчив також факт зниження вмісту  $\alpha$ -1-тимозіну в крові у недоношених ( $2,8 \pm 0,3$  мкг/мл), бо відомо, що рівень цього гормону при відсутності інфекційної патології і значних ушкоджень ЦНС у недоношених повинен бути вищим [Ткаченко Ю. П., 1994].

Повний варіант диференційно-діагностичної таблиці для визначення вродженої та набутої ЦМ у новонароджених та дітей першого року життя наведено у таблиці 3.

Діагностичним порогом для встановлення антенатальної ЦМ з достовірністю 95 % і +14, а набутої - 14. Для отримання достовірності 99 % в процесі діагностики слід досягнути діагностичного порогу +21 та - 21, відповідно.

## **ВИСНОВКИ**

У дисертації розроблено новий підхід до диференційної діагностики антенатальної та набутої цитомегалії у дітей першого року життя з клінічними проявами ураження центральної нервової системи.

1. Серед дітей групи ризику, обстежених в ранньому неонатальному періоді, загальна TORCH - інфікованість становить  $53,7\pm 3\%$ , серед обстежених в подальшому від народження періоді -  $81,7\pm 5\%$ , а в грудному віці  $88,4\pm 4\%$ . Встановлене зростання інфекційної захворюваності в більшості пов'язане з післянатальним інфікуванням вірусами простого герпесу та краснухи.

2. Питома вага інфікованих цитомегаловірусом серед дітей групи ризику по внутрішньоутробним інфекціям в ранньому неонатальному періоді складає  $18,1\pm 3\%$ , в неонатальному -  $21,2\pm 3\%$ . Встановлена чітка тенденція до зростання частоти виявлення цитомегалії в подальшому від народження періоді - в грудному віці -  $53,6\pm 5\%$ .

3. Нейросонографічними дослідженнями встановлено, що при антенатальній цитомегалії визначається комплекс симптомів, характерних для в'ялоперебігаючого енцефаліту, який без призначення етіотропного лікування прогресує впродовж першого року життя. Післянатальне інфікування дитини не викликає суттєвих патологічних змін головного мозку.

4. Цитомегаловірусна інфекція антенатального походження сприяє формуванню у дитини прогресуючої впродовж першого року життя імунної недостатності, в той час, як при набутій цитомегалії вона носить тимчасовий характер і риси затримки становлення імунітету.

5. Встановлено, що ЦМ антенатального походження сприяє пригніченню ендокринної функції зашлудинної залози, що підтверджується зниженням синтезу  $\alpha$ -1-тимозіну у недоношених новонароджених і недостатнім підвищенням вмісту цього гормону у доношених новонароджених.

6. Грунтуючись на даних клінічного, лабораторних та інструментальних методів дослідження, які зведено в диференційно-діагностичні таблиці, можна з високою достовірністю проводити диференційний діагноз цитомегалії антенатального походження і набутого захворювання в разі його розвитку у хворого з перинатальним ушкодженням ЦНС.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Показанням для проведення серологічного обстеження по встановленню можливості у дитини першого року життя інфекції групи TORCH і наявності трьох чи більше критеріїв внутрішньоутробних інфекцій, або відсутності клінічного ефекту при проведенні патогенетичної терапії патології центральної нервової системи перинатального походження.

Діагностичні критерії інфекцій групи TORCH:

I. Анамнестичні: несприятливий акушерський анамнез: викидні, наявність вроджених вад розвитку у попередніх дітей, мертвонародженість; фетоплацентарна недостатність.

II. Клінічні: патологія ЦНС: синдром пригнічення, синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості, вроджена гідроцефалія, затримка психомоторного розвитку (у дітей раннього віку); синдром затримки внутрішньоутробного розвитку; внутрішньоутробна гіпотрофія; геморагічний синдром; гепатолінійний синдром; вади розвитку (включно малі).

III. Лабораторні та інструментальні дані: стійка гіпербілірубінемія; підвищення рівня трансаміназ (АлАТ); рецидивуюча тромбоцитопенія; анемія, яка набуває прогресуючий характер на тлі захворювання; тимомегалія; ознаки гідроцефалії на нейросонограмі.

2. Серед серопозитивних по цитомегаловірусній інфекції дітей з клінічними проявами враження центральної нервової системи необхідно виділяти інфікованих анте- та післянатально, використовуючи розроблену диференційно-діагностичну таблицю (таблиця 3).

3. При встановленні антенатального походження інфекції вважати патологію центральної нервової системи у новонароджених та дітей першого року життя проявом цитомегаловірусного енцефаліту і показанням для призначення етіотропного лікування.

4. Діти з антенатальним походженням цитомегаловірусної інфекції підлягають динамічному серологічному, біохімічному та нейросонографічному спостереженню, що дозволить об'єктивно оцінювати ефективність призначеного лікування. Найбільш об'єктивні дані про процес реабілітації дає динамічне нейросонографічне обстеження.

### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Взаємозв'язок тимомегалії і внутрішньоутробних інфекцій /Каменщик А.В., Ткаченко Ю.П., Гирия О.М. та ін. //Одеський медичний журнал.- 1998.- №4. - С.47-49. (підбір хворих, клініко-лабораторне обстеження, визначення етіології, статистична обробка).
2. Критерии оценки эффективности лечения внутриутробной цитомегалии /Ткаченко Ю.П., Гирия Е.М., Пашкова Е.Е. и др. //Український медичний альманах. - 1999.- №1.- С. 116-118 (підбір хворих, клініко-лабораторне обстеження, визначення етіології).
3. Состояние эндокринной функции вилочковой железы у новорождённых с задержкой внутриутробного развития /Ткаченко Ю.П., Леженко Г.А., Резниченко Ю.Г., Гирия Е.М. и др. //Імунологія та алергологія.- 1999.- №3. - С.79 (підбір хворих, клініко-лабораторне обстеження, визначення етіології, статистична обробка).
4. Особливості діагностики та лікування природженого токсоплазмозу і цитомегалії / Ткаченко Ю.П., Каменщик А.В., Гирия О.М. та ін. //Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 1999. - №4. - С.61 (підбір хворих, клініко-лабораторне обстеження, визначення етіології, статистична обробка).
5. Критерии излечимости внутриутробных инфекций на примере врождённых токсоплазмоза и цитомегалии /Ткаченко Ю.П., Каменщик А.В., Гирия Е.М., Пашкова Е.Е. //Врачебная

- практика.-1999.-№5.-С.16-19 (підбір хворих, клініко-лабораторне обстеження, визначення етіології).
6. Подходы к этиотропной терапии врождённой цитомегаловирусной инфекции /Ткаченко Ю.П., Гирия Е.М., Григорьева Н.П., Миренкова Н.А. //імунологія та алергологія. - 2001.- №4.- С.53-54 (підбір хворих, клініко-лабораторне обстеження, визначення етіології).
  7. Ткаченко Ю.П., Гирия О.М. Особенности иммунитета у детей первого року життя з цитомегаловірусною інфекцією //Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2001.- №5. - С.16 - 21 (підбір хворих, клініко-лабораторне обстеження, визначення етіології).
  8. К вопросу об этиологии и клинических особенностях гепатитов у детей первого года жизни /Ткаченко Ю.П., Каменщик А.В., Леженко Г.А., Гирия Е.М. и др. //Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика. - Київ, 2000.- вип. 9, книга 4. - С.183-186 (підбір хворих, клініко-лабораторне обстеження, визначення етіології, статистична обробка).
  9. Особенности иммунного статуса новорождённых с задержкой внутриутробного развития, обусловленного внутриутробными инфекциями группы TORCH /Ткаченко Ю.П., Гирия Е.М., Леженко Г.А. и др. //Збірник наукових праць “Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики. - Київ - Луганськ, 2001. - вип.5. - С.235-240 (підбір хворих, клініко-лабораторне обстеження, визначення етіології, статистична обробка).
  10. Гирия Е.М. Роль внутриутробных инфекций в возникновении тимомегалии у новорождённых //Сборник научных трудов кафедры детских болезней №2 ЗГМУ “ Тимомегалия (этиология, патогенез, диагностика, клинические проявления, влияние на течение болезней, лечение). - Запорожье. - 1996.- С.71-72 (самостійна робота).
  11. Гирия Е.М. О частоте вирусной этиологии внутриутробной инфекции у новорождённых //Сборник статей Днепропетровской государственной медицинской академии “ Актуальные вопросы медицины и биологии”. - Днепропетровск.- 1996.- выпуск 7.- часть II.- С.35 (самостійна робота).
  12. Гирия Е.М. Особенности нейросонографической картины при врождённой цитомегалии //Сборник статей Днепропетровской Государственной Медицинской Академии, кафедры кожных и венерических болезней “ Актуальные вопросы медицины и биологии”.-Днепропетровск.-1997.-выпуск 9.- С.102 (самостійна робота).

## АНОТАЦІЯ

Гирия О.М. Значення нейросонографічного та імунологічного досліджень в диференційній діагностиці вродженої та набутої цитомегалії у дітей першого року життя. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 - педіатрія. - інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України, Київ, 2002.

У роботі шляхом застосування комплексу клінічних, лабораторних, нейросонографічних, рентгенологічних, імунологічних методів визначені особливості вродженої та набутої цитомегалії (ЦМ) у новонароджених та дітей першого року життя з клінічними проявами перинатальних ушкоджень головного мозку, що дозволило створити надійні диференційно-діагностичні таблиці.

Визначено клінічні симптоми, найбільш поширені серед дітей з антенатальним походженням ЦМ: асфіксія при народженні, синдром затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР), тромбоцитопенія, прояви гепатиту, аномалії розвитку. Встановлено нейросонографічні прояви ВЦМ у новонароджених: ознаки набряку мозку, гідроцефальний синдром, кісти в судинних сплетіннях, крововиливи. Нормальна картина нейросонограми була встановлена лише у 2,4% дітей з ВЦМ, проти 14,3% у хворих з набутою ЦМ. У дітей першого року життя з антенатальною ЦМ відповідність нейросонографічної картини віковій нормі мала місце лише у 2 із 36 хворих, а кількість хворих з гідроцефальним синдромом зростає майже до 42%. Ознаки набряку головного мозку були більш притаманні дітям перших місяців життя, а прояви гідроцефалії - більш старшим.

У новонароджених з вродженою та набутою ЦМ спостерігалася складна форма набутого імунодефіциту, більш вираженого при антенатальному походженні хвороби. У грудному віці ЦМ антенатального походження характеризувалася значним зниженням в крові Т-лімфоцитів (CD3+), щодо відносної кількості цих клітин, зниженням вмісту Т-хелперів-Т-індукторів-(CD4+). При цьому спостерігалася статистично достовірне підвищення рівня цитотоксичних клітин (CD8+). Антенатальна ЦМ протікала на фоні підвищеної кількості натуральних кілерів (CD16+). Загальна імуноглобулінутворююча активність у цих дітей складала приблизно 70% в порівнянні з хворими другої групи та контрольними показниками. Встановлено недостатні підвищення гормональної активності тимусу у разі наявності інфекційного антенатального ураження.

Розроблено клінічні, лабораторні та нейросонографічні критерії ВЦМ, які зведено у диференційно-діагностичні таблиці.

Ключові слова: новонароджені, діти першого року життя, вроджена та набута цитомегалія, нейросонографія, імунітет, диференційно-діагностичні таблиці.

## **АННОТАЦІЯ**

Гиря Е.М. Значение нейросонографического и иммунологического исследований в дифференциальной диагностике врожденной и приобретенной цитомегалии у детей первого года жизни. - Рукопись.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 - педиатрия. - Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины, Киев, 2002.

В работе представлены данные изучения особенностей клиники, нейросонографической картины и состояния иммунитета у 63 новорождённых и 60 детей первого года жизни с ЦМ

инфицированных анте- и постнатально. 319 новорождённых и 112 детей первого года жизни из группы риска были подвержены серологическому исследованию на наличие в их крови антител класса G и M против возбудителей цитомегалии (ЦМ), герпеса, краснухи, токсоплазмоза и хламидиоза. Нейросонографически при ВЦМ у новорождённых чаще наблюдались признаки отёка мозга. У трети больных с ВЦМ и только у 14% больных с приобретённой ЦМ развивались кровоизлияния во время родов. При ВЦМ более чем у 25% наблюдений диагностирована гидроцефалия и только у 10% в группе сравнения. Несмотря на патогенетическое лечение у детей с ВЦМ на протяжении первого года жизни возрастало количество больных с гидроцефальным синдромом. Частота выявления кальцификатов в структурах головного мозга не увеличивалась. Под влиянием этиотропной терапии в сочетании с патогенетическим комплексом у большинства больных наблюдалась нормализация нейросонограммы.

У новорождённых с антенатальной ЦМ установлена возрастная способность лимфоцитов образовывать E- и EAC-розетки, активация синтеза Ig M, отсутствие нарастания Ig A и значительное снижение уровня Ig G, снижение способности нейтрофилов к восстановлению нитросинего тетразолия и снижение содержания лизоцима в сыворотке крови. Наиболее значительные нарушения состояния иммунитета установлены у детей грудного возраста с антенатальным поражением ЦМВ: повышалось в крови количество натуральных киллеров (CD16+) и снижалось содержание T-лимфоцитов (CD3+), за счёт T-хелперов-T-индукторов-(CD4+), нарастал уровень цитотоксических клеток (CD8+), запаздывало иммуноглобулинообразование G и A. При нейтропении почти треть нейтрофилов восстанавливала нитросиний тетразолий, а уровень лизоцима в крови оставался низким. Показано снижение эндокринной функции вилочковой железы.

Созданы дифференциально-диагностические таблицы для проведения дифференциации врождённой и приобретённой ЦМ у серопозитивных новорождённых и детей первого года жизни.

Ключевые слова: новорождённые, дети первого года жизни, врождённая и приобретённая цитомегалия, нейросонография, иммунитет, дифференциально-диагностические таблицы.

#### ANNOTATION

Gyrya O.M. The importance of the neurosonographic and immunologic analysis in the differential diagnosis of the inborn and acquired cytomegaly by the babies.- Manuscript.

Thesis for the obtaining the scientific degree of the candidat of medical science in the speciality 14.01.10 - Pediatrics. - Institute of pediatrics, midwifery and gynaecology, Kyiv, 2002.

The main clinical symptoms are defected, which are most widespread among the children with the antenatal oring of CM: sleepy asphixia, prenatal developmental delay (PDD), trombocytopenia, the signs of hepatitis, development's anomaly. The neurosonografical manifestations of the ICM by the new-born children are detected as follow: signs of the wet brain, hydrocranium syndrom, bloodstrokes. The normal neurosonogramm is ascertained only by 2,4% children with ICM, in comparison to 14,3% patients with



acquired CM. Neurosonographical picture by the babies with antenatal CM corresponded to the age norm only by 2 out of 35 patients and the number of patients with hydrocranium syndrom increased almost to 42%. The signs of the wet brain were more characteristic for the babies in the age of the first monthes, and signs of the hydrocranium syndrom - for the older babies.

Complicated form of the acquired immune deficiency is observed by the new-born children with inborn and acquired cytomegaly, that is more expressed by the antenatal origin of the disease. Visceral disease virus infection of the antenatal origin is characterized by suchlings with the considerable lowering of T-lymphocytes (CD3+) in blood, as to relative number of these cells, with the lowering of T-helpers-T-inductors - (CD4+). For all that is observed statistic reliable increase of the cytotoxic cells level (CD8+). The antenatal cytomegaly was taking its course with the higher level of natural killers (CD16+) on the background. The total immunoprotein activity by this babies put together approximately 70% in comparison to the patients of the second group and control indexes are ascertained the insufficient increase of the hormonal thymus activity by the presence of infectional defeat of the brain by the new-born children. The content of  $\alpha$ -1-thymosinum is considerable lowered by the prematurely-born children with the antenatal CM.

Clinical, laboratory and neurosographical criterions ICM are elaborated, which are united in differential-diagnostic list.

Key words: new-born child, babies, inborn and acquired cytomegaly, neurosonography, immunity, differential diagnostic list.