

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.98-053.31

Н.С. Ветрова, В.Г. Савватеева, Е.И. Васильева

РЕЗУЛЬТАТЫ КАТАМНЕСТИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ДЕТЬМИ, ПЕРЕНЕСШИМИ АКТИВНУЮ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ НА ПЕРВЫХ МЕСЯЦАХ ЖИЗНИ

ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия

Катамнестическое наблюдение в течение 7 лет детей, перенесших активную цитомегаловирусную инфекцию в первые месяцы жизни, регистрировало хроническую патологию у 43 % пациентов. Инвалидность установлена у 14,2 % детей, патология ЦНС – у 70,5 % детей против 10 % в группе сравнения ($p = 0,0001$) и имела прогрессивное течение: улучшение к 2 годам, прогрессирование к возрасту 5–6 лет. По сравнению с практически здоровыми детьми, аллергия патология диагностирована в 3 раза чаще, болезни эндокринной системы (чаще – гипотиреоз) обнаружены в 3 раза чаще, патология системы пищеварения – в 5 раз чаще.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, катамнез, дети

THE RESULTS OF FOLLOW-UP STUDY OF CHILDREN WHO HAD ACTIVE CYTOMEGALOVIRUS INFECTION DURING THE FIRST MONTHS OF LIFE

N.S. Vetrova, V.G. Savvateeva, E.I. Vasilyeva

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

Follow-up observation of 44 patients who had cytomegalovirus infection (CMV) in the first months of life with the assessment of the health status of these children in terms was conducted during more than 7 years (control group consisted of healthy children). The study of course and outcomes of CMV infection of the first months of life showed that up to school period 43 % of patients had formed chronic pathology and 14,2 % of children at early age formed group of "children with disability". The structure formed chronic pathology up to school period in almost all parameters values. In main group central nervous system pathology occurred 4 times more often ($p < 0,001$), allergy – 3 times more often ($p = 0,05$), the pathology of the cardiovascular system – 3 times more often, endocrine pathology – 3 times more often, pathology of gastrointestinal tract and hepatobiliary system – 5 times more often.

Key words: cytomegalovirus infection, catamnesis, children

Широкое распространение цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) в человеческой популяции, колеблющееся от 13 % до 90 % у детей и от 40 % до 95 % у взрослых [1, 5, 6, 13], значительное разнообразие путей передачи и полиморфизм клинической симптоматики определяют её значимую роль в развитии патологии у детей раннего возраста. Наименее благоприятны исходы болезни у детей, имеющих при рождении симптомы врожденной ЦМВИ [3, 4, 10]. У 90 % из них впоследствии отмечаются те или иные осложнения: особенно часто (у 50 % из этой группы) – патология слуха вплоть до глухоты, неврологические и моторные нарушения, судороги, детский церебральный паралич (ДЦП), умственная отсталость, низкий интеллект, затруднения в обучаемости, дефекты речи, снижение зрения, пороки развития зубов, гепатит, нефрит, изменение эндокринной и ретикуло-эндотелиальной систем, сосудистая патология и другое [3, 5, 7, 9, 10]. Возможность предвидеть последствия ЦМВИ за последние годы резко возросла благодаря новым более точным методам диагностики [4, 7, 12]. В последние годы увеличился арсенал противовирусных препаратов для специфической терапии инфекции, однако ЦМВИ остается мало прогнозируемым за-

болеванием [5, 12, 13, 15]. Отсутствуют методики прогнозирования исходов перенесенной ЦМВИ, что определяет актуальность исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наблюдения выполнены на базе ОГАУЗ г. Иркутска «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница» (главный врач – профессор В.А. Новожилов) по согласованию с решением этического совета ИГМУ (председатель – профессор Л.А. Решетник). Проведено катамнестическое наблюдение за 44 пациентами, перенесшими ЦМВИ в первые месяцы жизни, с оценкой состояния здоровья этих детей в декретированные сроки. Группу контроля составили здоровые дети – 30 человек (группа здоровья I или IIА). Критериями отбора последних явилось отсутствие стационарного лечения в период новорожденности, в период беременности у роениц не обнаружено серологических маркеров активности ЦМВИ и ее клинических проявлений. Для диагностики ЦМВИ определяли наличие специфических иммуноглобулинов класса М и G к следующим инфекционным возбудителям семейства герпесвирусов: ЦМВ и вирусы простого герпеса первого и второго типа, степень

авидности IgG к ЦМВИ на анализаторе специфических белков BNProSpec (Siemens, Германия). ПЦР (наличие частиц вируса в сыворотке крови, ликворе, моче, мокроте, грудном молоке) осуществлялась на амплификаторе CFX-96 TOUCH (Bio Rad Laboratories, США). На каждого наблюдаемого ребенка заполнялась специально разработанная анкета. Динамическое наблюдение за новорожденными осуществлялось на протяжении всего периода их пребывания в родильном доме, при поступлении в отделения больницы и в последующем на педиатрическом участке, согласно существующим стандартам. В декретированные сроки при изучении катамнеза проводилось клинико-неврологическое обследование всех детей. Статистическая обработка результатов осуществлялась на персональном компьютере типа IBM PC в операционной системе Microsoft Windows XP с помощью приложения Microsoft Excel 2003, пакета прикладных программ «Statistica 6.1» (серийный номер AXXR010E749701FA) и программы BIostat.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов основной группы верифицированы следующие формы ЦМВИ: генерализованное течение инфекции – у 29 % пациентов, из которых у 70 % определено наличие вируса в крови; интранатальное инфицирование с манифестацией заболевания в первые 14 дней – у 27 % пациентов; постнеонатальная манифестация ЦМВИ – у 13 % детей. В основной группе девочки составили 41 %. Доля недоношенных составила 27 % (гестационный возраст – 33 ± 3 нед.). На искусственном вскармливании с рождения находились 18,2 % детей, остальные (81,8 %) – на грудном. Возраст детей на момент исследования составил 5,8 ± 2,3 года (Me – 5 лет, Q₂₅–Q₇₅ – 3–7 лет).

При анализе течения антенатального периода в группах наблюдения у женщин основной группы внематочная беременность в анамнезе встречалась в 3 раза чаще. В 2 раза чаще генитальная и экстрагенитальная патология осложняла течение данной беременности (p = 0,005), угроза прерывания беременности имела место в 3 раза чаще (p = 0,014) – у каждой второй пациентки. Хроническая фетоплацентарная недостаточность и инфекции, передаваемые

половым путем, в основной группе диагностированы в 2 раза чаще, представлены преимущественно уреоплазменной инфекцией.

К особенностям интранатального периода относятся в 7 раз более частое оперативное родоразрешение у рожениц основной группы – у каждой четвертой женщины (p = 0,049), при естественном течении родов каждые седьмые сопровождались слабостью родовой деятельности (в группе сравнения этот показатель был в 4 раза ниже), у 5 % родильниц первой группы выявлена патология структуры плаценты.

Показатели физического развития детей при рождении, доля задержки внутриутробного развития (ЗВУР) плода, оценка по шкале АПГАР, тяжесть и структура патологии в первые часы жизни у новорожденных в сравниваемых группах статистически значимых различий не имели, хотя отклонения в состоянии здоровья в первые дни жизни, требующие терапии, имели место в 2 раза чаще у новорожденных с ЦМВИ (30 %), в группе контроля этот показатель составил 13,3 % (p > 0,05).

Катамнестическое наблюдение за пациентами основной группы выявило, что доля практически здоровых детей к школьному периоду составила 9 % (табл. 1). В группе контроля этот показатель в 4 раза выше – 36,7 % (p = 0,009). Каждый второй ребенок, перенесший ЦМВИ в неонатальном периоде, имеет отклонения в состоянии здоровья. Сформированную хроническую патологию имели 43 % детей первой группы, во второй группе этот показатель в 10 раз ниже – 3,3 % (p < 0,001). Дети, находящиеся на инвалидности, в данное исследование включены не были.

Более высокая частота интеркуррентных заболеваний (чаще ОРВИ) у детей, перенесших ЦМВИ на первых месяцах жизни, имела место с первого года их жизни, и только к 6 годам этот показатель приблизился к данным контрольной группы (табл. 2).

В структуре сформировавшейся хронической патологии к школьному периоду практически по всем параметрам показатели в основной группе хуже: патология ЦНС имела место в 4 раза чаще (p < 0,001), аллергия – в 3 раза (p = 0,05), патология ССС – в 3 раза, эндокринная патология – в 3 раза, патология ЖКТ и гепатобилиарной системы – в 5 раз (p > 0,05).

Таблица 1

Динамика групп здоровья в возрастном аспекте

Возраст	ГЗ I		ГЗ II		ГЗ III	
	Основная группа	Контроль	Основная группа	Контроль	Основная группа	Контроль
1 год	–	–	62,5 ± 8,6 %**	100 %**	37,5 ± 8,6 %**	–
2 года	3,3 ± 3 %	18 ± 8,2 %	70 ± 8,4 %	82 ± 8,2 %	26,7 ± 8,1 %*	–
3 года	6,6 ± 4,5 %	27,3 ± 9,5 %	66,7 ± 8,6 %	72,7 ± 9,5 %	26,7 ± 8,1 %*	–
4 года	9 ± 6,1 %	29,5 ± 11,1 %	59 ± 10,5 %	70,5 ± 11,1 %	32 ± 9,9 %*	–
5 лет	12 ± 7,9 %	18 ± 11,7 %	53 ± 12,1 %	82 ± 11,6 %	35 ± 11,6 %*	–
6 лет	6,7 ± 6 %*	30 ± 14,5 %	60 ± 12,6 %	70 ± 14,5 %	33,3 ± 12 %*	–
7 лет	9 ± 8,3 %*	36,7 ± 18,2 %	50 ± 14,4 %	60 ± 18,5 %	43 ± 14,3 %*	3,3 ± 3 %

Приложение (здесь и далее). Различия между группами статистически значимы при * – p < 0,05 (0,05–0,01); ** – p < 0,01 (0,01–0,001); *** – p < 0,001.

Степень резистентности к инфекциям в группах наблюдения

Возраст	Высокая резистентность (J = 0–0,32)		Сниженная резистентность (J = 0,33–0,49)		Низкая резистентность (J = 0,5–0,6)		Очень низкая резистентность (J = 0,67 и выше)	
	Основная группа	Контроль	Основная группа	Контроль	Основная группа	Контроль	Основная группа	Контроль
1 год O = 42 K = 26	45 ± 7,7 %	58 ± 9,7 %	31 ± 7,1 %	27 ± 8,7 %	14 ± 5,4 %	15 ± 7 %	10 ± 4,6 %	–
2 года O = 42 K = 26	55 ± 7,7 %	65 ± 9,4 %	31 ± 7,1 %	27 ± 8,7 %	7 ± 3,9 %	8 ± 5,3 %	7 ± 3,9 %	–
3 года O = 37 K = 26	46 ± 8,2 %	54 ± 9,8 %	30 ± 7,5 %	30 ± 9 %	8 ± 4,5 %	12 ± 6,4 %	16 ± 6 %	4 ± 3,8 %
4 года O = 25 K = 21	40 ± 9,8 %*	76 ± 9,3 %*	32 ± 9,3 %	19 ± 8,6 %	16 ± 7,3 %	5 ± 4,8 %	12 ± 6,5 %	–
5 лет O = 18 K = 17	44 ± 11,7 %	65 ± 11,6 %	33 ± 11,1 %	29 ± 11 %	17 ± 8,9 %	6 ± 5,8 %	6 ± 5,6 %	–
6 лет O = 15 K = 10	33 ± 11,1 %**	92 ± 7,8 %**	33 ± 11,1 %	8 ± 7,8 %	22 ± 9,8 %	–	12 ± 7,7 %	–

Примечание. O – основная группа; K – контрольная группа.

Активно обсуждается вопрос о формировании предрасположенности к бронхообструкции и аллергическим реакциям у детей, перенесших ЦМВИ [3, 18]. В данном исследовании с двухлетнего возраста до 5 лет у детей с ЦМВИ острые респираторные инфекции более часто сопровождалась бронхообструктивным синдромом, но статистически значимых различий в группах наблюдения не обнаружено. В основной группе аллергопатология имела место у 61,4 % детей с пиком клинических проявлений в возрасте 2,0 ± 1,5 лет, в контрольной группе эти показатели составили, соответственно, 60 % и 1,6 ± 1,6 лет. Частота атопического дерматита в первой группе составила 43,2 % против 23,3 % во второй ($p > 0,05$). Бронхиальная астма диагностирована у 4,5 % пациентов, перенесших ЦМВИ.

Структура патологии ЛОР-органов к школьному периоду представлена гипертрофией небных миндалин и хроническим аденоидитом у каждого второго пациента основной группы, хроническим тонзиллитом, который сформировался у 8 % детей.

В структуре хирургической патологии к 7 годам обращает на себя внимание наличие множественных гемангиом в основной группе у каждого второго пациента. Патология системы пищеварения к школьному возрасту представлена преимущественно дисфункцией билиарного тракта на фоне перегиба желчного пузыря – у каждого второго ребенка, перенесшего ЦМВИ на первых месяцах жизни.

Абсолютным лидером выявленной патологии в основной группе являются заболевания ЦНС, ведущими из которых являются: минимальная мозговая дисфункция (ММД) с преобладанием гипердинамического синдрома наряду с дефицитом внимания – у каждого третьего ребенка ($p = 0,03$), нарушение развития речи – у каждого четвертого пациента с перенесенной ЦМВИ ($p = 0,046$) и эмоционально-волевые нарушения с невротическим развитием личности в раннем детстве – у каждого шестого пациента. У

пациентов из группы контроля ведущей патологией является неврозоподобный энурез.

В основной группе, как и в группе контроля, где исходно поражение ЦНС реже, до двухлетнего возраста постепенно происходит уменьшение проявлений патологии ЦНС (рис. 1), но с 2-летнего возраста регистрируется нарастание симптомов, и к 5 годам 74 % детей имеют признаки поражения ЦНС (в группе сравнения этот показатель составил 10 %) ($p < 0,0001$). Частота патологии ЦНС в дошкольном возрасте у детей, перенесших ЦМВИ в первые месяцы жизни, находится практически на одном уровне с таковой в раннем возрасте – 70,5 % ($p = 0,002$ [5, 13]. Сохраняющиеся клинические проявления к школьному периоду в виде ММД с преобладанием гипердинамического синдрома, наряду с дефицитом внимания ($p = 0,03$) и нарушением развития речи – у каждого четвертого пациента, у каждого восьмого эмоционально-волевые нарушения с невротическим развитием личности, что требует реализации медико-педагогической реабилитации в дошкольном периоде для сохранения оптимальных школьно-значимых функций [1].

Таким образом, активная ЦМВИ прогностически неблагоприятна: к школьному периоду 43 % пациентов имеют сформированную хроническую патологию, и для 14,2 % детей в раннем возрасте была установлена категория «ребенок-инвалид». В структуре сформировавшейся хронической патологии к школьному периоду практически по всем параметрам показатели в основной группе хуже: патология ЦНС встречалась в 4 раза чаще ($p < 0,001$), аллергопатология – в 3 раза ($p = 0,05$), патология сердечно-сосудистой системы – в 3 раза, эндокринная патология – в 3 раза, патология ЖКТ и гепатобилиарной системы диагностирована в 5 раз чаще ($p > 0,05$). Патология ЦНС сформировалась у 70,5 % детей после перенесенной инфекции и представлена в раннем возрасте ММД с преобладанием гипердинамического синдрома, наряду с дефицитом внимания – у каждого

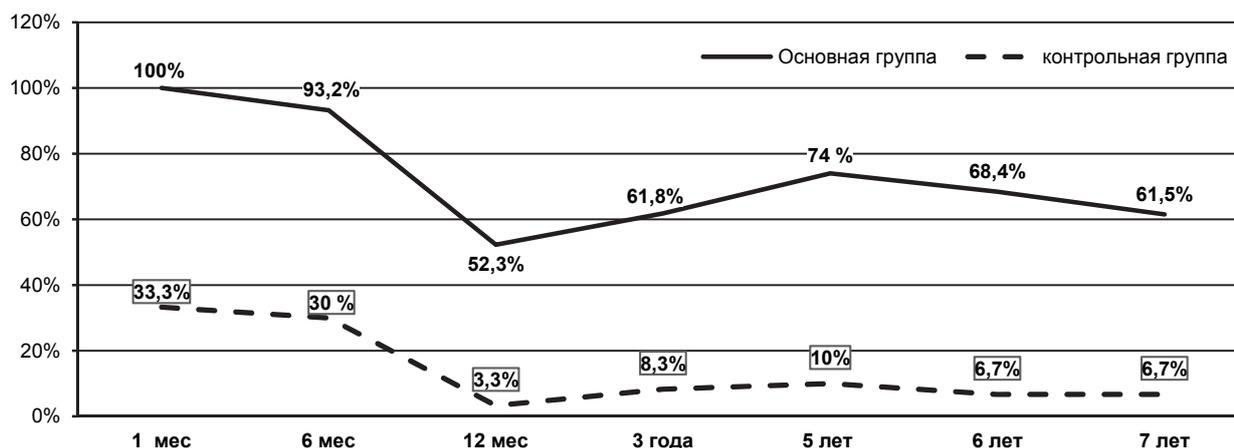


Рис. 1. Динамика неврологической патологии в процессе наблюдения.

третьего ребенка ($p = 0,03$), нарушение развития речи – у каждого четвертого пациента с перенесенной ЦМВИ ($p = 0,046$), и у каждого шестого имеют место эмоционально-волевые нарушения с невротическим развитием личности.

**ЛИТЕРАТУРА
REFERENCES**

1. Вартанян Р.В., Малышев Н.А., Радостина Е.В. Организация лечебно-профилактической помощи при цитомегаловирусной инфекции в поликлинических условиях // Журнал инфекционной патологии. – 2008. – Т. 15, № 1-4. – С. 122–126.

Vartanyan RV, Malyshev NA, Radostina EV (2008). Organization of medical and preventive help at cytomegalovirus infection in polyclinic terms [Organizacija lechenno-profilakticheskoj pomoshhi pri citomegalovirusnoj infekcii v poliklinicheskikh uslovijah]. *Zhurnal infekcionnoj patologii*, 15 (1-4), 122-126.

2. Голубева М.В., Барычева Л.Ю., Агранович О.В., Кореньяк Г.В., Кабулова М.А., Погорелова Л.В., Погосова М.А., Волкова А.В. Качество жизни внутриутробно инфицированных детей с неврологическими и офтальмологическими исходами // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-1. – С. 47–51.

Golubeva MV, Barycheva LY, Agranovich OV, Korenyak GV, Kabulova MA, Pogorelova LV, Pogosova MA, Volkova AV (2014). Quality of life in intrauterine infected children with neurological and ophthalmologic outcomes [Kachestvo zhizni vnutriutrobnno inficirovannykh detej s nevrologicheskimi i oftal'mologicheskimi ishodami]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 10 (1), 47-51.

3. Горбунов Е.Ф., Ермилов В.Е., Рябинкин Г.М. Поражение органов при внутриутробных инфекциях и возможность их прогнозирования // Клини. мед. (Новгород). – 2005. – № 11. – С. 129–133.

Gorbunov EF, Ermilov VE, Ryabinkin GM (2005). Affection of the organs at intrauterine infection and the ability to predict them [Porazhenie organov pri vnutriutrobnnykh infektsiyakh i vozmozhnost' ikh prognozirovaniya]. *Klin. Med. (Novgorod)*, 11, 129-133.

4. Демина Ю.А. Отдаленный катамнез детей, рожденных от матерей с цитомегаловирусной инфекцией

// Российская оториноларингология. – 2005. – № 5. – С. 51–53.

Demina YA (2005). Remote catamnesis of children born from mothers with cytomegalovirus infection [Otdalennyj katamnez detej, rozhdennykh ot materej s tsitomegalovirusnoj infektsiej]. *Rossijskaya otorinolaringologiya*, 5, 51-53.

5. Джумагазиев А.А., Джальмухамедова Э.И., Райский Д.В. Цитомегаловирусная инфекция: влияние на здоровье детей раннего возраста // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 8–23.

Dzhumagaziyev AA, Dzhal'mukhamedova EI, Rayskiy DV (2014). Cytomegalovirus infection: an impact on the health of infants [Citomegalovirusnaya infektsiya: vliyanie na zdorov'e detej rannego vozrasta]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*, 9 (1), 8-23.

6. Долгих Т.И., Далматов В.В., Гашина Е.А., Стасенко В.Л., Косых Н.И., Кмито Н.Л., Пахалкова Е.В. Эпидемиологические аспекты цитомегаловирусной инфекции у детей первого года жизни // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2004. – № 5. – С. 25–30.

Dolgikh TI, Dalmatov VV, Gashina EA, Stasenko VL, Kosykh NI, Kmito NL, Pakhalkova EV (2004). Epidemiological aspects of cytomegalovirus infection in infants [Epidemiologicheskie aspekty citomegalovirusnoj infekcii u detej pervogo goda zhizni]. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii*, 5, 25-30.

7. Керимова Ж.Н. Риск развития и манифестации цитомегаловирусной инфекции у детей первого года жизни // Матер. 1-го Всерос. конгр. по инфекционным болезням. – М., 2009. – С. 93.

Kerimova ZN (2009). Risk of development and manifestation of cytomegalovirus infection in infants [Risk razvitija i manifestacii citomegalovirusnoj infekcii u detej pervogo goda zhizni]. *Mater. 1-go Vseros. kongr. po infekcionnym boleznyam*, 93.

8. Логинова М.С., Брегель Л.В., Субботин В.М., Позякина С.С., Крупская Т.С. Поражение сердца у детей с цитомегаловирусной инфекцией // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 79–81.

Loginova MS, Bregel LV, Subbotin VM, Pozyakina SS, Krupskaya TS (2012). Damage of the heart in children

with CMV [Porazhenie serdca u detej s citomegalovirusnoj infekciej]. *Sibirskij medicinskij zhurnal*, 3, 79-81.

9. Турти Т.В., Яцык Г.В., Намазова-Баранова Л.С. Роль внутриутробных вирусных инфекций в формировании атопического статуса у новорожденных детей // Педиатрическая фармакология. – 2009. – Т. 6, № 6. – С. 52-55.

Turti TV, Yatsyk GV, Namazova-Baranova LS (2009). The role of intrauterine viral infections in the formation of atopic status in newborns [Rol' vnutriutrobnih virusnyh infekcij v formirovanii atopicheskogo statusa u novorozhdennyh detej]. *Pediatricheskaja farmakologija*, 6 (6), 52-55.

10. Юрлова О.В., Филиппов Е.С., Ларионов С.Н., Яковлев А.Б., Мордовина Н.В., Матусова В.В., Сыроева Н.И. Врожденная нейроинфекция, характер интрапостнатальных осложнений // Актуальные вопросы перинатальной патологии: Матер. IV междунар. конф. – Иркутск, 2003. – С. 162-165.

Yurlova OV, Filippov ES, Larionov SN, Yakovlev AB, Mordevina NV, Matusova VV, Sysoeva NI (2003).

Congenital neuroinfection, character of intra-postnatal complications [Vrozhdennaja nejroinfekcija, harakter intra-postnatal'nyh oslozhnenij]. *Aktual'nye voprosy perinatal'noj patologii: Mater. IV mezhdunar. konf.*, 162-165.

11. Amarapal P, Tantivanich S, Pengsa K (2001). Rapid diagnosis of cytomegalovirus infection in congenital neonates. *Southeast Asian J. Trop. Med. Publ. Health*, 32 (1), 154.

12. Avarello I, Cancemi A, D'Ambra A (2013). Congenital cytomegalovirus infection: current status and future perspectives. *Minerva Pediatr.* 65 (5), 541-563.

13. Kenneson A, Cannon MJ. (2007). Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus infection. *Rev. Med. Virol*, 17 (4), 253-276.

14. Michaels MG (2007). Treatment of congenital cytomegalovirus infection: where are we now? *Expert. Rev. Anti. Infekt. Ther.*, 5 (3), 441-448.

15. Whitley RJ (2004). Congenital cytomegalovirus infection: epidemiology and treatment. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 549, 155-160.

Сведения об авторах
Information about the authors

Ветрова Наталья Сергеевна – ассистент кафедры педиатрии № 2 Иркутского государственного медицинского университета (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; тел.: 8 (3952) 24-38-25; e-mail: nataliyvetr@list.ru)

Vetrova Natalia Sergeevna – assistant of the Department of Pediatrics N 2 of Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, ul. Krasnogo Vosstaniya, 1, tel.: +7 (3952) 24-38-25; e-mail: nataliyvetr@list.ru)

Савватеева Валентина Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры педиатрии № 2 Иркутского государственного медицинского университета (e-mail: savvateeva_vg@mail.ru)

Savvateeva Valentina Grigoryevna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Pediatrics N 2 of Irkutsk State Medical University (e-mail: savvateeva_vg@mail.ru)

Васильева Елена Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой педиатрии № 2 Иркутского государственного медицинского университета

Vasilyeva Elena Ivanovna – Candidate of Medical Sciences, Docent, Head of the Department of Pediatrics N 2 of Irkutsk State Medical University