

УДК 616.988:578.825.12]-053.11

О. О. Куля

Цитомегаловірусна інфекція як предиктор патології плода, новонароджених та дітей раннього віку*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Луцький клінічний пологовий будинок***Ключові слова:** новонароджені, цитомегаловірусні інфекції, діагностика, лікування.

Актуальність проблеми цитомегаловірусної інфекції зумовлена перинатальними втратами і порушеннями різного ступеня важкості. З метою узагальнити і представити сучасний погляд на етіологію, можливі патогенетичні механізми, описати основні клінічні симптоми, сучасну стратегію діагностики, лікування та профілактики цитомегаловірусної інфекції у немовлят провели огляд спеціалізованої літератури. Встановили, що різноманітність клінічних проявів пов'язана зі здатністю вірусу реплікуватися в усіх клітинах організму. Для діагностики використовують серологічні обстеження, метод полімеразної реакції. При лікуванні немовлят доведена ефективність специфічних імуноглобулінів. Профілактика передбачає дотримання гігієнічних норм, вакцинацію, введення гіперімунного специфічного імуноглобуліну.

Цитомегаловирусная инфекция как предиктор патологии плода, новорожденных и детей раннего возраста

Е. О. Куля

Актуальность проблемы цитомегаловирусной инфекции обусловлена перинатальными потерями и нарушениями различной степени тяжести. С целью обобщить и представить современный взгляд на этиологию, возможные патогенетические механизмы, описать основные клинические симптомы, современную стратегию диагностики, лечения и профилактики цитомегаловирусной инфекции у младенцев провели обзор специализированной литературы. Установлено, что разнообразие клинических проявлений связано со способностью вируса реплицироваться во всех клетках организма. Для диагностики используют серологические обследования, метод полимеразной реакции. При лечении младенцев доказана эффективность специфических иммуноглобулинов. Профилактика предусматривает соблюдение гигиенических норм, вакцинацию, введение гипериммунного специфического иммуноглобулина.

Ключевые слова: новорожденные, цитомегаловирусные инфекции, диагностика, лечение.*Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №6 (87). – С. 94–100***Cytomegalovirus infection as a pathology predictor in fetuses, newborns and children of early age**

О. О. Куля

Aim. The relevance of cytomegaloviral infection is caused by perinatal loss and disorders of varying severity. The specialized literature has been reviewed in order to compile and present a modern view on the etiology, possible pathogenetic mechanisms, to describe the main clinical symptoms, the current strategy of diagnosis, treatment and prevention of cytomegalovirus infection of infants.

Methods and results. It's been established that a variety of clinical manifestations are associated with the ability of the virus to replicate in all cells of the body. The serological survey and the polymerase reaction are used for diagnosis.

Conclusion. While treating infants the effectiveness of specific immunoglobulin is demonstrated. Prevention involves hygiene standards, administration of specific hyper immune immunoglobulin and vaccination.

Key words: Newborns, Cytomegalovirus Infections, Diagnostics, Therapy.*Zaporozhye medical journal 2014; №6 (87): 94–100*

Однією з найбільш важливих проблем перинатальної медицини і педіатрії на сучасному етапі є внутрішньоутробне інфікування [25, 26]. За даними ряду авторів, частота його коливається від 6 до 30 %, досягаючи 70 % серед недоношених дітей [4, 10, 12, 19, 22]. У структурі смертності питома вага внутрішньоутробної інфекції становить 2 – 65,6 % [3, 19, 22]. Так, при внутрішньоутробному інфікуванні плода мертвонароджуваність становить 14,9 – 16,8 %, а рання неонатальна захворюваність – 5,3 – 27,4 % [4, 10, 19]. При цьому актуальність проблеми зумовлена не лише перинатальними втратами, але і порушеннями різного ступеня важкості у дітей, які вижили [19]. Особливо це стосується інфекцій, що входять до складу TORCH-комплексу, серед них найбільш небезпечною вважається цитомегаловірусна інфекція (ЦМВІ) [19, 26].

Встановили, що не менше ніж 80 – 85 % людства інфіковано щонайменше одним штамом вірусу [14, 21]. Сучасні світові статистичні дані свідчать про те, що 0,5 – 2,5 % но-

вонароджених уже інфіковані ЦМВІ. У США майже 40 тисяч дітей народжуються із ЦМВІ [25]. Хоча більшість випадків цитомегалії асимптоматичні, однак від 5 % до 20 % новонароджених дітей від матерів із первинною ЦМВІ мають виразні симптоми. Смертність у цих групах дітей становить майже 39 % [14].

Мета роботи

На підставі відомостей фахової літератури надати огляд поширеності, узагальнити і представити сучасний погляд на етіологію, можливі патогенетичні механізми, описати основні клінічні симптоми, сучасну стратегію діагностики, лікування та профілактики цитомегаловірусної інфекції в немовлят.

Етіологія та епідеміологія. Цитомегаловірус містить ДНК і належить до родини Herpes viridae (V тип). Назва вірусу пов'язана зі здатністю утворювати характерні гігантські клітини (око сови) в інфікованих тканинах [6]. Основними



шляхами інфікування є трансплацентарний, трансфузійний, інтранатальний, статевий, контактний-побутовий, не виключається і повітряно-крапельний шлях. Резервуаром ЦМВІ у природі є тільки людина (хворий або носій). При пренатальному трансплацентарному інфікуванні ризик передачі інфекції збільшується наприкінці вагітності [6]. Важливим є факт, що активні форми ЦМВІ можуть негативно вплинути на розвиток плода не лише при його безпосередньому інфікуванні, але і через вплив на стан плацентарного комплексу [16].

Інфікування відбувається тільки при тісному і неодноразовому контакті з хворим, виділення якого (слина, слюзи, сеча, цервікальний і вагінальний секрет, сперма, грудне молоко) містять ЦМВІ [6, 8, 18]. Найбільший ризик внутрішньоутробного інфікування і розвитку тяжких клінічних форм ЦМВІ становить первинна інфекція у вагітної (імовірність інфікування плода становить 40–50 %) [6, 15]. Ризик інфікування дитини при грудному вигодовуванні матір'ю з первинною ЦМВІ – 30–70 %. Половина новонароджених інфікуються під час пологів при проходженні через інфіковані родові шляхи матері [8, 15, 18].

Патогенез і патоморфологія. Вхідними воротами інфекції є епітеліальні клітини слизових оболонок. Первинне розмноження вірусу відбувається в лейкоцитах і мононуклеарних фагоцитах [2, 18]. Ряд авторів пов'язують різноманітність клінічних проявів зі здатністю ЦМВІ реплікуватися практично в усіх клітинах організму: лейкоцитах, тканинних макрофагах, моноцитах, ендотелії, епітеліальних і нервових клітинах [19]. Інфіковані клітини значно збільшуються в розмірах (цитомегалія). Вірус має здатність до тривалого латентного існування в організмі людини. При зниженні імунітету ЦМВІ може переходити з латентної у клінічно виражені форми [6].

Набута ЦМВІ асоціюється з імунодефіцитними станами, хронічними рецидивуючими гнійно-запальними процесами внутрішніх органів (легенів, нирок, печінки), які супроводжуються імунокомплексними реакціями [14]. Здійснений аналіз патогенетичних особливостей впливу ЦМВІ на вміст ІНФ- γ та клітинну ланку імунітету показав незавершеність імунної відповіді на персистуючий вірус новонароджених і дітей раннього віку. При цьому на тлі помірної тенденції до активації неспецифічної противірусної та специфічної клітинної ланок імунітету в більшості пацієнтів не відбувається адекватних імунологічних процесів – синтез специфічних Іг М і посилення продукції Іг G [14].

У жінок на тлі активних форм ЦМВІ, з проявами плацентарної дисфункції паралельно збільшенню терміну вагітності відбувається компенсаторне збільшення вмісту гормонів, що характеризують функціональний стан як плодової частини плаценти (плацентарного лактогену), так і самого плода (естріолу). Але активації продукції гормону, що характеризує материнську частину плаценти (хоріонічного гонадотропіну), не відзначено. Крім того, на тлі ЦМВІ у вагітних відбувається зрушення співвідношення субпопуляцій Е-лімфоцитів у бік Т-цитокінів із посиленням продукції ІНФ- γ , що свідчить про підвищення активності

Тh1-лімфоцитів і може небезпечно вплинути на стан природної толерантності організму вагітної та є однією з ланок формування плацентарної дисфункції [16].

Генералізація ЦМВІ має перебіг із важкими дистрофічними і некротичними процесами майже в усіх життєво важливих органах і системах [2]. Патологічні зсуви розвиваються на тлі, як відзначалось вище, імунодефіцитного стану. У новонароджених перших днів життя (до 7 днів) в органах переважає запальний процес. З віком у дітей, які померли, в органах, що досліджувалися, домінували дистрофічні та некротичні зміни структур зі склерозуванням тканин. Ці зміни поєднувалися з цитомегаловірусним метаморфозом клітин більшості органів і кальцифікатами [6]. У дітей, які вижили, але перенесли генералізовану ЦМВІ, некротичні, дистрофічні і склеротичні зміни в органах і тканинах зумовлюють розвиток із віком хронічних соматичних захворювань різних органів і систем. Вищесказане зумовлює необхідність врахування внутрішньоутробної ЦМВІ як причинного фактора формування різноманітної соматичної патології в дітей [19].

Клініка. Внутрішньоутробне інфікування може призвести до невиношування вагітності, розвитку тяжких уражень плода, безсимптомного носійства [6].

Ознаки внутрішньоутробної ЦМВІ можуть проявлятися як у періоді новонародженості, так і через кілька років [6, 15, 16]. Клінічні прояви залежать від гестаційного віку, в якому відбулось інфікування [6]. Якщо на стадії бластогенезу, то відбувається загибель зародка або формування системної патології, що подібна до генетичних захворювань. Інфікування в період ембріогенезу може спричинити викидень, вроджені вади розвитку як мікроцефалія (виникає у 53 % дітей із цитомегаловірусною симптоматикою), мікрофтальмія, гідроцефалія [6].

Аналіз клініко-анамнестичних даних показує, що в переважній більшості (80 %) інфікованих дітей ЦМВІ пренатально народилися від ускладненої вагітності та пологів [14, 15, 16]. Вагітність у таких випадках перебігала на тлі повторних епізодів респіраторного захворювання (47,3 %) та проявів загрози переривання на різних строках (до 33 %). У більшості жінок відмічаються УЗД-ознаки маточно-плацентарної інфекції (60 %) [11, 14, 15], герпетичні висипання (28 %), гестози (12 %), маловіддя (5,2 %), багатовіддя (24 %) [11]. Здебільшого у вагітних поєднувались декілька клінічних проявів у вигляді різних асоціацій [8].

Аналіз оцінювання за шкалою Апгар немовлят від матерів, які інфіковані ЦМВІ, засвідчив, що більша частина з них народились в асфіксії помірного ступеня важкості (76,7 %). Стан цих пацієнтів на 5 хвилині поліпшувався [4].

Маніфестні форми вродженої ЦМВІ у 100 % випадків характеризуються ураженням ЦНС, у 61,7 % – серцево-судинної, у 73,9 % – гепатобілярної, у 33,8 % – сечовивідної систем, у 38,7 % – шлунково-кишкового тракту та в 42 % – органів дихання [15]. Прогноз у дітей із симптоматичною вродженою ЦМВІ несприятливий: летальність становить 60–80 % [15]; майже 90 % дітей, які перенесли маніфестну ЦМВІ та вижили, мають віддалені наслідки у вигляді розу-



мової відсталості, сенсоневральної глухоти чи двобічного зниження слуху, судомного синдрому, парезів, зниження зору [1, 15].

Найтипівішими клінічними проявами ЦМВІ є мала маса тіла при народженні (ЗВУР – до 50 %, недоношеність – до 34 %) [4, 15, 16]. Фізіологічне зменшення маси тіла затягується до 6 діб (у здорових – до 4 діб), а максимальна втрата маси сягає до 17 % [4]. Пупковий залишок відшаровується на декілька діб пізніше у порівнянні зі здоровими дітьми (5–6 доба проти 3–4 доби) [4].

Перебіг періоду ранньої постнатальної адаптації в новонароджених від інфікованих матерів відбувається зі значними ускладненнями у вигляді розвитку різноманітних дисадаптаційних синдромів (неврологічні порушення, синдром дихальних розладів, порушення терморегуляції) [3, 4].

Домінантним клінічними проявами вродженої цитомегалії є неонатальна жовтяниця (за даними різних авторів – від 67 % до 93 % дітей), котра в більшості випадків є тривалою (понад 4–8 тижнів), майже в половині дітей супроводжується цитолітичним синдромом і торпідна до патогенетичної терапії [3, 6, 22, 25]. Окрім того, у більшій частині (від 7 % до 70 %) пацієнтів цієї групи спостерігаються клініко-сонографічні ознаки тяжкого ураження ЦНС (гідроцефальний, збудження, судомний синдроми і синдром пригнічення) [6, 15, 16], у кожного п'ятого – патологічні зміни серця (вроджені вади та кардит), у більше ніж 10 % – коагулопатії, що проявляються геморагічним висипом (до 13 %), петехіями або пурпурою (що мають вигляд «пирога з чорницею» – blueberry muffin) [6, 10, 14, 15, 16]. А також можливі гепатоспленомегалія (60%), гепатит, хоріоретиніт (14 %) [6, 15, 16]. У понад 2/3 пацієнтів із внутрішньоутробною ЦМВІ виявляють патологічні УЗД-зміни ЦНС: НСГ-ознаки гідроцефального синдрому, кісти ЦНС (15,8 %), сонографічні ознаки набряку тканин мозку (5,3 %), стріалентікулярну мінералізуючу ангіопатію (13 %) [16]. За допомогою комп'ютерної томографії у 70 % дітей із симптоматикою ЦМВІ в мозку виявляють кальцифікати [6].

Віддалені наслідки внутрішньоутробного інфікування ЦМВІ можуть розвиватися у дітей як із клінічно маніфестними, так і з латентними формами інфекції [10, 15, 16].

Складною є диференціальна діагностика внутрішньоутробної (вродженої та інтранатальної) і ранньої постнатальної ЦМВІ в дітей раннього віку, на що вказується в багатьох наукових роботах [2, 15]. У плода із вродженим інфікуванням, 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 [15].

Постнатальна ЦМВІ на першому році життя (після місяця) частіше дебютує проявами рецидивного обструктивного бронхіту, який часто супроводжується гепатомегалією та підвищенням АЛАТ, перебігає на тлі клінічних ознак катарального ураження слизових оболонок ротоглотки, а також у кожного другого супроводжується підвищенням температури тіла [13, 14, 15]. Кожен п'ятий епізод ЦМВІ у

пацієнтів завершується тривалим субфібрилітетом [14, 20]. Слід відзначити, що бронхообструкція слабо реагує на бронхолітичні засоби, має тривалий (10–14 діб) та рецидивний характер (понад 2–3 епізоди протягом 6 місяців) [13, 15].

Діагностика. У діагностиці первинної ЦМВІ у вагітної жінки використовують серологічні методи на підставі виявлення Ig M до ЦМВІ, враховуючи, що вони можуть зберігатися в організмі до 12 тижнів після інфікування [6]. Наявність у вагітної достатнього титру високоавідних Ig G свідчить про низький ризик проникнення вірусу до плода [2, 6].

Антинатальна діагностика ЦМВІ у плода на підставі дослідження амніотичної рідини за методом полімеразної реакції можлива через 7 тижнів після інфікування матері, до 21 тижня чутливість не перевищує 30 %, пізніше підвищується до 100 %. Ризик інфікування плода прямо пропорційний вірусному навантаженню ЦМВІ в амніотичній рідині [6, 7].

Відомо, що дослідження посліду є необхідною ланкою прогнозування ризику інфекційної патології. При дослідженні плаценти при ЦМВІ виявляють ознаки інфікування у 39 % [7]. Частота інфікування корелює з терміном гестації. Відмічено, що частота інфікування найвища у 30–32 тижні та зростає у пролонгований строк вагітності. Висхідний шлях встановлений у 96 %. Серед послідів терміну гестації 38–40 тижнів у 43 % випадків визначена стадія висхідного інфікування із проявами фунікуліта, субхоріального інтервізуліта, у 57 % діагностовано запалення оболонок. У кожній п'ятій плаценті виявлені структурні зміни хронічної фето-плацентарної недостатності у вигляді дисоційованого розвитку стиледонів [7]. Виявляють типові клітини (око сови), ділянки некрозу та інфільтрацію плазматичними клітинами [6].

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 [2, 15]. Отже, у ці періоди життя дитини цінність рутинних серологічних методів діагностики, що ґрунтуються на оцінюванні гуморального імунітету до ЦМВІ, є низькою [2, 6, 7, 16]. З огляду на полісиндромність проявів уродженої та ранньої постнатальної ЦМВІ, неоднозначне трактування специфічних методів її діагностики рутинне обстеження новонароджених і дітей раннього віку на ЦМВІ (як і скринінгове обстеження вагітних) не проводиться [15].

Питання діагностики внутрішньоутробної та ранньої постнатальної ЦМВІ у дітей перших місяців життя є вкрай складним [2, 15]. Найбільш значущими для діагностики внутрішньоутробної ЦМВІ є ранній вік дитини – перші місяці життя. У той самий час про постнатальне інфікування ЦМВІ свідчить необхідність проведення діагностики після третього місяця життя [16]. У них вірус у високих титрах виділяється із біоматеріалів (сечі, слини, крові та в інших біосекретах), що дає змогу використовувати прямі методи ідентифікації збудника (вірусологічне дослідження з визна-



ченням характерної цитопатичної дії в культурах клітин, визначення антигенів, наявність нуклеотидних послідовностей ДНК ЦМВІ) [6, 14]. Чутливість виявлення генетичного матеріалу за методом полімеразної реакції становить 89 %, а специфічність – 96 % [6].

Підтверджує наявність ЦМВІ виявлення у новонародженої дитини специфічного Ig M до ЦМВІ імуноферментним аналізом. Титри Ig G досліджують у динаміці через 14–21 день (парні сироватки) та порівнюють із результатом серологічного обстеження крові матері (рівні відповідних імуноглобулінів). Титри концентрації анти ЦМВ Ig G при інфікуванні немовлят перевищують материнські та зростають у динаміці [14]. Це свідчить про реактивацію хронічної інфекції [9]. Але в половині немовлят при внутрішньоутробному інфікуванні він може дорівнювати чи бути нижчим, ніж у матерів. Також лише у 2/3 пацієнтів (на тлі раннього постнатального інфікування ЦМВІ) відмічено динамічне зростання титру специфічних вірусу антитіл. У частині немовлят він може мати тенденцію до прогресивного зниження. Для правильного трактування результатів серологічних досліджень їх слід отримати до введення препаратів крові чи імуноглобулінів [6]. Це свідчить, що для новонароджених і дітей раннього віку характерна незавершеність імунної відповіді на інфікування ЦМВІ [2, 6].

Для визначення ступеня тяжкості та виявлення проявів ЦМВІ проводять додаткові обстеження: нейросонографію, комп'ютерну томографію (виявляють внутрішньочерепні кальцифікати), рентгенографію органів черевної порожнини, функції зорового, слухового аналізаторів, загальний аналіз крові, біохімічне дослідження функції печінки [6, 15]. У периферичній венозній крові для оцінювання функціонального стану системи резистентності визначають відсоткові показники і кількість CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+-лімфоцитів та імуномодуляторний індекс (CD3+CD4+/CD3+CD8+), а також рівень ІНФγ у сироватці крові [15].

Лікування. Важливим аспектом проблеми ЦМВІ в дітей раннього віку є питання добору ефективної специфічної терапії [14]. З огляду на значну токсичність (нефро- та гепатотоксичність спричиняє нейтропенію) препарату «Ганцикловір», до якого чутливий збудник, та невисоку частоту тяжких форм вродженої і ранньої набутої цитомегалії у світі активно дискутується питання доцільності його призначення в таких випадках [6, 23, 24]. Останнім часом для лікування ЦМВІ у новонароджених і дітей раннього віку широко використовують специфічні імуноглобуліни [6, 15]. Дітям із внутрішньоутробною ЦМВІ з етіопатогенетичною метою антицитомегаловірусний імуноглобулін використовують внутрішньом'язово за схемою: новонародженим – по 0,5 мл/кг 3 рази з інтервалом 2–3 дні [6, 15]; дітям раннього віку – по 1,5 мл на введення один раз на три доби п'ять разів [15]. Показанням для призначення антицитомегаловірусного імуноглобуліну внутрішньом'язово дітям раннього віку із постнатальною формою ЦМВІ є низькі рівні специфічного Ig G сироватки крові дитини (нижчий за п'ятиразове референтне значення) [15]. Однак ще не досить є вивченим

питання впливу цього медичного засобу на імунну відповідь дитини, у крові якої наявні материнські антитіла [5]. Є в літературі повідомлення про те, що призначення його в комплексі терапії сприяло нормалізації показників протівірусного захисту та відповіді клітинної ланки імунітету, зростанню рівня специфічного Ig G [14].

Є повідомлення й про ефективність застосування також інтерферону – альфа 2b (віферон) (по 150 000 МО на добу з 12-годинною перервою; курси лікування і перерви між курсами – 5 днів; рекомендується 2–3 курси) [6].

При ЦМВІ рекомендують призначати «Флавозід» – препарат прямої протівірусної дії – по 0,5 мл двічі на добу протягом 1 місяця. Підтримувальну терапію «Флавозідом» після основного курсу лікування при загрозі хронізації інфекційного процесу, високому ризику рецидиву рекомендують проводити 2–4 місяці [6, 18].

Профілактика інфікування ЦМВІ під час вагітності передбачає дотримання гігієнічних норм, профілактичне чи терапевтичне введення гіперімунного специфічного імуноглобуліну [6, 27].

Обстеження жінок на TORCH-інфекцію рекомендують проводити перед планованою вагітністю та у першому триместрі вагітності, визначаючи рівень Ig M і полімеразну реакцію до ЦМВІ для виявлення активних форм захворювання та призначення своєчасного лікування, а це дасть змогу знизити частоту порушень внутрішньоутробного розвитку плода протягом гестаційного періоду [7, 9]. Деякі науковці [11] радять жінкам із репродуктивними втратами в анамнезі проводити таку пренатальну діагностику: УЗД-обстеження, дослідження альфафетопротеїну у крові та навколоплідних водах, дослідження на ЦМВІ методом полімеразної ланцюгової реакції. Це дало б можливість запобігти народженню дітей із вадами розвитку в 9,1 %, з ускладненим раннім неонатальним періодом і стало б резервом зниження пренатальної захворюваності [26, 27].

Вивчається можливість профілактики захворювання шляхом вакцинації (такі вакцини проходять клінічні випробування) [6].

Діти з підтвердженою ЦМВІ можуть бути джерелом зараження для інших протягом 2–6 років, тому вагітним небажано доглядати за інфікованими дітьми [6].

Прогноз залежить від терміну інфікування, гестаційного віку, форми та періоду захворювання. Летальність при тяжких проявах становить 30 %. При гострому перебігу вродженої ЦМВІ з вираженими органічними ураженнями у 90–95 % дітей, які вижили, спостерігаються тяжкі наслідки [17]. При латентному перебігу можлива інвалідність унаслідок ураження ЦНС, органів зору і слуху [6].

Серед віддалених виділяють такі наслідки: глухість – у 58 % дітей із симптоматичною формою захворювання та у 7 % – із безсимптомною формою; затримка нервово-психічного розвитку (40–50 % – при симптоматичній формі, 4 % – при безсимптомній); судоми (23 % і 1 % відповідно); парези або паралічі (12 % проти 0 %); хоріоретиніт (20 % та 2 % відповідно); ураження зубів (27 % та 4 % відповідно) [6, 17, 24, 25].



Наші спостереження також свідчать, що у нас є проблема ЦМВІ. Так, на базі Луцького клінічного пологового будинку у 2013 – 2014 рр. перебувало 305 вагітних високої групи ризику щодо внутрішньоутробного інфікування плода, з них ЦМВІ діагностовано у 62 (20,3 %) жінок. У них виявили специфічні антитіла класу Ig G і Ig M методом ІФА в різні терміни вагітності. Але тільки в однієї дитини були клінічні ознаки вродженої ЦМВІ (недоношеність, ЗВУР, пролонгована жовтяниця, гепатоспленомегалія, вроджена пневмонія, тромбоцитопенія), що підтверджені лабораторно (виявлення у крові немовляти і грудному молоці генетичного матеріалу за методом полімеразної реакції).

Висновки

1. Цитомегаловірусна інфекція – це не тільки важлива медична, але й серйозна соціальна проблема, що стосується як окремої дитини, так і сім'ї, суспільства, бо є доволі поширеною і може призвести до важкої інвалідизації.

2. Ведення новонароджених із цитомегаловірусною інфекцією – складне, але і важливе завдання. Клінічні прояви різноманітні та залежать від гестаційного віку, в якому відбулось інфікування. Маніфестні форми завжди характеризуються ураженням ЦНС. Домінуючими клінічними проявами вродженої цитомегалії є тривала неонатальна жовтяниця, яка торпідна до патогенетичної терапії. Складною є диференціальна діагностика внутрішньоутробної (уродженої та інтранатальної) і ранньої постнатальної ЦМВІ в дітей раннього віку.

Список літератури

1. Вовк Л.М. Роль основних представників TORCH-комплексу в розвитку перинатальної патології / Л.М. Вовк // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2011. – №2. – С. 25–29.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей / Г.Н. Дранник. – 4-е изд., доп. – К., 2010. – 552 с.
3. Знаменська Т.К. Нові підходи до лікування новонароджених дітей від матерів з герпесвірусною та цитомегаловірусною інфекціями / Т.К. Знаменська, Г.І. Швець, О.А. Пояркова // Перинатологія і педіатрія. – 2009. – № 2(38). – С. 40–45.
4. Вплив TORCH-інфекцій у матері на перебіг періоду ранньої неонатальної адаптації / Т.К. Знаменська, О.І. Жданович, А.О. Писарев та ін. // Тези V конгресу неонатологів України з міжнародною участю «Актуальні питання неонатології». – К., 2010.
5. Иммуноглобулин против цитомегаловируса в терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции / М.Н. Куприянова, Н.В. Лукина, А.Р. Бурсева и др. // Сб. материалов 11 Конгр. педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии», (Москва, 5-8 февр. 2007 г.). – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 369–370.
6. Неонатологія : навчальний посібник / за ред. Т.К. Знаменської. – К. : Софія, 2012. – С. 586–590.
7. Резерви ранньої діагностики внутрішньоутробних інфекцій / Т.М. Плеханова, Т.В. Усенко, І.І. Самохіна, Р.О. Сердюк // Тези V Конгресу неонатологів України з міжнародною участю «Актуальні питання неонатології», (Київ, 11-12 березня 2010 р.). – К., 2010.
8. Приймак С.Г. Цитомегаловірусна інфекція в структурі перинатальних ускладнень / С.Г. Приймак, І.В. Кошурба, В.Є. Рипжук, Т.В. Формазюк // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2012. – №1. – С. 133–134.
9. Приймак С.Г. Особливості клінічного перебігу цитомегаловірусної інфекції у вагітних та новонароджених / С.Г. Приймак

3. Діагностика цитомегаловірусної інфекції ґрунтується на комплексному оцінюванні. Проводиться в певній послідовності з урахуванням даних акушерського анамнезу та результатів серологічного обстеження вагітної, дослідження амніотичної рідини за методом полімеразної реакції, послідів. У новонароджених та дітей перших місяців життя цінність рутинних серологічних методів є низькою. Хоча у частини немовлят можливе значне підвищення титрів концентрації антицитомегаловірусних імуноглобулінів у порівнянні з материнськими та зростання їх у динаміці, що може бути значущим у постановці діагнозу.

4. Терапевтичні можливості стосовно цитомегаловірусної інфекції у немовлят усе ще недостатньо розроблені. Доведена значна токсичність «Ганцикловіру». Дискутабельним залишається питання показань щодо призначення антицитомегаловірусного імуноглобуліну.

Перспективи подальших досліджень

Відсутність яскраво виражених специфічних симптомів інфікування і тяжкість інфекційної патології у вагітної та ураження плода призводять до значних труднощів у виробленні акушерської тактики і ведення неонатального періоду. У перспективі дослідження має бути чіткий, оптимальний алгоритм діагностики, лікування патології раннього неонатального періоду в новонароджених від матерів із вірогідними ознаками ЦМВІ.

// Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2012. – Т. 2. – №4(6). – С. 146–148.

10. Редько І.І. Особливості перебігу перинатального та неонатального періоду при внутрішньоутробному інфікуванні / І.І. Редько // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2009. – Т. 71. – №5. – С. 12–14.
11. Самохвалова А.В. Особливості раннього неонатального періоду у новонароджених дітей від матерів з репродуктивними втратами та TORCH-інфекцією / А.В. Самохвалова // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2013. – № 1. – С. 97–99.
12. Сандуляк Т.В. Распространенность перинатальных инфекций у детей до 1 года с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Т.В. Сандуляк // Международный неврологический журнал. – 2008. – № 5(21). – С. 26–34.
13. TORCH-інфікування у патогенезі рецидивів обструктивного бронхіту у дітей раннього віку / Г.С. Сенаторова, Н.Р. Бужинська, Т.С. Маліч та ін. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – №4. – С. 121.
14. Усачева Е.В. Патогенетичне обґрунтування специфічної імунотерапії вродженої і ранньої набутої цитомегалії та оцінка її ефективності / Е.В. Усачева, Е.А. Дуда // Современная педиатрия. – 2012. – №1(41). – С. 141–145.
15. Усачова О.В. Алгоритм ведення інфікованих цитомегаловірусом дітей раннього віку: клініко-патогенетичне обґрунтування / О.В. Усачова // Современная педиатрия. – 2014. – №1(57). – С. 68–74.
16. Усачова О.В. Цитомегаловірусна інфекція у вагітних і дітей раннього віку: підходи до діагностики окремих форм / О.В. Усачова // Запорожский медицинский журнал. – 2012. – №5. – С. 69–70.
17. Фесенко М.Є. Захворюваність, фізичний та нервово-психічний розвиток дітей з вродженою цитомегаловірусною інфекцією / М.Є. Фесенко, О.І. Мелашенко // Современная педиатрия. – 2012. – №3(43). – С. 42–44.



18. Цитомегаловирусная 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.
19. Юлиш Е.И. Морфоструктурные сдвиги в органах и тканях детей раннего возраста при врожденной генерализованной цитомегаловирусной инфекции / Е.И. Юлиш, Е.И. Абилова // Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. – 2012. – Т. 2. – №3(5). – С. 113–117.
20. Юлиш Е.И. Частая респираторная заболеваемость детей раннего возраста и персистирующая инфекция / Е.И. Юлиш, С.Я. Ярошенко // Современная педиатрия. – 2010. – №3. – С. 44–49.
21. Adler S.P. The importance of cytomegalovirus-specific antibodies for the prevention of fetal cytomegalovirus infection or disease / S.P. Adler, G. Nigro // Herpes. – 2008. – Vol. 15(2). – P. 24–7.
22. Congenital Infections, Part 1: Cytomegalovirus, Toxoplasma, Rubella and Herpes Simplex / C. Tian, S. Asad Ali, J.H. Weitkamp // NeoReviews. – 2010. – №11(8). – PP. e 436–e 446.
23. Mishaels M.G. Treatment of congenital cytomegalovirus: where are we now? / M.G. Mishaels // Expert Rev Anti Infect/ Ther. – 2007. – Vol. 5(3). – P. 441–8.
24. National Institute of Allergy, Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system / S.E. Oliver, G.A. Cloud, P.J. Sanchez et al. // J. Clin. Virol. – 2009. – №46 (suppl 4). – P. 22–26.
25. Neonatology / [ed. by R.A. Polin, J.M. Lorenz]. – Cambridge University Press, 2008. – 585 p.
26. 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.
27. Viral Infections and Pregnancy / T. Marino, B. Laartz, S.E. Smith, et al. // Medscape, 2011. – Retrieved from <http://emedicine.medscape.com/235213-overview>.
7. Plechanova, T. M., Usenko, T. V., Samokhina, I. I., Serdiuk, R. O. (2010). Rezervy rannoi diahnozyky vnutrishnoutrobynykh infektsii [Provisions for early diagnosis of intrauterine infection]. *Aktualni pytannia neonatologii – Current issues of Neonatology: Abstracts of Papers of the 5th Congress of neonatologists Ukraine with international participation*. Kyiv. [in Ukrainian].
8. Pryimak, S. H., Koshuba, I. V., Rypzhuk, V. Ye., & Formaziuk, T. V. (2012). Tsytomegalovirusna infektsiia v strukturii perynatalnykh uskladnen [Cytomegalovirus infection in the structure of perinatal complications]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii*, 1, 133–134. [in Ukrainian].
9. Pryimak, S. H. (2012). Osoblyvosti klinichnoho perebihu tsytomehalovirusnoi infektsii u vahitnykh ta novonarodzhennykh [Features of clinical course of CMV infection in pregnant women and newborns]. *Neonatologia, khirurgiia ta perynatalna medytsyna*, 2, 4(6), 146–148. [in Ukrainian].
10. Redko, I. I. (2010). Osoblyvosti perebihu perynatalnoho ta neonatalnoho periodu pry vnutrishnoutrobnomu infikuvanni [Features course of perinatal and neonatal period in intrauterine infection]. *Pediatriia, akusherstvo ta hinekolohiia*, 71(5), 12–14. [in Ukrainian].
11. Samokhvalova, A. V. (2013). Osoblyvosti rannoho neonatalnoho periodu u novonarodzhennykh ditei vid materiv z reproduktyvnymy vtratamy ta TORCH-infektsiieiu [Features of early neonatal period in newborns of mothers with reproductive losses and TORCH-infections]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii*, 1, 97–99. [in Ukrainian].
12. Sandulyak, T. V. (2008). Rasprostranennost' perinatal'nykh infektsii u detej do 1 goda s nedifferencirovanoi displaziej soedinitel'noj tkani [The prevalence of perinatal infections in children younger than 1 year with undifferentiated connective tissue dysplasia]. *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal*, 5(21), 26–34. [in Ukrainian].
13. Senatorova, Gh. S., Buzhynska, N. R., & Malich, T. S. (2007). TORCH-infikuvannia u patohenezi retsydyviv obstruktyvnoho bronkhitu u ditei rannoho viku [TORCH-infections in the pathogenesis of recurrence of obstructive bronchitis in infants]. *Pediatriia, akusherstvo ta hinekolohiia*, 4, 121. [in Ukrainian].
14. Usacheva, E. V., & Duda, E. A. (2012). Patohenetychne obgruntuvannia spetsyficnoi imunoterapii vrodzhenoi i rannoi nabutoi tsytomehalii ta otsinka yii efektyvnosti [Pathogenetic substantiation of specific immunotherapy congenital and early acquired cytomegalovirus and its evaluation]. *Sovremennaya pediatriya*, 1(41), 141–145. [in Ukrainian].
15. Usacheva E. V. (2014). Alhorytm vedennia infikovanykh tsytomehalovirusom ditei rannoho viku: kliniko-patohenetychne obgruntuvannia [Management algorithm cytomegalovirus infected infants: clinical and pathogenetic substantiation]. *Sovremennaya pediatriya*, 1(57), 68–74. [in Ukrainian].
16. Usacheva E. V. (2012). Tsytomegalovirusna infektsiia u vahitnykh i ditei rannoho viku: pidkhody do diahnozyky okremykh form [Cytomegalovirus infection in pregnant women and young children: approaches to diagnosis of certain forms of]. *Zaporozhskij medytsynskij zhurnal*, 5, 69–70. [in Ukrainian].
17. Fesenko M. Ye., & Meleshchenko O. I. (2012). Zakhvoriuvanist, fizychnyi ta nervovo-psykhichnyi rozvytok ditei z vrodzhenoiu tsytomehalovirusnoi infektsiieiu [The incidence of physical and neuro-psychological development of children with congenital cytomegalovirus infection]. *Sovremennaya pediatriya*, 3(43), 42–44. [in Ukrainian].
18. Yulish, Ye. I., Chernysheva, O. Ye., Samoilenko, I. H., Volosovec, A. P., & Krivopustov, S. P. (2008). Citomegalovirusnaya infektsiia u detej [Cytomegalovirus infection in children]. *Antimikrobnaya i protivovirusnaya terapiya*, 236, 12–19. [in Ukrainian].
19. Yulish, Ye. I., & Abilova, Ye. I. (2012). Morfostrukturnye sdvigi



- v organakh i tkanyakh detej rannego vozrasta pri vrozhdennoy generalizovannoy citomegalovirusnoj infekcii [Morphostructural changes in organs and tissues of infants with congenital generalized cytomegalovirus infection]. *Neonatolohiia, khirurhiia ta perynatalna medytsyna*, 2, 3(5), 113–117. [in Ukrainian].
20. Yulish Ye. I., Yaroshenko S. Ya. (2010). Chastaya respiratornaya zaboлеваemost' detej rannego vozrasta i persistiruyuschaya infekciya [Frequent respiratory morbidity in young children, and persistent infection]. *Sovremennaya pediatriya*, 3, 44–49. [in Ukrainian].
 21. Adler, S. P., & Nigro, G. (2008). The importance of cytomegalovirus-specific antibodies for the prevention of fetal cytomegalovirus infection or disease. *Herpes*, 15(2), 24–7.
 22. Tian, C., Asad, Ali S., & Weitkamp, J. H. (2010). Congenital Infections, Part 1: Cytomegalovirus, Toxoplasma, Rubella and Herpes Simplex. *NeoReviews*, 11(8), 436–446. doi: 10.1542/neo.11-8-e436.
 23. Mishaels, M. G. (2007). Treatment of congenital cytomegalovirus: where are we now? *Expert Rev Anti Infect. Ther*, 5(3), 441–8. doi: 10.1586/14787210.5.3.441.
 24. Oliver, S. E., Cloud, G. A., & Sanchez, P. J. (2009). National Institute of Allergy, Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J. Clin. Virol*, 46 (4), 22–26. doi: 10.1016/j.jcv.2009.08.012.
 25. Polin, R. A., & Lorenz, J. M. (Eds.). (2008). *Neonatology*. New York, NY: Cambridge University Press.
 26. Shet, A. (2011). Congenital and perinatal infections: throwing new light with an old TORCH. *Indian J. Pediatr*, 78(1), 88–95. doi: 10.1007/s12098-010-0254-3.
 27. Marino, T., Laartz, B., Smith, S. E., Gompf, S. G., Allaboun, K., Marinez, J. E., & Logan, J. L. (2014). Viral Infections and Pregnancy. Medscape, Retrieved from [http:// emedicine.medscape.com /235213-overview](http://emedicine.medscape.com/235213-overview).

Відомості про автора:

Куля О. О., к. мед. н., асистент каф. педіатрії і неонатології ФПДО, Львівський національний медичний університет, лікар-педіатр-неонатолог, Луцький клінічний пологовий будинок, E-mail: kulya.olena@gmail.com.

Поступила в редакцію 17.10.2014 г.