

© Ветрова Н.С., Савватеева В.Г., 2015

Н.С. Ветрова, В.Г. Савватеева

## ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НА ПЕРВЫХ МЕСЯЦАХ ЖИЗНИ МАНИФЕСТНОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» МЗ РФ,  
ОГАОУЗ «Ивано-Матренинская детская клиническая больница» г. Иркутск, РФ

N.S. Vetrova, V.G. Savvateeva

## LONG-TERM CONSEQUENCES OF SYMPTOMATIC CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN THE FIRST MONTHS OF LIFE

Irkutsk State Medical University, Ivano-Matreninskaya Children's Clinical Hospital, Irkutsk, Russia

У 90% детей после перенесенной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) отмечаются те или иные осложнения в раннем возрасте, что зачастую определяет состояние здоровья детей на оставшийся период жизни. Целью данного исследования явилось изучение отдаленных последствий перенесенной на первых месяцах жизни ЦМВИ. Для этого было проведено катamnестическое наблюдение в течение 7 лет за 155 пациентами, перенесшими ЦМВИ в первые месяцы жизни. Последствия после перенесенной инфекции являются причиной инвалидизации у 14,2% детей в раннем возрасте. ЦМВИ прогностически неблагоприятна: в дошкольном периоде 43% пациентов имеют сформированную хроническую патологию: патология ЦНС встречалась в 4 раза чаще ( $p < 0,001$ ) по сравнению со здоровыми детьми, аллергия – в 3 раза ( $p = 0,05$ ), патология сердечно-сосудистой системы – в 3 раза, эндокринная патология – в 3 раза, патология желудочно-кишечного тракта и гепатобиллиарной системы – в 5 раз чаще. В раннем возрасте минимальная мозговая дисфункция с преобладанием гипердинамического синдрома наряду с дефицитом внимания выявлена у каждого 3-го ребенка ( $p = 0,03$ ), нарушение развития речи – у каждого 4-го пациента с перенесенной ЦМВИ ( $p = 0,046$ ) и у каждого 6-го имеют место эмоционально-волевые нарушения с невротическим развитием личности.

**Ключевые слова:** цитомегаловирусная инфекция, последствия, инвалидность, дети, ранний возраст.

90% of children after cytomegalovirus infection (CMVI) have certain complications at an early age, which often determine their health for the rest of the life. The objective of this study was to evaluate long-term effects of CMVI in the first months of life. The consequences of CMVI cause disability in 14,2% of children at early age. CMVI is prognostically negative: in preschool period, 43% of patients have chronic pathology: pathology of the CNS was 4 times more often ( $p < 0,001$ ) compared to healthy children, allergy pathology – 3 times ( $p = 0,05$ ), cardiovascular system pathology – 3 times, endocrine pathology – 3 times, gastrointestinal tract and hepatobiliary system pathology – 5 times more often. At early age minimal brain dysfunction with prevalence of hyperdynamic syndrome along with attention deficit revealed in every third child ( $p = 0,03$ ), speech disorders in

### Контактная информация:

Ветрова Наталья Сергеевна – асс. каф. педиатрии  
№ 2 ГБОУ ВПО «Иркутский государственный  
медицинский университет» МЗ РФ  
Адрес: Россия, 664003, г. Иркутск,  
ул. Красного Восстания, 1  
Тел.: (3952) 24-58-58, E-mail: nataliyvetr@list.ru  
Статья поступила 18.05.15,  
принята к печати 23.09.15.

### Contact Information:

Vetrova Natalia Sergeevna – Assistant of Pediatrics  
Department № 2, Irkutsk State Medical University  
Address: Russia, 664003, Irkutsk,  
Krasnogo Vosstaniya str., 1  
Tel.: (3952) 24-58-58, E-mail: nataliyvetr@list.ru  
Received on May, 18, 2015,  
submitted for publication on Sep. 23, 2015.

every 4<sup>th</sup> patient with CMVI ( $p=0,046$ ) and each of 6 have emotional and volitional disorders with neurotic personality development.

**Keywords:** cytomegalovirus infection, consequences, disability, children, early age.

Широкое распространение цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) в человеческой популяции, значительное разнообразие путей ее передачи и полиморфизм клинической симптоматики наряду с малопрогнозируемым течением заболевания определяют ее значимую роль среди вирусных инфекций [1–3]. Особое место она занимает в перинатальной патологии. Манифестные формы ЦМВИ могут вызывать тяжелую патологию, вплоть до гибели ребенка [4, 5].

У 90% детей после перенесенной ЦМВИ отмечаются те или иные осложнения в раннем возрасте: особенно часто (у 50% из этой группы) – нейросенсорное снижение слуха вплоть до глухоты; неврологические и моторные нарушения, судороги, детский церебральный паралич, умственная отсталость, низкий интеллект, затруднения в обучаемости, дефекты речи, снижение зрения и др. [4–7]. Исходы после перенесенной ЦМВИ зачастую определяют состояние здоровья детей на оставшийся период жизни.

В особом подходе нуждаются дети с наличием грубой органной патологии в раннем возрасте, диктующей необходимость определения инвалидности [8, 9]. Большинство значимых органных поражений у детей раннего возраста, а особенно поражение ЦНС, своими корнями уходят в антенатальный период. При анализе факторов риска развития инвалидности у детей установлено, что более чем в 70% случаев заболевания было выявлено в возрасте до 3 лет, из них у 56% детей – в возрасте до 1 года [8, 9]. Высокий процент инвалидизации – показатель недостаточных возможностей в управлении исходами того или иного заболевания.

В последние годы появилось много нового в понимании взаимодействия цитомегаловируса (ЦМВ) и организма человека, появились новые более точные методы диагностики ЦМВИ, увеличился также арсенал противовирусных препаратов для специфической терапии инфекции [10–13]. Но, несмотря на это, ЦМВИ остается малопрогнозируемым заболеванием [13–15]: отсутствуют методики прогнозирования исходов перенесенной ЦМВИ, что определяет актуальность исследования.

Целью данного исследования явилось изучение отдаленных последствий перенесенной на первых месяцах жизни ЦМВИ.

#### Материалы и методы исследования

Работа основана на ретроспективных данных обследования 155 пациентов, перенесших ЦМВИ в первые месяцы жизни, и катamnестическом наблюдении за ними в течение 7 лет. В раннем детстве определена инвалидность у 22 из 155 пациентов с манифестацией ЦМВИ в первые месяцы жизни (14,2%) – основная группа,

группа сравнения – 95 пациентов, перенесших ЦМВИ на первых месяцах жизни без грубых отклонений в состоянии здоровья. Также было проведено катamnестическое наблюдение за 44 пациентами без формирования инвалидизирующей патологии в раннем возрасте после перенесенной ЦМВИ в первые месяцы жизни. Группу контроля составили здоровые дети – 30 человек (группа здоровья I или II А). Критериями отбора последних явилось отсутствие стационарного лечения в период новорожденности, в период беременности у рожениц не обнаружено серологических маркеров активности ЦМВИ и ее клинических проявлений.

Наблюдения выполнены на базе ОГАУЗ г. Иркутска «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница» (главный врач – проф. В.А. Новожилов) по согласованию с решением этического совета ГБОУ ВПО ИГМУ МЗ РФ (председатель проф. Л.А. Решетник).

Для диагностики ЦМВИ использовали общепринятую методику [1, 16], для этиологической верификации возбудителя использовали стандартные тест-системы производства ЗАО «Вектор-Бест» для диагностики инфекций TORCH-группы. Исследования осуществляли согласно инструкции фирмы изготовителя: определяли наличие специфических IgM и IgG к следующим инфекционным возбудителям группы герпесов: ЦМВ и вирусу простого герпеса, степень avidности IgG к ЦМВ на анализаторе специфических белков BNProSpec (Siemens, Германия). Методологию ПЦР (наличие частиц вируса в сыворотке крови, ликворе, моче, мокроте, грудном молоке) осуществляли на амплификаторе CFX-96 TOUCH (Bio Rad Laboratories, США). На каждого наблюдаемого ребенка заполняли специально разработанную анкету. Динамическое наблюдение за новорожденными осуществляли 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 катamnеза проводили клинико-неврологическое обследование всех детей.

Статистическую обработку результатов осуществляли 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 STATISTIC 6 AXXR010E749701FA) и программы BIOSTAT. Для исследования факторов риска развития грубой органной патологии был использован многофакторный дискриминантный анализ, выявляющий наиболее информативные прогностические показатели [17].

#### Результаты и их обсуждение

У пациентов основной группы верифицированы следующие формы ЦМВИ: генерализо-

ванное течение инфекции имело место у 29% пациентов, из которых у 70% детей определено наличие вируса в крови; интранатальное инфицирование с манифестацией заболевания в первые 14 дней определено у 27% пациентов и постнеонатальная манифестация ЦМВИ имела место у 13% детей. В основной группе девочки составили 41%. Доля недоношенных составила 27%, их гестационный возраст –  $33 \pm 3$  нед. На искусственном вскармливании с рождения находились 18,2% детей, остальные 81,8% – на грудном вскармливании. Возраст детей на момент катамнеза составил  $5,8 \pm 2,3$  лет (Ме 5 лет,  $Q_{25}$ – $Q_{75}$  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 2-й пациентки. Хроническая фетоплацентарная недостаточность и инфекции, передаваемые половым путем, в основной группе выявлены в 2 раза чаще. Последние представлены преимущественно уреоплазменной инфекцией.

К особенностям интранатального периода относится в 7 раз более частое оперативное родоразрешение у рожениц основной группы – у каждой 4-й женщины ( $p=0,049$ ), при естественном родоразрешении каждые 7-е роды сопровождались слабостью родовой деятельности (в группе сравнения этот показатель был в 4 раза ниже). При осмотре плаценты у 5% родильниц 1-й группы выявлена патология в структуре плаценты.

Показатели физического развития детей при рождении, доля пациентов, имеющих задержку внутриутробного развития, оценка по шкале Апгар при рождении, 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, тре-

бующие терапии, имели место в 2 раза чаще у новорожденных с ЦМВИ – у 30% новорожденных, в группе контроля этот показатель составил 13,3% ( $p>0,05$ ).

Катамнестическое наблюдение за детьми, которые перенесли ЦМВИ в первые месяцы жизни, выявило, что доля практически здоровых детей к школьному периоду составила 9%. В группе контроля этот показатель в 4 раза выше – 36,7% ( $p=0,009$ ). Каждый 2-й ребенок основной группы в дошкольном периоде имеет отклонения в состоянии здоровья. Сформированную хроническую патологию имели 43% детей 1-й группы, во 2-й группе этот показатель в 10 раз меньше – 3,3% ( $p<0,001$ ). Дети, имеющие инвалидность, в данное исследование включены не были.

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

Структура патологии ЛОР-органов к школьному периоду представлена гипертрофией небных миндалин с хроническим аденоидитом у каждого 2-го пациента основной группы, хроническим тонзиллитом, который сформировался у 8% детей. Структура патологии органа зрения к школьному возрасту представлена гиперметропическим астигматизмом, встречающимся с одинаковой частотой в группах наблюдения – у каждого 10-го ребенка. В структуре патологии опорно-двигательного аппарата в исследуемых группах статистически значимых различий не выявлено.

В структуре хирургической патологии к 7 годам обращает на себя внимание наличие множественных гемангиом в основной группе у каждого 2-го пациента. Патология желудочно-кишечного тракта к школьному возрасту представлена преимущественно дисфункцией билиар-

Таблица 1

## Частота патологии ЦНС в группах наблюдения в дошкольном периоде

Признаки	Основная группа, % (n=44)	Контрольная группа, % (n=30)
Компенсированная гидроцефалия	$4,5 \pm 3,2$	–
Эмоционально-волевые нарушения с невротическим развитием личности	$11,4 \pm 4,8$	–
Эпилепсия	$4,5 \pm 3,2$	–
ММД, гипердинамический синдром	$25 \pm 6,5^*$	$3,3 \pm 3^*$
Неврозоподобный энурез	$4,5 \pm 3,2$	$6,7 \pm 4,6$
Астеноневротический синдром	$6,8 \pm 3,8$	–
Дисомнии	$4,5 \pm 3,2$	$3,3 \pm 3$
Нарушение развития речи	$22,7 \pm 6,3^*$	$3,3 \pm 3^*$
Аффективно-респираторные приступы	$2,7 \pm 2,4$	$3,3 \pm 3$
Вегетососудистая дистония	$4,5 \pm 3,2$	$3,3 \pm 3$

\* $p<0,05$  (в интервале от 0,05–0,01); ММД – минимальная мозговая дисфункция.

ного тракта на фоне перегиба желчного пузыря – у каждого 2-го ребенка, перенесшего ЦМВИ в первые месяцы жизни.

Абсолютным лидером выявленной патологии в основной группе являются заболевания ЦНС, ведущими из которых были: минимальная мозговая дисфункция (ММД) с преобладанием гипердинамического синдрома наряду с дефицитом внимания – у каждого 3-го ребенка ( $p=0,03$ ), нарушение развития речи – у каждого 4-го пациента ( $p=0,046$ ) и у каждого 6-го – эмоционально-волевые нарушения с невротическим развитием личности в раннем детстве. У пациентов из группы контроля ведущей патологией является неврозоподобный энурез.

В основной группе и в группе контроля, где исходно поражение ЦНС встечалось реже, до двухлетнего возраста постепенно происходит уменьшение проявлений патологии ЦНС, но с 2-летнего возраста у пациентов, перенесших ЦМВИ, 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 – 70,5% ( $p=0,002$ ), начиная с раннего возраста.

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 4-го пациента, у каждого 8-го эмоционально-волевые нарушения с невротическим развитием личности требуют реализации медико-педагогических рекомендаций в дошкольном периоде для сохранения оптимальных школьно-значимых функций [18].

ЦМВИ при клинической манифестации в первые месяцы жизни прогностически неблагоприятна: последствия после перенесенной инфекции являются причиной инвалидизации

у 14,2% детей в раннем возрасте, что находится на одном уровне с инвалидизацией доношенных детей, перенесших критические состояния неонатального периода [19]. Возраст определения инвалидности у данной категории пациентов составил  $10,8\pm 4,6$  мес (Me 12 мес, Mo 15 мес,  $Q_{25}-Q_{75}$  6–12 мес). В данном исследовании были проведены необходимые расчеты по описательному и сравнительному статистическому анализу качественных и количественных характеристик манифестной ЦМВИ у детей в группах наблюдения. Результаты проведенного исследования позволили определить наиболее прогностически значимые факторы в формировании инвалидизирующей патологии у детей при манифестации ЦМВИ в первые месяцы жизни: из анамнеза антенатального периода – наличие позднего гестоза во время настоящей беременности, нарушение внутриутробного развития в системе мать–плод по данным УЗИ, наличие хронической фетоплоцентарной недостаточности, длительный безводный период во время родов; из клинических проявлений заболевания в первые месяцы жизни – тяжелое состояние в момент манифестации заболевания, аспирационная пневмония у новорожденного, наличие дилатации правых отделов сердца по данным ЭХОКГ, снижение ударного объема крови, наличие атриовентрикулярной блокады у пациента, присутствие патологического сходящегося косоглазия, ассоциированного с гидроцефалией, количество эритроцитов и эозинофилов по данным гемограммы ребенка, наличие IgM к ЦМВ в венозной крови пациента.

Этиотропную терапию ЦМВИ получали 36,4% пациентов, у которых в периоде раннего детства определена инвалидность, и 22,9% детей, которые при изучении катамнеза не имели грубой органной патологии.

Из представленной табл. 2 следует, что в группе детей, принесших манифестную ЦМВИ в первые месяцы жизни, инвалидизирующая патология представлена поражением ЦНС в 3

Таблица 2

**Структура первичной детской инвалидности по нозологическим формам, Иркутская область, 2010 г. [20]**

Нозологические формы	Удельный вес в популяции, % (n=1512)	После ЦМВИ, % (n=22)	P
Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения	24,3±1,1	27,3±9,5	>0,05
Болезни нервной системы	13,2±0,9	45,5±10,6	<0,001
Болезни эндокринной системы	5,6±0,6	9,1±6,2	>0,05
Болезни уха и сосцевидного отростка	3,9±0,5	4,5±4	>0,05
Отдельные состояния, возникшие в перинатальном периоде	3,7±0,5	4,5±4	>0,05
Болезни глаза и его придаточного аппарата	1,6±0,3	4,5±4	>0,05
Болезни мочеполовой системы	0,7±0,2	4,5±4	>0,05

**Структура нозологических форм заболеваний, обусловивших определение инвалидности у детей раннего возраста**

Нозологические единицы	Частота, % (n=22)
Выраженная задержка психомоторного развития	63,6±10,3
Детский церебральный паралич	50±10,7
Гидроцефалия	36,4±10,3
Эпилепсия	22,7±8,9
Косоглазие	22,7±8,9
Выраженный квадрипарез	13,6±7,3
Плосковальгусная деформация стоп	9,1±6,2
Врожденный порок развития мочевыводящей системы	9,1±6,2
Мозжечковая статическая атаксия или мозжечковый синдром	9,1±6,2
Врожденный гипотиреоз, субкомпенсированный	9,1±6,2
Врожденный порок развития печени: билиарная атрезия III степени, билиарный цирроз печени	4,5±4
Врожденный порок сердца – дефект межпредсердной перегородки	4,5±4
Врожденный порок развития головного мозга	4,5±4
Двусторонняя сенсоневральная глухота	4,5±4
Нарушение зрения центрального генеза, атрофия диска зрительного нерва, поражение зрительных проводящих путей	4,5±4

раза чаще, чем в популяции в целом ( $p=0,0001$ ). Более частая эндокринная патология представлена врожденным гипотиреозом у пациентов основной группы.

Основные нозологические формы у детей, которым была установлена категория «ребенок-инвалид», представлены патологией развития ЦНС, которая имела место у 68% пациентов. Структура патологии по сочетанным нозологическим формам у инвалидов детства представлена в табл. 3.

### Заключение

ЦМВИ прогностически неблагоприятна: к школьному периоду 43% пациентов имеют сформированную хроническую патологию и у 14,2% детей в раннем возрасте была установлена категория «ребенок-инвалид». В структуре

сформировавшейся хронической патологии к школьному периоду практически по всем параметрам показатели у этих детей были 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 желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы – в 5 раз чаще ( $p>0,05$ ). Патология ЦНС формируется у 70,5% детей после перенесенной ЦМВИ и представлена в раннем возрасте ММД с преобладанием гипердинамического синдрома наряду с дефицитом внимания – у каждого 3-го ребенка ( $p=0,03$ ), нарушение развития речи – у каждого 4-го пациента ( $p=0,046$ ) и у каждого 6-го имеют место эмоционально-волевые нарушения с невротическим развитием личности.

### Литература

1. Кудашов Н.И. Цитомегаловирусная инфекция у новорожденных: диагностика и лечение. Лечащий врач. 2006; 3: 73–78.
2. Abdel-Latif Mel-A, Sugo EN. Images in clinical medicine. Congenital cytomegalovirus infection. Engl. J. Med. 2010; 362 (9): 833.
3. Landolfo S, Gariglio M, Gribaudo G. The human cytomegalovirus. Pharmacology & therapeutics. 2003; 98: 269–297.
4. Барычева Л.Ю., Голубева М.В., Кабулова М.А. Пороки развития у детей с врожденными цитомегаловирусной и токсоплазменной инфекциями. Современные проблемы науки и образования. 2014; 1: 150–155.
5. Кистенева Л.Б. Роль цитомегаловирусной инфекции в формировании перинатальной патологии. Детские инфекции. 2013; 3: 44–47.
6. Барычева Л.Ю., Голубева М.В., Погорелова Л.В. Резидуальные исходы у детей с врожденными цитомегаловирусной и токсоплазменной инфекциями. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2014; 3 (35): 235–237.
7. Джумагазиев А.А., Джальмухамедова Э.И., Райский Д.В. Цитомегаловирусная инфекция: влияние на здоровье детей раннего возраста. Астраханский медицинский журнал. 2014; 1: 8–23.
8. Некрасова Н.В., Федянина Е.А., Плотникова О.А. Медико-социальные аспекты инвалидности у недоношенных детей. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2010; 2: 36–37.
9. Третьякова Е.А., Малюков Н.И., Азанова Л.Е. Анализ факторов риска развития инвалидности у детей-инвалидов вследствие болезней нервной системы. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2013; 4: 15–17.
10. Нисевич Л.Л., Таталаев А.Г., Куц А.А., Меджитова А.А., Каск Л.Н., Парсегова Т.С., Туманова Е.Л., Сенцова Т.Б., Коноплева Т.Н. Значение различных методов для диагностики врожденных вирусных инфекций. Вопросы современной педиатрии. 2006; 5 (1): 423.
11. Куприянова М.Н., Лукина Н.В., Бурцева А.Р., Афанасьева В.П., Семенова Л.И., Постникова А.А. Иммуноглобулин против цитомегаловируса в терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции. Актуальные проблемы педиатрии. XI Конгресс педиатров России: сб. статей. М., 2007: 502–503.
12. Вебер И.Н., Кузнецова С.Н., Кузнецова Н.Н., Кононенко М.Н., Ханмамедова А.Д., Казанцева Н.С. Применение ганцикловира при тяжелой врожденной ЦМВИ у детей. Здоровье детей Сибири. 2013; 1: 58–59.
13. Lazzarotto T, Guerra B, Lannari M. New advances in