

І.І. Редько

Актуальні питання ранньої діагностики внутрішньоутробних інфекцій у новонароджених

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2014.8(64):36–38; doi 10.15574/SP.2014.64.36

На підставі анамнестичних, клінічних та лабораторних даних розроблені діагностичні критерії внутрішньоутробних вірусних інфекцій у новонароджених.

Ключові слова: новонароджені, внутрішньоутробні вірусні інфекції, діагностичні критерії.

Вступ

В Україні, незважаючи на досягнуті успіхи в удосконаленні перинатальної допомоги вагітним та новонародженим (НН), залишається високою перинатальна та неонатальна смертність, захворюваність НН, а серед причин захворюваності — велика питома вага внутрішньоутробних інфекцій (ВУІ) [2,6–8].

Складність розв'язання проблеми ВУІ зумовлена відсутністю в більшості НН верифікації збудника ВУІ. На сьогодні найбільш вивченими інфекціями у вагітних, плодів та НН є бактеріальні інфекції, інфекції групи TORCH та інфекції, що передаються статевим шляхом [1,3–5]. Значущість внутрішньоутробних вірусних інфекцій (ВВІ) у патології НН лишається маловивченою. Невідома питома вага ВВІ та їх взаємовідношення серед ВУІ в НН, наскільки дана патологія впливає на стан здоров'я популяції, яка сьогодні народжується в Україні. Враховуючи, що етіологічна верифікація ВВІ у НН потребує як економічних витрат, так і тривалого часу, це вимагає удосконалення ранньої діагностики.

Мета роботи — розробити діагностичні критерії внутрішньоутробних вірусних інфекцій у новонароджених шляхом впровадження експрес-методів діагностики, вивчення перинатального анамнезу, особливостей клінічного перебігу та лабораторних даних.

Матеріал і методи дослідження

З метою виконання даної роботи було проведено клініко-лабораторне обстеження 834 матерів та їхніх хворих НН з підозрою на ВУІ в перші три доби життя. Проведено аналіз анамнезу матерів, включаючи соматичний, акушерсько-гінекологічний анамнези та перебіг останньої вагітності і пологів. Застосовано метод клінічного спостереження, рутинні клінічні, біохімічні та імунологічні дослідження; методи ультразвукового дослідження да доплерометрії; рентгенологічні дослідження.

Для верифікації етіологічного чинника ВУІ застосовано класичні методи діагностики, сертифіковані в Україні (згідно з методичними рекомендаціями, затверджених наказом МОЗ України №30 від 09.02.1998 р.): культуральний, люмінесцентна мікроскопія, імуноферментний аналіз специфічних антитіл та антигенів, серологічні методи (РСК, РПГА) у парних сироватках, полімеразна ланцюгова реакція; бактеріологічні методи. Паралельно апробовано та впроваджено сучасні експрес-тести (ОО «Фармаско», Київ) на підставі методу імунохроматографічного аналізу (сертифіковано в Україні з 2002 р.), який підтверджує наявність зв'язування специфічних антитіл з антигеном для виявлення антигенів вірусів грипу А і В, аденовірусів та РС-вірусів у мазках з носа, змиві або виділеннях з носа.

Для верифікації ентеровірусної інфекції (67 серотипів) застосовано метод експрес-діагностики — модифікована реакція зв'язування комплекменту з діагностичними полі- та моновалентними ентеровірусними сироватками методом імуноферментного аналізу. Матеріалом для обстеження служили пуповинна кров, кров з периферійної вени, фекалії.

Для розробки діагностичних критеріїв ВВІ використано метод неоднорідної послідовної процедури Вальда—Генкіна (Є.В. Гублер, 1978). На підставі анамнестичних, клінічних та лабораторних даних кожний показник розбивався на градації згідно з методом процедури, визначався діагностичний коефіцієнт (ДК) градації та інформативність (І) ознаки.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед загальної кількості обстежених діагноз ВУІ верифіковано у 708 (84,9%) НН, з них діагноз ВВІ встановлено у 224 (31,6%). Серед них доношених — 132 (58,9%), недоношених — 92 (41,1%).

Серед 224 дітей з ВВІ верифіковано: у 77 (34,4%) — мікст-вірусні інфекції, у 62 (27,7%) — вірусно-бактеріальні інфекції, у 53 (23,6%) — мікст-вірусно-TORCH-інфекції та у 32 (14,3%) — моновірусні інфекції. У дітей з ВВІ при верифікації етіологічного збудника вірус грипу А визначений у 15,6%, парагрипу — у 20,5%, аденовірус — у 40,6%, РС-вірус — у 27,2%, ентеровіруси — у 48,2%, цитомегаловірус — у 56,6%, ВПГ-2 — 22,6%.

За результатами проведених лабораторних досліджень з метою етіологічної верифікації ВВІ у НН доведено, що поряд з класичними методами діагностики (люмінесцентна мікроскопія, культуральний метод, серодіагностика) доцільно застосовувати в практичній діяльності нові методи діагностики — ІХА для діагностики грипу, аденовірусної та РС-інфекцій та метод м-РЗК для діагностики ентеровірусної інфекції, про що свідчить отримання високого відсотка збігу етіологічного діагнозу (85–95%). Апробація даних методик показала, що головною перевагою методів ІХІ та м-РЗК є прискорений та швидкий результат, що дозволяє провести ранню діагностику та вважати дані методи експрес-методами діагностики ВВІ. Крім того, перевагою методу ІХА є постановка діагностичної проби без транспортування, «біля ліжка хворого», швидкий (5–10 хвилин) та точний результат тесту. Метод м-РЗК дозволяє верифікувати діагноз на ранніх стадіях захворювання (1–2 доби), на відміну від культурального (28 діб), дає можливість швидко виявити не тільки антиген ентеровірусу, але і його серотип. Інновацією даного методу є поєднання класичної РЗК та ІФА із застосуванням діагностичних ентеровірусних сироваток. Методи ІХА та м-РЗК

підвищують діагностичну розшифровку ВВІ з 10% до 85% та є економічно привабливими, оскільки дозволяють заощадити на одному обстеженні до 80,6–120,9 грн.

На підставі методу м-РЗК вперше визначено роль різних серологічних типів ентеровірусів у структурі ВВІ у НН, серед яких переважали ентеро 68–71 – у 62,0%, ЕСНО – у 29,6% та Коксаки В – у 13,9%. Поєднання двох серотипів ентеровірусів спостерігали у 11,5% дітей та їхніх матерів.

За результатами досліджень, частіше вагітні жінки переносили ГРВІ у III триместрі вагітності ($p < 0,05$). При цьому обтяжений перебіг вагітності та пологів відмічався не тільки у вагітних з маніфестними формами гострої респіраторної інфекції, але і з інпапаратними формами.

У зв'язку з тим, що в дослідженні всі хворі були розподілені на 4 групи (моновірусна інфекція, мікст-вірусна, вірусно-бактеріальна, мікст-вірусно-TORCH-інфекція), а неоднорідна послідовна процедура Вальда–Генкіна потребує альтернативного підходу при аналізі даних, для побудови діагностичних алгоритмів було застосовано різноманітні комбінації комплектування альтернативних груп хворих.

До основних діагностичних критеріїв при моноінфекції віднесені анамnestичні та клінічні дані, які мали ДК від +6,2 до +2,0 при $I > 1,0$ та лабораторні дані, які мали ДК від +14,8 до +5,6 при $I > 1,26$.

Відповідно до розроблених значень ДК, при моновірусній інфекції виділені основні клінічні та анамnestичні критерії: наявність під час даної вагітності у матері ГРВІ в III триместрі вагітності та анемії; порушення загального стану дитини при народженні середньої тяжкості; синдром вегето-вісцеральних порушень ЦНС; ретинальні крововиливи на очному дні; гастроінтестинальний синдром; лабораторні: гіпербілірубінемія, помірне підвищення концентрації КФК-МВ.

До основних діагностичних критеріїв при мікст-вірусних інфекціях віднесені анамnestичні та клінічні дані, які мали ДК від -11,1 до -1,1 при $I > 1,0$ та лабораторні дані, які мали ДК від -11,6 до -1,5 при $I > 1,26$.

Відповідно до розроблених значень ДК, при мікст-вірусних інфекціях виділені основні клінічні та анамnestичні критерії: наявність у матері беспліддя, запальних гінекологічних захворювань, хронічної ВПГ-1-інфекції, преєклампсії та відшарування плаценти; тяжкий стан дитини при народженні, маса тіла при народженні ≤ 2500 г, асфіксія легкого ступеня при народженні, наявність ателектазів, РДС, гіпоксичної кардіоміопатії, синдрому пригнічення ЦНС та нервово-рефлекторної збудливості; лабораторні: тромбоцитопенія, гіпербілірубінемія, помірна лейкопенія.

До основних діагностичних критеріїв при вірусно-бактеріальних інфекціях віднесені анамnestичні та клінічні дані, які мали ДК від -13,0 до -8,8 при $I > 1,0$ та лабораторні дані, які мали ДК від -10,0 до -2,0 при $I > 2,0$.

Відповідно до високих значень ДК, вірусно-бактеріальній інфекції були притаманні основні клінічні та анамnestичні критерії: наявність у матері гінекологічних захворювань, хронічної соматичної патології, хронічної герпетичної інфекції, ерозії шийки матки, загрози переривання вагітності та ГРВІ у II половині вагітності, допологове вилиття навколоплідних вод; народження дітей з масою тіла ≤ 2501 г, асфіксія легкого ступеня, внутрішньоутробна пневмонія, РДС (ателектази, ХГМ), синдром пригнічення ЦНС та нервово-рефлекторної збудливості; лабораторні критерії: високий вміст АлАТ, АсАт, гіпербілірубінемія, лейкоцитоз, підвищення концентрації КФК-МВ.

До основних діагностичних критеріїв при мікст-вірусно-TORCH-інфекціях віднесені анамnestичні та клінічні дані, які мали ДК від -13,1 до -3,0 при $I > 1,3$ та лабораторні дані, які мали ДК від -11,5 до -5,2 при $I > 1,0$.

Відповідно до значень ДК, хворі даної групи мали такі основні клінічні та анамnestичні критерії: наявність у матері хронічної ЦМВІ та ВПГ-інфекцій, викиднів в анамнезі, гінекологічних захворювань, хронічного токсоплазмозу, ерозії шийки матки, преєклампсії, хронічної соматичної патології, відшарування плаценти; тяжкий стан дитини при народженні, маса тіла при народженні ≤ 2500 г, асфіксія при народженні, внутрішньоутробна пневмонія, РДС, гепатит, синдром пригнічення ЦНС, гіпертензійно-гідроцефальний синдром та підвищена нервово-рефлекторна збудливість, на НСГ – субпендимальні кисти; лабораторні критерії: підвищений вміст АлАТ, лейкоцитоз, гіпербілірубінемія.

Комплексна оцінка диференційно-діагностичної значущості клінічних та лабораторних ознак показала, що клінічні ознаки володіють високою ($I=1,77$), а лабораторні – дуже високою ($I=5,42$) діагностичною інформативністю. Важливим моментом для формування заключного алгоритму диференційної діагностики різних видів інфекцій у НН є оцінка діагностичних можливостей усього комплексу показників, що вивчаються. Використання з цією метою середньоарифметичного значення показника інформативності (I) показало, що диференційно-діагностичні можливості вище при диференційованні моновірусної з мікст-формами інфекцій, ніж при диференційованні мікст-інфекцій між собою. Однак високі дискримінантні властивості, що встановлені для кожної з пар інфекцій, дозволяють утворити високонадійний інтегральний алгоритм діагностики характеру інфекції у НН (рис.).

Для діагностики характеру інфекції у НН розроблені алгоритми диференційної діагностики всіх можливих варіантів інфекції. Для діагностики характеру інфекції у НН теоретично необхідно провести диференціювання всіх можливих варіантів інфекцій, використовуючи при

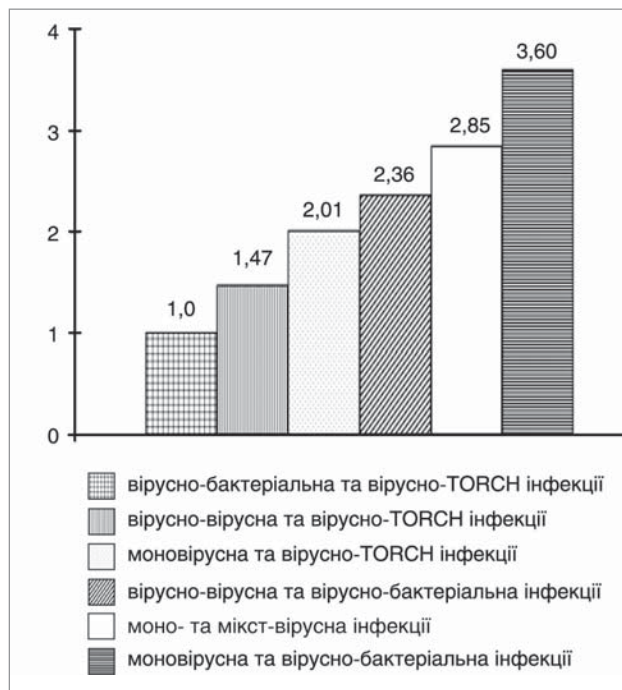


Рис. Комплексний показник діагностичної значущості для диференціювання різних видів інфекцій у новонароджених

цьому всі шість розроблених алгоритмів, і той варіант, який набере найбільший підсумок ДК, і буде очікуваною відповіддю. Однак виявлення відмінностей у дискримінантних властивостях різних алгоритмів дозволяє оптимізувати цей процес, зменшивши кількість варіантів диференціювання від 1 до 3. При цьому не тільки зменшується працемісткість діагностики, але й підвищується її надійність, оскільки використовується не весь комплекс клініко-лабораторних ознак, а тільки високоінформативні. Апробація діагностичного алгоритму встановила, що вірні діагнози склали 95,8% випадків, невизначені — 4,2%. Помилкових діагнозів не спостерігалось.

Висновки

1. На підставі апробації та впровадження експрес-методів діагностики вроджених вірусних інфекцій у новона-

роджених в ранні терміни (в перші три доби) визначено питому вагу вроджених вірусних інфекцій серед хворих новонароджених із підозрою на внутрішньоутробні інфекції — 31,6%.

2. Визначено вірусологічні варіанти вроджених вірусних інфекцій, зокрема мікст-вірусні — 34,4%, вірусно-бактеріальні — 27,7%, мікст-вірусно-TORCH — 23,6% та ізольовані вірусні інфекції — 14,3%. При верифікації етіологічних чинників виявлено: вірус грипу А — 15,6%, вірус парагрипу — 20,5%, респіраторно-синцитіальний вірус — 27,2%, аденовірус — 40,6%, ентеровіруси — 48,2%, цитомегаловірус — 65,6%, вірус простого герпесу — 22,6%.

2. Розроблені діагностичні критерії вроджених вірусних інфекцій у новонароджених дозволяють провести ранню діагностику зі своєчасним призначенням етіопатогенетичного лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Долгушина Н. М. Вирусные инфекции у беременных : руководство для врачей / Н. М. Долгушина, А. Д. Макария. — М. : Триада-Х, 2009. — 144 с.
2. Знаменська Т. К. Лікування герпесвірусних інфекцій (цитомегаловірусної, неонатального герпесу) у дітей першого року життя із застосуванням препарату Флавозид / Т. К. Знаменська, А. О. Писарев // Здоровье женщины. — 2009. — № 4 (40). — С. 204—205.
3. Инфекции в акушерстве и гинекологии / под ред. О. В. Макарова, В. А. Алешкина, Т. Н. Савченко. — 2-е изд. — М. : МЕДпресс-информ, 2009. — 464 с.
4. Нові підходи до лікування внутрішньоутробної інфекції у новонароджених від матерів з бактеріально-вірусними мікст-інфекціями / Т. К. Знаменська, Л. І. Шевченко, О. А. Лошак [та ін.] // Неонатол., хірургія та перинатальна медицина. — 2013. — Т. III, № 2 (8). — С. 101—106.
5. Нові підходи до лікування новонароджених дітей від матерів з герпесвірусною та цитомегаловірусною інфекціями / Т. К. Знаменська, Л. І. Шевченко, А. О. Писарев, О. А. Пояркова // Перинатол. та педіатрія. — 2009. — № 2 (38). — С. 40—46.
6. Писарев А. О. Специфічні зміни центральної нервової системи новонароджених від матерів, інфікованих герпесвірусами / А. О. Писарев // Совр. педіатрія. — 2013. — № 5 (53). — С. 70—74.
7. TORCH-инфекции в акушерстве и неонатологии / под ред. Т. К. Знаменской. — К. : Standart Digital Print, 2008. — 200 с.
8. Tregoning J. S. Respiratory Viral Infections in Infants: Causes, Clinical Symptoms, Virology, and Immunology / J. S. Tregoning, J. Schwarze // Clin. Microbiol. Rev. — 2010. — Vol. 23, № 1. — P. 74—98.

Актуальные вопросы ранней диагностики внутриутробных инфекций у новорожденных

И.И. Редько

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

На основании анамнестических, клинических и лабораторных данных разработаны диагностические критерии внутриутробных вирусных инфекций у новорожденных.

Ключевые слова: новорожденные, внутриутробные вирусные инфекции, диагностические критерии.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2014.8(64):36–38; doi 10.15574/SP.2014.64.36

The actual questions of early diagnostics of newborns congenital viral infections

I. I. Redko

Zaporozhye Medical Academy of Post-Graduated Education, Zaporozhye

The criteria for the diagnostics of congenital viral infections and an algorithm for the differential diagnosis of isolated and mixtform infections are developed on the basis of approval of express diagnostics methods, research of clinical course features, anamnesis and laboratorics conditions.

Key words: newborns, congenital viral infections, diagnostics criteria.

Сведения об авторах:

Редько Ирина Ивановна — д.мед.н., доц. каф. педиатрии и неонатологии с курсом амбулаторной педиатрии ГЗ «ЗМАПО МЗ Украины». Адрес: г. Запорожье, бульвар Винтера; тел.: (0612) 96-16-70.

Статья поступила в редакцию 25.11.2014 г.