

# Сучасні підходи до ранньої діагностики внутрішньоутробних вірусних інфекцій у новонароджених

**І.І. Редько**

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

**З метою вдосконалення ранньої діагностики внутрішньоутробних вірусних інфекцій у новонароджених апробовані методи експрес-діагностики, вивчені дані перинатального анамнезу, особливості клінічного перебігу. Розроблені критерії діагностики внутрішньоутробних вірусних інфекцій та алгоритм диференціальної діагностики моно- та мікст-форм інфекцій.**

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

Незважаючи на досягнуті успіхи в удосконаленні перинатальної допомоги вагітним та новонародженим (НН) в Україні, в структурі причин перинатальної, неонатальної смертності та захворюваності значуща питома вага належить внутрішньоутробним інфекціям (ВУІ) [2–4]. Складність розв'язання проблеми ВУІ зумовлена відсутністю в більшості випадків верифікації збудника. Серед збудників ВУІ одне з перших місць належить вірусам. На сьогодні найбільш вивченими інфекціями у вагітних, плодів та НН є бактеріальні інфекції, інфекції групи TORCH та інфекції, що передаються статевим шляхом [1, 3–6]. Значущість внутрішньоутробних вірусних інфекцій (ВВІ) в патології НН лишається маловивченою. Значна поширеність вірусних інфекцій у вагітних визначає зростання ВУІ плода, коли не проводиться профілактика та лікування інфекцій у вагітної або несвоєчасний діагноз призводить до неадекватної терапії з формуванням персистивної або латентної інфекції [2, 4–5, 7–8]. Відомо, що респіраторні віруси під час вагітності створюють умови для активації персистивних або хронічних герпетичних інфекцій, що збільшують вірогідність внутрішньоутробного інфікування плода [7–8]. Найбільш потенційну небезпеку для плода та НН становлять герпес-віруси, а також респіраторні віруси: грипу, парагрипу, аденовірус, респіраторно-синцитіальний та ентеровірус, з якими пов'язують не тільки перинатальну смертність, але й розвиток респіраторного дистрес-синдрому, гастроінтестинальних, метаболічних порушень, анемії, перинатальних пошкоджень ЦНС, кардіореспіраторних розладів, гнійно-септичних інфекцій [1–3]. Ураховуючи, що етіологічна верифікація ВВІ у НН потребує як економічних витрат, так і тривалого часу, це вимагає вдосконалити ранню діагностику.

**Мета дослідження:** удосконалити ранню діагностику ВВІ у НН шляхом впровадження експрес-методів діагностики, визначити фактори ризику перинатального анамнезу, особливості клінічного перебігу та лабораторних даних.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено клініко-лабораторне обстеження 834 матерів та їх хворих НН з підозрою на ВУІ в перші 3 доби життя.

Критеріями включення в обстеження були дані анамнезу: перенесена жінкою гостра респіраторна вірусна інфекція (ГРВІ), реактивна TORCH-інфекцій під час даної вагітності, за даними ультразвукового обстеження – матково-плацентарна інфекція під час вагітності, передчасні пологи; з боку дитини: клінічні маркери – народжені з малою масою тіла (недоношені, внутрішньоутробна гіпотрофія, затримка внутрішньоутробного розвитку), РДС, вроджена пневмонія, клінічні прояви респіраторної інфекції у перші 3 доби життя (риніт, кон'юнктивіт, фарингіт, бронхіт), неврологічна симптоматика з народження, ранній жовтяничний синдром. Критеріями виключення із обстеження були: супутня тяжка патологія

(вроджені або спадкові аномалії), гестаційний вік менше 25 тиж та більше 41 тиж.

Предметом поглибленого дослідження стала група з 224 хворих НН із ВВІ (31,6%), серед яких доношених – 132 (58,9%), недоношених – 92 (41,1%); хлопчиків – 139 (62%) та дівчаток – 85 (38%). Контрольну групу склали 30 здорових НН.

Використовували загальноклінічні методи та спеціальне дослідження. Етіологічну верифікацію ВВІ проводили в перші 3 доби життя при надходженні дитини у неонатологічне відділення пологових будинків або у відділення реанімації та у їхніх матерів після пологів. Специфічна діагностика вроджених грипу, парагрипу, аденовірусної та респіраторно-синцитіальної (РС) інфекцій проводили за допомогою методів прямої імунофлюоресценції, імунохроматографічного аналізу (ІХА), серодіагностики (парні сироватки в реакції пасивної гемаглютинації) та на підставі результатів гістологічного та цитологічного дослідження послідів. Матеріалом для обстеження у дітей та матерів були змиви та зскрібки с носової частини глотки, кров із вени пупкового канатика та периферійної вени.

Специфічну діагностику вродженої ентеровірусної інфекції (ВЕІ) проводили за допомогою культурального методу з використанням курячих ембріонів (HEL) та модифікованої реакції зв'язування комплементу (м-РЗК) із застосуванням полі- та моновалентних ентеровірусних діагностичних сироваток на імуноферментному аналізаторі. Матеріалом для обстеження у дітей та матерів були кров із вени пупкового канатика та периферійної вени, фекалії. Специфічну діагностику інфекцій групи TORCH проводили методом імуноферментного аналізу (ІФА) та полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Матеріалом для обстеження у дітей були кров, сеча, слина та спинномозкова рідина, у матерів – кров.

Бактеріологічне обстеження НН та їх матерів проведено дворазово при надходженні дитини до відділення реанімації або до неонатального відділення пологового будинку та в динаміці перебування в стаціонарі. Матеріалом для бактеріологічного дослідження у дітей були фекалії, змиви з носової частини глотки, гній, кров, спинномозкова рідина, у матерів – змиви з носової частини глотки, виділення з піхви.

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили з обчисленням параметричних та непараметричних критеріїв. Використовували метод неоднорідної послідовної процедури Вальда-Генкіна та системний кореляційний аналіз.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед загальної кількості обстежених ВУІ верифіковано у 708 (84,9%) хворих НН, серед яких ВВІ верифіковано у 224 (31,6%). 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 моновірусні інфекції – у 32 (14,3%). 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%, вірус простого герпесу – у 22,6%.

За результатами проведених лабораторних досліджень з метою етіологічної верифікації ВВІ у НН доведено, що поряд з кла-

сичними методами діагностики (люмінесцентна мікроскопія, культуральний метод, серодіагностика) доцільно застосовувати в практичній діяльності нові методи діагностики – ІХА для діагностики грипа, аденовірусної та РС-інфекцій та метод м-РЗК для діагностики ентеровірусної інфекції, про що свідчить отримання високого відсотка співпадання етіологічного діагнозу (85–95%). Апробація даних методик свідчать, що головною перевагою методів ІХА 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 хв) 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 економічними за витратами, що дозволяє заощаджувати на одному обстеженні до 80,6–120,9 грн.

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

За результатами досліджень частіше вагітні переносили ГРВІ у III триместрі вагітності ( $p < 0,05$ ). При цьому обтяжений перебіг вагітності та пологів відзначали не тільки у вагітних з маніфестними формами гострої респіраторної інфекції, але і з інпапаратними формами. Несприятливим чинником для вагітної та плода, за отриманими даними, є відсутність профілактики та лікування ГРВІ під час вагітності, особливо при її несприятливому перебігу. У жінок, які за даними анамнезу, «не хворіли» на ГРВІ (20%), але мали ускладнення вагітності та пологів, теж спостерігалася народження дітей з ВВІ. Усе це може свідчити про те, що, з одного боку, ГРВІ у вагітних можуть розвиватися в інпапаратній формі, а з другого – в такій ситуації народження дітей з ВВІ може бути результатом не тільки впливу гострої вірусної інфекції на організм жінки, але й порушення життєдіяльності плода. Спостереження засвідчили, що ускладнення вагітності спостерігаються під впливом ГРВІ незалежно від виду респіраторного вірусу та незалежно від вираженості клінічних симптомів у вагітної.

За отриманими даними, несприятливим фактором для плода також була наявність у більшості жінок загострень хронічних генітальних та екстрагенітальних інфекцій під час даної вагітності, лікування яких або не проводили, або проводили без ефективної санації, про що може свідчити високий відсоток недоношених НН у групах із мікст-вірусними та вірусно-бактеріальними інфекціями. В усіх випадках народження хворих на ВВІ НН спостерігали обтяжений перебіг антенатального періоду в матерів у порівнянні з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Передчасне народження дітей та летальність при ВВІ спостерігалися при ускладненні перебігу вагітності та пологів у вигляді: прееклампсії, передчасному відшаруванні плаценти, вилитті навколородних вод за 12 год і більше та за наявності асфіксії у пологах в сполученні з запальними ураженнями посліду ( $p < 0,05$ ). Втрата дітей відбувалася в основному за рахунок недоношених НН.

У дослідженні визначено особливості клінічного перебігу ізолюваних та мікст-форм вірусних інфекцій. При моноінфекціях перебіг захворювання характеризувався середнім ступенем тяжкості у більшості випадків (71,9%) у вигляді обструктивного бронхіту, ринофарингіту, кон'югаційної жовтяниці зтяжкого перебігу, гіпоксичної кардіоміопатії та виявлено найменшу чисельність недоношених дітей (6,2%). Летального завершення захворювання не зареєстровано.

При мікст-вірусних інфекціях недоношені склали 45,5%. У більшості (74,3%) недоношених захворювання мало тяжкий пе-

ребіг з перших годин життя за рахунок РДС, внутрішньоутробної пневмонії, гіпоксично-ішемічного та інфекційного ушкодження ЦНС, ураження серцево-судинної системи: вроджені міокардити (9,1%), гіпоксичні та інфекційні кардіоміопатії. У більшості доношених при мікст-вірусних інфекціях захворювання мало перебіг середнього ступеня тяжкості з ураженням дихальних шляхів (бронхіт, ринофарингіт) та тяжкий перебіг – у 21,4% – у вигляді вродженої вогнищевої пневмонії, інфекційної та гіпоксичної кардіоміопатії, гіпоксично-інфекційного ураження ЦНС. Летальне завершення захворювання зареєстровано у 3,9% недоношених дітей.

При мікст-вірусно-бактеріальних інфекціях визначено найбільшу питому вагу недоношених (51,6%) та переважно тяжкий перебіг захворювання у хворих НН. У недоношених захворювання мало тяжкий перебіг з перших годин життя за рахунок РДС, вродженої пневмонії (68,7%), інфекційного міокардиту (25%) та інфекційно-гіпоксичного ушкодження ЦНС – дифузний набряк головного мозку, внутрішньошлуночкові крововиливи (ВШК) II–III ступеня. При зазначеному варіанті перебігу ВВІ відзначено найбільш високу летальність – 11,3%.

Характерним для перебігу мікст-вірусно-TORCH-інфекцій було домінування уражень ЦНС, у тому числі ізолюваних церебральних форм – у 22,6%, зумовлені цитомегаловірусом (ЦМВ), вірусом простого герпесу (ВПГ) та токсоплазмозом; гепатобілярної системи у вигляді гепатиту – у 16,9% у сполученні з ураженням органів дихання. Летальність у даній групі складала 3,4% у недоношених дітей.

Установлено, що найбільш тяжкий перебіг, високий ризик летальності й інвалідизації визначається при мікст-вірусно-бактеріальних інфекціях та при мікст-вірусно-TORCH-інфекціях у недоношених НН. За результатами досліджень, летальність дітей при ВВІ, незважаючи на проведену комплексну терапію, була пов'язана у більшості випадків з тяжким антенатальним ураженням, незрілістю дитини, тяжким ураженням вісцеральних органів та імунної системи.

На підставі анамнестичних, клінічних та лабораторних даних методом неоднорідної послідовної процедури Вальда-Генкіна (Гублер Є.В., 1978) уперше в дослідженні розроблені діагностичні критерії ВВІ, алгоритм диференціальної діагностики моно- та мікст-вірусних інфекцій. Ураховуючи, що вірусологічна або бактеріологічна діагностика етіології ВУІ НН потребує як економічних витрат, так і довготривалого часу, використання діагностичних критеріїв допомагає в ранній діагностиці за клінічними даними. Кожний показник розбивали на градації згідно з методами процедури, визначали діагностичний коефіцієнт (ДК) градації та інформативність (І) ознаки.

До основних діагностичних критеріїв при моноінфекції віднесені анамнестичні 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 анамнестичні критерії: наявність під час даної вагітності у матері ГРВІ в III триместрі вагітності та анемії; порушення загального стану дитини при народженні середньої тяжкості; синдром вегетовісцеральних 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 анамнестичні 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 анамнестичні критерії: наявність у матері безпліддя, запальних гінекологічних захворювань, хронічної ВПГ1-інфекції, прееклампсії та відшарування плаценти; тяжкий стан дитини при народженні, маса тіла при народженні  $\leq 2500$  г, асфіксія легкого ступеня при народженні, наявність ателектазів, РДС, гіпоксичної кардіоміопатії, синдрому

пригнічення ЦНС та нервово-рефлекторної збудливості; лабораторні: тромбоцитопенія, гіпербілірубінемія, помірне збільшення концентрації КФК-МВ, 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, для вірусно-бактеріальної інфекції характерними були основні клінічні та анамnestичні критерії: наявність у матері гінекологічних захворювань, хронічної соматичної патології, хронічної герпетичної інфекції, ерозії шийки матки, загрози переривання вагітності в 2-й половині та ГРВІ в 2-й 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-інфекції, викиднів в анамнезі, гінекологічних захворювань, хронічного токсоплазмозу, ерозії шийки матки, прееклампсії, 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 – субепідимальні кисти; лабораторні критерії: підвищений вміст АлАТ, лейкоцитоз, гіпербілірубінемія.

Для діагностики характеру інфекції у НН розроблені алгоритми диференціальної діагностики всіх можливих варіантів інфекції. Диференціальна-діагностичні можливості вище при диференціюванні моновірусної з мікст-формами інфекцій, ніж при диференціюванні 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 (малюнок).

### Современные подходы к ранней диагностике внутриутробных вирусных инфекций у новорожденных И.И. Редько

С целью усовершенствования ранней диагностики внутриутробных вирусных инфекций у новорожденных апробированы методы экспресс-диагностики, изучены данные перинатального анамнеза, особенности клинического течения. Разработаны критерии диагностики внутриутробных вирусных инфекций и алгоритм дифференциальной диагностики моно- и микст-форм инфекций.

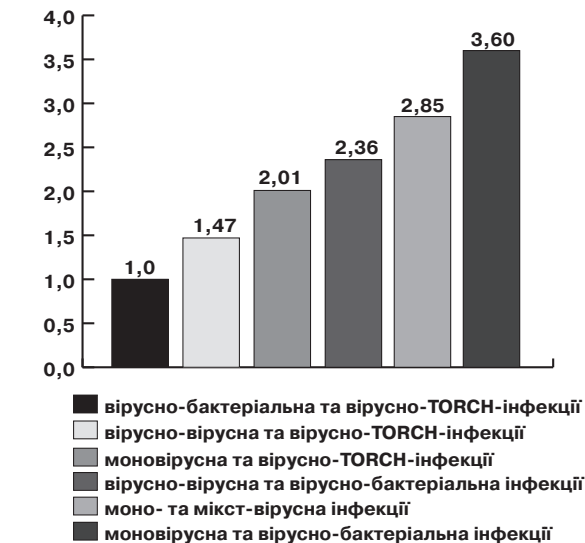
**Ключевые слова:** новорожденные, внутриутробные вирусные инфекции, диагностические критерии.

### Сведения об авторе

Редько Ирина Ивановна – ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69000, г. Запорожье, ул. Комарова, 12; тел.: (050) 561-41-25

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Долгушина Н.М. Вирусные инфекции у беременных: руководство для врачей / Н.М. Долгушина, А.Д. Макарария. – М.: Трида-Х, 2009. – 144 с.
2. Инфекции в акушерстве и гинекологии / [ред. О.В. Макаров, В.А. Алешкин, Т.Н. Савченко]. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 464 с.
3. Неонатология: навч. Посібник / За ред. Т.К. Знаменської. – К.: Асоціація неонатологів України, Макарів: Софія, 2012. – С. 576–643.
4. Неонатология: национальный учебник: у 2-х т. / За ред. Проф. Е.Е. Шулько. – К., 2014. – Т. 2. – 960 с.
5. TORCH-инфекции в акушерстве и неонатологии / под ред. Т.К. Знаменской. – К.: Standart Digital Print, 2008. – 200 с.



### Комплексний показник діагностичної значущості для диференціювання різних видів інфікування НН

Апробація діагностичного алгоритму встановила, що правильні діагнози склали 95,8% випадків, невизначені – 4,2%. Помилкових діагнозів не спостерігалось.

### ВИСНОВКИ

1. На підставі апробації та впровадження експрес-методів діагностики внутрішньоутробних інфекцій у новонароджених в ранні терміни (в перші 3 доби) визначено питому вагу вроджених вірусних інфекцій серед хворих новонароджених з підозрою на інфекцію – 31,6% та визначено вірусологічні варіанти, зокрема мікст-вірусно-вірусні – 34,4%, вірусно-бактеріальні – 27,7%, мікст-вірусно-TORCH – 23,6% та моновірусні – 14,3%.

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

3. Проведені дослідження підтвердили високу надійність діагностичних критеріїв, що дозволяє рекомендувати їх для клінічного застосування.

### The modern approaches of early diagnostics of newborns congenital viral infections I.I. Redko

For optimization early diagnostics of congenital viral infections of newborns testing of express diagnostic methods, research of perinatal anamnesis, clinical course features. The criteria for the diagnostics of congenital viral infections and algorithm for the differential diagnosis of isolated and mixt-form infections are developed.

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

6. Update on TORCH Infections in the Newborn Infant: Advances in Congenital Infections. – <http://www.medscape.com/viewarticle/472409>.
7. Viral Infections and Pregnancy / T.Marin, B.Laartz, S.E.Smith et al. Medscape, 2011. – <http://emedicine.medscape.com/article/235213-overview>.
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.

Статья поступила в редакцию 30.07.2015