

УДК: 616.2-022.6-053.31-07

ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ РАННЬОЇ
ДІАГНОСТИКИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНИХ
ІНФЕКЦІЙ У НОВОНАРОДЖЕНИХ*А. С. Ліхачова, І. І. Редько*,
А. М. Зосимов*

Харківська медична академія післядипломної освіти (м. Харків, Україна),
ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»*
(м. Запоріжжя, Україна)

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

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

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) в 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 підказує удосконалити ранню діагностику.

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

Матеріали та методи

З метою виконання даної роботи було проведено клініко-лабораторне обстеження 834 матерів та їх хворих НН з підозрою на ВУІ в перші 3 доби життя. Проведено аналіз анамнезу матерів, включаючи соматичний, акушерсько-гінекологічний анамнези та перебіг останньої вагітності й пологів. Застосовано

метод клінічного спостереження, рутинні клінічні, біохімічні та імунологічні дослідження; методи ультразвукового дослідження та доплерометрії; рентгенологічні дослідження. Для верифікації етіологічного чинника ВУІ застосовано класичні методи діагностики, які сертифіковані в Україні (згідно методичних рекомендацій, 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 (ООО «Фармаско», Київ) на підставі методу імунохроматографічного аналізу, який сертифікований в Україні з 2002 р., що підтверджує наявність зв'язування специфічних антитіл з антигеном для виявлення антигенів вірусів грипу А і В, аденовірусів та РС-вірусів у мазках з носу, змиві або виділеннях з носу. Для верифікації ентеровірусної інфекції (67 серотипів) застосовано метод експрес-діагностики – модифікована реакція зв'язування комплекменту з діагностичними полі- та мовалентними ентеровірусними сироватками методом імуноферментного аналізу (НДІ поліомієліту та енцефалітів ім. М.П.Чумакова РАМН, Росія). 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 методу процедури та визначався діагностичний коефіцієнт (ДК) градації та інформативність (І) ознаки.

Результати досліджень та їх обговорення

Серед загальної кількості обстежених діагноз ВУІ верифіковано у 708 (84,9%) НН, серед яких діагноз ВВІ встановлено у 224 (31,6%). Серед них доношених дітей – 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 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 %, 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 відсотку 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) і 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 також 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 Коксакі В – у 13,9 %. Сполучення двох серотипів ентеровірусів спостерігали у 11,5 % дітей та їх 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 інпа-рантними формами.

У зв'язку з тим, що в дослідженні всі хворі були розподілені на 4 групи: з моновірусною інфекцією, мікст-вірусною, вірусно-бактеріальною, мікст-вірусно-TORCH-інфекцією, 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 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 розробленим значенням ДК, при моновірусній інфекції виділені основні клінічні та анамнестичні критерії: наявність під час даної вагітності у матері ГРВІ в 3-му 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 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 розробленим значенням ДК, при мікст-вірусних інфекціях виділені основні клінічні та анамнестичні критерії: наявність у матері беспліддя, запальних гінекологічних захворювань, хронічної ВПГ-1-інфекції, пре-еклампсії 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, помірне збільшення концентрації КФК-МВ, помірна лейкопенія.

До основних діагностичних критеріїв при вірусно-бактеріальних інфекціях віднесені анамнестичні 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 високим значенням ДК, для вірусно-бактеріальної інфекції характерними були основні клінічні та анамнестичні критерії: наявність у матери гінекологічних захворювань, хронічної соматичної патології, хронічної герпетичної інфекції, ерозії шийки матки, загрози переривання вагітності у 2-й половині та ГРВІ у 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 анамнестичні 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 значенням ДК, хворі даної групи мали такі основні клінічні та анамнестичні критерії: наявність у матери хронічної ЦМВІ та ВПГ-інфекцій, 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 – субепендимальні 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 для цієї мети середньоарифметичного значення показника інформативності (I) показало, що диференційно-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 (рис. 1).

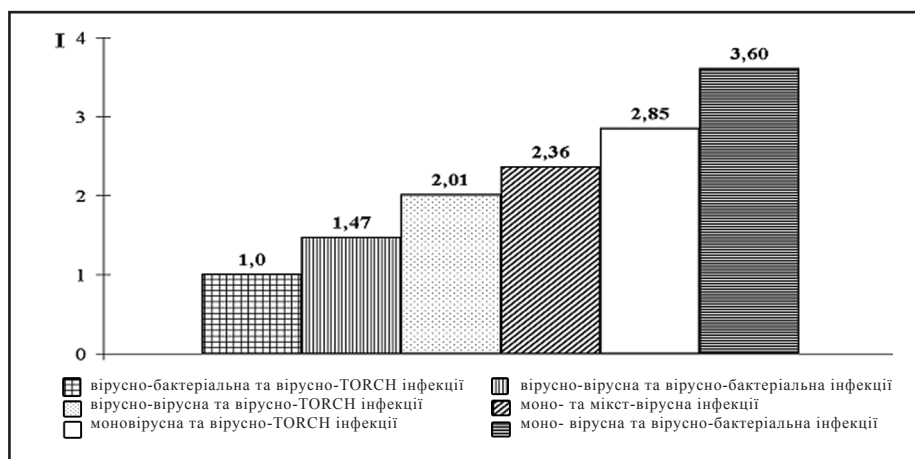


Рис 1. Комплексний показник діагностичної значущості для диференціювання різних видів інфекцій у новонароджених.

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 цьому всі шість розроблених алгоритмів і той варіант, який набере найбільший підсумок ДК, і буде очікуваною відповіддю. Однак виявлення відмінностей у дискримі-

нантних властивостях різних алгоритмів дозволяє оптимізувати цей процес, зменшивши кількість варіантів диференціювання від 1 до 3. При цьому не тільки зменшується працёмісткість 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 ВВІ у НН в ранні терміни (в перші 3 доби) досліджено питому вагу ВВІ серед хворих новонароджених із підозрою на ВУІ – 31,6% та визначено вірусологічні

варіанти, зокрема: мікст-вірусні – 34,4%, вірусно-бактеріальні – 27,7%, мікст-вірусно-TORCH – 23,6% та ізольовані вірусні інфекції – 14,3%.

2. Розроблені діагностичні критерії ВВІ у НН 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. 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. Инфекции TORCH-комплекса в акушерстве и неонатологии : метод. рек. : [пер. с англ.] / [Т. М. Соболевская, Л. А. Ткачук, О. С. Швед и др.]. – Тирасполь, 2005. – 54 с.
4. Перинатальні інфекції – аналіз фактору ризику, клінічних проявів та лабораторної діагностики / О. С. Рубіна, О. С. Яблонь, М. В. Добжа [та ін.] // Актуальні питання неонатології : IV конгрес неонатологів України, 16-17 трав. 2006 р. : матеріали. – К., 2006. – С. 124–125.
5. Перинатальные инфекции : практ. пособие / под ред. А. Я. Сенчука, З. М. Дубоссарской. – М. : МИА, 2005. – 318 с.
6. TORCH-инфекции в акушерстве и неонатологии / под ред. Т. К. Знаменской. – К. : Standart Digital Print, 2008. – 200 с.
7. Шунько Є. Є. Перспективи розвитку перинатальної та неонатальної допомоги в Україні / Є. Є. Шунько // «Актуальні питання виходжування глибоко недоношених новонароджених»: матер. VI Укр.-Американської наук.-практ. конф. – Львів: Львівський держ. мед. університет ім. Д.Галицького, 2010. – С. 3-9.
8. Tregoning J. S. Respiratory Viral Infections in Infants: Causes, Clinical Symptoms, Virology, and ImmuOalogy / J. S. Tregoning, J. Schwarze // Clin. Microbiol. Rev. – 2010. – Vol. 23, № 1. – P. 74–98.

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ

А. С. Лихачева, И. И. Редько, А. Н. Зосимов*

Харьковская медицинская академия
последипломного образования
(г.Харьков, Украина),

ГЗ «Запорожская медицинская академия
последипломного образования МЗ
Украины*
(г.Запорожье, Украина)

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

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

PROBLEM QUESTIONS OF EARLY DIAGNOSTICS OF CONGENITAL VIRAL INFECTIONS IN NEWBORNS

A. S. Likhacheva, I. I. Redko, A. N. Zosimov*

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate
Education
(Kharkiv, Ukraine),

Zaporozhye Medical Academy of Postgraduate
Education*
(Zaporozhye, Ukraine)

Summary. 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 laboratorices conditions.

Keywords: newborns, congenital viral infections, diagnostics criteria.