



УДК 616.831.22:616.28-008.1]-053.31-02:616.98:578.825.12]-055.26

В. М. Запорожан, **І. Л. Бабій**, М. В. Дубковська

ПОРУШЕННЯ ПСИХОМОТОРНОГО РОЗВИТКУ ТА СЛУХУ У ДІТЕЙ, НАРОДЖЕНИХ ВІД СЕРОПОЗИТИВНИХ ЗА ЦИТОМЕГАЛОВІРУСОМ ЖІНОК

Одеський національний медичний університет

Цитомегаловірусна інфекція (ЦМВІ) є широко розповсюдженим вірусним захворюванням серед новонароджених і дітей першого року життя [1]. Європейським регіональним бюро ВООЗ цитомегалія включена до групи нових інфекцій, які визначають майбутнє інфекційної патології [2].

Сьогодні цитомегаловірус (ЦМВ) є головною причиною неспадкової нейросенсорної туговухості (НСТ) у дітей [3]. Остання, асоційована з ЦМВ, може проявлятися при народженні або прогресувати протягом перших років життя. Численні дослідження вказують на вроджену цитомегалію як головну причину НСТ [4], але патогенез порушень органа слуху при цитомегалії досі залишається неясним.

Частота туговухості у дітей при ЦМВІ становить 0,2–1,3 на 1000 живих новонароджених [4]. Ризик розвитку НСТ вищий у дітей із клінічними проявами ЦМВІ та становить 30–65 %, порівняно з дітьми з асимптоматичною формою вродженої ЦМВІ (7–15 %) [5–7]. За окремими дослідженнями, високе

вірусне навантаження (кількість геномних еквівалентів ЦМВ більше $5 \cdot 10^3$ у 1 мл сечі) та довготривала екскреція ЦМВ з сечею у дітей із клінічною й асимптоматичною формами інфекції асоціюються з розвитком туговухості. Якщо ж кількість вірусного навантаження менше вказаної, шанси розвитку порушень слуху зменшуються [8].

За даними деяких авторів, залучення ЦНС при клінічно вираженій формі вродженої ЦМВІ у вигляді мікроцефалії, судом, хоріоретиніту є прогностичним фактором розвитку порушень когнітивних і моторних функцій серед таких дітей [9; 10]. За даними S. Vorpana et al. збільшення вірусного навантаження у періоді раннього дитинства у вигляді значної екскреції вірусу з сечею та великою кількістю вірусу у периферичній крові є прогностичним маркером патології слуху [11].

Метою даного етапу дослідження стало вивчення особливостей психомоторного розвитку та слуху у дітей, народжених від серопозитивних за ЦМВ жінок.

Матеріали та методи дослідження

До когортного дослідження були включені 94 дитини, народжені від серопозитивних за ЦМВ матерів. Біологічним матеріалом для проведення досліджень були кров і сеча немовлят, зібрані у пологовому залі до першого прикладання до грудей, що виключало можливість інфікування ЦМВ через грудне молоко.

Критерієм розподілу дітей на групи стали результати полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі (PCR real-time) за методикою R. Higuchi et al. (1992) [12]. Проводили PCR real-time на ампліфікаторі з флуоресцентною детекцією у режимі реального часу "iQ5 iCycler" ("Bio-Rad", США).

Для підтвердження внутрішньоутробного інфікування визначали рівні IgG з оцінкою їх авідності. Визначення анти-ЦМВ-IgG проводили методом імуноферментного аналізу (ІФА) за стандартними методиками [13]. Авідність IgG визначали методом імунохемілюмінесцентного аналізу (CLIA) [14]. Оцінку стану органа слу-



ху проводили із застосуванням об'єктивної аудіометрії з реєстрацією стовбурових викликаних потенціалів [15] на електро-нейроміографі «Нейрософт» з програмою «Нейро-МВП».

Для визначення рівня нервово-психічного розвитку та ментальних функцій використовували методику адаптивної поведінки Вайнланда [16]. Шкала валідна у дітей віком від 0 до 18 років і дозволяє деталізувати загальний рівень особистої та соціальної адаптивності шляхом оцінки можливостей дитини у чотирьох сферах: комунікації, щоденних побутових навичок, соціалізації та моторних навичок.

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою пакетів STATISTICA 7.0 та Microsoft EXCEL 2003 з інтеграцією AtteStat 9.7.1, інтернет-калькулятора SISA (Simple Interactive Statistical Analysis) [17–19].

Результати дослідження та їх обговорення

3-поміж 94 обстежених дітей до основної групи увійшли 57 немовлят, інфікованих шляхом трансмісії ЦМВ від матері до дитини, з підтвердженою присутністю ДНК вірусу у біологічному матеріалі — крові або сечі. Діти з кількістю копій ДНК ЦМВ більше 5000 у 1 мл сечі утворили групу 1 (високого навантаження, $n=22$). До групи 2 (низького навантаження, $n=35$) увійшли діти з кількістю ДНК вірусу менше 5000 копій/мл сечі. Контрольну групу (без навантаження, група 3, $n=37$) утворили умовно здорові діти, в яких присутність вірусу не була підтверджена лабораторними методами (ПЛР у реальному часі, ІФА). Вік обстежених дітей — від народження до 13 міс. Дослідження слуху проводилося протягом перших днів життя й у віці 12 міс., оцінка нервово-психічного розвитку проводилась у віці 12–13 міс.

Як свідчать отримані результати дослідження, НСТ у ранньому неонатальному періоді була встановлена у дітей з доведеною присутністю ДНК вірусу цитомегалії (серед дітей групи 1 у 27,2 % (95 % ДІ 8,6–45,7); серед дітей групи 2 у 2,8 % (95 % ДІ 2,6–8,2). Серед дітей, в яких присутність ЦМВ не була підтверджена лабораторними методами, випадків НСТ встановлено не було.

У 14 дітей групи 1 (63,6 %; 95 % ДІ 43,4–83,7) (табл. 1) була виявлена НСТ у віці одного року життя, тимчасом як у ранньому неонатальному періоді її діагностували у 6 (27,2 %; 95 % ДІ 8,6–45,7) дітей цієї групи. Отриманий результат вказує на вірогідне зростання можливості розвитку віддалених порушень слуху у дітей з високим вірусним навантаженням у віці одного року життя (ВШ 4,66; 95 % ДІ 1,10–20,90), ($p<0,05$) (див. табл. 1).

У трьох (8,5 %; 95 % ДІ -0,7–17,7) (табл. 2) дітей групи 2 НСТ діагностували у віці 12 міс., а у ранньому неонатальному періоді лише у однієї (2,8 %; 95 % ДІ -2,6–8,2) дитини цієї групи. Статистично вірогідної різниці між показниками туговухості протягом раннього неонатального періоду й у віці одного року життя у дітей групи 2 встановлено не було (ВШ 3,18; 95 % ДІ 0,27–82,68), ($p>0,05$) (див. табл. 2). Крім того, в усіх зафіксованих випадках НСТ серед дітей групи 1 і 2 порушення слуху поєднувалися з ураженнями головного мозку у вигляді кіст, кальцифікатів і внутрішньочерепних гематом різної локалізації.

Аналіз психомоторного розвитку у дітей різних груп проводили у віці 12–13 міс. методом оцінки адаптивної поведінки у чотирьох доменах за шкалою Вайнланда. Оцінку адаптивної поведінки проводили під час спостереження за дитиною з подальшим заповненням анкети за участі батьків або медич-

ного персоналу, який щоденно доглядав за дитиною.

Як видно з табл. 3, у дітей групи 1 вірогідно відрізняються оцінки як за окремими доменами та субдоменами, так і за загальною кількістю балів при порівнянні з показниками дітей групи 2 і 3 ($p<0,05$). Вірогідної різниці не доведено лише за показником експресивного субдомена серед дітей різних груп ($p>0,05$). Статистично вірогідна різниця була встановлена за показником домену моторних навичок і загальної суми балів доменів у дітей групи 3 при порівнянні з аналогічними показниками групи 2 ($p<0,05$).

Висновки

1. Нейросенсорна туговухість була встановлена лише у дітей з високим і низьким вірусним навантаженням: серед дітей групи 1 у 27,2 % (95 % ДІ 8,6–

Таблиця 1

Порівняння нейросенсорної туговухості у віці 12 міс. з показниками при народженні у дітей групи 1, $n=22$

| Показник | Значення |
|-------------|------------------|
| N | 14 |
| % (95 % ДІ) | 63,6 (43,4–83,7) |
| χ^2 | 4,49 |
| P | 0,03 |
| ВШ | 4,66 |
| 95 % ДІ | 1,10–20,90 |

Примітка. В табл. 1 і 2: n — кількість спостережень; ВШ — відношення шансів.

Таблиця 2

Порівняння нейросенсорної туговухості у віці 12 міс. з показниками раннього неонатального періоду у групі 2, $n=35$

| Показник | Значення |
|-------------|-----------------|
| N | 3 |
| % (95 % ДІ) | 8,5 (-0,7–17,7) |
| χ^2 | 0,26 |
| P | 0,60 |
| ВШ | 3,18 |
| 95 % ДІ | 0,27–82,68 |



Таблиця 3

**Результати оцінки адаптивної поведінки
за шкалою Вайнланда у різних групах досліджуваних дітей**

| Домен / субдомен | Кількість балів, $M \pm m$ | | |
|---|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| | Високе навантаження, $n = 22$ | Низьке навантаження, $n = 35$ | Без навантаження, $n = 37$ |
| Комунікативний домен | 12,45±0,38*# | 15,05±0,26 | 15,56±0,26 |
| Рецептивний субдомен | 8,22±0,33*# | 9,37±0,26 | 9,83±0,25 |
| Експресивний субдомен | 5,04±0,33 | 5,14±0,24 | 5,18±0,21 |
| Домен щоденних навичок | 7,72±0,23*# | 8,31±0,21 | 8,67±0,22 |
| Особистий субдомен | 7,59±0,20*# | 8,31±0,21 | 8,59±0,21 |
| Домен соціалізації | 21,63±0,40*# | 27,02±0,26 | 27,67±0,24 |
| Субдомен міжособистісних взаємовідносин | 13,86±0,36*# | 15,34±0,28 | 15,51±0,26 |
| Ігровий субдомен | 9,72±0,32*# | 11,57±0,26 | 11,86±0,25 |
| Домен моторних навичок | 13,68±0,34*# | 15,22±0,25 | 16,24±0,28# |
| Субдомен грубих моторних навичок | 6,90±0,25*# | 7,82±0,22 | 7,94±0,19 |
| Субдомен тонких моторних навичок | 6,36±0,23*# | 7,65±0,21 | 7,86±0,19 |
| Загальна сума балів доменів | 55,50±1,27*# | 65,62±0,95 | 68,16±0,76# |

Примітка. n — кількість досліджень; * — статистична значущість відмінностей з показниками групи без навантаження, $p < 0,05$; # — статистична значущість відмінностей з показниками групи з низьким навантаженням, $p < 0,05$.

45,7); серед дітей групи 2 у 2,8 % (95 % ДІ -2,6–8,2).

2. У дітей із високим вірусним навантаженням доведено вірогідне зростання можливості розвитку віддалених порушень слуху до одного року життя (ВШ 4,66; 95 % ДІ 1,10–20,90), ($p < 0,05$).

3. У дітей із низьким вірусним навантаженням вірогідної різниці між показниками туговухості протягом раннього неонатального періоду та у віці одного року життя доведено не було (ВШ 3,18; 95 % ДІ 0,27–82,68), ($p > 0,05$).

4. У дітей із високим вірусним навантаженням доведено значне відставання у психомоторному розвитку порівняно з дітьми інших двох груп, підтвердженням чого є вірогідні відмінності як за окремими доменами та субдоменами, так і за загальною кількістю балів при порівнянні з показниками дітей груп низького наванта-

ження ($p < 0,05$) та без нього ($p < 0,05$).

5. Серед дітей групи без навантаження вірогідна різниця доведена за показником домену моторних навичок ($16,24 \pm 0,28$; $p < 0,05$) та загальної суми балів доменів ($68,16 \pm 0,76$; $p < 0,05$) при порівнянні з аналогічними показниками групи з низьким навантаженням.

6. Враховуючи доведене підвищення ризику розвитку ускладнень з боку центральної нервової системи у вигляді порушень психомоторного розвитку та НСТ у дітей з навантаженням ДНК вірусу цитомегалії, вважаємо важливим своєчасне його визначення, що дає можливість прогнозувати перебіг захворювання у дітей із внутрішньоутробною трансмісією ЦМВ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Запорожан В. М. Вплив вродженої цитомегаловірусної інфекції на психомоторний розвиток дитини

/ В. М. Запорожан, І. Л. Бабій, М. В. Дубковська // Труды Крымского государственного медицинского университета им. С. И. Георгиевского. – Симферополь, 2009. – Т. 145. – Ч. 3. – С. 82–84.

2. Баранов А. А. Детские инфекции как причина младенческой и детской смертности / А. А. Баранов // Педиатрия. – 1991. – № 6. – С. 5–6.

3. *Etiology of severe sensorineural hearing loss in children: independent impact of congenital cytomegalovirus infection and GJB2 mutations* / H. Ogiwara, T. Suzutani, Y. Baba [et al.] // The Journal of infectious diseases. – 2007. – Vol. 195. – P. 782–788.

4. *Pass R. F. Congenital cytomegalovirus infection and hearing loss* / R. F. Pass // Herpes. – 2005. – Vol. 12. – P. 50–55.

5. *Longitudinal investigation of hearing disorders in children with congenital cytomegalovirus* / A. J. Dahle, K. B. Fowler, J. D. Wright [et al.] // Journal of the American Academy of Audiology. – 2000. – Vol. 11, N 5. – P. 283–290.

6. *Congenital cytomegalovirus infection and neonatal auditory screening* / T. Hicks, K. Fowler, M. Richardson [et al.] // Journal of pediatric. – 1993. – Vol. 123. – P. 779–782.

7. *Asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. Audiologic, neuroradiologic, and neurodevelopmental abnormalities during the first year* / W. D. Williamson, A. K. Percy, M. D. Yow [et al.] // American journal of diseases of children. – 1990. – Vol. 144. – P. 1365–1368.

8. *Congenital cytomegalovirus infection: association between virus burden in infancy and hearing loss* / S. B. Boppana, K. B. Fowler, R. F. Pass [et al.] // The Journal of pediatrics. – 2005. – Vol. 146, N 6. – P. 817–823.

9. *Early clinical manifestations and intellectual outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection* / T. J. Conboy, R. F. Pass, S. Stagno [et al.] // The Journal of pediatrics. – 1987. – Vol. 111. – P. 343–348.

10. *Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection* / D. E. Noyola, G. J. Demmler, C. T. Nelson [et al.] // The Journal of pediatrics. – 2001. – Vol. 138, N 3. – P. 325–331.

11. *Viral load in infancy predicts outcome in children with congenital CMV infection* / S. B. Boppana, L. B. Rivera, K. B. Fowler [et al.] // 41st Interscience Conference on Antimicrobials Agents and Chemotherapy, December 16–19, 2001, Chicago. – Chicago, 2001.



12. *Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences* / R. Higuchi, G. Dollinger, P. S. Walsh, R. Griffith // *Biotechnology* (N. Y.). – 1992. – Vol. 10, N 4. – P. 413–417.

13. Таранов А. Г. *Диагностические тест-системы (радиоиммунный и иммуноферментный методы диагностики)* / А. Г. Таранов. – М. : Издатель Мокеев, 2002. – 288 с.

14. *Revello M. G. Clinical evaluation of a chemiluminescence immunoassay for determination of immunoglobulin G avidity to human cytomegalovirus* / M. G. Revello, G. Gorini,

G. Gerna // *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. – 2004. – Vol. 11, N 4. – P. 801–805.

15. Колкер И. А. *Детский церебральный паралич. Инструментальная диагностика. Лечение* / И. А. Колкер, В. Е. Михайленко, И. П. Шмакова. – Одесса : ПЛАСКЕ ЗАО, 2006. – 312 с.

16. *Sparrow S. S. Vineland Adaptive Behavior Scales Interview Edition Survey Form manual*. Circle Pines / S. S. Sparrow, D. A. Balla, D. V. Cicchetti. – Minnesota, 1984. – 321 p.

17. Реброва О. Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica* / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.

18. Вуколов Э. А. *Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов Statistica и EXEL* : учеб. пособие / Э. А. Вуколов. – М. : Форум, 2008. – 464 с.

19. Боровиков В. *Statistica. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов* / В. Боровиков. – СПб. : Питер, 2003. – 688 с.

УДК 616.248-053.2-073

Л. А. Іванова

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ЛАБІЛЬНОСТІ БРОНХІВ ПРИ АСТМІ ФІЗИЧНОГО НАПРУЖЕННЯ У ДІТЕЙ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

В останні десятиріччя значно зріс інтерес спеціалістів до проблеми бронхіальної астми фізичного напруження (БАФН) [1; 2]. Актуальність проблеми зумовлена необхідністю підвищення толерантності цих хворих до фізичного навантаження, обмеження якого часто необгрунтовано рекомендують педіатри. Наявність фізичної дезадаптації хворих на бронхіальну астму (БА) — це один із основних психоемоційних стресових факторів, що знижують їх якість життя, особливо з урахуванням того, що для дітей є характерним рухливий спосіб життя [3; 4].

Фенотип бронхіальної астми фізичного напруження, або астми, що спричинюється фізичним навантаженням, розглядається як неоднорідна група з різними патогенетичними варіантами захворювання. Для її верифікації як додаткові діагностичні методи зазвичай використовують спірографічні проби з дозованим фізичним навантаженням [5]. Але при про-

веденні цих досліджень не враховується наявність у хворого вихідного бронхоспазму, який визначається спірографічною пробю з інгаляцією бета-агоніста короткої дії (наприклад, сальбутамолу). Комбінація цих спірографічних тестів, відображуючи загальну лабільність бронхів, дозволяє більш повно оцінити змінену реактивність бронхів. У той же час діагностична цінність бронхопровокаційної проби з фізичним навантаженням та інгаляцією бета-агоніста швидкої та короткої дії в верифікації БАФН у дітей недостатньо вивчені. Враховуючи вищевикладене, вивчення діагностичної цінності показників лабільності бронхів при проведенні вказаної бронхопровокаційної проби у підтвердженні астми фізичного напруження у дітей є доцільним.

Мета роботи — визначити діагностичну цінність бронхопровокаційного тесту з дозованим фізичним навантаженням та інгаляцією сальбутамолу в

виявленні бронхіальної астми фізичного навантаження у хворих шкільного віку.

Матеріали та методи дослідження

В умовах пульмоалергологічного відділення ОДКЛ Чернівців обстежено 88 дітей шкільного віку, хворих на БА, в яких перебіг захворювання мав персистувальний, але контрольований характер. Хлопчиків серед обстежених було (64,8±5,1) %, середній вік хворих становив (12,40±0,32) року, у місті та селищах міського типу проживали (45,3±5,3) % пацієнтів.

Діагноз БА встановлювали з урахуванням міжнародних рекомендацій та наказу МОЗ України [6; 7]. Комплексне обстеження дітей проводили із дотриманням вимог біоетики. Дітей обстежували у періоді ремісії та після відміни медикаментів, які могли вплинути на результати обстеження. В усіх хворих за допомогою спірографії досліджували лабіль-

