

© И.И. Львова, Г.Г. Фреинд, А.В. Дерюшева, Н.С. Леготина, Е.В. Сидор

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А.Вагнера»
МЗ РФ,

г. Пермь, Россия

ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ГЕНЕЗЕ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Аннотация. Анализ первичной медицинской документации и протоколов аутопсий 13 детей первого года жизни, внезапно умерших на дому в 2008–2010 годах в Пермском крае, показал, что основными причинами смерти в 66,7 % явились оппортунистические инфекции с хроническим течением (ЦМВИ – в 46,7 %) и в 33,3 % ОРВИ (чаще грипп) на фоне фетопатии и выраженного иммунодефицита. Детей из семей социального риска было в 2 раза больше (60,5 %), чем при летальных исходах в стационарах, что объясняет отсутствие должного наблюдения, диагностики и лечения. Число антенатальных факторов высокого риска внутриутробных инфекций на одного ребенка достоверно в 4 раза превышало показатель у здоровых детей из обычных семей ($8,3 \pm 2,8$ против $1,9 \pm 0,8$). Результаты скрининга беременных на TORCH-комплекс, оставшиеся без должной интерпретации, свидетельствовали о риске смешанной инфекции при всех летальных исходах, а в отношении ЦМВИ – в 55,6 %. Внутриутробные оппортунистические инфекции требуют целенаправленной, пролонгированной и контролируемой иммунотерапии, а также особого внимания к профилактике ОРВИ, являющихся триггером их активации.

Ключевые слова: внутриутробные инфекции, цитомегаловирусная инфекция, синдром внезапной смерти детей.

© I. Lvova, G. Freind, A. Deryusheva, N. Legotina, E. Sidor

Perm State Academy of Medicine named after E.A. Vagner

Perm, Russia

THE ROLE OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN THE GENESIS OF SUDDEN INFANT DEATH

Abstract. The analysis of primary medical documentation and autopsy reports of 13 infants, who died suddenly at home in 2008-2010 in Perm region, showed that the main causes of death in 66.7 % were chronic opportunistic infections (CMV - in 46.7 %) and 33.3 % of ARVI (mostly flu) against fetopathy and immunodeficiency. The number of infants from asocial families was 2 times higher (60.5 %) than for those who died in hospitals, that explains the lack of proper monitoring, diagnosis and treatment. The number of antenatal high-risk factors of fetal infection per child was 4 times higher than for a healthy child from ordinary families ($8,3 \pm 2,8$ against $1,9 \pm 0,8$). The results of screening of pregnant women for TORCH-complex left without proper interpretation showed the risk of mixed infections for all deaths, and in relation to CMV - in 55.6 %. Fetal opportunistic infections require focused, prolonged and controlled immunotherapy, as well as special attention to the prevention of ARVI which are known to be a trigger of their activation.

Key words: fetal infections, CMV infection, sudden infant death syndrome.

Введение. Причиной смерти новорожденных, по материалам аутопсии и вирусологических исследований Нисевич Л.Л., Талалаева А.Г., Каск Л.Н. с соавт. (2010), являются внутриутробные инфекции (ВУИ) у недоношенных в 68,1 % случаев, у доношенных в 49,7 %, имеющие в 80 % случаев хроническое течение с множественными эмбриофетодисплазиями. Острая ВУИ является непосредственной причиной преждевременных родов у недоношенных детей в 23,3 %, а антенатальной асфиксии плода у доношенных в 4,5 % [2 4].

Синдром внезапной смерти младенцев (СВСМ) – скоропостижная, ненасильственная смерть грудного ребенка, которая не могла быть предсказанной, исходя из анамнеза, при которой полное посмертное исследование не смогло выявить адекватной причины. Разработаны различные профилактические и прогностические программы [5]. Дети с высоким риском синдрома внезапной смерти должны находиться под непрерывным контролем взрослого человека в первые месяцы жизни, особенно во время сна.

Одной из причин внезапной смерти может быть инфекционное заболевание без ясной симптоматики на фоне гиперплазии вилочковой железы. Период возникновения: антенатальный (60 %), интранатальный (21,1 %), новорожденность (18,9 %) [1]. В раннем постнатальном периоде наибольшую опасность представляют любые разновидности энтеровирусов, вирусы краснухи, простого герпеса и цитомегалии; в дальнейшем – любые внутриклеточные кардиотропные инфекционные агенты, приводящие к острому миокардиту, непосредственно вызывающему внезапную смерть [4].

Цель исследования – установить значение цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) в генезе внезапной смерти детей раннего возраста.

Материалы и методы. С помощью описательно-оценочного метода проведен клинико-эпидемиологический анализ первичной медицинской

документации 13 детей первого года жизни, внезапно умерших на дому в 2008–2010 годах в Пермском крае, и их матерей, а также протоколов аутопсий. Для сравнения были использованы данные пятидесяти практически здоровых новорожденных и их матерей, находившихся в перинатальном центре ГУЗ «Пермская краевая клиническая больница» в мае 2010 года, а также сведения о 36 детях, умерших в те же годы в стационарах от инфекционных заболеваний. При расчете статистических показателей для малых групп (основная) использовалась поправка Ван дер Вардена.

Результаты и их обсуждение. Возраст детей (7 мальчиков и 6 девочек) на момент смерти в подавляющем большинстве случаев (80 %) приходился на первое полугодие жизни, у каждого второго – до 3 месяцев; 20 % умерли до 7 месяцев, то есть в период наиболее интенсивного постнатального развития. Почти половина летальных исходов произошла зимой (46,7 %); весной – 33,3 %, а осенью – 26,7 %. Смерть у всех наступила во сне: утром – 66,7 %, ночью – 33,3 %. Все это свидетельствует о декомпенсации нейро-эндокринно-иммунной системы врожденного происхождения и укладывается в формальные общеизвестные признаки СВС, что совпадает с данными других исследователей [5].

Возраст матери 30–35 лет имел место у 41,7 % умерших; доля женщин 23–27 лет и 17–19 составила по 33,3 %. Если от 1–2-й беременности были 38,5 % детей, то паритет 3–7 составил 61,5 % ($p=0,05$). Смерть предшествующего ребенка в периоде новорожденности зарегистрирована в 23 % случаев.

Доля асоциальных семей составила 60,5 %. Этот негативный показатель оказался в 2 раза выше, чем при летальных исходах детей раннего возраста, умерших в стационарах (30,5 %) ($p=0,05$). При этом 60 % беременных группы социального риска встали на учет в женской консультации своевременно; двое – с III триместра и только одна не состояла на учете. Беременность протекала у них на фоне алкогольной и никотиновой

зависимости; значительного груза различной инфекционной патологии: сифилиса (3), хламидиоза (1), хронического гепатита В (1), повторных ОРВИ (8), хронического пиелонефрита (2), кольпита (3), хронической фетоплацентарной недостаточности (ФПН) во всех случаях, угрозы прерывания беременности (3) и различных видов акушерско-гинекологической патологии (многоводие, патология плацентации и др.). В среднем на одного ребенка из асоциальной семьи приходилось $8,3 \pm 2,8$ клинико-эпидемиологических антенатальных факторов высокого риска внутриутробного инфицирования и вторичной иммунной недостаточности (ВУИ и ВИН) (рис. 1).

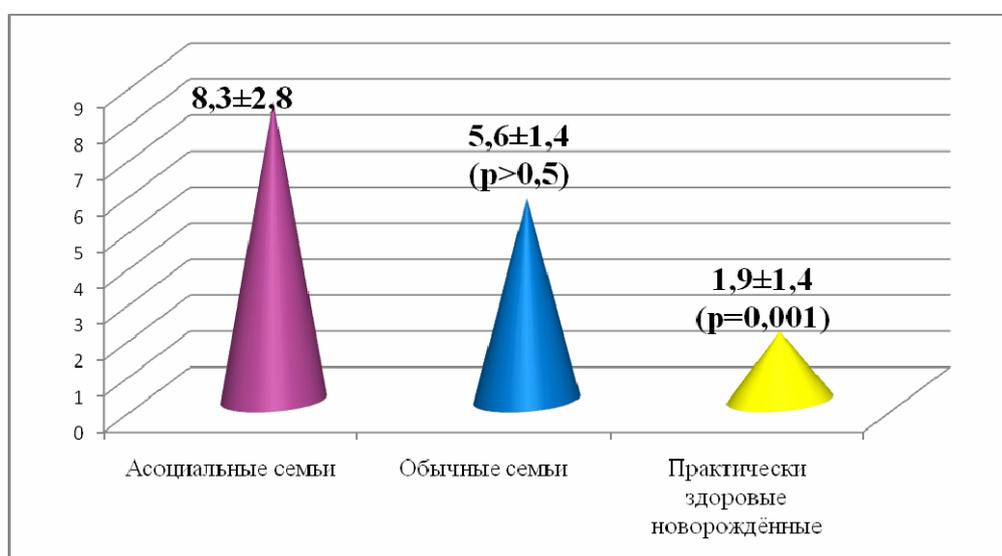


Рис. 1. Количество факторов антенатального риска на одного ребенка

Среди пяти беременных основной группы с нормальным социальным статусом обращает внимание также выраженность различных видов патологии: порок сердца (2), анемия во всех случаях, хронический панкреатит (1), хронический пиелонефрит с обострением во время беременности (2), хроническая рецидивирующая герпесвирусная инфекция с обострением во II триместре (2), хронический гепатит В, кольпит (2). Во всех случаях наблюдались хроническая ФПН и ВИН с лабораторным подтверждением в виде выраженной лимфоцитопении и нейтропении (до 420 клеток в 1 мкл крови). Смерть предшествующего ребенка в периоде

новорожденности зарегистрирована в 1 случае. В среднем на одного ребенка из «социальной» семьи приходилось $5,6 \pm 1,4$ антенатальных факторов высокого риска ВУИ и ВИН.

Среди 50 практически здоровых детей, родившихся в мае 2010 года, этот показатель составил $1,9 \pm 0,83$, что в 2,9 раз меньше, чем в ситуации внезапной смерти детей первых месяцев жизни из обычных семей и в 4,3 раза – из асоциальных условий ($p=0,001$).

Охват скрининговым исследованием на маркеры TORCH-комплекса матерей внезапно умерших детей составил 53,3 % против подавляющего большинства беременных (89 %), родивших здоровых детей в перинатальном центре. Самые опасные в отношении риска ВУИ маркеры: серонегативность к ЦМВ, ВПГ и краснухе имели место в 55,6 % случаев. Высокий антителогенез – свидетельство активного инфекционного процесса, был зарегистрирован в 44,4 % к трем возбудителям: к ВПГ у 3 из 7 (при низком индексе авидности IgG в 1 случае и выявлении в 2 других IgM), к ЦМВ у 3 из 7 (при низком индексе авидности IgG в 1 случае и выявлении в другом IgM); к токсоплазмозу также у 3 из 7 обследованных. Серопозитивными к истинным патогенам – хламидиям трахоматис оказались 2 из 7 (33,3 %). Таким образом, риск смешанной внутриутробной инфекции 2–4 видами патогенов имел место при внезапных летальных исходах детей во всех случаях; в отношении ВПГИ – в 66,7 %, ЦМВИ – в 55,6 %, хламидиоза и токсоплазмоза – по 33,3 % и краснухи – в 22,2 %. У беременных, родивших практически здоровых детей, как было установлено экспертизой, этот показатель был на уровне 36,9–51,1 % ($p>0,05$). Учитывая значимость индивидуального подхода в отношении профилактики реализации риска, мы обратили особое внимание на то, что адекватная интерпретация данных в диспансерных книжках беременных отсутствовала, и дополнительное клинико-лабораторное обследование не проводилось [4].

При всех вышеописанных неблагоприятных клинико-эпидемиологических обстоятельствах реализация риска ВУИ заключалась, во-первых, в выраженной патологии околоплодных вод и плаценты в каждом втором случае (46,72 %); во-вторых, в том, что только 2 ребенка из 13 умерших (20 %) родились в срок без аномалий массы и задержки внутриутробного развития (ЗВУР). В остальных случаях (80 %) имелись значительные патологические отклонения: недоношенность и незрелость к сроку рождения со ЗВУР – по 46,2 %, из них с низкой массой тела при рождении – 53,3 %, а более 4 кг – 15,4 %. В-третьих, ни один новорожденный не был здоровым: во всех случаях зарегистрировано поражение ЦНС с УЗИ-признаками органических поражений; затяжная желтуха с клинико-лабораторными признаками ВУИ-ассоциированного гепатита – в 46,7 %; поражение респираторного тракта вплоть до внутриутробной пневмонии и пороки сердца – по 40 %; ИМВП – 20 %. К сожалению, нет ни одного примера обследования на ВУИ пары «мать и дитя» в оптимальных условиях акушерского стационара.

Следует вспомнить и о наличии противопоказаний к вакцинации БЦЖ при клинико-лабораторных маркерах ВИН у новорожденных, так как четверо детей были привиты «несмотря ни на что», а смерть наступила в поствакцинальном периоде. В одном случае – на четвертые сутки после I АКДС и ИПВ.

Интенсивной терапии требовали 53,3 % новорожденных основной группы, которые были госпитализированы в МУЗ ДГКБ № 13. У 46,7 % был верифицирован диагноз ВУИ ЦМВИ в сочетании с токсоплазмозом (3), ВПГИ (2), хламидиозом (1), что соответствовало прогнозируемому уровню риска и патологоанатомическому заключению.

Основными этиологическими причинами рассматриваемых случаев внезапной смерти детей первого года жизни на дому явились:

генерализованная ЦМВИ – 46,7 %, ВУИ неустановленной этиологии с гепатитом и пневмонией – 20 %, ОРВИ – 33,3 % (рис. 2).

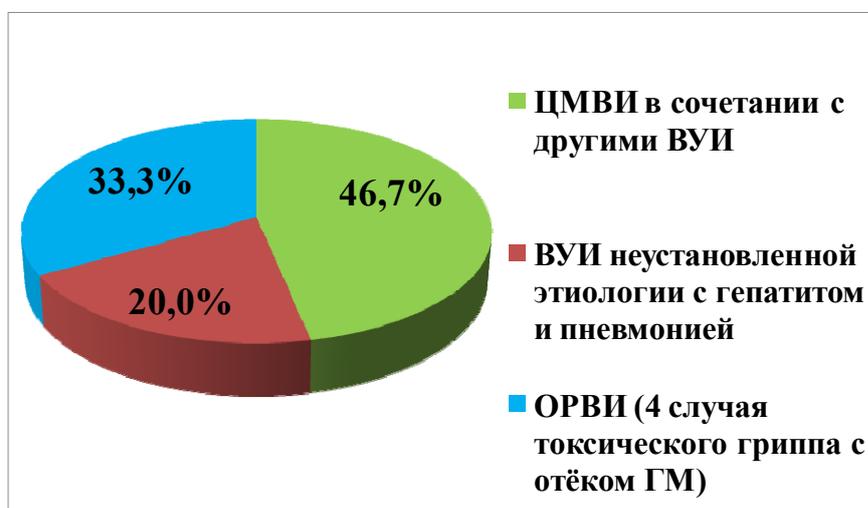


Рис. 2. Основные этиологические причины внезапной смерти детей первого года жизни на дому

При генерализованных формах ЦМВИ наблюдалось поражение различных органов с типичными проявлениями сиалоаденита, менингоэнцефалита, гепатита, нефрита, а в ряде случаев сочетание с сепсисом. ОРВИ – это 4 случая токсического гриппа с отеком головного мозга, пневмонией, и 1 случай асфиксии неустановленной этиологии. Смешанный характер инфекции имел место в 46,7 % летальных исходов: ЦМВИ, грипп и РС-инфекция, ЦМВИ и парагрипп, ВУИ неустановленной этиологии и РС-инфекция, ВУИ неустановленной этиологии и ОРВИ неустановленной этиологии, грипп и РС-инфекция. При этом во всех патологоанатомических протоколах констатированы фетопатии в виде различных вариантов тканевых дисплазий и в двух случаях множественных пороков развития на фоне выраженного иммунодефицита. Тимомегалия, как проявление выраженной дисфункции адаптогенеза, была зарегистрирована в 60 % случаев. Все это является подтверждением внутриутробного происхождения верифицированной ЦМВИ и других оппортунистических

инфекций, вызвавших врожденное нарушение противoinфекционной защиты и внезапную смерть младенцев.

Поликлинический этап медицинского обслуживания можно охарактеризовать как несостоятельность педиатрического дородового патронажа и контроля, отсутствие в условиях асоциальных семей управления риском реализации ВУИ из-за практической невозможности обследования, отсутствие медикаментозной профилактики из-за невыполнения врачебных рекомендаций, несвоевременность госпитализации. При этом спектр показаний для госпитализации детей с высоким антенатальным риском ВУИ вполне может быть расширен из-за невыполнения матерью назначений, низкой прибавки в массе, задержки НПР, маркеров инфекционного процесса по данным общего анализа крови. Другой особенностью поликлинической работы с этими детьми является недооценка клинико-эпидемиологических данных и анамнеза из-за недостаточных знаний врачами проявлений и таких последствий ВУИ, как ВИН и субклинические формы оппортунистических инфекций (например, первично-хронический гепатит с минимальной активностью), активирующихся при любых интеркуррентных заболеваниях.

Гипердиагностика СВСМ в клинической практике связана с субъективным отрицанием болезненных проявлений у необследованных детей из группы высокого риска и констатации отсутствия видимых патологических процессов при вскрытии. Решающее значение имеет аутопсийное исследование, выполненное по расширенной диагностической схеме с дальнейшим гистологическим, бактериологическим, серологическим и современным молекулярно-генетическим и иммуногистохимическим исследованием [3]. Тщательный клинико-морфологический анализ всех случаев внезапной смерти детей первого года жизни позволяет установить нозологический диагноз и уточнить роль оппортунистических и сочетанных инфекций в танатогенезе.

Выводы

1. Скоропостижная смерть детей первого года жизни не соответствует традиционному понятию «синдрома внезапной смерти», так как основной этиологической причиной в 46,7 % случаев является цитомегаловирусная инфекция внутриутробного происхождения с хроническим течением, в 20 % – ВУИ неустановленной этиологии с гепатитом и пневмонией, в 33,3 % – ОРВИ (чаще токсические формы гриппа) в условиях семей социального риска при неадекватности ухода, наблюдения, диагностики и лечения.

2. Клинико-эпидемиологический анализ антенатальных факторов риска внутриутробного инфицирования новорожденного является базисом диагноза, обоснованием характера и объема обследования, лечебных и/или профилактических мероприятий. В современных условиях резервом для повышения качества медицинской технологии управлением риска TORCH-инфекций новорожденных является адекватная интерпретация данных лабораторного обследования беременных.

3. Врожденные оппортунистические инфекции требуют целенаправленной, пролонгированной и контролируемой иммунотерапии, а также особого внимания к профилактике ОРВИ, являющихся триггером их активации.

4. До тех пор, пока в практику здравоохранения детей не будет внедрен скрининг на ВУИ не только матери, но и пары «мать – дитя» в акушерском стационаре; обучение врачей акушерско-гинекологической и педиатрической служб диагностике, профилактике и лечению ВУИ, а также не будут созданы специальные условия для госпитализации по расширенным показаниям для детей из социально неблагополучных семей, – снизить внезапную детскую смертность не представляется возможным.

5. Для дальнейшего совершенствования диагностики и разработки эффективных методов профилактики СВСМ необходимо внедрение в практику патологоанатомических исследований органов погибших детей

расширенного алгоритма с использованием современных молекулярно-генетических и иммуногистохимических исследований с целью детекции пораженности вирусными агентами.

Список литературы:

1. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Кого и что скрывает «синдром внезапной смерти младенцев» // Труды V съезда Российского общества детских патологов (Санкт-Петербург, 21–22 мая 2012 года). – СПб. – С 117–124.
2. Корюкина И.П., Софронова Л.В., Санакоева Л.П. Синдром внезапной смерти в структуре младенческой смертности Пермского Края // Пермский медицинский журнал. – 2011. – Т. XXVIII, № 6. – С. 137–141
3. Львова И.И., Яковлев И.Б., Новиков М.Ю. Эффективность управления риском TORCH-инфекций у новорожденных детей в Пермском крае // Детские инфекции. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 18–21.
4. Нисевич Л.Л., Талалаев А.Г., Каск Л.Н. и др. Причины мертворождения и смерти новорожденных, умерших в течение первых суток жизни, по материалам аутопсии и вирусологических исследований // Вопросы практической педиатрии; Материалы V Ежегодного Конгресса перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технология и качество» (Москва, 27–29 сентября 2010 года). – 2010. – Т. 5. Приложение № 1. – С. 56.
5. Орехов К.В. Внутриутробные инфекции и патология новорожденных. – М.: Медпрактика, 2002. – 252 с.

REFERENCES

1. Glukhovets B.I., Glukhovets N.G. Kogo i chto skryvaet «sindrom vnezapnoy smerti mladentsev». *Trudy V s"ezda Rossiyskogo obshchestva detskikh patologov*. St.Petersburg, 21–22 maya 2012 goda [Proceedings of the V conference of the Russian union of child pathologists. St.Petersburg, May 21–22, 2012]. St.Petersburg, pp. 117–124.
2. Koryukina I. P., Sofronova L.V., Sanakoeva L.P. Sindrom vnezapnoy smerti v strukture mladencheskoy smertnosti Permskogo Kraya. *Permskiy meditsinskiy zhurnal* [Perm medical journal]. 2011, Vol. XXVIII, no. 6, pp. 137–141.
3. L'vova I.I., Yakovlev I.B., Novikov M.Yu. Effektivnost' upravleniya riskom TORCH-infektsiy u novorozhdennykh detey v Permskom krae. *Detskie infektsii*. [Child infections]. 2011, Vol. 10, no. 1, pp. 18–21.

4. Nisevich L.L., Talalaev A.G., Kask L.N. i dr. Prichiny mertvorozhdeniya i smerti novorozhdennykh, umershikh v techenie pervykh sutok zhizni, po materialam autopsii i virusologicheskikh issledovaniy. *Voprosy prakticheskoy pediatrii. Materialy V Ezhegodnogo Kongressa perinatal'noy meditsiny «Sovremennaya perinatologiya: organizatsiya, tekhnologiya i kachestvo».* Moskva, 27–29 sentyabrya 2010 goda [Questions of practical pediatrics. Proceedings of the V annual congress of perinatal medicine «Modern perinatal medicine: organization, technology and quality». Moscow, 27–29 September, 2010]. 2010, Vol. 5, Supplement no. 1, p. 56.

5. Orekhov K.V. *Vnutriutrobnye infektsii i patologiya novorozhdennykh* [Antenatal infections and pathology in newborns]. Moscow: Medpraktika, 2002, 252 p.

Львова Ирина Иосифовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры детских инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера Минздрав России», 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская 26, e-mail: iilvova@yandex.ru;

Фрейд Генриетта Герхардовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии с секционным курсом ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера Минздрав России», 614990, г. Пермь ул. Петропавловская 26, e-mail: gfreind@mail.ru;

Дерюшева Анна Владимировна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера Минздрав России», 614990, г. Пермь ул. Петропавловская 26, e-mail: derucheva@mail.ru;

Леготина Наталья Сергеевна – врач-интерн ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера Минздрав России», 614990, г. Пермь ул. Петропавловская 26, e-mail: kulikalova@mail.ru;

Сидор Елена Владимировна – студентка педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера Минздрав России», 614990, г. Пермь ул. Петропавловская 26, e-mail: sidor-elena88@mail.ru.

Lvova Irina Iosifovna – Doctor of Medical Science, professor of the department of child infectious diseases, Perm State Academy of Medicine named after E.A. Vagner, 614990, Perm, Petropavlovskaya street, 26, e-mail: iilvova@yandex.ru;

Freind Genrietta Gerkhardovna – Doctor of Medical Science, professor of the department of pathologic anatomy, Perm State Academy of Medicine named after E.A. Vagner, 614990, Perm, Petropavlovskaya street, 26, e-mail: gfreind@mail.ru;

Deryusheva Anna Vladimirovna – Candidate of Medical Science, teaching assistant of the department of child infectious diseases, Perm State Academy of Medicine named after E.A. Vagner, 614990, Perm, Petropavlovskaya street, 26, e-mail: derucheva@mail.ru;

Legotina Natalya Sergeevna – intern – doctor, Perm State Academy of Medicine named after E.A. Vagner, 614990, Perm, Petropavlovskaya street, 26, e-mail: kulikalova@mail.ru;

Sidor Elena Vladimirovna – student of the pediatric faculty, Perm State Academy of Medicine named after E.A. Vagner, 614990, Perm, Petropavlovskaya street, 26, e-mail: sidorelena88@mail.ru.