

# ОСОБЛИВОСТІ НЕРВОВО-ПСИХІЧНОГО РОЗВИТКУ ТА СЛУХУ В ДІТЕЙ З ВНУТРІШНЬОУТРОБНОЮ ТРАНСМІСІЄЮ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСУ

В.М. Запорожан, О.О. Старець, М.В. Дубковська  
Одеський національний медичний університет, Україна

**Мета:** вивчити особливості нервово-психічного розвитку та слуху в дітей, які народились від серопозитивних за цитомегаловірусом (ЦМВ) жінок.

**Пацієнти та методи.** У когортному дослідженні взяли участь 94 дитини, народжені від серопозитивних за ЦМВ матерів. У немовлят збирали кров і сечу до першого прикладання до грудей. Присутність вірусу визначали методом полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі, визначали рівні анти-ЦМВ-IgG з оцінкою їх авідності. Стан органа слуху оцінювали за допомогою об'єктивної аудіометрії з реєстрацією ствольних викликаних потенціалів. Нервово-психічний розвиток, ментальні функції оцінювали за методикою адаптивної поведінки Вайнланда. Статистичний аналіз проводили за допомогою пакетів STATISTICA 7.0 та Microsoft EXCEL 2003.

**Результати.** Встановлено, що показники нервово-психічного розвитку дітей з високим вірусним навантаженням вірогідно відрізнялися від аналогічних показників дітей з низьким вірусним навантаженням та без вірусного навантаження, як за окремими доменами та субдоменами, так і за загальною кількістю балів. Показано, що у дітей з високим вірусним навантаженням (кількістю копій ДНК ЦМВ понад  $5 \times 10^3$  у 1 мл сечі) вірогідно зростає ризик виникнення нейросенсорної приглухуватості до першого року життя (ВШ 4,66; 95% ДІ 1,10–20,90), ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками ранішого неонатального періоду.

**Висновки.** У дітей з високим вірусним навантаженням доведено значне відставання у нервово-психічному 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 ( $p < 0,05$ ) та без навантаження ( $p < 0,05$ ). Порушення слуху зафіксовано лише у дітей з високим та низьким вірусним навантаженням. Доведено вірогідне зростання можливості розвитку віддалених порушень слуху до першого року життя (ВШ 4,66; 95% ДІ 1,10–20,90), ( $p < 0,05$ ) у дітей з високим вірусним навантаженням.

**Ключові слова:** цитомегаловірусна інфекція, діти, вірусне навантаження, психомоторний розвиток, нейросенсорна приглухуватість.

## Вступ

Останнім часом клінічні наслідки внутрішньоутробного інфікування збудниками групи TORCH є об'єктом дослідження лікарів різних спеціальностей. Проблема внутрішньоутробних інфекцій в Україні має особливе значення у зв'язку з тенденцією до збільшення частоти вірусних інфекцій серед вагітних жінок. Окремого значення набуває цитомегаловірусна інфекція (ЦМВІ), яка належить до найбільш поширених інфекцій серед різноманітних вікових груп. Маркери перенесеної інфекції виявляються у 60% дітей віком до 5 років та у 80% дорослих віком 20–25 років. Крім того, ЦМВІ зустрічається серед новонароджених та дітей першого року життя [4]. Європейське регіональне бюро ВООЗ навіть включило ЦМВІ до групи нових інфекцій, здатних змінити майбутнє інфекційної патології [1].

Деякі вчені вважають, що цитомегаловірус (ЦМВ) є однією з вагомих причин розвитку неспадкової нейросенсорної приглухуватості (НСП) у дітей [11], яка може проявлятися при народженні або прогресувати протягом перших років життя. Клінічні прояви ЦМВІ підвищують ризик розвитку порушень слуху на 30–65%, порівняно з дітьми з безсимптомною формою вродженої ЦМВІ (7–15%) [8, 10, 12]. Високе вірусне навантаження (кількість геномних еквівалентів ЦМВ понад  $5 \times 10^3$  у 1 мл сечі) та довготривала екскреція ЦМВ з сечею у дітей асоціюються з розвитком порушень слуху та відставання в нервово-психічному розвитку [9].

**Мета дослідження** — вивчити особливості нервово-психічного розвитку та слуху у дітей, народжених від серопозитивних за ЦМВ жінок.

## Матеріал і методи дослідження

У когортному дослідженні взяли участь 94 дитини, народжені від серопозитивних за ЦМВ матерів. У пологовому залі до першого прикладання до грудей у немовлят збирали кров та сечу, що виключало можливість інфікування ЦМВ через материнське молоко.

Критерієм розподілу дітей на групи стали результати полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі (PCR real-time) за методикою Higuchi R. et al. (1992) [14]. PCR real-time проводили на ампліфікаторі з флуоресцентною детекцією в режимі реального часу «iQ5 iCycler» («Bio-Rad», США).

З метою підтвердження внутрішньоутробного інфікування визначали рівні анти-ЦМВ-IgG з оцінкою їх авідності за стандартними методиками [7, 13]. Стан органа слуху оцінювали методом об'єктивної аудіометрії з реєстрацією ствольних викликаних потенціалів [5] на електронейроміографі «Нейрософт» з програмою «Нейро-МВП».

Нервово-психічний розвиток і ментальні функції дітей оцінювали за методикою адаптивної поведінки Вайнланда [15]. Шкала валідна у дітей віком 0–18 років та дає змогу деталізувати загальний рівень особистої та соціальної адаптивності у чотирьох сферах: комунікації, щоденних побутових навичок, соціалізації та моторних навичок.

Статистичний аналіз здійснювали за допомогою пакетів STATISTICA 7.0 та Microsoft EXCEL 2003 з інтеграцією AtteStat 9.7.1, інтернет-калькулятора SISA (Simple Interactive Statistical Analysis) [2, 3, 6].

Основну групу становили 57 дітей, інфікованих шляхом трансмісії ЦМВ від матері до дитини з підтвердженою присутністю ДНК вірусу в біологічному матеріалі — крові або сечі. До групи 1 (високого навантаження,  $n=22$ ) увійшли діти з кількістю копій ДНК ЦМВ понад  $5 \times 10^3$  у 1 мл сечі. До групи 2 (низького навантаження,  $n=35$ ) увійшли діти з кількістю ДНК вірусу менше  $5 \times 10^3$  копій/мл сечі. Контрольну групу (без навантаження, група 3,  $n=37$ ) склали умовно здорові діти, в яких вірус не підтверджений методом ПЛР у реальному часі та ІФА. Вік обстежених дітей становив від народження до 13 місяців. Стан органа слуху оцінювали протягом перших днів життя та у віці 12 місяців.

Нервово-психічний розвиток дітей різних груп оцінювали у віці 12–13 місяців за допомогою шкали Вайнланда. Адаптивну поведінку оцінювали під час спостереження за дитиною з подальшим заповненням анкети за участю

Таблиця 1

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

Домен / субдомен	Кількість балів (M±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 міжособистих 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#

Примітки: 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.

Таблиця 2

**Порівняння нейросенсорної приглухуватості дітей віком дванадцяти місяців з показниками при народженні в групі 1 (n=22)**

Показник	N	% (95% ДІ)	χ <sup>2</sup>	P	ВШ	95% ДІ
Нейросенсорна приглухуватість	14	63,6 (43,4–83,7)	4,49	0,03	4,66	1,10–20,90

Примітки: n – кількість спостережень; ВШ – відношення шансів.

Таблиця 3

**Порівняння нейросенсорної приглухуватості дітей віком дванадцяти місяців з показниками раннього неонатального періоду в групі 2 (n=35)**

Показник	N	% (95% ДІ)	χ <sup>2</sup>	P	ВШ	95% ДІ
Нейросенсорна приглухуватість	3	8,5 (-0,7–17,7)	0,26	0,60	3,18	0,27–82,68

Примітки: n – кількість спостережень; ВШ – відношення шансів.

батьків або медичного персоналу, який щоденно доглядав за дитиною.

**Результати досліджень та їх обговорення**

Результати оцінки нервово-психічного розвитку дітей групи 1 вірогідно відрізнялися від результатів дітей груп 2 і 3 як за окремими доменами та субдоменами, так і за загальною кількістю балів (p<0,05), (табл. 1). За показником експресивного субдомена серед дітей різних груп вірогідної різниці не виявлено (p>0,05). Статистично вірогідну різницю встановлено за показником домена моторних навичок і загальної суми балів доменів у дітей групи 3 при порівнянні з аналогічними показниками групи 2 (p<0,05).

Вивчаючи стан органа слуху, НСП у ранньому неонатальному періоді виявлено 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%). У дітей, в яких ЦМВ не підтверджено лабораторними методами, порушень слуху не виявлено.

У 14 дітей групи 1 (63,6%; 95% ДІ 43,4–83,7%) (табл. 2) виявлено НСП у віці 12 місяців життя, тоді як у ранньому неонатальному періоді її діагностовано у 6 (27,2%; 95% ДІ 8,6–45,7%) дітей цієї ж групи. Отримані дані вказали на вірогідне зростання можливості розвитку віддалених порушень слуху в дітей з високим вірусним навантаженням у віці 12 місяців життя (ВШ 4,66; 95% ДІ 1,10–20,90), (p<0,05), (табл. 2).

У 3 (8,5%; 95% ДІ – 0,7–17,7%) (табл. 3) дітей групи 2 НСП діагностовано у віці 12 місяців, а у ранньому неонатальному періоді – лише в 1 (2,8%; 95% ДІ – 2,6–8,2%)

дитини цієї групи. Протягом раннього неонатального періоду та у віці 12 місяців життя у дітей групи 2 статистично вірогідної різниці між показниками приглухуватості не встановлено (ВШ 3,18; 95% ДІ 0,27–82,68), (p>0,05) (табл. 3). У всіх зафіксованих випадках порушень слуху серед дітей групи 1 та групи 2 НСП поєднувалась з клінічними та інструментальними ознаками уражень головного мозку у вигляді кіст, кальцифікатів і внутрішньочерепних гематом різної локалізації.

**Висновки**

1. НСП діагностовано лише у дітей з високим і низьким вірусним навантаженням: 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%).

2. Встановлено вірогідне зростання можливості розвитку віддалених порушень слуху до 12 місяців життя (ВШ 4,66; 95% ДІ 1,10–20,90), (p<0,05) у дітей з високим вірусним навантаженням.

3. У дітей з низьким вірусним навантаженням вірогідної різниці між показниками приглухуватості протягом раннього неонатального періоду та у віці 12 місяців життя не доведено (ВШ 3,18; 95% ДІ 0,27–82,68), (p>0,05).

4. У дітей з високим вірусним навантаженням виявлено значне відставання у нервово-психічному 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 (p<0,05) та без навантаження (p<0,05).

5. Серед дітей групи без навантаження вірогідна різниця відмічена за показником домена моторних навичок

(16,24±0,28; p<0,05) та загальної суми балів доменів (68,16±0,76; p<0,05) при порівнянні з аналогічними показниками групи з низьким навантаженням.

6. Враховуючи доведені підвищення ризику розвитку ускладнень з боку центральної нервової системи у вигляді

ді порушень нервово-психічного розвитку та слуху в дітей з навантаженням ДНК вірусу цитомегалії, вважаємо важливим своєчасне його визначення, що дасть змогу прогнозувати перебіг захворювання у дітей з внутрішньоутробною трансмісією ЦМВ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А. Детские инфекции как причина младенческой и детской смертности / А.А. Баранов // Педиатрия. — 1991. — № 6. — С. 5—6.
2. Боровиков В. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов / В. Боровиков. — СПб.: Питер, 2003. — 688 с.
3. 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.
4. Запорожан В.Н. Вплив вродженої цитомегаловірусної інфекції на психомоторний розвиток дитини / В.Н. 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.
5. Колкер И.А. Детский церебральный паралич. Инструментальная диагностика. Лечение / И.А. Колкер, В.Е. Михайленко, И.П. Шамова. — Одесса: ПЛАСКЕ ЗАО, 2006. — 312 с.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О.Ю. Реброва. — М.: Медиа-Сфера, 2002. — 312 с.
7. Таранов А.Г. Диагностические тест-системы (радиоиммунный и иммуноферментный методы диагностики) / А.Г. Таранов. — М.: Издатель Мокеев, 2002. — 288 с.
8. Asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. Audiologic, neuroaudiologic, 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.
9. 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, № 6. — P. 817—823.
10. Congenital cytomegalovirus infection and neonatal auditory screening / T. Hicks, K. Fowler, M. Richardson [et al.] // Journal of pediatric. — 1993. — Vol. 123. — P. 779—782.
11. Etiology of severe sensorineural hearing loss in children: independent impact of congenital cytomegalovirus infection and GJB2 mutations / H. Ogawa, T. Suzutani, Y. Baba [et al.] // The Journal of infectious diseases. — 2007. — Vol. 195. — P. 782—788.
12. 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, № 5. — P. 283—290.
13. 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, № 4. — P. 801—805.
14. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences / R. Higuchi, G. Dollinger, P.S. Walsh, R. Griffith // Biotechnology (N Y). — 1992. — Vol. 10, № 4. — P. 413—417.
15. Sparrow S.S. 15 Vineland Adaptive Behavior Scales Interview Edition Survey Form manual. Circle Pines / S.S. Sparrow, D.A. Balla, D.V. Cicchetti. — Minnesota, 1984. — 321 p.

## ОСОБЕННОСТИ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ И СЛУХА У ДЕТЕЙ С ВНУТРИУТРОБНОЙ ТРАНСМИССИЕЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА

*В.Н. Запорожан, Е.А. Старец, М.В. Дубковская*

Одесский национальный медицинский университет, Украина

**Цель:** изучить особенности нервно-психического развития и слуха у детей, рожденных от серопозитивных по цитомегаловирусу (ЦМВ) матерей.

**Пациенты и методы.** В когортном исследовании приняли участие 94 ребенка, рожденных от ЦМВ-серопозитивных матерей. У новорожденных детей собирали кровь и мочу до первого прикладывания к груди матери. Присутствие вируса определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени, определяли уровни анти-ЦМВ-IgG с оценкой их авидности. Состояние органа слуха оценивали с помощью объективной аудиометрии с регистрацией стволовых вызванных потенциалов. Нервно-психическое развитие, ментальные функции оценивали с помощью методики адаптивного поведения Вайнланда. Статистический анализ проводили с помощью пакетов STATISTICA 7.0 и Microsoft EXCEL 2003.

**Результаты.** Установлено, что показатели нервно-психического развития детей с высокой вирусной нагрузкой достоверно отличались от аналогичных показателей детей с низкой вирусной нагрузкой (p<0,05) и без вирусной нагрузки (p<0,05), как по отдельным доменам и субдоменам, так и по общему количеству баллов. Показано, что у детей с высокой вирусной нагрузкой (количеством копий ДНК ЦМВ больше 5x10<sup>3</sup> в 1 мл мочи) достоверно увеличился риск возникновения нейросенсорной тугоухости к одному году жизни (ОШ 4,66; 95% ДИ 1,10—20,90), (p<0,05) по сравнению с показателями раннего неонатального периода.

**Выводы.** У детей с высокой вирусной нагрузкой доказано значительное отставание в нервно-психическом развитии по сравнению с детьми двух других групп, подтверждением чего являются достоверные отличия как по отдельным доменам и субдоменам, так и по общей сумме баллов при сравнении с показателями детей групп с низкой (p<0,05) и без вирусной нагрузки (p<0,05). Нарушения слуха зафиксированы только у детей с высокой и низкой вирусной нагрузкой. Доказано достоверное повышение риска развития отдаленных нарушений слуха к концу первого года жизни (ОШ 4,66; 95% ДИ 1,10—20,90), (p<0,05) у детей с высокой вирусной нагрузкой.

**Ключевые слова:** цитомегаловирусная инфекция, дети, вирусная нагрузка, нервно-психическое развитие, нейросенсорная тугоухость.

## FEATURES OF PSYCHOMOTOR DEVELOPMENT AND HEARING IN CHILDREN WITH INTRAUTERINE TRANSMISSION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

*V.M. Zaporozhan, O.O. Starets, M.V. Dubkovska*

Odessa State Medical University, Ukraine

A purpose of presented research was investigation of features of psychomotor development and hearing in children born to cytomegalovirus (CMV) seropositive mothers.

**Patients and methods.** 94 children born to CMV seropositive mothers were investigated in cohort group. Blood and urine samples were collected immediately after delivery before the breastfeeding. A determination of infection status of babies was made using real-time polymerase chain reaction. Also were determined antibodies anti-CMV of the type IgG with avidity index. Hearing was evaluated by objectively audiometry using auditory brainstem responses. Psychomotor development, mental functions were evaluated using Vineland adaptive behavior scales. For the statistical analysis were used STATISTICA 7.0 and Microsoft Exel 2003.

**Results.** Statistically significant differences of rates of psychomotor development are shown in children with high viral load according to the rates in children with low viral load and without viral load. In children with high viral load (more than 5x10<sup>3</sup> copies of viral DNA in 1 ml of urine) risk of sensorineural hearing loss increases in one year of age (OR 4,66; 95% CI 1,10—20,90), (p<0,05) according to the rate in early neonatal period.

**Conclusions.** In children with high viral load a severe delay of psychomotor development were determined according to rates in children from other groups. Confirmation of this is a statistically significant differences in domains, subdomains and in general points' parameters than the similar in children with low viral load (p<0,05) and without viral load (p<0,05). Hearing disorders were detected only in children high and low viral load. Significant increasing of risk of sensorineural hearing at the end of first year of life (OR 4,66; 95% CI 1,10—20,90), (p<0,05) were detected in children with high viral load.

**Key words:** cytomegalovirus infection, children, viral load, psychomotor development, sensorineural hearing loss.