

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

---

*На правах рукописи  
УДК: 616.9-053.32*

**Султанова Зухра Одилжоновна**

**ВЛИЯНИЕ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ И ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ  
ИНФЕКЦИИ У МАТЕРИ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА  
НОВОРОЖДЕННЫХ**

14.00.09 - Педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Ташкент – 2011**

Работа выполнена в Ташкентском Педиатрическом Медицинском институте Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор  
**Ахмедова Дилором Илхамовна**

**Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук, профессор  
**Бобомурадов Турдикул Акрамович**

доктор медицинских наук, профессор  
**Мухамедова Хадича Тулкуновна**

**Ведущая организация:** Республиканский специализированный  
научно-практический медицинский центр  
Педиатрии МЗ РУз

Защита состоится «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2011г. в \_\_\_\_\_ час на заседании  
Объединенного Специализированного Совета Д. 087.10.01 при Ташкентском  
Педиатрическом Медицинском институте МЗ РУз по адресу: 700140,  
г.Ташкент, ул. Богишамол, 223.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ташкентского  
Педиатрического Медицинского института.

Автореферат разослан «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_

**Ученый секретарь  
Специализированного Совета  
доктор медицинских наук**

**М.К.ШАРИПОВА**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

**Актуальность работы.** Внутриутробная инфекционная патология плода и новорожденного является одной из наиболее актуальных и сложных проблем современной перинатологии. Особое внимание уделяется изучению врожденных вирусных инфекций, обуславливающих гибель или серьезные поражения органов и систем у новорожденных (Кистенева Л.Б., 2003; Кадиева Ф.Г., 2006; Кравченко Л.В., 2008; Griffiths P.D., 2001; Izumi K., Hokuto I. et. al., 2010). К наиболее часто встречающимся внутриутробным инфекциям, имеющим тенденцию к быстрому росту, размножению и длительной персистенции в организме человека, относятся цитомегаловирус (ЦМВ) и вирус простого герпеса (ВПГ), относящиеся к семейству Herpesviridae (Екимова Е.В. с соавт., 2006; Макаров О.В. с соавт., 2006; Исамухамедова М.Т., 2011; Kaneko M., et. al., 2009; Lombardi G, Garofoli F et. al., 2010; Hyde T.B, Schmid D.S., et. al., 2010).

Развитие тромбо-геморрагических расстройств у новорожденных связано с воздействием патологических факторов, в частности инфекционных агентов на лабильную систему гемостаза с первых дней жизни ребенка, а также повреждающим воздействием на печень, сосудистый эндотелий, органы плода (Курдеко И.В. с соавт., 2002; Суворова А.В. с соавт., 2002). Этому способствуют и особенности свертывающей системы новорожденного, характеризующиеся дефицитом большинства прокоагулянтов, основных физиологических антикоагулянтов и системы фибринолиза (Баркаган З.С., Момот А.П., 2001; Чупрова А.В. с соавт., 2004).

Так как клинически у новорожденных дифференцировать причины развития геморрагического синдрома сложно и клиника геморрагического синдрома весьма разнообразна (Пшеничная К.И., 2003; Дмитриева Н.В., 2004), все большее значение приобретают лабораторные исследования системы гемостаза и вопросы интерпретации полученных данных (Долгов В.В. с соавт., 2005; Стуров В.Г. с соавт., 2005; Момот А.П., 2006; Cunningham M.T. et. al., 2002). При оценке системы гемостаза необходимо учитывать возможное влияние различных факторов, приводящих зачастую к тяжелым нарушениям в становлении системы гемостаза, которые, в свою очередь, приводят к серьезным тяжелым последствиям и нередко к летальным исходам.

**Степень изученности проблемы.** Появившиеся в последние годы работы отечественных и зарубежных исследователей, посвященные изучению состояния системы гемостаза у здоровых доношенных новорожденных, дают широкое представление об особенностях функционирования всех звеньев системы гемостаза у этих детей (Баркаган З.С., Момот А.П., 2001; Долгов В.В., 2005; Таболин В.А., 2006; Мухамедова Х.Т., 2006; Курдеко И.В., 2007; McDonagh J., 2001). Несмотря на многочисленные исследования системы гемостаза в перинатальном и неонатальном периодах, позволивших уточнить некоторые особенности функционирования гемостаза у новорожденных при патологических

состояниях (Суворова А.В. с соавт., 2002; Стуров В.Г. с соавт., 2006), интерес к этой проблеме не уменьшается (Самсонова Н.Н. с соавт., 2010; Кузьменко Г.Н., 2011). Общеизвестное положение о склонности новорожденных, как к геморрагическим, так и к тромботическим осложнениям не имеет однозначной трактовки (Шабалов Н.П. с соавт., 2007)

В литературе в качестве характерной особенности цитомегаловирусной и герпетической инфекции у новорожденных при внутриутробном заражении описывается развитие ДВС-синдрома (Суворова А.В. с соавт., 2004; Кистенева Л.Б., 2003). Также в литературе неполно освещен вопрос, касающийся характера гемостазиологических нарушений у детей, родившихся от матерей с цитомегаловирусной и герпетической инфекцией (Титова С.В., 2001), что обуславливает изучение данной проблемы.

#### **Связь диссертационной работы с тематическими планами НИР.**

Работа выполнена в соответствии с тематическим планом НИР Ташкентского педиатрического медицинского института, номер гос. регистрации 01.980006703.

**Цель исследования:** Определить особенности системы гемостаза у новорожденных, родившихся от матерей с цитомегаловирусной и герпетической инфекцией, а также структуру гемостазиологических нарушений у новорожденных с манифестацией ЦМВ и ВПГ инфекций в неонатальном периоде.

#### **Задачи исследования:**

1. Установить структуру причин, определяющих реализацию инфицирования в патологический процесс у новорожденных, родившихся от матерей с ЦМВ и ВПГ.
2. Изучить особенности течения неонатального периода и клинических проявлений геморрагического синдрома у новорожденных с ЦМВ и ВПГ.
3. Изучить особенности системы гемостаза у новорожденных, родившихся от матерей с ЦМВ и ВПГ.
4. Определить структуру нарушений системы гемостаза у новорожденных с ЦМВ и ВПГ.

**Объект и предмет исследования:** Обследованы 146 новорожденных и их матери. Исследования проводились в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных, патологии новорожденных и акушерских отделениях Республиканского Перинатального Центра в 2006-2009 годы.

**Методы исследования:** клинико-anamnestическое наблюдение, лабораторно-инструментальное обследование, серологический метод исследования с использованием ИФА специфических иммуноглобулинов G, M, определение показателей гемостаза и статистический анализ полученных результатов исследований.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Реализация как ЦМВ инфекции, так и сочетанной ЦМВ и ВПГ инфекции наряду с патологическими состояниями перинатального периода

способствует развитию у новорожденных геморрагического синдрома фактически в равной степени, полиморфизм проявлений и тяжесть которых более выражены при смешанной инфекции.

2. Манифестация ЦМВ и ВПГ наряду с нарушениями других систем организма оказывает негативное влияние на процессы адаптации системы гемостаза новорожденных, приводя к гипокоагуляции (удлинение АЧТВ и ПТВ) и повышенному фибринолизу (повышение РФМК), которые наиболее выражены при сочетании ЦМВ и ВПГ инфекций, чем при ЦМВ инфекции.

3. У новорожденных с ЦМВ и ВПГ гемостазиологические нарушения проявляются в виде печеночной коагулопатии, ДВС- синдрома, а при ЦМВ - печеночной коагулопатии, ДВС- синдрома и дефицита витамин К-зависимых факторов.

**Научная новизна.** Впервые дана оценка и выявлены особенности адаптации системы гемостаза у новорожденных, родившихся от инфицированных ЦМВ и ВПГ матерей, с реализацией и без реализации этих инфекций в неонатальном периоде.

Установлено, что у новорожденных с ЦМВ, с ЦМВ и ВПГ геморрагический синдром развивается фактически в равной степени и характеризуется полиморфизмом проявлений, тяжесть которых более выражена при смешанной инфекции.

Выявлено, что у практически здоровых новорожденных, родившихся от матерей инфицированных ЦМВ и ВПГ, показатели системы гемостаза находятся в пределах нормы, но к концу неонатального периода отмечается гипокоагуляция за счет удлинения ПТВ.

Определено, что реализация ЦМВ и ВПГ инфекций оказывает отрицательное влияние на систему гемостаза новорожденных: развивается гипокоагуляция (удлинение АЧТВ и ПТВ) при повышенном фибринолизе (повышение РФМК), которые держатся до конца неонатального периода. При этом эти изменения проявляются в более ранние сроки (на 4-7 дни жизни) у новорожденных с геморрагическим синдромом, по сравнению с новорожденными без геморрагического синдрома.

Выявлена структура нарушений системы гемостаза у новорожденных в зависимости от реализации ЦМВ инфекции и сочетанной ЦМВ и ВПГ инфекции.

#### **Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Установлено, что манифестация ЦМВ и ВПГ способствует нарушению системы гемостаза и развитию геморрагического синдрома на протяжении всего неонатального периода, при этом сочетание ЦМВ и ВПГ обуславливает более выраженные нарушения в системе гемостаза.

Полученные результаты имеют диагностическое и прогностическое значение, так как позволяют на основе исследований основных показателей оценить систему и структуру нарушений гемостаза, определить на ранних этапах риск развития геморрагического синдрома у новорожденных с ЦМВ, ЦМВ и ВПГ, что позволит провести своевременную коррекцию выявленных нарушений гемостаза и предупредить возникновение ДВС- и

геморрагического синдромов, что в конечном итоге будет способствовать снижению летальности среди данного контингента детей.

**Реализация результатов.** По материалам исследования изданы и внедрены в практику здравоохранения методические рекомендации: «Система гемостаза новорожденных, рожденных от матерей, инфицированных цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса». Результаты работы внедрены в диагностический процесс Республиканского Перинатального Центра и клиники РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз.

**Апробация работы.** Основные положения диссертации доложены на: Республиканской научно-практической конференции «Педиатрия Узбекистана: реформирование и стратегия развития» (Ташкент, 2007г.); Научно-практической конференции «Молодых учёных» (Ташкент, 2008); Заседаниях кафедры Неонатологии, Пропедевтики детских болезней и общего ухода ТашПМИ (Ташкент, 2011г.); Апробационном совете ТашПМИ (Ташкент, 2011г.); Научном семинаре Специализированного Совета при ТашПМИ (Ташкент, 2011).

**Опубликованность результатов.** По материалам диссертационной работы опубликовано 10 научных работ: из них 3 журнальных статьи, 6 тезисов и методические рекомендации.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 115 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, 2-х глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Указатель литературы включает 176 источников, в том числе 59 авторов дальнего зарубежья. Работа иллюстрирована 18 таблицами, 6 рисунками, 2 примерами из истории болезни.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

***Во введении*** обоснована актуальность и степень изученности проблемы, связь исследовательской работы с тематическими планами НИР, обоснованы цель и задачи исследования; основные положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость результатов в практику здравоохранения, апробация работы, структура и объем диссертации.

***В первой главе***, посвященной обзору литературы, освещены перинатальные аспекты цитомегаловирусной и герпетической инфекции, особенности становления системы гемостаза у новорожденных, особенности системы гемостаза у новорожденных детей при патологических состояниях.

***Во второй главе*** изложены материал и методы исследования. Основу исследования составил анализ обследования 146 детей и их матерей, находившихся в отделениях РПЦ. Основную группу составили 99 новорожденных, которые были разделены на 4 подгруппы: 1-я подгруппа - 31 новорожденный с ЦМВ и ВПГ и с геморрагическим синдромом (ГС); 2-я подгруппа - 31 новорожденный с ЦМВ и ГС; 3-я подгруппа - 20 новорожденных с ЦМВ и ВПГ без ГС; 4-я подгруппа – 17 новорожденных с

ЦМВ без ГС. Группу сравнения составили 23 практически здоровых новорожденных, родившихся от инфицированных ЦМВ и ВПГ матерей. Контрольную группу составили 24 практически здоровых новорожденных, родившихся от неинфицированных матерей.

Диагностика внутриутробных инфекций (TORCH) проводилась путем определения специфических IgG и IgM к токсоплазме, герпесу, цитомегаловирусу, вирусу краснухи и к хламидиям у детей и их матерей, которые определялись на многофункциональном анализаторе «Делфия/Виктор» (Финляндия) с использованием диагностических тест систем фирмы «Human» (Германия) в лаборатории Республиканского скрининг центра Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Диагностическим считался титр антител, 4-хкратно превышающий от “cutt-off” в оптических единицах.

Изучение системы гемостаза проводилось в лаборатории РПЦ путем определения: количества тромбоцитов фазово-контрастной микроскопией по Зак К.П. и Наumenко Н.И. (1962), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) по Caen et. al. (1968), протромбинового времени (ПТВ) по Quick (1935), концентрации фибриногена хронометрическим методом по Clauss (1957), концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) в плазме с помощью орто-фенантролинового теста (ОФТ) по Елыкомову В.А. и Момоту А.П. (1987).

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета прикладных программ Excel 2007, включающего традиционные методы вариационной статистики и корреляционного анализа. Результаты представлены средними величинами. Степень достоверности различий между группами оценивали по критерию t-Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**В третьей главе** представлены результаты собственных исследований. Анализ факторов риска, обусловивших реализацию внутриутробного инфицирования плода в патологический процесс, показал, что наиболее значимыми в акушерско-гинекологическом анамнезе у матерей, с достоверностью  $p < 0,01$ , относительно группы сравнения были хроническая фетоплацентарная недостаточность и угроза преждевременных родов ( $42,4 \pm 3,3\%$ ), загрязненные околоплодные воды ( $26,3 \pm 1,9\%$ ), обострение хронических урогенитальных инфекций ( $16,2 \pm 1,1\%$ ). Такие факторы, как ОРВИ во время беременности, и многоводие наблюдались в  $83,8 \pm 3,8\%$  и  $37,4 \pm 1,9\%$  случаев и были значимыми в реализации ВУИ с достоверностью  $p < 0,05$ , относительно группы сравнения. Нужно отметить что преэклампсия, эклампсия наблюдались только у матерей основной группы  $6,0 \pm 0,5\%$ . Кроме того, у матерей основной группы предыдущие беременности заканчивались самопроизвольными выкидышами в  $24,2 \pm 1,4\%$ , преждевременными родами - в  $30,3 \pm 2,5\%$  (против  $8,7 \pm 0,8\%$  данных группы сравнения;  $p < 0,001$ ) и  $22,2 \pm 1,7\%$  имели перинатальные и поздние неонатальные потери (против  $4,35 \pm 0,5\%$  данных группы сравнения;  $p < 0,05$ ).

По результатам иммуноферментного анализа на TORCH инфекцию у новорожденных с манифестацией ВУИ в неонатальном периоде в 51,5% случаев выявлена сочетанная инфекция ЦМВ и ВПГ, в 48,5% случаев - моноинфекция ЦМВ.

Обследование новорожденных основной группы показало, что срок гестации при рождении колебался от 32 до 41 недели, из них 42,4% были недоношенными (от 32 до 37 недель, средний показатель составил  $33,8 \pm 0,44$  недель), тогда как в контрольной группе и в группе сравнения все дети были с доношенным сроком гестации (38-41 неделя).

Средняя масса тела при рождении у новорожденных с клиникой внутриутробной инфекции составила  $2870,2 \pm 92,0$  г, тогда как средняя масса тела при рождении в контрольной группе и в группе сравнения составила  $3311,5 \pm 96,9$  г и  $3164,9 \pm 63,8$  г соответственно.

Оценка общего состояния новорожденных основной группы при рождении по шкале Апгар на первой минуте в среднем составляла  $5,57 \pm 0,15$  баллов и достоверно отличалась от показателей контрольной группы и группы сравнения ( $P < 0,05$ ), что свидетельствует о том, что новорожденные были рождены в асфиксии. Тяжелая степень асфиксии регистрировалась у 11,1% новорожденных, средняя степень – у 18,2% детей.

Состояние детей основной группы было расценено как очень тяжелое за счет неврологической симптоматики (100%), дыхательной (72,7%) и сердечной (46,5%) недостаточности, эндотоксикоза (68,7%) и анемии тяжелой степени (41,4%). У данных детей отмечалась манифестация одного или нескольких очагов инфекции (пневмония – 84,8%, некротический энтероколит – 14,1%, менингоэнцефалит – 18,2%).

Результаты исследований показали, что у детей с ЦМВ и ВПГ с ГС (1-я подгруппа) относительно детей без ГС (3-я подгруппа) чаще встречались такие патологические состояния как судорожный синдром в 2,75 раза (54,8% относительно 20%), патологическая желтуха в 2,7 раза (67,7% относительно 25%). С одинаковой частотой как у детей с ГС, так и без ГС наблюдались гепатомегалия (67,7% относительно 65%) и спленомегалия (35,5% относительно 30%). Также у детей с ЦМВ и ВПГ с ГС чаще наблюдались такие осложнения как ДН 3-ей степени в 2,4 раза (35,5% относительно 15%) и анемия тяжелой степени в 2,9 раза (58,1% относительно 20%).

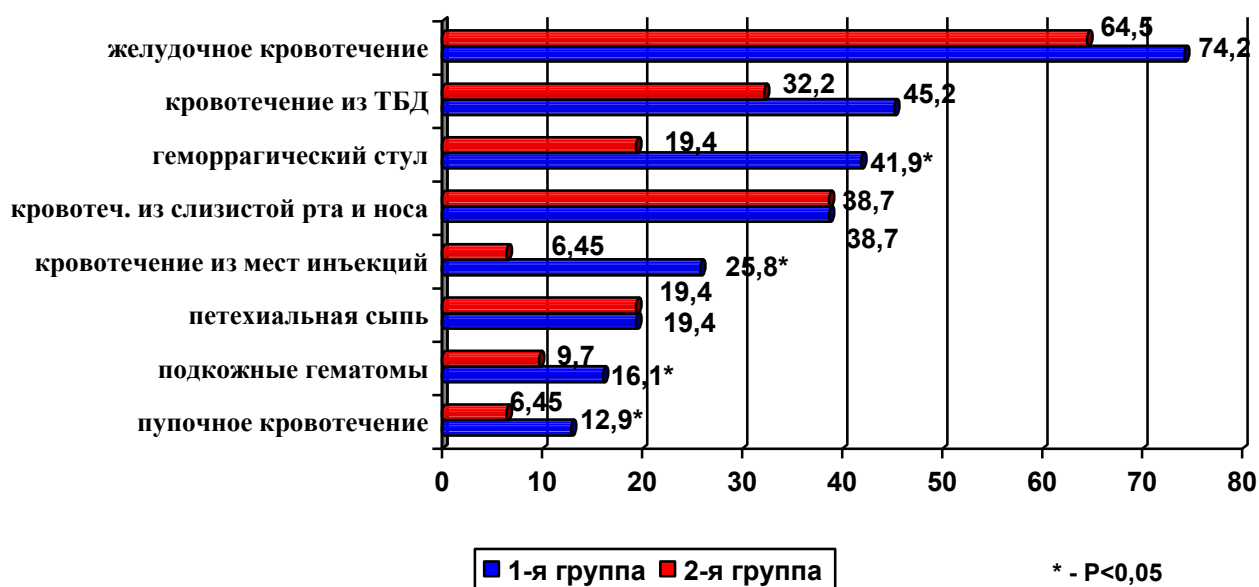
У детей с моноинфекцией ЦМВ результаты исследований показали, что судорожный синдром развивался только у детей с ЦМВ с ГС (2-я подгруппа) - 51,6%. Также у детей с ГС в 2,3 раза чаще наблюдались гепатомегалия относительно детей с ЦМВ без ГС (4-я подгруппа) – 67,7% против 29, 4% соответственно, и в 1,8 раза чаще спленомегалия (41,9% против 23,5%). Также у детей 2-й подгруппы чаще наблюдались такие осложнения, как ДН 3-ей степени в 2,2 раза, относительно детей 4-й подгруппы (38,7% против 17,6% соответственно) и анемия тяжелой степени в 3,1 раза (54,8% против 17,6% соответственно).

Геморрагический синдром наблюдался у 62,6% новорожденных. При сравнительном анализе взаимосвязи частоты развития геморрагического



синдрома с ЦМВ и ВПГ инфекцией выявлено, что у детей с ЦМВ и у детей с ЦМВ и ВПГ геморрагический синдром развивался фактически в равной степени (64,6% и 60,8%). Более раннее начало геморрагического синдрома отмечалось у детей с ЦМВ, чем у детей с сочетанной инфекцией ( $8,5 \pm 1,88$  против  $9,6 \pm 1,9$  дней), а длительность его составила  $7,1 \pm 1,5$  и  $7,5 \pm 2,2$  дней соответственно.

Геморрагический синдром характеризовался полиморфизмом как при моноинфекции ЦМВ, так и при сочетанной ЦМВ и ВПГ инфекции. При этом тяжелое течение геморрагического синдрома превалировало у детей с сочетанной ЦМВ и ВПГ инфекцией. Так, у детей 1-й подгруппы в 4 раза чаще наблюдалось кровотечение из мест инъекций (25,8% относительно 6,45%), в 2,2 раза чаще наблюдался геморрагический стул (41,9% относительно 19,4%), в 2 раза чаще отмечалось пупочное кровотечение (12,9% относительно 6,45%) Проявления геморрагического синдрома у обследованных новорожденных представлены на рис.1.



**Рис. 1. Проявления геморрагического синдрома у обследованных новорожденных**

Летальность в нашем исследовании составила 30,8% (29 новорожденных) из них 16 ( $51,6 \pm 8,6\%$ ) – это дети из первой группы и 8 ( $25,8 \pm 8,3\%$ ) новорожденных из второй группы. По нашим наблюдениям, причиной летальности у 56,3% (9) детей первой группы и у 50% (4) новорожденных второй группы явился геморрагический синдром.

Таким образом, результаты сравнительного анализа анамнеза, течения беременности и родов у матерей, а также течения неонатального периода у детей свидетельствуют о том, что ЦМВ и ВПГ играют значительную роль в формировании перинатальной патологии, приводя к рождению детей с различными патологическими синдромами, как нарушения со стороны ЦНС, дыхательные расстройства, патологическая желтуха, гепатоспленомегалия,

поражения желудочно-кишечного тракта, а также способствуют развитию геморрагического синдрома.

**В четвертой главе** представлены результаты исследований системы гемостаза (тромбоцитарное, коагуляционное и фибринолитические звенья) новорожденных с манифестацией ЦМВ и ВПГ инфекций и здоровых новорожденных, родившихся от матерей с ЦМВ и ВПГ, на протяжении всего неонатального периода (4-7, 8-14 и 15-28 дни жизни).

Исследование тромбоцитарного звена системы гемостаза у практически здоровых детей, родившихся от матерей с ЦМВ и ВПГ, показало, что количество тромбоцитов на протяжении всего неонатального периода ( $255,3 \pm 10,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ;  $267,8 \pm 13,3 \cdot 10^9/\text{л}$  и  $271,8 \pm 12,6 \cdot 10^9/\text{л}$ ) не отличалось от контрольных значений ( $275 \pm 15,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ;  $270,6 \pm 19,8 \cdot 10^9/\text{л}$  и  $266 \pm 15,8 \cdot 10^9/\text{л}$  соответственно). В коагуляционном звене гемостаза имела место тенденция ( $p > 0,05$ ) к гипокоагуляции, выраженная удлинением АЧТВ на протяжении всего неонатального периода ( $57,8 \pm 1,5$  с.,  $45,9 \pm 0,9$  с. и  $39,8 \pm 1,1$  с.) относительно контроля (соответственно -  $53,9 \pm 2,5$  с.,  $43,6 \pm 2,1$  с. и  $36,9 \pm 1,5$  с.). Протромбиновое время к концу раннего неонатального периода находилось в пределах контрольных значений ( $29,2 \pm 0,8$  с. против  $28,1 \pm 1,3$  с.), к 8-14 дням жизни – недостоверное удлинение ( $20,4 \pm 0,6$  с. против  $17,0 \pm 1,5$  с.) и к концу неонатального периода было достоверно удлинено относительно контроля ( $17,3 \pm 0,5$  с. против  $14,8 \pm 0,6$  с.;  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о гипокоагуляции. Уровень фибриногена на протяжении всего неонатального периода находился в пределах контрольных значений ( $2,6 \pm 0,19$  г/л;  $2,98 \pm 0,28$  г/л и  $3,4 \pm 0,21$  г/л против  $2,8 \pm 0,2$  г/л;  $3,3 \pm 0,3$  г/л и  $3,4 \pm 0,23$  г/л, соответственно). Показатель РФМК также находился в пределах возрастной нормы, но с тенденцией ( $p > 0,05$ ) к повышению ( $7,9 \pm 0,25$  мкг/мл;  $5,9 \pm 0,35$  мкг/мл и  $3,9 \pm 0,17$  мкг/мл) относительно контроля ( $7,5 \pm 0,08$  мкг/мл;  $5,2 \pm 0,12$  мкг/мл и  $3,5 \pm 0,08$  мкг/мл) на протяжении всего неонатального периода.

Одной из основных задач диссертационной работы являлось определение особенностей некоторых показателей звеньев гемостаза у новорожденных с манифестацией ЦМВ и ВПГ.

Изучение параметров системы гемостаза у новорожденных с манифестацией ЦМВ и ВПГ показало снижение количества тромбоцитов на 4-7 дни жизни ( $p < 0,01$ ), 8-14 и 15-28 дни жизни ( $p < 0,05$ ) у новорожденных без геморрагического синдрома, в то время как у детей с ГС отмечалось достоверное снижение количества тромбоцитов, относительно контрольной группы ( $p < 0,001$ ), на протяжении всего неонатального периода. У новорожденных с манифестацией ЦМВ без геморрагического синдрома достоверное снижение количества тромбоцитов относительно контрольных значений отмечалось на 8-14 дни жизни и сохранялось до конца неонатального периода ( $p < 0,05$ ). У детей с ЦМВ+ГС на 4-7 дни жизни количество тромбоцитов, относительно контроля было достоверно снижено ( $p < 0,05$ ), на 8-14 и 15-28 дни жизни - снижено ( $p < 0,01$ ). Данные тромбоцитов

в динамике неонатального периода у новорожденных основной группы представлены в таблице 1.

**Таблица 1**

**Количество тромбоцитов у новорожденных с ЦМВ и ВПГ, ЦМВ  
в зависимости от наличия геморрагического синдрома**

| Группы     | 4-7 дней     | 8-14 дней    | 15-28 дней   |
|------------|--------------|--------------|--------------|
| ЦМВ+ВПГ+ГС | 204,7±6,1*** | 197,3±7,8*** | 202,8±3,8*** |
| ЦМВ+ВПГ    | 229,5±6,5**  | 219,3±3,2*   | 230,4±4,8*   |
| ЦМВ+ГС     | 234,4±4,5*   | 204,6±3,6**  | 207,6±6,7**  |
| ЦМВ        | 249,5±5,3    | 223,1±4,8*   | 222,8±6,5*   |
| Контроль   | 275±15,5     | 270,6±19,8   | 274,9±19,5   |

Примечание: \* - достоверность данных относительно контрольной группы: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ .

Тромбоцитопения ниже  $150 \cdot 10^9/\text{л}$  регистрировалась только у детей с геморрагическим синдромом в 10,4% случаев, что согласуется с данными С.В. Титовой (2001).

Показатели, характеризующие коагуляционное звено гемостаза, у детей без геморрагического синдрома к концу раннего неонатального периода находились в пределах физиологической гипокоагуляции, на 8-14 дни жизни наблюдалось удлинение времени АЧТВ относительно контроля ( $p < 0,01$ ), гипокоагуляционная направленность ( $p < 0,05$ ) сохранялась до конца неонатального периода. В то время как у новорожденных с геморрагическим синдромом показатели АЧТВ на 4-7 дни жизни были достоверно удлинены, относительно контрольной группы ( $p < 0,05$ ) только у детей с ЦМВ и ВПГ. Начиная со второй недели жизни у всех детей с геморрагическим синдромом АЧТВ было достоверно удлинено ( $p < 0,001$ ) до конца неонатального периода.

Показатель ПТВ у детей с ЦМВ и ВПГ без ГС к 8-14 дням жизни составил  $21,8 \pm 0,81$  с., что достоверно выше относительно контроля ( $p < 0,01$ ), данное ПТВ сохранялось до конца всего неонатального периода, тогда как у детей с ГС достоверное удлинение ( $p < 0,01$ ) наблюдалось на 4-7 дни жизни и к 15-28 дням жизни было достоверно удлинено ( $p < 0,001$ ). У детей с ЦМВ удлинение ПТВ было менее выражено, так у детей без ГС достоверное удлинение относительно контроля ( $p < 0,01$ ) наблюдалось на 8-14 дни жизни и ( $p < 0,05$ ) на 15-28 дни жизни, в то время как у детей с ГС, ПТВ было удлинено с достоверностью ( $p < 0,05$ ) на 4-7 дни жизни и ( $p < 0,01$ ) до конца неонатального периода (табл. 2).

Уровень фибриногена у детей без геморрагического синдрома (3-я и 4-я подгруппы) не отличался от нормативных показателей. Уровень фибриногена у детей с ЦМВ и ГС на 8-14 дни жизни был достоверно ниже уровня фибриногена ( $p < 0,05$ ) у детей контрольной группы. У детей с ЦМВ и ВПГ с ГС на 8-14 дни жизни отмечалось снижение уровня фибриногена

( $p < 0,01$ ) и низкий уровень сохранялся до конца неонатального периода (табл.2).

**Таблица 2**

**Показатели АЧТВ, ПТВ и фибриногена у новорожденных с ЦМВ и ВПГ, ЦМВ в зависимости от наличия геморрагического синдрома**

| Показатели             | Группы     | 4-7 дней    | 8-14 дней   | 15-28 дней  |
|------------------------|------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>АЧТВ, с.</b>        | ЦМВ+ВПГ+ГС | 64,4±3,54*  | 61,3±2,9*** | 56,3±2,4*** |
|                        | ЦМВ+ВПГ    | 54,0±1,6    | 49,3±1,6**  | 48,4±4,4*   |
|                        | ЦМВ+ГС     | 59,3±2,0    | 62,7±1,8*** | 60,5±4,2*** |
|                        | ЦМВ        | 58,09±1,5   | 51,8±3,1**  | 41,5±1,2*   |
|                        | контроль   | 53,9±2,5    | 43,6±2,1    | 36,9±1,5    |
| <b>ПТВ, с.</b>         | ЦМВ+ВПГ+ГС | 34,9±2,15** | 32,8±2,8**  | 25,4±1,0*** |
|                        | ЦМВ+ВПГ    | 28,7±1,0    | 21,8±0,81** | 21,6±1,7**  |
|                        | ЦМВ+ГС     | 32,5±1,5*   | 32,8±1,8**  | 23,8±1,2**  |
|                        | ЦМВ        | 29,9±1,9    | 24,3±1,7**  | 20,8±1,1*   |
|                        | контроль   | 28,1±1,3    | 17,0±1,5    | 14,8±0,6    |
| <b>Фибриноген, г/л</b> | ЦМВ+ВПГ+ГС | 3,02±0,2    | 2,38±0,18** | 2,6±0,2**   |
|                        | ЦМВ+ВПГ    | 2,41±0,2    | 3,1±0,1     | 3,42±0,12   |
|                        | ЦМВ+ГС     | 2,54±0,2    | 2,7±0,16*   | 2,9±0,2     |
|                        | ЦМВ        | 2,6±0,2     | 3,4±0,1     | 3,8±0,3     |
|                        | контроль   | 2,8±0,1     | 3,3±0,2     | 3,4±0,2     |

Примечание: \* - достоверность данных относительно контрольной группы: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ .

Показатель маркера тромбинемии РФМК по ОФТ в раннем неонатальном периоде у детей без геморрагического синдрома находился в пределах возрастной нормы, но на 2-й неделе жизни отмечалось достоверное увеличение уровня тромбинемии относительно контроля ( $p < 0,05$ ), который оставался повышенным до конца неонатального периода с достоверной разницей  $p < 0,01$ . У новорожденных с геморрагическим синдромом уровень РФМК по ОФТ был достоверно повышенным, относительно контрольных значений ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,01$ ) на протяжении всего неонатального периода (табл.3).

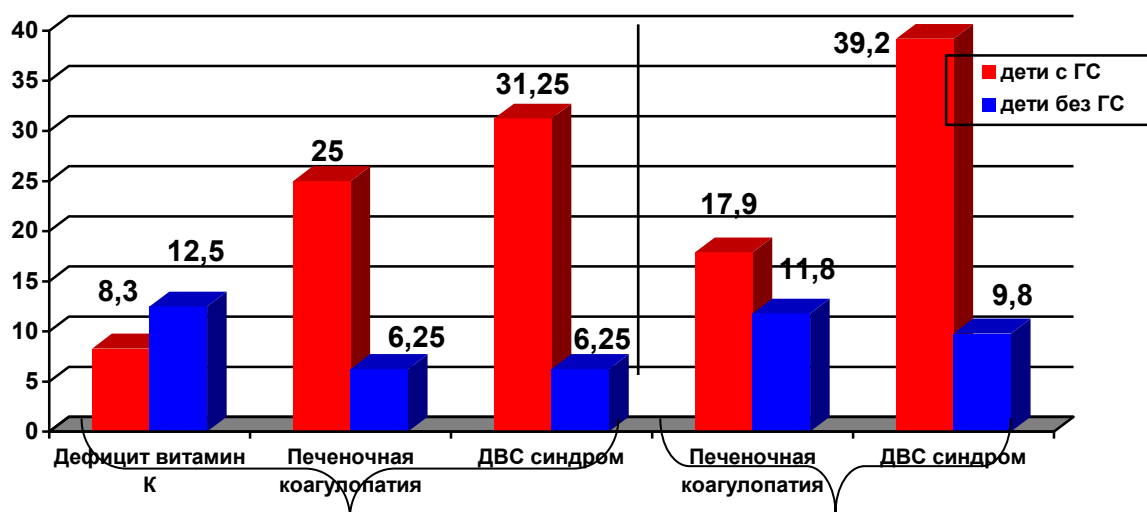
**Таблица 3**

**Показатели РФМК по ОФТ у детей основной группы, мкг/мл**

| Группы     | 4-7 дней     | 8-14 дней  | 15-28 дней |
|------------|--------------|------------|------------|
| ЦМВ+ВПГ+ГС | 10,2±0,74*** | 9,14±0,7** | 6,2±0,5**  |
| ЦМВ+ВПГ    | 6,96±0,5     | 8,9±0,6*   | 5,7±0,5**  |
| ЦМВ+ГС     | 9,8±0,8**    | 9,9±0,6**  | 4,5±0,2*** |
| ЦМВ        | 7,7±0,5      | 6,3±0,5*   | 4,9±0,48** |
| Контроль   | 7,5±0,08     | 5,2±0,12   | 3,5±0,08   |

Примечание: \* - достоверность данных относительно контрольной группы (\*\*\* $p < 0,001$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \* $p < 0,05$ )

Полученные результаты по данным корреляционного анализа свидетельствуют о том, что на показатели гемостаза могут влиять ЦМВ и ВПГ у новорожденных, при этом их сочетание приводит к нарушению по всем звеньям и относит их к группе риска по развитию геморрагического синдрома. При высоких показателях IgG к ЦМВ и к ВПГ прослеживается обратная корреляционная средняя взаимосвязь к количеству тромбоцитов в крови ( $r=-0,48$  и  $-0,35$  соответственно). Также наблюдается обратная корреляционная средняя взаимосвязь IgG к ВПГ к фибриногену ( $r=-0,38$ ) и IgG к ЦМВ к АЧТВ ( $r=-0,32$ ). Регистрируется слабая корреляционная взаимосвязь между IgG к ЦМВ, ВПГ и РФМК (соответственно -  $r=-0,27$  и  $+0,3$ ).



**Рис. 2. Структура нарушений системы гемостаза у новорожденных с ЦМВ и ВПГ с ГС и без ГС**

У новорожденных с манифестацией ЦМВ и ВПГ в неонатальном периоде в 78,4% случаев выявлены изменения со стороны системы гемостаза. Структура нарушений представлена следующим образом: 49,0%- ДВС-синдром, 29,4% - печеночная коагулопатия. У новорожденных с манифестацией ЦМВ в неонатальном периоде, изменения со стороны системы гемостаза выявлены в 89,6% случаев. Структура нарушений системы гемостаза у новорожденных с ЦМВ представлена следующим образом: 37,5% - ДВС-синдром, 31,2% - печеночная коагулопатия, 20,8% - дефицит витамин К-зависимых факторов (рис.2).

Таким образом, исследования показали, что инфицирование новорожденных ЦМВ и ВПГ наряду с нарушениями других систем организма оказывает негативное влияние на процессы адаптации системы гемостаза новорожденных, приводя к замедлению времени свертывания в общекоагуляционных тестах (АЧТВ, ПТВ) при сохраняющемся повышенном содержании РФМК на протяжении всего периода новорожденности, что в свою очередь обуславливает развитие ДВС- и геморрагического синдромов у данного контингента детей.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Результаты исследования позволили сформулировать следующие **выводы:**

1. Для новорожденных с манифестацией ЦМВ и ВПГ характерны следующие патологические состояния перинатального периода: перинатальное поражение ЦНС (100%), дыхательные расстройства (85,9%), патологическая желтуха (41,5%), анемия тяжелой степени (41,4%), нарушения со стороны ЖКТ (50,5%), гепатомегалия (53,5%), спленомегалия (29,3%) и геморрагический синдром (62,6%).

2. У новорожденных с ЦМВ, с ЦМВ и ВПГ геморрагический синдром развивается фактически в равной степени (64,6% и 60,8%) и характеризуется полиморфизмом проявлений, тяжесть которых более выражена при смешанной инфекции. Так, у новорожденных при ЦМВ и ВПГ в 4,4 раза чаще отмечается кровотечение из мест инъекций, в 2,2 раза – кишечное кровотечение, в 2 раза – пупочное кровотечение.

3. У практически здоровых новорожденных, родившихся от матерей инфицированных ЦМВ и ВПГ, показатели системы гемостаза (количество тромбоцитов, АЧТВ, фибриноген, РФМК по ОФТ) находятся в пределах нормы, но к концу неонатального периода отмечается гипокоагуляция за счет удлинения ПТВ ( $p<0,05$ ).

4. Манифестация ЦМВ и ВПГ оказывает негативное влияние на систему гемостаза новорожденных: развивается гипокоагуляция на фоне повышенного фибринолиза. У новорожденных без геморрагического синдрома удлинение АЧТВ ( $p<0,01$ ) и ПТВ ( $p<0,01$ ), а также повышение РФМК ( $p<0,05$ ) наблюдается на 8-14 дни жизни, а у новорожденных с геморрагическим синдромом - на 4-7 дни жизни, при этом фибринолиз выражен в большей степени ( $p<0,001$ ). Данные нарушения сохраняются в обеих группах до конца неонатального периода.

5. Нарушения системы гемостаза у новорожденных при ЦМВ и ВПГ проявляются в 29,4% случаев печеночной коагулопатией, в 49,0% - ДВС-синдромом; при ЦМВ – в 20,8% - дефицитом витамин К-зависимых факторов, в 31,2% - печеночной коагулопатией, 37,5% - ДВС-синдромом.

### **Практические рекомендации**

1. У новорожденных с манифестацией ЦМВ и ВПГ инфекций рекомендуется определять наряду с количеством тромбоцитов следующие показатели системы гемостаза:

- АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время);
- ПТВ (протромбиновое время);
- фибриноген;
- РФМК (растворимый фибрин мономерный комплекс).

2. В связи с риском развития геморрагического синдрома на протяжении всего неонатального периода у новорожденных с ЦМВ и ВПГ необходимо проводить исследование выше указанных показателей системы

гемостаза в следующие возрастные сроки: на 4-7 дни, 8-14 дни и 15-28 дни жизни ребенка.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Султанова З.О., Ахмедова Д.И. Влияние цитомегаловирусной и герпетической инфекции на развитие геморрагического синдрома у новорожденных. //Республиканская научно-практическая конференция «Педиатрия Узбекистана: Реформирование и стратегия развития»: Сб. тез. – Ташкент, 2007 (4-6октября). – С. 241.
2. Султанова З.О., Любчик А.С. Значение геморрагического синдрома, обусловленного цитомегаловирусной и герпетической инфекцией, в летальных исходах у новорожденных. //Республиканская научно-практическая конференция «Педиатрия Узбекистана: Реформирование и стратегия развития»: Сб. тез. – Ташкент, 2007. – С.242.
3. Султанова З.О, Ахмедова Д.И., Любчик А.С., Даминова Г.У. Особенности течения цитомегаловирусной инфекции у беременных и новорожденных.//Материалы Республиканской научно-практической конференции. «Современные аспекты педиатрии. Наука и практика»: Сб. тез. – Ташкент, 2008. – С.142.
4. Султанова З.О. Титр иммуноглобулина G цитомегаловируса и особенности течения неонатального периода у новорожденных группы риска. //Материалы научно-практической конференции аспирантов и соискателей «Дни молодых ученых»: Сб. тез. – Ташкент, 2008. – С.81.
5. Султанова З.О. Влияние цитомегаловирусной инфекции на систему гемостаза у новорожденных детей. // Педиатрия. - Ташкент, 2008. - №3 - 4. – С. 39-43.
6. Султанова З.О., Ахмедова Д.И. Влияние цитомегаловирусной инфекции на систему гемостаза и развитие геморрагического синдрома у новорожденных детей // Конференция молодых ученых ТашПМИ: Сб. тез.-Ташкент, 2008. – С.114.
- 7.АхмедоваД.И., Султанова З. О. Система гемостаза новорожденных и влияние на него цитомегаловирусной и герпетической инфекций // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2008. - №6. – С.68-72.
8. Ахмедова Д.И., Султанова З.О. Особенности системы гемостаза и развитие геморрагического синдрома у новорожденных // Запорожский Медицинский Журнал. - Запорожье, 2009.- №3 (11).- С.5-9.
9. Султанова З.О. Некоторые показатели гемостаза и развитие геморагического синдрома у новорожденных с цитомегаловирусной инфекцией. // VI съезд педиатров Республики Узбекистан: – Ташкент, 2009. – С.520.
10. Султанова З.О. Система гемостаза новорожденных, рожденных от матерей, инфицированных цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса: Методические рекомендации. – Ташкент, 2011. – 30 с.

**Тиббиёт фанлари номзоди илмий даражасига талабгор З.О. Султанованинг 14.00.09 – Педиатрия ихтисослиги бўйича «Онадаги цитомегаловирус ва оддий герпес вирусининг чакалоқларнинг қон ивиш тизимига таъсири» мавзусидаги диссертациясининг**

## **РЕЗЮМЕСИ**

**Таянч (энг муҳим) сўзлар:** янги туғилган чакалоқ, цитомегаловирус инфекцияси, оддий герпес вируси, гемостаз, геморрагик синдром, ДВС-синдром

**Тадқиқот объектлари:** 146 нафар оналар ва янги туғилган чакалоқлар.

**Ишнинг мақсади:** цитомегаловирусли ва оддий герпес вирусли оналардан туғилган чакалоқларда қон ивиш тизимини ўзига ҳос тарафларини ҳамда неонатал даврда цитомегаловирус ва оддий герпес вирус инфекцияларини манифестацияси кузатилган чакалоқларда қон ивиш тизимидаги бузилиш структурасини аниқлаш.

**Тадқиқот методлари:** клиник-лаборатор, инструментал, серологик, гемостазиограмма, статистик анализ.

**Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги:** тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, цитомегаловирус ва оддий герпес вирус организмнинг бошқа тизимларига зарар кўрсатиш билан бирга гемостаз тизимига ҳам салбий таъсир кўрсатиб, бутун неонатал давр мобайнида умум коагуляцион тестларда (АКТВ, ПТВ) ивиш вақтини узайишига, шу билан бирга ЭФМК миқдорини юқори даражада сақланиб туришига олиб келади. Чакалоқларда цитомегаловирус инфекцияси ҳамда цитомегаловирус ва оддий герпес вирус инфекциялари бирга келгандаги ҳолатларда геморрагик синдром тенг даражада ривожланади.

**Амалий аҳамияти:** Олинган натижалар диагностик ва прогностик аҳамиятга эга, чунки гемостаз тизимини асосий кўрсаткичларини текшириш натижасида цитомегаловирус ҳамда цитомегаловирус ва оддий герпес вирус инфекцияли чакалоқларда ушбу тизим ҳолатини баҳолаш ва бузилиш структурасини аниқлаш ва ундан келиб чиққан ҳолда геморрагик синдром ривожланиш ҳавфини эрта аниқлашга ёрдам беради.

**Тадбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги:** Диссертацион иш ҳолатлари Республика Перинатал Марказ ва Республика Педиатрия Ихтисослашган Илмий Амалий Медицина Маркази амалиётига тадбиқ қилинган. Гемостаз тизимини асосий кўрсаткичларини баҳолаб берувчи минимал текширув асосида цитомегаловирус ва оддий герпес вирус инфекцияли чакалоқларда гемостаз тизимида аниқланган бузилишларни ўз вақтида коррекция қилиш геморрагик ва ДВС-синдром ривожланишини олдини олади ва ушбу болалар орасида ўлимни камайишига олиб келади.

**Қўлланиш (фойдаланиш) соҳаси:** педиатрия.



## РЕЗЮМЕ

диссертации З.О. Султановой на тему: «Влияние цитомегаловирусной и герпетической инфекции на систему гемостаза новорожденных», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.09 – Педиатрия

**Ключевые слова:** новорожденный, цитомегаловирусная инфекция, вирус простого герпеса, гемостаз, геморрагический синдром, ДВС-синдром

**Объекты исследования:** 146 новорожденных и их матери.

**Цель работы:** Определить особенности системы гемостаза у новорожденных, родившихся от матерей с цитомегаловирусной и герпетической инфекцией, а также структуру гемостазиологических нарушений у новорожденных с манифестацией ЦМВ и ВПГ инфекций в неонатальном периоде.

**Методы исследования:** клинико-лабораторные, инструментальный, серологический, определение показателей гемостаза и статистический анализ.

**Полученные результаты и их новизна:** Результаты исследований показали, что манифестация ЦМВ и ВПГ наряду с нарушениями других систем организма оказывает негативное влияние на процессы адаптации системы гемостаза новорожденных, приводя к замедлению времени свертывания в общекоагуляционных тестах (АЧТВ, ПТВ) при сохраняющемся повышенном содержании РФМК на протяжении всего периода новорожденности. Выявлено, что у детей с ЦМВ, с ЦМВ и ВПГ геморрагический синдром развивается в равной степени.

**Практическая значимость:** Полученные результаты имеют диагностическое и прогностическое значение, так как позволяют на основе исследований основных показателей оценить систему и структуру нарушений гемостаза, определить на ранних этапах риск развития геморрагического синдрома у новорожденных с ЦМВ, ЦМВ и ВПГ.

**Степень внедрения и экономическая эффективность:** Положения диссертационной работы внедрены в практику Республиканского Перинатального Центра и в клинику РСНПМЦ педиатрии. Полученные результаты позволяют на основе минимального количества исследований основных показателей оценить систему гемостаза и определить на ранних этапах риск развития геморрагического синдрома, что позволит провести своевременную коррекцию выявленных нарушений гемостаза и предупредить возникновение ДВС- и геморрагического синдромов, что в конечном итоге будет способствовать снижению летальности среди данного контингента детей.

**Область применения:** педиатрия.

## RESUME

**Thesis of Z.O. Sultanova on the scientific degree competition of the candidate of medical sciences on specialty 14.00.09 – Pediatrics, subject: “Influence of the cytomegalovirus and the herpetic infections on system of haemostasis of new-borns”**

**Keywords:** the new-born, the cytomegalovirus infection, the virus of simple herpes, the haemostasis, the haemorrhagic syndrome, DIS-syndrome.

**Subject of research:** 146 new-borns and their mothers.

**Purpose of work:** to define the features of system of haemostasis at the new-borns who were born from mothers with cytomegalovirus and herpetic infections, and define infractions of system of haemostasis on new-borns with the manifestation of the cytomegalovirus and the virus of simple herpes in neonatal period.

**Methods of research:** Klink-laboratory, serologic, definition of indicators of the haemostasis and the statistical analysis.

**The results obtained and their novelty:** Results of researches have shown that demonstration of cytomegalovirus and the virus of simple herpes along with infringements of other systems of an organism that makes negative impact on processes of adaptation on system of the haemostasis in new-borns, leading to delay the time of curling in coagulation tests (APTT, PT) with remaining raised maintenance SFMC throughout all period of new-borns' life. It is revealed that on children with the cytomegalovirus, the cytomegalovirus and the virus of simple herpes develops equally.

**Practical value:** the received results have diagnostic and forecasting value as it allows estimation on the basis of researches of core indicators in the system and the structure of infringements of haemostasis, to define the risk of development of the haemorrhagic syndrome at early stages on new-borns with the cytomegalovirus, the cytomegalovirus and the virus of simple herpes infections.

**Degree of embed and economic effectivity:** Position of the scientific work is been introduced in practice to the Republic Perinatal Centre and to the clinic RSSPMC. The received results allow to estimate the system of haemostasis on the basis of a minimum quantity of researches with basic indicators and to define the risk of development the haemorrhagic syndrome at early stages that will allow to make timely correction of the revealed infringements of the haemostasis and to warn occurrence DIS - and haemorrhagic syndromes that will finally promote to decrease mortality among the given contingent of children.

**Field of application:** paediatrics.

Соискатель: \_\_\_\_\_

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

|      |                                                    |
|------|----------------------------------------------------|
| АЧТВ | - активированное частичное тромбопластиновое время |
| ВПГ  | - вирус простого герпеса                           |
| ДВС  | - диссеминированный внутрисосудистый синдром       |
| ДН   | - дыхательная недостаточность                      |
| ИФА  | - иммуноферментный анализ                          |
| ОФТ  | - ортофенантролиновый тест                         |
| ПТВ  | - протромбиновое время                             |
| РФМК | - растворимый фибрин мономерный комплекс           |
| СДР  | - синдром дыхательных расстройств                  |
| ССН  | - сердечно-сосудистая недостаточность              |
| ЦМВ  | - цитомегаловирус                                  |
| ЦНС  | - центральная нервная система                      |
| Ig M | - иммуноглобулины М                                |
| Ig G | - иммуноглобулины G                                |