© Коллектив авторов, 2016

С.Г. Горбунов[1], Е.В. Беленович[2], А.А. Худякова[2]

ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

[1]ФГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, [2]ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой» ДЗМ, Москва, РФ

В статье представлены алгоритм клинико-лабораторной диагностики и эффективность специфической противовирусной терапии случая врожденной генерализованной цитомегаловирусной инфекции. Показано, что раннее назначение ганцикловира и антицитомегаловирусного иммуноглобулина человека в сочетании с интерфероном α2b позволяет добиться прекращения репликативной активности цитомегаловируса и прямо коррелирует с положительной динамикой клинических симптомов заболевания.

Ключевые слова: *цитомегаловирусная инфекция, полимеразная цепная реакция, иммуноферментный анализ, противовирусная терапия, иммуноглобулин, интерферон, дети.*

Цит.: *С.Г. Горбунов, Е.В. Беленович, А.А. Худякова. Возможности ранней диагностики и лечения врожденной цитомегаловирусной инфекции. Педиатрия. 2017; 96 (1): 201–205.*

Контактная информация:
Горбунов Сергей Георгиевич – д.м.н., проф. каф. детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ
Адрес: Россия, 123995, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1
Тел.: (495) 949-17-22, **E-mail:** gsgsg70@mail.ru
Статья поступила 25.10.16, принята к печати 20.12.16.

Contact Information:
Gorbunov Sergey Georgievich – MD., prof. of Pediatric Infectious Diseases, Russian Medical Academy of Postgraduate Education Russian Federation
Address: Russia, 123995, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, b. 1
Tel.: (495) 949-17-22, **E-mail:** gsgsg70@mail.ru
Received on Oct. 25, 2016, submitted for publication on Dec. 20, 2016.

Final_24.01.17.indd 201 26.01.2017 12:16:10

S.G. Gorbunov[1], E.V. Belenovich[2], A.A. Hudyakova[2]

POSSIBILITIES OF EARLY DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

[1]Russian Medical Academy of Postgraduate Education; [2]Z.A. Bashlyaeva Children City Clinical Hospital, Moscow, Russia

The article presents an algorithm clinical laboratory diagnostics and efficiency of specific antiviral therapy in a case of congenital generalized cytomegalovirus infection. It proves, that early administration of ganciclovir and anticytomegalovirus human immunoglobulin in combination with interferon α2b helps to stop replication activity of cytomegalovirus and directly correlates with positive dynamics of disease clinical symptoms.

Keywords: *cytomegalovirus infection, polymerase chain reaction, enzyme immunoassay, antiviral therapy, immunoglobulin, interferon, children.*

Quote: *S.G. Gorbunov, E.V. Belenovich, A.A. Hudyakova. Possibilities of early diagnosis and treatment of congenital cytomegalovirus infection. Pediatria. 2017; 96 (1): 201–205.*

Несмотря на то, что, по данным Центра Роспотребнадзора, в г. Москве количество случаев цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции сократилось со 196 в 2013 г. до 39 случаев в 2015 г., актуальность данной проблемы остается довольно высокой [1]. Связано это прежде всего с медико-социальным значением врожденных форм этой инфекции, которые в подавляющем большинстве случаев приводят к инвалидизации больных и значительным материальным затратам на их обследование и лечение [2, 3]. Подтверждением этому служит возрастная структура больных ЦМВ-инфекцией за 2015 г. (рис. 1). Основной контингент пациентов с данным диагнозом составили дети первого года жизни – 16 человек, тогда как в остальных возрастных группах (дети 1–2 лет, 3–6 лет и 7–17 лет) их зарегистрировано в 2 раза меньше – по 7–8 человек. Учитывая сложившуюся ситуацию, приказом Департамента здравоохранения города Москвы № 496 от 7.06.2016 г. на базе ГБУЗ «Детская инфекционная клиническая больница № 6» ДЗМ 1.09.2016 г. создан Центр внутриутробных и постнатальных инфекций у новорожденных.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящей работы явилась демонстрация алгоритма ранней клинико-лабораторной диагностики и особенностей течения врожденной ЦМВ-инфекции с поражением головного мозга и печени, а также возможностей молекулярно-генетического и серологического контроля за проводимой противовирусной терапией на примере такого случая у новорожденного ребенка.

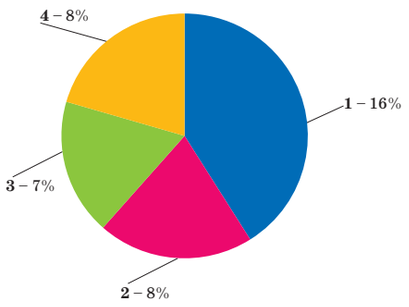

Рис. 1. Возрастная структура заболеваемости ЦМВ-инфекцией среди детей г. Москвы в 2015 г.
1 – до года, 2 – 1–2 года, 3 – 3–6 лет, 4 – 7–17 лет.

Под нашим наблюдением находилась Виктория П., 8.12.2015 года рождения. Из анамнеза известно, что девочка от II беременности, протекавшей на фоне обнаружения на 10-й неделе гестации IgM и IgG к ЦМВ (качественные анализы), в связи с чем мать получила курс октагама внутривенно. У матери 32 лет I беременность (2013 г.) закончилась самопроизвольным выкидышем на 5-й неделе; в анамнезе – уреаплазмоз, кондиломатоз. Настоящие роды I в 34–35 недель, самопроизвольные, с преждевременным излитием светлых околоплодных вод, длительным безводным промежутком в 23 ч. Гистологическое исследование плаценты: признаки начального острого восходящего бактериального амниотического инфицирования и гематогенного инфицирования. Антропометрические данные ребенка при рождении: масса тела 1500 г, длина 42 см, окружность головы 26 см, окружность груди 27 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов.

Состояние девочки при рождении было расценено как тяжелое за счет развития синдрома двигательных расстройств, неврологической симптоматики (синдрома угнетения, частичной атрофии зрительных нервов, двусторонней тугоухости, микроцефалии), задержки внутриутробного развития (ЗВУР) III степени, гепатолиенального синдрома (печень +5 см, селезенка +2 см ниже края реберной дуги), синдрома холестаза, гипербилирубинемии, тромбоцитопении, что позволило заподозрить ЦМВ-инфекцию и потребовало перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) роддома. При серологическом обследовании ребенка методом иммуноферментного анализа (ИФА) обнаружены IgM и IgG к ЦМВ в диагностически значимом количестве – соответственно 22,3 и 120 ЕД/мл. Молекулярно-генетическое исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) показало, что в плазме и клетках крови ребенка обнаружена ДНК ЦМВ в количестве соответственно $2{,}7 \times 10^4$ и 10^5 копий/мл. У матери методом ИФА также были обнаружены IgG к ЦМВ в количестве 165 ЕД/мл при низком содержании IgM к данному микроорганизму (21 ЕД/мл). Таким образом, проведенное обследова-

Final_24.01.17.indd 202 26.01.2017 12:16:11

Рис. 2. Ультразвуковая картина поражения органов брюшной полости при врожденной ЦМВ-инфекции у новорожденного.

ние свидетельствует о наличии у ребенка репликативной активности ЦМВ при внутриутробном инфицировании от матери, у которой на данный момент ЦМВ-инфекция находилась в латентной стадии.

Ребенку были проведены различные инструментальные исследования. УЗИ органов брюшной полости и почек: увеличение размеров печени, множественные точечные гиперэхогенные включения в медуллярной части паренхимы селезенки – исходы инфаркта (рис. 2). На рентгенограмме органов грудной клетки обнаружены инфильтративные изменения и гидроторакс справа. На МРТ головного мозга левый боковой желудочек деформирован, субэпендимально в заднем роге – геморрагические изменения; височная и частично теменная доли слева уменьшены в размерах (местами паренхима истончена до 1,5 мм), структура их неоднородна; субарахноидальные ликворные пространства в данной зоне расширены. Геморрагические изменения выявлены также в височной области, гемисфере и на уровне тела бокового желудочка справа. МР-сигнал от белого вещества повышен на Т2 ВИ и значительно снижен на Т1 ВИ. Турецкое седло, ствол и мозжечок – без особенностей. Заключение: паренхиматозные геморрагические изменения обеих гемисфер в подостро-хронической стадии, вентрикуломегалия. Девочка консультирована неврологом и офтальмологом, которые диагностировали последствия внутриутробной ЦМВ-инфекции, органическое поражение головного мозга, микроцефалию с частичной атрофией диска зрительного нерва, ангиопатией сетчатки гипоксического генеза, риском развития ретинопатии недоношенных. Проведенное с дифференциально-диагностической целью исследование подтвердило нормальный женский кариотип 46XX, что позволило исключить генетическую патологию.

В ОРИТ роддома ребенок находился в кувезе на частичном парентеральном питании с кормлением адаптированной молочной смесью через зонд по 25 мл каждые 3 ч, получал инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами из расчета 160 мл/кг/сут, антибактериальную терапию амоксициллином/сульбактамом 60 мг/кг/сут в сочетании с нетилмицином 4,5 мг/кг/сут, гемостатическую, гепатопротекторную и фототерапию. При стабилизации состояния 15.12.2015 в возрасте 7 дней ребенок переведен в ОРИТ для новорожденных ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой» ДЗМ с основным диагнозом: Врожденная генерализованная ЦМВ-инфекция (энцефалит, гепатит), тяжелая форма; осложнение: Микроцефалия; сопутствующие диагнозы: ЗВУР по гипопластическому типу III степени, недоношенность 34 недели, постнатальная гипотрофия III степени, нефропатия смешанного генеза, риск формирования портальной гипертензии, риск ретинопатии недоношенных, персистирующие фетальные коммуникации (открытое овальное окно, открытый артериальный проток), анемия недоношенных легкой степени.

В ОРИТ для новорожденных ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой» ДЗМ состояние девочки тяжелое, но стабильное. Умеренная вялость. Интоксикация не выражена. Не лихорадит. В оксигенации не нуждается. Питание усваивает, не срыгивает. Кожные покровы желтушные, бледноватые. Сыпи нет. Зев спокоен. Периферические лимфоузлы 1-го размера, подвижные, безболезненные. Сердце и легкие – без патологии. ЧСС – 120–150 уд/мин, ЧД – 36/мин, АД – 82/51 мм рт. ст. Живот вздут, мягкий, безболезненный. Печень +5 см, селезенка +3 см ниже края реберной дуги, обе плотноватой консистенции. Стул и мочеиспускание в норме. Неврологический статус: в сознании, реакция на осмотр в виде двигательного беспокойства, раздражительного крика, тремора рук и подбородка; мышечный тонус диффузно умеренно снижен; рефлексы новорожденных (хоботковый, сосательный, хватательный, подошвенный, Моро, Бабкина) ослаб-ленные, нестойкие. Большой родничок – 0,5х0,5 см, на уровне костных краев, окружность головы – 24,5 см (микроцефалия). Судорог, очаговой и менингеальной симптоматики нет.

В общем анализе крови от 15.12.2015 отмечались анемия за счет снижения эритроцитов до $3{,}7 \cdot 10^{12}$/л, а также тромбоцитопения до $86 \cdot 10^{9}$/л; общее количество лейкоцитов было в пределах нормы ($13{,}3 \cdot 10^{9}$/л), однако в лейкоцитарной формуле наблюдался палочкоядерный сдвиг влево до 11%. В динамике от 20.12.2015 сохранялась анемия (эритроциты – $3{,}8 \cdot 10^{12}$/л), количество тромбоцитов нормализовалось ($167 \cdot 10^{9}$/л), но появился лейкоцитоз до $15{,}4 \cdot x10^{9}$/л, сдвиг лейкоцитарной формулы влево усилился до миелоцитов и метамиелоцитов (по 1%), увеличилась СОЭ до 19 мм/ч. В общем анализе мочи наблюдалась протеинурия – 0,44 г/л, лейкоцитурия – 15–20 клеток в поле зрения, бактерии и ураты в умеренном количестве. В биохимическом анализе крови отмечалась гиперферментемия (аспартатаминотрансфераза – 105 ЕД/мл, лактатдегидрогеназа – 896 ЕД/мл), что свидетельствует о синдроме цитолиза гепатоцитов, повышен уровень общего билирубина до 117 мкмоль/л за счет небольшого преобладания прямой фракции – 65 мкмоль/л, что также свидетельствует в пользу гепатита, обусловленного ЦМВ.

При УЗИ органов брюшной полости сохранялись гепатоспленомегалия, диффузные изменения паренхимы печени и стенок желчного пузыря, тромбоз левой долевой вены в стадии лизирования, наблюдались признаки дисхолии и портальной гипертензии (обеднение сосудистого рисунка паренхимы печени, уплотнение стенки воротной вены, скорость кровотока по ней – 24 см/с). Нейросонографически определялись

Final_24.01.17.indd 203 26.01.2017 12:16:11

вторичная дилатация боковых желудочков гипоксически-ишемического и инфекционного генеза, снижение показателей сосудистого сопротивления в бассейне передних мозговых артерий (вазодилатация), отмечались проявления внутриутробной инфекции в виде наличия множественных кальцинатов в перивентрикулярных отделах боковых желудочков на уровне базальных ганглиев головки хвостатых ядер, боковые желудочки расширены (больше слева), без динамики по сравнению с предыдущим исследованием, подоболочечные пространства, III и IV желудочки, цистерна – без особенностей, кист в веществе головного мозга нет. Подобная картина соответствует проявлениям последствий внутриутробного менингоэнцефалита.

В ОРИТ ребенку был назначен антицитомегаловирусный иммуноглобулин человека (Неоцитотект) из расчета 1 мл/кг внутривенно капельно каждые 48 ч в течение 3 дней и интерферон α2b (Виферон) по 150 тыс МЕ х 2 раза/сут в течение 10 дней, далее по убывающей схеме. Кроме того, проводилась инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами из расчета 160 мл/кг/сут, антибактериальная терапия цефтриаксоном 75 мг/кг/сут, вводились противогрибковые средства (флуконазол 6 мг/кг/сут), гепатопротекторы (урсодезоксихолевая кислота по 0,5 мл/сут), пробиотики и гемостатики. К 6-м суткам состояние ребенка на фоне проводимого лечения оставалось по-прежнему тяжелым за счет неврологической симптоматики (синдром угнетения с элементами возбуждения) и течения гепатита, обусловленных внутриутробной ЦМВ-инфекцией, но стабилизировалось, что позволило перевести его для дальнейшего лечения в отделение неонатологии.

Несмотря на активную противовирусную терапию, репликация ЦМВ сохранялась, о чем свидетельствовало проведенное ПЦР-исследование 3 субстратов: в анализе от 15.12.2015 в крови ДНК ЦМВ определялась в количестве 10^5 копий/мл, в слюне – $2{,}2 \cdot 10^7$ и в моче – $2{,}1 \cdot 10^7$; в динамике от 29.12.2015 – соответственно $5 \cdot 10^4$ копий/мл, $1{,}1 \cdot 10^8$ и $1{,}5 \cdot 10^7$. Данные молекулярно-генетического обследования коррелировали с результатами ИФА от 30.12.2015 – IgM к ЦМВ не обнаруживались, но определялись низкоавидные (1,5%) IgG к ЦМВ в количестве 8 ЕД/мл. Учитывая отсутствие положительной динамики и сохраняющуюся активность ЦМВ по результатам контрольных анализов, решено в лечении добавить ганцикловир (Цимевен) из расчета 10 мг/кг/сут внутривенно капельно в течение 2 недель.

После проведенного курса лечения ганцикловиром (Цимевеном) наметилась некоторая положительная динамика: несмотря на сохраняющийся крупноразмашистый тремор и мышечную гипотонию, угнетение ЦНС уменьшилось, стала активнее, улучшился аппетит, начала самостоятельно сосать смесь и прибавлять в весе и росте. Однако клинико-лабораторные проявления гепатита остались прежними: уровень аланинамитрансферазы колебался в пределах 66–99 ЕД/мл, аспартатаминотрансферазы – 149–258 ЕД/мл, γ-глутамилтранспептидазы – 139–175 ЕД/мл, лактатдегидрогеназы – 671–910 ЕД/мл, щелочной фосфатазы – 559–1013 ЕД/мл, общего билирубина – 69–108 мкмоль/л, прямого билирубина – 48–72 мкмоль/л. При УЗИ органов брюшной полости сохранялись гепатомегалия и реактивные изменения паренхимы печени, усиление сосудистого рисунка, воротная вена – 4 мм, стенки ее уплотнены, слоисты; портальный кровоток на верхней границе нормы – 19,7 см/с, в просвете ствола и ветвей тромбы не определяются, пупочная вена расширена до 2,5 мм без признаков флебита (некоторая положительная динамика). В общем анализе крови сохранялись признаки анемии, в общем анализе мочи – небольшая протеинурия и лейкоцитурия до 10 клеток в поле зрения.

В отделении неонатологии было проведено в динамике нейрофизиологическое обследование. Нейросонографически определялись состояние после внутриутробного менингоэнцефалита, вторичная дилатация бокового желудочка слева, множественные кальцинаты в паренхиме головного мозга. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) – выраженные общемозговые нарушения биоэлектрической активности, зональные различия сглажены, непостоянная межполушарная асимметрия, дисфункция срединных структур, эпиподобные потенциалы в височной области справа и в затылочной области (S>D), фазы сна сглажены или сон не достигнут. При видео-ЭЭГ-мониторинге – нейрофизиологическая задержка формирования возрастной активности головного мозга (соответствует 37–38-й неделе гестации), эпиподобная активность в височной области (D>S) и затылочной области слева, эпилептических приступов и других пароксизмальных состояний не выявлено.

Учитывая, несмотря на проведенный курс лечения ганцикловиром (Цимевеном), сохранение неврологической симптоматики в виде синдрома угнетения и крупноразмашистого тремора, высокой активности ЦМВ в крови, слюне и моче в сочетании с низкоавидными IgG к ЦМВ, сохранение гепатоспленомегалии, желтухи, синдромов холестаза и цитолиза, нарастание анемии, сохранение нефропатии и риска ретинопатии, решено повторить курс лечения антицитомегаловирусным иммуноглобулином человека (Неоцитотектом). Учитывая отсутствие достоверных данных о наличии судорог при выраженном гепатите, неврологом рекомендовано воздержаться от назначения вальпроевой кислоты (депакина) из-за возможного гепатотоксического действия. Учитывая тяжесть течения заболевания и неясный прогноз, показана консультация родителей семейным психологом.

После проведения повторного курса антицитомегаловирусного иммуноглобулина человека (Неоцитотекта) состояние ребенка улучшилось до среднетяжелого при удовлетворительном самочувствии. Усваивает по 60 мл сцеженного грудного молока с обогатителем FM85 по 5 стиков, не срыгивает. Поза полуфлексии, мышечный тонус дистоничен, двигательная активность удовлетворительная, судорог нет, сохраняется индуцированный тремор конечностей, рефлексы новорожденного живые, кратковременно фиксирует взгляд. Окружность головы увеличилась на 2 см. Кожа субиктерична, бледная, чистая. Зев обычной окраски. Микроциркуляторных нарушений нет. Тургор мягких тканей сохранен. Прибавила в массе тела 896 г, в

Final_24.01.17.indd 204 26.01.2017 12:16:11

росте – 5 см. В легких – пуэрильное дыхание, хрипов нет. Окружность груди увеличилась на 4 см. В сердце выслушивается функциональный систолический шум. Размеры печени сократились до +3,5 см, селезенки – до +1,5 см ниже края реберной дуги. Живот мягкий, безболезненный. Стул, моча – в норме.

При контрольном обследовании 1.02.2016 в общем анализе крови сохранялась анемия, общий анализ мочи – без патологии, в биохимическом анализе крови – умеренные проявления цитолиза (аланинаминотрансфераза – 54 ЕД/мл, аспартатаминотрансфераза – 95 ЕД/мл, γ-глутамилтранспептидаза – 281 ЕД/мл, лактатдегидрогеназа – 715 ЕД/мл) и холестаза (щелочная фосфатаза – 1007 ЕД/мл), общий билирубин – 43 мкмоль/л, прямой билирубин – 30 мкмоль/л. В крови методом ПЦР ДНК ЦМВ не обнаружена, что позволило выписать ребенка домой в возрасте 1 месяца 3 недель с улучшением в состоянии клинико-лабораторной ремиссии под наблюдение участкового педиатра и специалистов (невролога, офтальмолога) с рекомендациями продолжить курс интерферона α2b (Виферон), урсодезоксихолевой кислоты (Урсофальк), пробиотиков, витаминов A, E, D и препаратов железа (Мальтофер).

Таким образом, данный клинический случай позволил продемонстрировать возможности молекулярно-генетического (ПЦР) и серологического (ИФА) обследования для подтверждения заподозренной по клинико-анамнестическим данным ЦМВ-инфекции у новорожденного ребенка, а также контролировать в последующем эффективность проводимой специфической противовирусной терапии [4, 5]. Показано, что для достижения клинико-лабораторной ремиссии и прекращения репликативной активности ЦМВ в случае генерализованной врожденной ЦМВ-инфекции с поражением головного мозга и печени требуется комплексное этиопатогенетическое лечение, включающее комбинированное назначение иммунопрепаратов (антицитомегаловирусного иммуноглобулина человека и интерферона α2b) с последующей ротацией на аналог нуклеозидов (ганцикловир) и повторным применением специфического иммуноглобулина в сочетании с инфузионной терапией, гепатопротекторами, пробиотиками, гемостатиками, витаминами и антибиотиками (по показаниям) [5–9].

Конфликт интересов: *авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.*

Литература

1. *Мазанкова Л.Н., Колтунов И.Е., Анджель А.Е., Витковская И.П., Корсунский А.А., Кардонова Е.В., Фомкина Н.Н.* Детская инфекционная заболеваемость в Москве: проблемы и их решение. Детские инфекции. 2016; 1: 9–14.

2. *Кистенева Л.Б.* Роль цитомегаловирусной инфекции в формировании перинатальной патологии. Детские инфекции. 2013; 3: 44–47.

3. *Alkhawaja S, Ismaleel A, Botta G, Senok AC.* The prevalence of congenital and perinatal cytomegalovirus infections among newborns of seropositive mothers. J. Infect. Dev. Ctries. 2012; 6 (5): 410–415.

4. *Павлова М.В., Федорова Н.Е., Гаджиева З.Г.* Алгоритм лабораторной диагностики врожденной цитомегаловирусной инфекции у недоношенных детей и влияние терапии вифероном на течение внутриутробных инфекций. Педиатрия. 2009; 87 (2): 55–62.

5. *Мангушева Я.Р., Хаертынова И.М., Мальцева Л.И.* Цитомегаловирусная инфекция у детей. Практическая медицина. 2014; 7: 11–16.

6. *Вартанян Р.В.* Терапевтическая эффективность специфических иммуноглобулинов для внутривенного введения при цитомегаловирусной инфекции у детей. Детские инфекции. 2010; 1: 40–44.

7. *Nigro G, Adler SP, Parruti G, et al.* Immunoglobulin therapy of fetal cytomegalovirus infection occurring in the first half of pregnancy: a case-control study of the outcome in children. J. Infect. Dis. 2012; 205: 215–227.

8. *Nigro G, La Torre R, Pentimalli H, et al.* Regression of fetal cerebral abnormalitiesby primary cytomegalovirus infection following hyperimmunoglobulin therapy. Prenatal Diagnosis. 2008; 6: 512–517.

9. *Visentin S, Manara R, Milanese L, et al.* Early primary cytomegalovirus infection in pregnancy: maternal hyperimmunoglobulin therapy improves outcomes among infants at 1 year of age. Clin. Infect. Dis. 2012; 55 (4): 497–503.

Final_24.01.17.indd 205 26.01.2017 12:16:11