

# Вроджена цитомегаловірусна інфекція: практичні аспекти проблеми

Н.В. Василенко<sup>1</sup>, Т.В. Вольман<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

<sup>2</sup>КЗ «Криворізький перинатальний центр зі стаціонаром Дніпропетровської обласної ради», м. Кривий Ріг

У роботі висвітлені проблемні питання діагностики та лікування цитомегаловірусної інфекції у новонароджених дітей з урахуванням реальної економічної ситуації, наведені приклади власного спостереження за дітьми з вродженою цитомегаловірусною інфекцією, питання взаємодії між лікарями загальної практики та спеціалістами при подальшому спостереженні за такими пацієнтами.

**Ключові слова:** діти, цитомегаловірусна інфекція, діагностика, лікування.

Уроджена цитомегаловірусна інфекція (ЦМВІ) – одна з актуальних проблем педіатрії, оскільки серед інфекцій з групи TORCH вона є найпоширенішою та посідає одне з провідних місць у структурі перинатальної смертності. Європейським регіональним бюро ВООЗ (ЦМВІ) віднесена до групи хвороб, які визначають майбутнє інфекційної патології. За даними серологічних досліджень, проведених в різних країнах Європи та Америки, маркери ЦМВІ виявляють у 40–60% дітей у віці до 5 років [1]. Наявні дані дозволяють зробити висновок, що в Україні цю інфекцію фіксують не менш часто, ніж в інших регіонах, що дозволяє вважати її важливою медико-соціальною проблемою.

Незважаючи на досить значну кількість публікацій, що стосуються діагностики та лікування цієї інфекції, особливо її вродженої форми, нині відсутні національні рекомендації та клінічні настанови, які б уніфікували підходи до ведення дітей з даною інфекцією.

**Мета дослідження:** аналіз практичних проблем, які постають перед неонатологами та педіатрами під час діагностики та лікування ЦМВІ у новонароджених та перед лікарями загальної практики під час подальшого ведення пацієнтів з вродженою ЦМВІ.

За останній рік у пацієнтів перинатального центру ми спостерігали три випадки генералізованої ЦМВІ. Висока частота внутрішньоутробного інфікування цитомегаловірусом зумовлена факторами, основними серед яких є епідеміологічні особливості захворювання, особливості імунітету вагітної, плода та новонародженого. Показники інфікованості вагітних залежать від віку, соціального рівня, сексуальної активності та складають від 20% до 95%.

Захворюваність ЦМВІ залежить не стільки від наявності вірусу в організмі, скільки від активності інфекційного процесу під час вагітності. На відміну від інших інфекцій з групи TORCH, тяжкі ураження плоду при ЦМВІ можуть розвиватися в будь-якому триместрі вагітності. За даними літератури, частота первинної ЦМВІ під час вагітності не перевищує 1%, а внутрішньоутробне інфікування плоду відбувається в 30–50%, при цьому у 5–18% дітей відзначається розвиток маніфестної вродженої ЦМВІ, яка характеризується важким перебігом та нерідко закінчується летально [2–5]. Факторами ризику розвитку внутрішньоутробної ЦМВІ є аборт, викидні, мертвонародження, рання дитяча смерть, які передують вагітності, юний вік матері, наявність хронічної пато-

логії, ускладнений перебіг вагітності. До ЦМВ-інфікування схильні жінки, що мають хронічні захворювання статевих органів, часті ГРВІ та ангіни в анамнезі [6].

Імовірність маніфестації вродженої ЦМВІ дуже низька: у 90% випадків вона перебігає субклінічно, але у 5–17% дітей з відсутністю проявів інфекційного процесу виявляють неврологічні наслідки у вигляді затримки психомоторного розвитку, нездатності до навчання, зниження коефіцієнту інтелектуальності, порушення слуху, патології зорового сприйняття у віддалений період – через 5–7 років та більше. Є дані про зв'язок цієї інфекції з раннім атеросклерозом, дифузними хворобами сполучної тканини та іншими аутоімунними захворюваннями [1]. Неприятливі наслідки розвиваються в 15% випадків при безсимптомному перебігу та в 90% – при маніфестній формі захворювання.

ЦМВІ може перебігати гостро, латентно та хронічно, проявлятися вродженою та набутою формами [7]. Уроджена маніфестна форма характеризується появою симптомів захворювання або маркерів інфекції протягом перших трьох тижнів життя новонародженої дитини [8,9].

Серед найбільш типових клінічних симптомів вродженої ЦМВІ описані: тромбоцитопенічна пурпура, жовтяниця, гепатоспленомегалія, мікроцефалія, затримка внутрішньоутробного розвитку, гіпотрофія, гепатит, менінгоенцефаліт, гідроцефальний та гіпертензивно-лікворний синдроми, хоріоретиніт з атрофією зорового нерва [10]. Деякі автори до частих проявів вродженої ЦМВІ відносять і діагностовану під час рентгенографії інтерстиційну пневмонію. Нерідко ураження легень перебігає тривало, хвилеподібно, резистентно до терапії антибіотиками та глюкокортикоїдами.

Терапія вродженої ЦМВІ має значні труднощі у зв'язку з відсутністю високоефективних, недорогих і доступних антицитомегаловірусних препаратів. Дискутабельним залишається питання показань для призначення етіотропної терапії у дітей раннього віку, особливо новонароджених, оскільки хіміотерапевтичні засоби з противірусною активністю по відношенню до ЦМВІ (ганцикловір, валаганцикловір, фоскарнет, цидофовір) є токсичними препаратами. Для лікування маніфестних форм вродженої ЦМВІ у новонароджених в країнах Європи та США застосовують ганцикловір у режимі 12 мг/кг на добу в 2 введення через 12 год протягом 6 тиж. Принцип дії ганцикловіру полягає у перешкоджанні включення нуклеотидів в ДНК ЦМВ і є ефективним інгібітором реплікації вірусної ДНК [11, 12]. Окрім того, застосовують інтерферонотерапію та імунотерапію специфічним антицитомегаловірусним імуноглобуліном, стандартними імуноглобулінами для внутрішньовенного введення [8, 12].

Наводимо дані медичної документації наших пацієнтів.

Дівчинка А., 16.04.2014 р. народження, від першої вагітності, яка перебігала з анемією легкого ступеня, ГРВІ, резус-негативним типом крові; у матері визначали IgM до цитомегаловірусу. Пологи у 39 тиж, маса тіла новонародже-

ної – 3000 г, зріст 50 см, оцінка за шкалою Апгар 7–8 балів, води меконіальні. З моменту народження спостерігалися гепатоспленомегалія, геморагічний синдром (генералізована висипка з елементами васкулітного та петехіально-плямистого характеру), кардіореспіраторна недостатність, яка потребувала вентиляційної підтримки протягом 15 днів, неврологічна дисфункція (синдром пригнічення, у подальшому – рухових порушень та вегетовісцеральний).

За даними лабораторного обстеження – лейкоцитоз, стійка тромбоцитопенія в межах  $45\text{--}50 \times 10^9$ , помірна білірубінемія з переважанням непрямої фракції, з другого тижня – пряма гіпербілірубінемія, гіперферментемія. Отримані позитивні результати ПЛР – ДНК CMV у крові та спинномозковій рідині. За даними НСГ у гострий період – ознаки дифузного набряку речовини головного мозку, лентикостріарна мінералізувальна ангіопатія, кісти судинних сплетінь, двобічний ВШК II ступеня, стадія лізису. При УЗД органів червоної порожнини – гепатомегалія, дилатація воротної вени та печінкових вен, спленомегалія, дифузні зміни печінки та селезінки. За даними ЕхоКГ – гіперкінетичний тип центральної гемодинаміки, легенева гіпертензія I ступеня, ПФК, патологічна регургітація на ТК. На рентгенограмі органів грудної клітки – легені без вогнищевих тіней, легеневий малюнок виражений в медіальних відділах, розмитий.

Дитину оглянули невролог, офтальмолог (очне дно без патології), інфекціоніст, був встановлений клінічний діагноз: Уроджена генералізована цитомегаловірусна інфекція: гепатит, інтерстиційна пневмонія, кардіопатія. ДН III, НК II А, геморагічний синдром. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, синдром рухових порушень.

Проводили лікування антибіотиками, біовеном-моно, імуноглобуліном анти-CMV внутрішньом'язово, посиндромну терапію. У динаміці відзначали стабілізацію стану, поступово збільшувався об'єм годувань, але збільшувалися розміри печінки та селезінки, погіршувалися показники печінкового комплексу.

Був призначений ганцикловір (цимевен) 5 мг/кг кожні 12 год.

У постнеонатальний період продовжено лікування дівчинки в обласній дитячій клінічній лікарні.

За даними катамнестичного спостереження дитина має паратрофію, затримку психомоторного розвитку, лабораторні показники в межах норми.

Дівчинка С., 26.04.2014 р. народження, від доношеної вагітності, під час якої у матері визначали високі титри IgG CMV, у другій половині вагітності – ГРІ; маса тіла дитини при народженні – 2100 г. З перших днів життя спостерігалися геморагічна висипка, жовтяниця, гепатоспленомегалія, кардіореспіраторні порушення, неврологічна симптоматика у вигляді синдрому пригнічення, вегетовісцеральних порушень. За лабораторними даними – зміни запального характеру в гемограмі, тромбоцитопенія, у лікворограмі – цитоз  $120$  кл/мкл лімфоцитарного характеру. У динаміці збільшувалися показники білірубінемії за рахунок прямої фракції, АЛТ та АСТ. У крові виявлено ДНК CMV.

На рентгенограмі органів грудної клітки – зниження повітряності легеневої тканини в медіальних відділах з обох боків, більше з правого боку, за рахунок посилення легеневого малюнку в прикорневих та верхніх відділах; корені не структурні; синуси вільні, куполи діафрагми рівні; тінь серця помірно розширена вліво.

Дитину оглянули невролог, окуліст, інфекціоніст. Дані отоакустичної емісії – тест не пройдено.

Клінічний діагноз: Уроджена генералізована цитомегаловірусна інфекція: вроджена пневмонія, серозний менінгіт, гепатит. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, синдром рухо-

вих та вегетовісцеральних порушень. ЗВУР, симетричний варіант.

Дитина отримувала наступне лікування: біовен-моно, з тритижневого віку – цимевен 5 мг/кг кожні 12 год внутрішньовенно, антибіотикотерапію, посиндромне лікування, у тому числі урсофальк 10 мг/кг на добу.

Планувалося призначення анти-CMV імуноглобуліну для внутрішньовенного введення (цитобіотекту), але препарат був відсутній в аптечній мережі.

У постнеонатальний період було продовжено лікування дівчинки в обласній дитячій клінічній лікарні.

За даними катамнестичного спостереження дитина має відповідний віковий фізичний розвиток, затримку психомоторного розвитку, двобічну глухоту. Лабораторні показники в межах норми.

Хлопчик К., 22.12.2014 р. народження, під час вагітності у матері діагностовано та проліковано уреаплазмоз, за даними пренатального УЗД – вентрикуломегалія II ступеня, ЗВРП; пологи в терміні 38 тиж, маса тіла новонародженого 2090 г. З народження у дитини клінічні прояви внутрішньо-утробної інфекції, неонатальної енцефалопатії, жовтяниці з явищами геморагічної висипки. У гемограмі – зміни запального характеру, тяжка тромбоцитопенія. За даними біохімічного дослідження крові – зростання показників білірубину до  $600$  мкмоль/л з переважанням прямої фракції, гіперферментемія, підвищення рівня лужної фосфатази. У крові виявлено ДНК CMV, ДНК HSV тип 1 і 2. На НСГ – вентрикулодилатація III ступеня.

За даними рентгенологічного дослідження органів грудної клітки – зниження повітряності легеневої тканини за рахунок збагачення легеневого малюнку у верхніх та нижніх відділах з обох боків. Серцева тінь розширена вліво.

Дитину оглянули невролог, офтальмолог, інфекціоніст.

Клінічний діагноз: Уроджена генералізована герпесвірусна інфекція (CMV, HSV): гепатит, інтерстиційна пневмонія, хоріоретиніт. Геморагічний синдром. Синдром ПФК. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, синдром рухових і вегетовісцеральних порушень. Вентрикулодилатація III ступеня. ЗВУР, асиметричний варіант.

Дитина не отримувала специфічного лікування з причини відсутності можливостей у батьків його забезпечити. Незважаючи на посиндромну терапію, у віці 29 днів стан дитини погіршився за рахунок прогресуючої кардіореспіраторної дисфункції, геморагічного синдрому, асцити. У віці 1 міс 3 дні хлопчик помер.

Таким чином, у пацієнтів спостерігалися класичні варіанти вродженої ЦМВІ, яка була підтверджена методом ПЛР-діagnostики. Наші спостереження підтверджують, що специфічна терапія при генералізованих формах вродженої ЦМВІ дає новонародженим більше шансів на виживання, зменшує тяжкість віддалених наслідків.

Дітей, які вижили, спостерігають лікарі загальної практики у віддаленій сільській місцевості, а особливостями цитомегаловірусу є: довготермінова, можливо, довічна персистенція в інфікованому організмі; виражений імуносупресивний процес із пригніченням клітинної ланки імунітету; індукція пухлинних процесів, активація супутніх інфекцій [3]. Тому принциповим є питання тісної взаємодії лікаря загальної практики, який спостерігає дитину, з лікарями-спеціалістами другого та третього рівнів надання медичної допомоги.

## ВИСНОВКИ

Діагностика та лікування вродженої цитомегаловірусної інфекції (ЦМВІ) у новонароджених, раціональне ведення таких дітей на амбулаторному етапі ускладнені наступними проблемами:

1) відсутності уніфікованого клінічного протоколу або настанов;

2) відсутності можливості ефективної серологічної та ПЛР-діагностики внутрішньоутробних інфекцій у некомерційних медичних закладах;

3) високою вартістю специфічних антицитомегаловірусних препаратів та неможливістю ефективного специфічного лікування у разі матеріальної неспроможності родичів дитини;

4) відповідно до інструкції специфічні антицитомегаловірусні препарати (цимевен, валацикловір) не можна призначати новонародженим та дітям раннього віку; для проведення ефективного лікування лікар має порушити інструкцію;

5) складнощами медичного та соціального характеру при спостереженні таких дітей лікарем загальної практики, особливо в сільській місцевості.

**Врожденная цитомегаловирусная инфекция: практические аспекты проблемы**

**Н.В. Василенко, Т.В. Вольман**

В работе освещены проблемы диагностики и лечения цитомегаловирусной инфекции у новорожденных детей с учетом реальной экономической ситуации, приведены примеры собственного наблюдения за детьми с врожденной цитомегаловирусной инфекцией, вопросы взаимодействия врачей общей практики со специалистами при дальнейшем наблюдении за такими пациентами

**Ключевые слова:** дети, цитомегаловирусная инфекция, диагностика, лечение.

**Congenital cytomegalovirus infection: practical aspects of the problem**

**N.V. Vasylenko, T.V. Volman**

The article deals with the problem questions of diagnosis and treatment of cytomegalovirus infection in newborn children in the light of the actual economic circumstances, it provides the examples of our observation of children who have congenital cytomegalovirus infection and the article considers the questions of cooperation between general practitioners and medical specialists in further observation of such patients.

**Key words:** children, cytomegalovirus infection, diagnosis, treatment.

**Сведения об авторах**

**Василенко Наталья Валентиновна** – кафедра педиатрии, семейной медицины и клинической лабораторной диагностики ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 50053, Днепропетровская область, г. Кривой Рог, ул. Армавирская 5/14; тел.: (050) 645-19-52

**Вольман Татьяна Владимировна** – КУ «Криворожский перинатальный центр со стационаром Днепропетровского областного совета», 50000, Днепропетровская область, г. Кривой Рог, мрн Восточный, 30/55; тел.: (067) 686-12-35

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Краснов В.В., Обрядина А.П. Клинико-лабораторная характеристика цитомегаловирусной инфекции у детей // Практическая медицина. – 2012. – № 7. – С. 137–139.
2. Кочкина С.С., Ситникова Е.П. Клинические «маски» врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, вып. 1. – С. 31–33.
3. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity / S.A. Ross [et al.] // J. Pediatr. – 2006. – Vol. 148. – P. 332–336.
4. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection in relation to the maternal trimester in which the maternal primary infection occurred / I. Foulon [et al.] // J. Pediatr. – 2008. – Vol. 122. – P. 1123–1127.
5. Pharmacokinetic profile of valganciclovir in pediatric transplant recipients / E. Launay [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2012. – Vol. 31. – P. 405–407.
6. Morris D.J. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection after maternal recurrent infection / D.J. Morris // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2004. – Vol. 1. – P. 61–64.
7. Barton L.L., Mets M.B. Congenital lymphocytic choriomeningitis virus infection: Decade of rediscovery // Clin. Inf. Dis. – 2001. – 33. – 370.
8. Morton C.C. Newborn hearing screening—a silent revolution / C.C. Morton, W.E. Nance // N Engl J Med. – 2006. – Vol. 354. – P. 2151–2164.
9. Placental enlargement in women with primary maternal cytomegalovirus infection is associated with fetal and neonatal disease / R. La Torre [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 43. – P. 994–1000.
10. Szenborn L. Significance of diagnostics and treatment in preventing congenital infections with Toxoplasma gondii (Tg), cytomegalovirus (CMV) and parvovirus B19 (PVB19) / L. Szenborn // Przegl Lek. – 2010. – Vol. 61. – P. 54–57.
11. Emerging infectious disease outbreaks: old lessons and new challenges for obstetrician/gynecologists / G. Hahn [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 194. – P. 1546–1555.
12. Marshal B.C. Antivirals for cytomegalovirus infection in neonates and infants / B.C. Marshal, W.C. Koch // Pediatr. Drugs. – 2009. – Vol. 11. – P. 309–321.

Статья поступила в редакцию 26.01.2015