



ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ – РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Н.В. Рымаренко, Ю.В. Вяльцева

Органа Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

Challenging problems of congenital Cytomegalovirus infection therapy: case study

N.V. Rymarenko, Y.V. Vyaltseva

Order Medal of Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Simferopol, Russia

Резюме

Цитомегаловирусная инфекция является самой частой внутриутробной инфекцией и ведущей причиной нарушения развития нервной системы. В статье описаны клинические случаи из собственной практики, которые показывают ключевое значение раннего применения препаратов прямого противовирусного действия (ганцикловир, валганцикловир) для лечения генерализованных манифестных форм врожденной цитомегаловирусной инфекции. В описанном нами 1 клиническом случае девочка, вероятно, инфицировалась в начале второго триместра беременности, с развитием классической триады тяжелой врожденной цитомегаловирусной инфекции (маленький вес для гестационного возраста, прямая гипербилирубинемия и петехиальная сыпь). Учитывая, что на сроке беременности 32 недели у плода были выявлены аномалии внутриутробного развития, характерные для цитомегаловирусной инфекции, при проведении полного алгоритма лабораторных исследований у матери лечение ганцикловиром ребенка могло быть начато уже с первых дней жизни. Во 2 клиническом случае описана врожденная генерализованная цитомегаловирусная инфекция у ребенка с пороками развития внутренних органов и центральной нервной системы. Представленные нами клинические случаи врожденной цитомегаловирусной инфекции показывают ключевое значение применения ганцикловира для лечения генерализованных манифестных форм инфекции, при этом изолированное применение антицитомегаловирусного иммуноглобулина не останавливало прогрессирование болезни. Шанс на благоприятный исход заболевания значительно выше, если клинический диагноз устанавливается как можно раньше после рождения ребенка и этиотропная терапия проводится в полном объеме.

Ключевые слова: врожденная цитомегаловирусная инфекция, цитомегаловирус, дети, диагностика, лечение, ганцикловир.

Abstract

Cytomegalovirus infection is the most common congenital infection, causing development disorders of the fetus' nervous system. The article describes two clinical cases of congenital cytomegalovirus infection, which highlight the crucial importance of an early administration of direct antiviral drugs (ganciclovir, valgancyclovir) for the generalized manifest forms of infection. The first clinical case study (a girl, most likely infected at the beginning of the second trimester of pregnancy) deals with the development of the classic triad of severe congenital CMV infection (small weight for gestational age, direct hyperbilirubinemia and petechial rash). Given that the intrauterine developmental anomalies specific for CMV were detected in the fetus on the 32nd week of pregnancy during her mother's comprehensive test examination, the treatment of the infant girl with ganciclovir could have started immediately after her birth. The second clinical case study describes a congenital generalized cytomegalovirus infection in a child with malformations of internal organs and the central nervous system. The described two clinical cases of congenital cytomegalovirus infection highlight the crucial importance of ganciclovir and point to the fact that the isolated use of hyperimmune immunoglobulin does not stop the progression of the disease. The chance of a favorable outcome of the disease is much higher if the clinical diagnosis is established as early as possible after the birth of the child and etiotropic therapy is fully administered.

Key words: congenital cytomegalovirus infection, cytomegalovirus, diagnostics, treatment, ganciclovir, nervous system development disorders.

Введение

Более 140 лет прошло с момента открытия в 1881 г. немецким патологоанатомом Риббером цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) как самостоятельного заболевания, когда он обнаружил специфические цитомегалические клетки в ткани почек у мертворожденного плода [1]. Несмотря на обширный опыт, накопленный за время изучения цитомегаловирусной инфекции, по-прежнему происходит уточнение и дополнение алгоритмов лечения и диагностики врожденной цитомегаловирусной инфекции.

ЦМВ встречается повсеместно, не имеет сезонных изменений и является самой распространенной TORCH-инфекцией в развитых странах. ЦМВ поражает от 60% до 70% взрослых в промышленно развитых странах и почти 100% в странах с развивающейся экономикой. В Российской Федерации частота серопозитивности составляет от 50% до 80%. По данным мета-анализа 77 исследований из 36 стран, частота встречаемости врожденной ЦМВИ составила 0,67% [2, 3, 5].

Известно, что вертикальная трансмиссия вируса может осуществляться в 2 вариантах: при первичном заражении матери в неиммунном организме и при реактивации латентного вируса либо повторном инфицировании новым штаммом ЦМВ. Первичное инфицирование диагностируется у 2% беременных. Однако реактивация латентного вируса или повторное инфицирование новым штаммом ЦМВ наблюдается существенно чаще, чем первичное заражение, отвечая за 3/4 всех случаев врожденной ЦМВ-инфекции. Частота врожденной передачи ЦМВ достигает 50% у женщин, переносящих первичную ЦМВ во время беременности, и менее 2% у женщин с непервичной инфекцией. При этом вероятность передачи вируса плоду при первичном заражении матери возрастает по мере увеличения срока беременности (с 30% в 1 триместре до 72% в 3 триместре) [3, 5, 13]. Также на частоту трансмиссии плоду при первичном заражении беременной влияет наличие ДНК цитомегаловируса в крови и околоплодных водах [3,4].

У большинства младенцев (от 85% до 90%) врожденная ЦМВИ протекает бессимптомно или с минимальными проявлениями, однако в 10–15% случаев развиваются генерализованные формы [1, 3, 6]. В менее чем 5% случаев развивается тяжелая ЦМВИ с классической триадой, проявляющейся следующими признаками: маленький для гестационного возраста, прямая гипербилирубинемия и петехиальная сыпь по типу «черничного кекса» [1]. При развитии клинически манифестных форм у 20–60% детей формируются тяжелые и среднетяжелые необратимые последствия, такие как нарушения слуха, эпилепсия, задержка умственно-

го, психомоторного и речевого развития, атрофия зрительного нерва [6, 9, 10].

Основные мероприятия по профилактике врожденной ЦМВИ направлены на снижение первичного и повторного заражения беременной женщины и предупреждение вертикальной трансмиссии во время беременности [5,9,12].

Согласно Консенсусу 2017, обследование на анти-ЦМВ IgG, IgM и IgA должно быть предложено беременной женщине при наличии гриппоподобных симптомов (как правило, лихорадка, астения и головная боль), не связанных с какой-то конкретной инфекцией, или когда результаты визуализации (УЗИ или МРТ) подозрительны на врожденную инфекцию плода (уровень доказательности 3). Для ЦМВ-серонегативных беременных женщин диагностика первичной ЦМВИ должна включать обнаружение анти-ЦМВ IgG в сыворотке (уровень доказательности 2b). Когда иммунный статус до беременности неизвестен, диагноз первичной ЦМВИ матери должен основываться на обнаружении анти-ЦМВ IgM и анти-ЦМВ IgG с низкой avidностью (уровень доказательности 2b) [2, 6, 10, 11].

В этом случае, по мнению исследователей, врачи должны начать раннее противовирусное лечение новорожденного и таким образом улучшить неврологический прогноз врожденной ЦМВИ [11–13].

В качестве медикаментозной терапии при острой или реактивации активной ЦМВИ во время беременности в РФ рекомендуется использование специфического антицитомегаловирусного иммуноглобулина. Антицитомегаловирусный иммуноглобулин для внутривенного введения назначается по 1 мл/кг/сут внутривенно 3 введения с интервалом в 2 недели [11,12].

В апреле 2023 г. опубликованы данные мета-анализа 8 исследований (620 женщин), в которых анализировали безопасность и эффективность пренатальной терапии валацикловиrom у беременных с ЦМВИ у матери. По данным мета-анализа беременные, которым был назначен валацикловир, имели значительно более низкий риск реализации врожденной ЦМВ-инфекции по сравнению с женщинами, не получавшими валацикловир (3 исследования; 325 плодов; объединенное отношение шансов (ОШ) 0,37 (95% ДИ, 0,21–0,64); $I^2 = 0\%$; $P < 0,001$) [13].

Также изучалось потенциальное влияние антенатального противовирусного лечения на улучшение последствий у плодов, инфицированных ЦМВ. Открытое исследование применения валацикловира у беременных с подтвержденным инфицированием плода ЦМВ и легкой симптоматикой показало, что у большей доли младенцев после родов выявлялась бессимптомная инфекция (82%)

по сравнению с показателями младенцев от женщин, не получавших валацикловира (43%) [16, 18, 21].

В качестве основного диагностического метода у новорожденных детей с подозрением на врожденную ЦМВИ является ПЦР-тестирование жидкостей организма в первые 3 недели жизни, в идеале — в течение 2 недель. Инфицированные младенцы выделяют большое количество вируса со слюной и мочой; следовательно, оба эти образца обладают высокой чувствительностью и специфичностью и являются золотым диагностическим стандартом. ПЦР крови имеет более низкую чувствительность и более полезен для мониторинга активности заболевания [3, 4, 12, 15].

На сегодняшний день, согласно отечественным клиническим рекомендациям 2023 г., лечение врожденной ЦМВИ осуществляется противовирусными препаратами, которые до настоящего времени в РФ относятся к группе «off-label» — ганцикловир, валганцикловир. Данные препараты имеют серьезные побочные действия и, кроме того, в эксперименте был выявлен их канцерогенный эффект и токсическое воздействие на гонады. Кроме того, ганцикловир имеет противопоказание в детском возрасте до 12 лет. В связи с высокой токсичностью данные препараты применяются по жизненным показаниям при тяжелом или среднетяжелом течении ЦМВИ после получения информированного согласия родителей, по решению врачебной комиссии. Имеются публикации, где авторы представляют клинические случаи и когорты с описанием сочетанного применения противовирусного препарата и иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного у детей с врожденной ЦМВИ [3, 9]. Старт противовирусной терапии проводится по возможности в максимально короткие сроки после постановки диагноза.

Ганцикловир назначается в разовой дозе 6 мг/кг 2 раза в сутки путем внутривенной инфузии (длительность применения желательна не более 21 дня) с последующим переходом на валганцикловир в разовой дозе 16 мг/кг 2 раза в сутки перорально. Валацикловир является препаратом выбора как менее токсичный препарат, и при отсутствии толерантности к энтеральному питанию лечение рекомендуется начинать с валганцикловира, либо переход на прием валганцикловира должен быть осуществлен в максимально короткие сроки. Рекомендованный курс терапии — 6 месяцев [3, 10, 16].

Реальная практика нередко показывает сомнения и нерешительность врачей при назначении ганцикловира для лечения детей с врожденной ЦМВИ, учитывая возможные побочные действия препарата. Часто лечение ганцикловиром откладывается даже при генерализованной форме инфекции, и терапия начинается с антицитомегало-

вирусного иммуноглобулина, с последующим присоединением ганцикловира при появлении отрицательной динамики заболевания. Данная тактика может значительно ухудшить и без того серьезный прогноз. Ниже мы приводим 2 клинических случая болезни, отражающих указанную проблему.

Клинический случай 1

Девочка 22 дней поступила в Республиканскую детскую клиническую больницу (РДКБ) из перинатального центра в тяжёлом состоянии за счет неврологической симптоматики, гипербилирубинемии, кожного геморрагического синдрома, тромбоцитопении.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок родился от 1-й беременности, которая протекала на фоне хронического пиелонефрита, хронического цистита, полиноза. В первом триместре беременность протекала с токсикозом, отмечался эпизод *Herpes labialis*. При обследовании на сроке 32 недели по данным УЗИ у плода была диагностирована задержка внутриутробного развития, вентрикуломегалия, кардиомегалия, гепатоспленомегалия. При серологическом обследовании у беременной выявлены высокие титры антител класса IgG к ЦМВ — 289,4 МЕ/мл (референсный интервал 0,5-1) и ВПГ (4,3 МЕ/мл (референсный интервал < 1,1). Специфическая профилактика и лечение данных инфекций во время беременности не проводились. Родоразрешение в сроке 38 недель было произведено путем кесарева сечения в связи с ножным предлежанием, при этом установлен малый размер плода для срока гестации: масса тела ребенка — 1794 г, длина — 42 см, окружность головы — 31 см, окружность груди — 29 см. По шкале Апгар оценка 7–8 баллов за счет дыхательных нарушений, кожного геморрагического синдрома, гепатолиенального синдрома и тромбоцитопении. После рождения 9 суток ребенок находился в отделении реанимации и интенсивной терапии и 14 суток в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей. При серологическом обследовании ребенка методом ИФА выявлены антитела класса IgM и IgG к ЦМВ, маркеры простого герпеса, токсоплазмоза и гепатитов не обнаружены. Кроме того, получен положительный результат ДНК ЦМВ при исследовании крови ребенка методом ПЦР. По данным нейросонографии зарегистрировано увеличение боковых желудочков легкой степени.

На момент перевода в РДКБ отмечалась положительная динамика: полностью переведена на энтеральное питание, появился сосательный рефлекс, отмечалась регрессия дыхательных расстройств и желтушности кожных покровов, стабилизировалась гемодинамика, вырос объем активных движений, появился окрашенный стул.

При объективном осмотре в РДКБ состояние ребенка расценено как тяжелое. Девочка находилась на искусственном вскармливании, сосала вяло, малопродуктивно, докармливалась через рожок.

Неврологический статус: сознание ясное, двигательная активность значительно снижена, голова гидроцефальная — выражены лобные и теменные бугры, усилена венозная сеть. Большой родничок нормотоничен 2,5 на 2,5 см, расхождение по швам черепа, малый родничок — открыт. Глазные щели D=S, зрачки D=S, язык по средней линии. Отмечался тремор конечностей, мышечная дистония: мышечный тонус снижен с гипертонусом в проксимальных отделах конечностей. Сухожильные и брюшные рефлексы торпидные, рефлексы новорожденных быстро истощаются: орального автоматизма, хватательный, рефлексы Бабкина и Моро — положительные, рефлексы опоры и шаговый — отсутствуют, Бабинского D=S, Персеса и Галанта — угнетены.

Кожные покровы субиктеричны с зеленоватым оттенком, периоральный цианоз, геморрагическая сыпь на лице и туловище, присутствуют свежие элементы. Отеков нет. Тургор и эластичность кожи снижены, расширена венозная сеть на животе, пупочный остаток — сухой. При аускультации легких дыхание ослаблено, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные, приглушенные, систолический шум по левому краю грудины. Живот увеличен в объеме, при пальпации мягкий, безболезненный, окружность живота 34 см, край печени пальпируется на 3 см ниже реберной дуги, край селезенки — на 3,5 см. Стул светло-желтый, кашицеобразный. Моча желтая, СПМ 3,1 мл/кг/ч.

Результаты лабораторного обследования. Анализ крови (при поступлении в стационар): Эр. $3,47 \times 10^{12}/л$ (норма 3,3–5,3); Hb 92 г/л (норма 107–171); Тромб. $31 \times 10^9/л$ (норма 150–400); Лейк. $8,0 \times 10^9/л$ (норма 8–12); лейкоцитарная формула: палочкоядерные — 11%, сегментоядерные — 11% (гранулоциты норма 17–50), эозинофилы — 4%, лимфоциты — 69% (норма 45–70), моноциты — 5% (средние клетки норма 5–16); СОЭ 24 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий билирубин — 147,6 мкмоль/л (норма < 171), прямой — 125,5 мкмоль/л, непрямым — 22 мкмоль/л, АЛТ — 102 ед/л (норма < 32), АСТ — 181,3 ед/л (норма < 31), ЩФ — 321 Ед/л (норма 48–406), ГГТ — 215 Ед/л (норма 10–66), общий холестерин 5,79 ммоль/л (1,84–4,54), СРБ — 49 мг/л (норма < 6). Общий IgG — 18,905 г/л (норма 2,7–8,0). Анализ мочи и копрограмма — без отклонений от нормы.

Исследование маркеров внутриутробных инфекций: ПЦР ДНК ЦМВ — кровь, моча, буккальный соскоб, слюна — положительный результат во всех образцах; ИФА ЦМВ IgG — обнаружено, ИФА ЦМВ

IgM — не обнаружено. Исследования на ВПГ1/2, гепатит В и С, Тохс, ВИЧ, сифилис — не обнаружено.

Инструментальные методы исследования. Рентгенография органов грудной полости (25-й день жизни): вентиляционные и гемодинамические изменения легких, кардио-торакальный индекс — 65%, сердце расширено в поперечнике, позиционно смещено влево. Доплерэхокардиография с цветным доплеровским картированием (30-й день жизни): сердце сформировано и расположено правильно, магистральные сосуды отходят типично. Межпредсердное сообщение. УЗИ печени (23-й день жизни): печень увеличена (+2 см), паренхима однородная, уплотнена, контуры ровные. Сосудистый рисунок сохранен, желчные ходы не расширены. Желчный пузырь сокращен. Селезенка — 4,5 см, контуры ровные, селезеночная вена не расширена, паренхима однородная, уплотнена. Лимфоузлы не увеличены. УЗИ почек (23-й день жизни) — без отклонений от нормы. Нейросонография (23-й день жизни): смещений срединных структур головного мозга нет, рисунок четкий, эхоплотность повышена. Передние рога справа — 4 мм, слева — 8 мм, 3 перетяжки; височные рога справа — 7 мм, слева — 10 мм; затылочные рога справа — 20 мм, слева — 25 мм; 3-й желудочек — 3,8 мм; 4-й желудочек — 4,23 мм. Сосудистые сплетения — деформированы, уплотнены; сосудистая пульсация — оживлена. МПЩ 6,47 мм. КТ головного мозга (23-й день жизни): КТ-признаки сосудистой энцефалопатии, киста прозрачной перегородки и полости Верги. Изменения в обоих полушариях мозга, характерные для кальцинатов.

На основании клинико-лабораторных исследований выставлен клинический диагноз: «P35.1 Врожденная цитомегаловирусная инфекция, манифестная генерализованная тяжелая форма, проявляющаяся гепатитом, вовлечением ЦНС в виде перенесенного энцефалита, гидроцефалии, синдрома двигательного-рефлекторных нарушений в виде снижения рефлексов спинального автоматизма и мышечной гипотонии, вторичной тромбоцитопенией, анемией (без гипохромии)». Сопутствующие заболевания: малый размер плода для срока гестации. Межпредсердное сообщение.

Лечение. Этиотропная терапия — иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный 1 мл/кг, внутривенное вливание 1 раз в 48 ч (5 вливаний). Антибактериальная терапия (внутривенное введение): цефоперазон сульбактам 70 мг 2 раза в день — 11 сут, с последующим курсом амикацина 15 мг/кг/сут — 5 сут. Заместительная терапия: тромбоконцентрат (3 вливания). Стандартный комплекс патогенетической и симптоматической терапии.

На фоне проводимого лечения на 26-й день жизни девочки появилась отрицательная динамика за

счет интоксикационного синдрома — появление гипертермии до 38,4°C, вялости, снижения аппетита; нарастания неврологической симптоматики — гиперестезия, двигательная активность значительно снижена, асимметрия оскала при крике: угол рта опущен слева, сглаженность носогубной складки слева; появления свежих петехиальных элементов, увеличение размеров печени и селезенки. С диагностической целью проведена люмбальная пункция: цвет ксантохромный, белок — 0,59 г/л, глюкоза 2,0 ммоль/л, цитоз — 3 клетки (лимфоциты). При проведении ПЦР-исследования ликвора обнаружена ДНК ЦМВ. Кроме того, исследован пунктат костного мозга: мегакариотарный росток раздражен с признаками дисмегакариоцитопоза.

Коррекция лечения. Начата этиотропная терапия ганцикловиром 6 мг/кг 2 раза в сут., внутривенная инфузия — курс 21 сут. Продолжена терапия иммуноглобулином человека антицитомегаловирусным 1 мл/кг 1 раз в сутки через 48 ч (5 вливаний). Антибактериальная, патогенетическая и симптоматическая терапия продолжены.

После начала терапии ганцикловиром состояние девочки стабилизировалось. На 11-й день терапии ганцикловиром положительная динамика выражалась в стабилизации гемодинамики, значительном снижении интенсивности желтухи, увеличении показателей гемоглобина (до 103 г/л) и тромбоцитов (до $88 \times 10^9/\text{л}$) в анализе крови. Ребенок выписан на 66-й день жизни (и соответственно, 66-й день болезни) с улучшением. Неврологический статус — сохраняется легкая асимметрия лица, угол рта опущен слева, глазные щели одинаковые, фотореакция сохранена, носогубные складки D=S. Отмечается мышечная дистония с преобладанием гипотонии, сухожильные рефлексы живые, рефлексы новорожденных вызываются, но быстро истощаются, с ног — нестабильные. Сохраняется увеличение размеров печени (левой доли) и селезенки. Ребенку рекомендовано продолжить реабилитационную терапию валакловиром.

Клинический случай 2

Мальчик на 3-й день жизни поступил в Республиканскую детскую клиническую больницу из родильного дома в тяжёлом состоянии за счет неврологической симптоматики, кожного геморрагического синдрома, гипербилирубинемии, дыхательных нарушений (пневмонии).

Из анамнеза жизни известно, что ребенок родился от 1-й беременности, которая протекала на фоне угрозы прерывания в 25 недель по причине развития анемии и кольпита (выделена ДНК *Gornorella vaginalis* и ДНК ЦМВ). Специфического лечения ЦМВ-инфекции матери во время бере-

менности не проводилось. Родоразрешение на сроке 37 недель произведено путем кесарева сечения в связи с дистрессом плода. Масса тела ребенка при рождении — 2550 г, длина тела — 48 см, окружность головы — 32 см, окружность груди — 31 см, по шкале Апгар оценка 8—9 баллов. Через 5 ч после рождения наблюдалось ухудшение состояния ребенка за счет появления геморрагической сыпи, иктеричности кожи, снижения мышечного тонуса. Ребенку был выставлен диагноз: «Врожденная инфекция неуточненная (ЦМВ?): гепатоспленомегалия, геморрагический синдром, гипербилирубинемия, пневмония; стигмы дизэмбриогенеза, трисомия по 18 паре? Ишемия мозга 1 степени, синдром возбуждения и ликворно-сосудистой дистензии, ВПС?». На фоне проводимой стандартной антибактериальной и патогенетической терапии состояние ребенка прогрессивно ухудшалось.

При объективном осмотре в РДКБ состояние ребенка расценено как тяжелое, находился на искусственном вскармливании, сосал вяло.

Неврологический статус: сознание ясное, крик модулирован слабо. Поза «лягушки». Нуждается в дополнительном обогреве. Менингеальных знаков нет. Голова асимметрична S>D, мезоцефалия. Большой родничок нормотоничен, 2,5×2,5 см. Выражен лицевой дизморфизм, окулоцефалический рефлекс сохранен, переходящее сходящееся косоглазие. Отмечаются судорожные эквиваленты в виде сокращения мышц диафрагмы, толчкообразные движения языка. Тонус мышц снижен, дистония с преобладанием гипертонуса сгибателей конечностей. Патологическая установка кистей: ластовидная кисть по типу «тюленьей лапки». Сухожильные и брюшные рефлексы снижены, торпидные. Рефлексы новорожденных вызываются симметрично: поисковый, хоботковый, сосательный — нестойкие, быстро истощаются, Бабкина и хватательный — положительные, рефлексы опоры и шаговый — угнетены, рефлекс Бабинского D=S, рефлексы Персеса и Галанта — угнетены. Выражены стигмы дизэмбриогенеза: короткая шея, готическое нёбо, дополнительная кожная складка на шее, переразогнутый 1 палец кистей, микрогнатия, дисморфичные ушные раковины низко посаженные, гипертелоризм сосков, характерное расположение пальцев кистей.

Кожные покровы иктеричные, периоральный цианоз. На лице, туловище и конечностях геморрагическая сыпь в виде петехий размером до 1 мм, умеренная общая пастозность. Отмечается втяжение гаррисоновой борозды, нижних межреберий, нижней трети грудины при дыхании. При аускультации дыхание проводится по всем полям, ослаблено в нижних отделах, крепитация на высоте вдоха. При перкуссии легких отмечается притупление звука в нижних отделах. SpO₂ — 94%. Тоны

сердца ритмичные, приглушенные, систолический шум во 2-м межреберье справа, ЧСС — 150 в мин. Живот мягкий, безболезненный, перистальтика симметричная, край печени плотный, пальпируется на 1,5 см ниже реберной дуги, край селезенки на 2,5 см. Стул при осмотре — желтого цвета, с непереваженными комочками. Половые органы развиты по мужскому типу, правильно.

Результаты лабораторного обследования. Фенотип *D+C+c+E-e+K-k+c*. Анализ крови (при поступлении в стационар): Эр. $5,35 \times 10^{12}/л$ (норма 3,9–5,5); HGB 207 г/л (норма 134–198); Тромб. $56 \times 10^9/л$ (норма 150–400); Лейк. $15,5 \times 10^9/л$ (норма 9–15); лейкоцитарная формула (расчёт на 50 клеток) — палочкоядерные — 17%, сегментоядерные — 37% (гранулоциты норма 31–55), эозинофилы — 0%, лимфоциты — 40% (норма 15–35), моноциты — 6%; СОЭ 24 мм/ч. Коагулограмма: ПТИ — 30% (норма 90–105), фибриноген — 1,34 г/л (норма 2–4), МНО — 2,14 (норма 0,85–1,15), АЧТВ — 59,7 с (норма 29,5–42,2 с). Биохимический анализ крови: общий белок — 51,7 г/л (норма 46–68), билирубин общий 215,37 мкмоль/л (норма < 171), прямой — 158 мкмоль/л, глюкоза 3,3 ммоль/л (норма 4,1–5,9), АЛТ — 125,7 ед/л (норма < 42), АСТ — 237,6 ед/л (норма < 37), мочевины — 6,87 ммоль/л (норма 1,4–6,8), креатинин — 98,6 мкмоль/л (норма 20–75), СРБ — 62,9 мг/л (норма < 6), ЦФ — 311,6 ед/л (норма 75–316). Суммарные IgG — 20,110 г/л (норма 2,7–8,0), IgM — 0,295 г/л (норма 0,1–0,35). Анализ мочи — без отклонений от нормы.

Исследование маркеров внутриутробных инфекций: ПЦР ДНК ЦМВ — кровь, моча, буккальный соскоб, слюна — положительный результат во всех образцах; ИФА ЦМВ IgG — более 240 Ед/мл ($N < 1,2$ Ед/мл), ИФА ЦМВ IgM — обнаружено; ИФА Тоху IgG, Тоху IgM — не обнаружено. Исследования на ВПГ1/2, гепатит В и С, ВИЧ, сифилис, краснуху — отрицательный результат.

Инструментальные методы исследования. Доплерэхокардиография с цветным доплеровским картированием (2-й день жизни): сердце сформировано и расположено правильно, магистральные сосуды отходят типично. Межпредсердное сообщение — открытое овальное окно. Нейросонография (3-й день жизни): смещений срединных структур головного мозга нет. Зрелость соответствует возрасту. Рисунки борозд, извилин — четкие. Полость прозрачной перегородки не определяется. Эхоплотность повышена перивентрикулярно. Боковые желудочки: передние рога: слева — 1,2 мм, справа — 6,2 мм. В переднем роге справа определяется гиперэхогенное образование размерами 11,0×5,8 мм, неправильной формы с нечеткими контурами. В каудоталамической борозде слева определяется округлое анэхогенное образо-

вание с четкими контурами, без признаков кровотока размерами 8,4×4,5 мм. Височные рога слева 5,03 мм, справа 8,5 мм, затылочные рога — слева 14,8 мм, справа 15,4 мм, 3-й желудочек — 2,74 мм, 4-й желудочек — 5,75 мм. Большая цистерна мозга 6,7 мм. Субарахноидальное пространство по конвексильной поверхности полушарий не расширено. Сосудистые сплетения бугристые, уплотненные, справа — деформированные. УЗИ ОБП (3-й день жизни): печень увеличена (+ 1,5 см), контуры ровные, паренхима не уплотнена, эхогенность несколько снижена, однородная. Сосудистый рисунок сохранен, стенки сосудов уплотнены. Селезенка увеличена (+ 2 см), топография не изменена, контуры ровные, четкие, паренхима не уплотнена, обычной эхогенности, однородная. Поджелудочная железа соответствует возрасту, контуры четкие ровные, паренхима обычной эхогенности, однородная. УЗИ почек (3-й день жизни): без отклонений от нормы. УЗИ надпочечников (3-й день жизни): размеры 9×11 мм, неоднородные по эхоструктуре с гипоехогенными включениями. Рентгенография органов грудной полости (4-й день жизни): на фоне усиленного легочного рисунка в нижнемедиальном отделе справа определяется малоинтенсивная инфильтрация. Правосторонняя пневмония. КТ головного мозга и костей черепа (9-й день жизни): КТ-признаки выраженной энцефалопатии с признаками кистозной трансформации вещества больших полушарий. Субарахноидальное кровоотечение. Ретроцеребеллярная киста. Киста прозрачной перегородки. Несовершенный остеогенез.

После консультации специалистов (окулиста, невролога, гематолога, генетика, инфекциониста) на основании клинико-лабораторных исследований выставлен клинический диагноз: «P35.1 Врожденная генерализованная цитомегаловирусная инфекция, манифестная форма: гепатит, правосторонняя очаговая пневмония, вторичная коагулопатия и вторичная тромбоцитопения, геморрагический синдром. ВЧК нетравматическое-субарахноидальное, внутрижелудочковое II степени. Анемия легкой степени. Гидроцефальный синдром, синдром двигательных-рефлекторных нарушений». Сопутствующие заболевания: межпредсердное сообщение (открытое овальное окно).

Лечение. Этиотропная терапия: иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный 1 мл/кг, внутривенное вливание 1 раз в 48 ч (3 вливания). Антибактериальная терапия (внутривенное введение): ампициллин/сульбактам — 9 сут, с последующим приёмом нефтазидим — 5 сут. Заместительная терапия: свежемороженая плазма и тромбоконцентрат (по 3 вливания). Стандартный комплекс патогенетической и симптоматической терапии.

На фоне проводимой терапии отмечалась отрицательная динамика: продолжалась лихорадка до 38,7°C ежедневно, снизилась сатурация до 86%. На 8-й день жизни проведена коррекция лечения. Начата этиотропная терапия ганцикловиром 6 мг/кг 2 раза в сут, внутривенная инфузия курсом 21 день. Продолжена терапия иммуноглобулином человека антицитомегаловирусным 1 мл/кг 1 раз в сут через 48 ч (всего 5 вливаний). Антибактериальная, патогенетическая и симптоматическая терапия продолжены.

К 7-му дню терапии ганцикловиром отмечалась выраженная положительная клиническая динамика: нормализовалась температура тела, отмечался регресс элементов геморрагической сыпи, купировались дыхательные нарушения. В кислородотерапии не нуждается. Прибавка в весе составила 127 г за 5 дней. Показатели коагулограммы нормализовались, снизилась интенсивность желтухи. Ребенок выписан на 41-й день жизни с улучшением, прибавкой массы тела — 1330 г (масса тела на момент выписки 3880 г).

Обсуждение

Описанные нами клинические случаи подтверждают результаты рандомизированных исследований, представленные в литературе [13, 16, 18], о том, что на сегодняшний день именно противовирусная терапия препаратами прямого действия (ганцикловир и валацикловир) является надежным и эффективным средством лечения пациентов с манифестными формами врожденной ЦМВИ. Откладывание начала терапии ганцикловиром в надежде на получение достаточного эффекта от изолированного применения антицитомегаловирусного иммуноглобулина в большинстве случаев не оправдывает ожиданий. Кроме того, манифестная форма ЦМВИ в 60 до 90% случаев протекает с развитием поражения центральной нервной системы [1,6], что при отсутствии своевременной специфической терапии ганцикловиром неуклонно повышает глубину когнитивного дефицита, который сохраняется в дальнейшей жизни ребенка, поскольку, в отличие от других поражений органов-мишеней, повреждение ЦНС обычно является необратимым [13]. В рандомизированных исследованиях, проведенных Kimberlin et al., при сравнении применения валцикловира 6-месячным и 6-недельным курсом слуховая функция улучшалась или оставалась нормальной через 12 месяцев (73% против 57%, $P = 0,01$). Также отмечались лучшие показатели развития нервной системы по шкале Бэйли (Bailey-III) нейрокогнитивного развития младенцев и детей раннего возраста, по языковому компоненту ($P = 0,004$) и по шкале рецептивного общения ($P = 0,003$) [16].

Известно, что специфическая профилактика ЦМВИ у беременных является важнейшим компонентом предотвращения реализации инфекции. Уточнение и дополнение алгоритма диагностики маркеров ЦМВ у беременных и врожденной ЦМВИ у плода, а также оптимизация методов специфической профилактики ЦМВ у беременных и лечения новорожденных продолжает оставаться обсуждаемой проблемой. Согласно данным исследований, ДНК ЦМВ в крови выявляется лишь у 50% беременных с острой ЦМВИ. Частота выявления ДНК ЦМВ составляет 80–100% в первый месяц развития острой ЦМВИ, но существенно снижается через 30 дней от момента ее выявления. При этом присутствие ДНК ЦМВ в слюне беременной является лишь маркером инфицированности и не свидетельствует о существенной вирусной активности. Наличие ДНК ЦМВ в моче доказывает факт заражения и определенную вирусную активность, но вследствие длительного обнаружения вируса в моче данный маркер не может быть единственным лабораторным критерием активной ЦМВИ и требует дополнительных исследований. Прогностическая ценность изолированного обнаружения вируса в моче беременной для антенатальной ЦМВИ составляет не более 20–30%. Вероятность антенатального заражения плода возрастает при сочетании наличия ДНК ЦМВ в моче и анти-ЦМВ IgM в крови. Прямым доказательством заражения плода является обнаружение ДНК ЦМВ в амниотической жидкости и пуповинной крови. При выявлении у беременной лабораторных маркеров острой ЦМВИ (антител класса IgM, низкоавидных IgG антител, ДНК ЦМВ в крови или моче), согласно клиническим рекомендациям РФ, рекомендовано проведение амниоцентеза и исследование амниотической жидкости через 5–7 недель после постановки диагноза острой ЦМВИ у матери, но не ранее 16-й недели гестации. Данные сроки обусловлены необходимым временным интервалом между инфицированием ЦМВ плода, репликацией вируса в почках, его выделением с фетальной мочой и обнаружением в амниотической жидкости. Положительное прогностическое значение (вероятность выявления факта заражения плода) составляет 90–100%, отрицательная прогностическая ценность (специфичность) — 92–98%. Отсутствие ДНК ЦМВ в амниотической жидкости означает, что плод не инфицирован. Риск заражения ЦМВ и развития клинически выраженной врожденной ЦМВИ у ребенка связан с концентрацией ДНК ЦМВ в амниотической жидкости. При количестве ДНК ЦМВ <103 копий/мл в 83% случаях ребенок останется неинфицированным, при количестве ДНК ЦМВ 103 копий/мл и более в 100% случаях ребенок заражен. Уровень ДНК ЦМВ <105 копий/мл с вероятностью 92% свидетельствует об

отсутствии манифестации инфекции у плода и новорожденного. Концентрация ДНК ЦМВ в амниотической жидкости 105 копий/мл и более означает развитие у ребенка клинически выраженной ЦМВ-болезни. Исследование пуповинной крови на наличие ДНК ЦМВ и специфических IgM антител проводят с 20-й недели беременности. Специфичность выявления ДНК ЦМВ и IgM антител приближаются к 100%, чувствительность находится в пределах 41 – 85%. Чувствительность выявления IgM антител значительно уступает чувствительности выявлению ДНК ЦМВ [11].

В описанном нами 1 клиническом случае такие дополнительные и доступные в регионе методы диагностики беременной женщины, как определение анти-ЦМВ IgG с низкой авидностью в крови матери и обнаружение с количественной оценкой вируса в амниотической жидкости с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, могли быть использованы для уточнения диагноза. При этом в качестве специфической профилактики мог быть использован антицитомегаловирусный иммуноглобулин для внутривенного введения: назначается по 1 мл/кг/сут внутривенно 3 введения с интервалом в 2 недели [11].

Девочка, вероятно, инфицировалась в начале второго триместра беременности, при котором риск внутриутробной ЦМВ достигает 72% с развитием классической триады тяжелой врожденной ЦМВИ (маленький вес для гестационного возраста, прямая гипербилирубинемия и петехиальная сыпь), наблюдаемой менее чем у 5% детей с манифестными формами [1]. Учитывая, что на сроке беременности 32 недели у плода были выявлены аномалии внутриутробного развития, характерные для ЦМВИ, такие как ЗВУР, вентрикуломегалия, кардиомегалия, гепатоспленомегалия, при раннем проведении полного алгоритма лабораторных исследований (поиск ДНК ЦМВ методом ПЦР в слюне, мазках со слизистой оболочки ротоглотки, моче, периферической и пуповинной крови), начало лечения ганцикловиром могло быть начато уже на этапе перинатального центра, после уточнения диагноза.

Во втором клиническом случае описан пример врожденной цитомегаловирусной инфекции ребенка, родившегося от матери, инфицировавшейся в первом триместре. Предполагаемый риск вертикальной передачи в первом триместре беременности составляет 36 – 45%. Пороки развития внутренних органов составляют 39,4%, при том что аномалии развития внутренних органов чаще формируются при генерализованной форме инфекции. По литературным данным, пороки развития, наблюдаемые у нашего больного, формируются у 41,2% детей с врожденной ЦМВИ, при этом

из имеющихся пороков пороки НС встречаются в 52% случаев, гепатит – в 26,0 %, пневмонии отмечены у 48,8% детей, в том числе пороки сердца – у 13,4%, костно-хрящевой ткани – у 7,9%, геморагические проявления – у 13,6%, косоплоскость – 0,8%, неправильный рост пальцев – у 0,8% [6,17].

Заключение

Таким образом, представленные нами клинические случаи врожденной ЦМВИ показывают ключевое значение раннего применения ганцикловира для лечения генерализованных манифестных форм инфекции. Важным фактором в терапии данной патологии у детей является также назначение в комплексе терапии антицитомегаловирусного иммуноглобулина. Шанс на благоприятный исход заболевания (имеется в виду не только сохранение жизни ребенка, но и снижение риска инвалидизации) значительно выше, если клинический диагноз устанавливается как можно раньше после рождения ребенка и этиотропная терапия проводится в полном объеме.

Благодарность

Авторы выражают признательность за оказанную помощь в написании статьи сотрудникам Республиканской детской клинической больницы г. Симферополя: заведующей отделением патологии новорожденных и недоношенных новорожденных М.Б. Русановой и лечащему врачу А.Ш. Ибрагимовой.

Литература

1. Megan H. P., Mark R. S. Emerging Concepts in Congenital Cytomegalovirus. *Pediatrics*. 2022; 150(2): e2021055896. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-055896>
2. Congenital Cytomegalovirus : A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management December 2017. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017;36(12): 1205 – 1213.
3. Врожденная цитомегаловирусная инфекция. Клинические рекомендации 2023. – Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/260_2 Дата обращения 22.09.23
4. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: рекомендации ICCRG и аспекты менеджмента, находящиеся на этапе клинических испытаний. *Здоровье ребенка*. 2018;13(2):187 – 193.
5. Ssentongo P., Hehnly C.B.S., Birungi P. Congenital Cytomegalovirus Infection Burden and Epidemiologic Risk Factors in Countries With Universal Screening. *JAMA Netw Open*. 2021; 4(8): e2120736.
6. Davis N. L., King C. C., Kourtis A. P. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Birth Defects Res March*. – 2017. *Ital J Pediatr*. 2017; 43(1): 38.
7. Concetta Marsico, Kimberlin D. W. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. PMID: 28416012 PMCID: PMC5393008 doi: 10.1186/s13052-017-0358-8.
8. Извекова, И.Я. Цитомегаловирусная инфекция в практике врача: современный алгоритм диагностики и ле-

чения / И.Я. Извекова, М.А. Михайленко, Е.И. Краснова // Лечащий врач. — 2018. — № 4. — С. 90 — 95.

9. Шахгильдян, В.И. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: актуальные вопросы, возможные ответы / В.И. Шахгильдян // Неонатология : новости, мнения, обучение. — 2020. — № 8 (4). — С. 61 — 72.

10. Cytomegalovirus (CMV) — congenital. NHS GGC Clinical guidelines 2023. — Доступно по: <https://www.clinicalguidelines.scot.nhs.uk/nhsggc-guidelines/nhsggc-guidelines/neonatology/cytomegalovirus-cmv-congenital-infection> Дата обращения 22.09.23

11. Цитомегаловирусная болезнь у взрослых : клинические рекомендации 2016. — Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/565_1 Дата обращения 19.09.23

12. Рогозина, Н.В. Ante- и постнатальная диагностика и комплексное лечение врожденной цитомегаловирусной инфекции / Н.В. Рогозина, В.В. Васильев, А.А. Гринева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2019. — № 64 (6). — С. 89 — 93.

13. D'Antonio F., Marinceu D., Prasad S., Khalil A. Effectiveness and safety of prenatal valganciclovir for congenital cytomegalovirus infection: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;61(4): 436 — 444.

14. Hughes B. L., Rebecca C. G., Rouse D. J. A trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med.* 2021; 385(5):436 — 444.

15. Günlemez A., Kolaylı F., Yazıcı Özçelik E. Congenital cytomegalovirus infection screening in newborns from saliva samples by real-time polymerase chain reaction analysis. *Turk Arch Pediatr.* 2023; 58(4):371 — 375.

16. Shim G. H. Treatment of congenital cytomegalovirus infection. *Clinical and Experimental Pediatrics.* 2023;66(9):384 — 394.

17. Барычева, Л.Ю. Формирование пороков развития у детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией / Л.Ю. Барычева, М.В. Голубева, М.А. Кабулова // Фундаментальные исследования. — 2014. — № 4—2. — С. 237 — 241.

18. Pata D., Buonsenso D., Turriziani-Colonna A. Role of Valganciclovir in Children with Congenital CMV Infection : A Review of the Literature. *Children.* 2023;10(7): 1246.

References

1. Megan H. P., Mark R. S. Emerging Concepts in Congenital Cytomegalovirus. *Pediatrics.* 2022;150(2) : e2021055896. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-055896>

2. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management December 2017. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2017;36(12):1205 — 1213.

3. Vrozhdannaya citomegalovirusnaya infekciya. Klinicheskie rekomendacii 2023. — Dostupno po: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/260_2 Data obrashcheniya 22.09.23 (In Russ.)

4. Vrozhdannaya citomegalovirusnaya infekciya: rekomendacii ICCRG i aspekty menedzhmenta, nahodyash-

chiesya na etape klinicheskikh ispytaniy. *Zdorov'e rebenka.* 2018;13(2):187 — 193. (In Russ.)

5. Ssentongo P., Hehnly C. B. S., Birungi P. Congenital Cytomegalovirus Infection Burden and Epidemiologic Risk Factors in Countries With Universal Screening. *JAMA Netw Open.* 2021; 4(8): e2120736.

6. Davis N. L., King C. C., Kourtis A. P. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Birth Defects Res March.* — 2017. *Ital J Pediatr.* 2017; 43(1): 38.

7. Concetta Marsico, Kimberlin D.W. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. PMID: 28416012 PMCID: PMC5393008 doi: 10.1186/s13052-017-0358-8.

8. Izvekova I. YA., Mihajlenko M. A., Krasnova E. I. Cytomegalovirusnaya infekciya v praktike vracha: sovremennyy algoritm diagnostiki i lecheniya. *Lechashchij vrach.* 2018; 4: 90 — 95. (In Russ.)

9. Shahgil'dyan, V. I. Vrozhdannaya citomegalovirusnaya infekciya: aktual'nye voprosy, vozmozhnye otvety. *Neonatologiya : novosti, mneniya, obuchenie.* 2020; 8(4):61 — 72. (In Russ.)

10. Cytomegalovirus (CMV) — congenital. NHS GGC Clinical guidelines 2023. — Dostupno po: <https://www.clinicalguidelines.scot.nhs.uk/nhsggc-guidelines/nhsggc-guidelines/neonatology/cytomegalovirus-cmv-congenital-infection> Data obrashcheniya 22.09.23

11. Citomegalovirusnaya bolezni u vzroslykh : Klinicheskie rekomendacii 2016. — Dostupno po: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/565_1 Data obrashcheniya 19.09.23 (In Russ.)

12. Rogozina N. V., Vasil'ev V. V., Grineva A. A. Ante- i postnatal'naya diagnostika i kompleksnoe lechenie vrozhdennoy citomegalovirusnoy infekcii. *Rossiyskij vestnik perinatologii i pediatrii.* 2019;64(6): 89 — 93. (In Russ.)

13. D'Antonio F., Marinceu D., Prasad S., Khalil A. Effectiveness and safety of prenatal valganciclovir for congenital cytomegalovirus infection: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;61(4):436 — 444.

14. Hughes B.L., Rebecca C.G., Rouse D.J. A trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med.* 2021;385(5):436 — 444.

15. Günlemez A., Kolaylı F., Yazıcı Özçelik E. Congenital cytomegalovirus infection screening in newborns from saliva samples by real-time polymerase chain reaction analysis. *Turk Arch Pediatr.* 2023; 58(4):371 — 375.

16. Shim G.H. Treatment of congenital cytomegalovirus infection. *Clinical and Experimental Pediatrics.* 2023;66(9):384 — 394.

17. Barycheva L. Yu., Golubeva M. V., Kabulova M. A. Formirovaniye porokov razvitiya u detey s vrozhdennoy citomegalovirusnoy infekciej. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2014;4 — 2: 237 — 241. (In Russ.)

18. Pata D., Buonsenso D., Turriziani-Colonna A. Role of Valganciclovir in Children with Congenital CMV Infection : A Review of the Literature. *Children.* 2023;10(7):1246.

Авторский коллектив:

Рымаренко Наталья Викторовна — профессор кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, д.м.н.; тел.: 8(3652) 60-80-22, e-mail: natadoc@yandex.ru

Вяльцева Юлия Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского; к.м.н.; тел.: 8(3652)60-80-22, E-mail: vyaltseva1980@gmail.com