

## ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ВРОЖДЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ

Э.А. Кашуба<sup>1</sup>, Ю.С. Чехова<sup>1</sup>, К.В. Горбатиков<sup>2</sup>, Т.Г. Дроздова<sup>1</sup>, И.С. Тотолин<sup>2</sup>,  
М.В. Антонова<sup>1</sup>, Е.Ю. Савинова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

<sup>2</sup> Областная клиническая больница № 1, Тюмень, Россия

### Cytomegalovirus infection and congenital heart disease in children

E.A. Kashuba<sup>1</sup>, Yu.S. Chehova<sup>1</sup>, K.V. Gorbatikov<sup>2</sup>, T.G. Drozdova<sup>1</sup>, I.S. Totolin<sup>2</sup>, M.V. Antonova<sup>1</sup>, E.Yu. Savinova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

<sup>2</sup> Regional clinical hospital № 1, Tyumen, Russia

#### Резюме

Врожденные пороки сердца составляют около 30 % от всех аномалий развития у детей. Среди тератогенной группы причин на одно из ведущих мест претендует цитомегаловирусная инфекция, перенесенная женщиной во время беременности.

Цель: изучить клиничко-патогенетические особенности врожденных пороков сердца у детей с активной цитомегаловирусной инфекцией.

Материалы и методы: обследовано 240 детей в возрасте до 1 года с врожденными пороками сердца. Верификацию цитомегаловирусной инфекции проводили методом иммуноферментного анализа с обнаружением иммуноглобулинов классов М и G к цитомегаловирусу и методом полимеразной цепной реакции, материалом для которой служили кровь, моча.

Результаты. Для врожденных пороков сердца на фоне активных форм цитомегаловирусной инфекции характерна более высокая частота комбинированных пороков, развития критических состояний. У 40 % детей с цитомегаловирусной инфекцией отмечался внутриутробный миокардит цитомегаловирусной этиологии, что утяжеляло течение основного заболевания. При анализе экстракардиальных симптомов значительно чаще определялись признаки, характерные для врожденных инфекций. Проведение специфической терапии активных форм цитомегаловирусной инфекции у детей перед оперативным вмешательством по поводу коррекции врожденных пороков сердца позволило снизить вероятность развития постоперационных осложнений.

Заключение. Цитомегаловирусная инфекция, обладая прямым тератогенным действием, может сама спровоцировать развитие врожденных пороков сердца. Кроме того, способность вируса оказывать кардиотропное и иммуноопосредованное воздействие на миокард с развитием внутриутробного миокардита утяжеляет течение заболевания. Проведение специфической терапии активных форм цитомегаловирусной инфекции у детей перед оперативным вмешательством по поводу коррекции врожденных пороков сердца позволяет снизить вероятность развития постоперационных осложнений.

**Ключевые слова:** цитомегаловирусная инфекция, врожденная инфекция, врожденные пороки сердца, внутриутробные миокардиты, плод, ребенок.

#### Abstract

Congenital heart defects account for about 30 % of all anomaly of development in children. Cytomegalovirus infection suffered by a woman during pregnancy claims one of the leading places among teratogenic factors.

**Aim:** to study clinical and pathogenetic features of congenital heart diseases in children with active cytomegalovirus infection.

**Materials and methods:** the survey included 240 children with congenital heart defects under 1 years old. The diagnosis was verified by enzyme immunoassay with detection of immunoglobulins of classes M and G to cytomegalovirus and by polymerase chain reaction, the material for which was blood and urine.

**Results.** For congenital heart defects with the active forms of cytomegalovirus infection is characterized by a higher frequency of combined defects and the development of critical states. Children with cytomegalovirus infection in 40 % suffered intrauterine myocarditis of cytomegalovirus etiology, which weighed the course of the underlying disease. The features characteristic of IUI was determined much more often (in the analysis of the noncardiac symptoms). Specific therapy of active forms of cytomegalovirus infection in children before surgery for correction of congenital heart defects has reduced the likelihood of postoperative complications.

**Summary.** Cytomegalovirus infection has a direct teratogenic effect and can provoke the development of congenital heart defects. In addition, the virus has a cardiotropic and immune-mediated effect on the myocardium. This leads to the development of intrauterine myocarditis, which aggravates the course of the disease. The specific treatment of active forms of cytomegalovirus infection in children before surgery for the correction of congenital heart defects, reduces the likelihood of postoperative complications.

**Key words:** cytomegalovirus infection, intrauterine infection, congenital heart disease, intrauterine myocarditis, fetus, child.

## Введение

Врожденные пороки сердца (ВПС) составляют около 30% от всех аномалий развития у детей и являются одними из самых распространенных пороков в настоящее время [1–3], занимая третье место после врожденной патологии опорно-двигательного аппарата и центральной нервной системы [3]. В России каждый год рождается 20–22 тысячи детей с ВПС [3].

Врожденные пороки сердца относятся к заболеваниям мультифакториальной природы [3]. На современном этапе наблюдается перераспределение в рейтинге факторов риска возникновения ВПС [3]. Среди тератогенной группы причин на одно из ведущих мест претендуют вирусные инфекции, перенесенные женщиной во время беременности [5]. По сведениям отдельных авторов, у 21,3–60% детей с ВПС выявляют врожденные инфекции (ВИ) [2]. Клетки плода с высоким уровнем метаболизма являются идеальной средой для размножения микроорганизмов, обладающих тропностью к эмбриональной ткани и индуцирующих хромосомные и метаболические нарушения [6]. Наибольшее влияние на развитие и частоту пороков сердечно-сосудистой системы оказывает цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) [4]. Европейским региональным бюро ВОЗ ЦМВИ отнесена в группу болезней, которые определяют будущее инфекционной патологии. Высокая частота врожденного инфицирования цитомегаловирусом (более 30%) обусловлена эпидемиологическими отличиями заболевания, особенностями иммунитета беременной, плода и новорожденного [7, 8]. Вероятность внутриутробного инфицирования при латентном течении инфекции у матери практически отсутствует, при реактивации 0,5–7,0%, а при первичном инфицировании — до 40,0%. Для трансплацентарной передачи цитомегаловируса решающими факторами являются длительная и выраженная вирусемия и синдром плацентарной недостаточности [7].

В литературе обсуждается возможность цитомегаловируса вызывать индуцированные мутации, повреждения хромосом, непосредственную альтерацию тканей и органов с нарушением их дифференцировки [9]. В клетках, инфицированных ЦМВ, обнаруживаются хромосомы с проблемами, а также хроматидные и хромосомные разрывы, имеют место полиплоидные клетки. С подобными изменениями при развившейся в ранние сроки беременности ЦМВИ могут быть связаны врожденные пороки развития, в том числе сердца, у детей.

Кроме тератогенного действия с формированием порока сердца, цитомегаловирус (ЦМВ) способен оказывать кардиотропное и иммуноопос-

редованное воздействие на миокард с развитием воспалительного процесса, что ухудшает прогноз течения заболевания и является фактором высокого риска неблагоприятных исходов кардиохирургических вмешательств в период новорожденности [10, 11]. Согласно данным Л.А. Бокерия и соавторов, хирургическая летальность в группе новорожденных с ВПС и врожденными инфекциями более чем в три раза превышает летальность у детей без врожденных инфекций (33,6 и 10,8% соответственно) [10,2].

Врожденную цитомегаловирусную инфекцию следует отличать от приобретенной, которая возникает в результате постнатального заражения ребенка и манифестирует после 3 недель жизни. Постнатально приобретенная ЦМВИ у детей первого года жизни чаще протекает малосимптомно по типу респираторного заболевания или с длительным субфебрилитетом в виде мононуклеозоподобного синдрома. В настоящее время доказано, что приобретенная ЦМВИ не сопровождается нарушениями со стороны ЦНС и редко носит генерализованный характер с поражением висцеральных органов [12].

**Цель исследования** — изучить клинико-патогенетические особенности врожденных пороков сердца у детей с активной цитомегаловирусной инфекцией.

## Материалы и методы

В основу работы положены результаты обследования 240 детей в возрасте до 1 года с ВПС, госпитализированных в отделение кардиохирургии Областной клинической больницы № 1 (ОКБ №1) г. Тюмени с 2013 по 2016 г. с целью оперативного лечения. Для диагностики ВПС использовали стандартные методики с применением электрокардиографических, эхокардиографических и лабораторных исследований. Диагностика ЦМВИ заключалась в совокупной оценке данных анамнеза, клинических и лабораторно-инструментальных исследований. Верификацию диагноза проводили методом иммуноферментного анализа с обнаружением иммуноглобулинов классов М и G к цитомегаловирусу и методом полимеразной цепной реакции, материалом для которой служили кровь, моча.

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением методов параметрической статистики: расчет средних величин и ошибок средних величин. Достоверность различий определялась формулой Стьюдента, с предварительной проверкой на нормальность распределения. Разность показателей считали достоверной при степени значимости 95% и более ( $p < 0,05$ ).

### Результаты и обсуждение

Исходя из результатов обследования на цитомегаловирусную инфекцию, были сформированы 3 группы сравнения.

Первая группа — 35 детей (14,6%) с ВПС на фоне активной ЦМВИ, из них мальчиков — 15 (42,9%), девочек — 20 (57,1%). Путем операции кесарева сечения родились 9 детей (25,7%), 26 (74,3%) — через естественные родовые пути. Масса тела детей при рождении составила от 1700 до 4305 г (среднее значение  $2790 \pm 142$  г), рост от 48 до 56 см ( $50,5 \pm 0,8$  см). Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни —  $6,9 \pm 0,2$  балла, на пятой минуте —  $8 \pm 0,2$  балла. Гестационный возраст составил  $37,5 \pm 0,4$  недели. Доношенными были 30 детей (85,7%), недоношенными — 5 (14,3%), роды произошли на сроке от 32 до 37 недель беременности. У всех детей данной группы активная инфекция цитомегаловирусной этиологии установлена на основании клинических данных и обнаружения в крови специфических антител — IgM, а также ДНК ЦМВ. При этом маркеров, свидетельствующих о наличии других активных инфекций, не выявлено.

Вторую группу сравнения составили 155 детей (64,6%) с ВПС, инфицированных цитомегаловирусом, без клинических и лабораторных признаков активной инфекции. При исследовании инфекционного статуса этих пациентов в крови обнаруживались только антитела класса G к цитомегалови-

русу. У 65 детей (41,9%) также обнаружены низкие титры антител класса G к вирусу простого герпеса (ВПГ). Через естественные родовые пути родились 116 детей (74,8%), путем операции кесарева сечения — 39 (25,2%). Мальчиков во второй группе сравнения было 65 (41,9%), девочек — 90 (58,0%). Средний вес при рождении составил  $3094 \pm 83$  г. Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни —  $7,3 \pm 0,3$ , на пятой минуте —  $8,3 \pm 0,2$ . Гестационный возраст —  $38,5 \pm 0,6$  недели. Доношенными были 135 детей (87%), недоношенными — 20 (13%), родились на сроке 35–37 недель.

Третья группа — 50 детей до 1 года с ВПС, имеющих отрицательные результаты обследования методом ИФА и ПЦР на ЦМВИ. 34 ребенка (68%) родились через естественные родовые пути, 16 детей (32%) — путем операции кесарева сечения. В данной группе преобладали девочки — 32 (64%), мальчиков было 18 (36%). Средняя масса тела составила  $3236 \pm 94$  г, оценка по шкале Апгар на первой минуте составила  $7,6 \pm 0,2$  балла, на пятой минуте  $8,6 \pm 0,2$ . Доношенными родились 42 ребенка (84%), недоношенными — 8 (16%) детей (на сроке 33–36 недель).

Учитывая, что период внутриутробного развития оказывает большое влияние на формирование здоровья ребенка, необходимо учитывать факторы риска со стороны матери, способные повлиять на течение и исход беременности (табл. 1).

Таблица 1

#### Факторы риска развития врожденной патологии у плода и новорожденного

Факторы риска		Матери детей с активной ЦМВИ (n = 35), %	Матери детей, инфицированных ЦМВ (n = 155), %	Матери детей, не инфицированных ЦМВ (n = 50), %
Возраст	18–25 лет	11,4 (4) $\pm$ 5,4	12,9 $\pm$ 2,7	24,0 $\pm$ 6,0
	26–35 лет	45,7 (16) $\pm$ 8,4	64,5 $\pm$ 3,8	60,0 $\pm$ 6,9
	>35 лет	42,9 (15) $\pm$ 8,4 <sup>#</sup>	22,5 (35) $\pm$ 3,4 <sup>#</sup>	16,0 $\pm$ 5,2 <sup>#</sup>
Отягощенный акушерский анамнез	Аборты	57,1 $\pm$ 8,4 <sup>***</sup>	45,2 $\pm$ 4,0 <sup>^^</sup>	20,0 $\pm$ 5,7 <sup>***</sup>
	Выкидыши	25,7 $\pm$ 7,4 <sup>#</sup>	9,0 (14) $\pm$ 2,3 <sup>#</sup>	8,0 (4) $\pm$ 3,7 <sup>#</sup>
	Мертворождения	5,7 (2) $\pm$ 3,9	0,7 $\pm$ 0,6	0
	Неразвивающаяся беременность	2,9 $\pm$ 2,8	1,6 (1) $\pm$ 1,0	2,0 $\pm$ 1,9
Сопутствующая соматическая патология	Аntenальная гибель плода	5,7 (2) $\pm$ 3,9	0,7 $\pm$ 0,6	0
	Заболевания МПС <sup>1</sup>	28,6 $\pm$ 7,6 <sup>#**</sup>	9,7 $\pm$ 2,4 <sup>#**</sup>	4,0 $\pm$ 2,8 <sup>#</sup>
	Заболевания ССС <sup>2</sup>	17,1 $\pm$ 6,4 <sup>#</sup>	5,2 $\pm$ 1,8 <sup>#</sup>	6,0 $\pm$ 3,4
	Эндокринные заболевания <sup>3</sup>	14,3 $\pm$ 5,9	7,1 $\pm$ 2,1	4,0 (2) $\pm$ 2,8
	Заболевания ЖКТ <sup>4</sup>	8,6 (3) $\pm$ 4,7	1,9 (3) $\pm$ 1,1	2,0 $\pm$ 1,9
	Заболевания органов дыхания <sup>5</sup>	5,7 (2) $\pm$ 3,9	2,3 $\pm$ 1,2	2,0 (1) $\pm$ 1,9
Заболевания ЛОР-органов <sup>6</sup>	5,7 (2) $\pm$ 3,9	1,3 $\pm$ 0,9	2,0 (1) $\pm$ 1,9	

Окончание таблицы 1

Факторы риска		Матери детей с активной ЦМВИ (n = 35), %	Матери детей, инфицированных ЦМВ (n = 155), %	Матери детей, не инфицированных ЦМВ (n = 50), %
Осложнения беременности	Угроза прерывания	31,4 (11) ± 7,8 <sup>#</sup>	12,9 (20) ± 2,7 <sup>#</sup>	12,0 (6) ± 4,6 <sup>^</sup>
	Токсикоз I половины	34,3 (12) ± 8,0 <sup>#**</sup>	13,5 (21) ± 2,7 <sup>#</sup>	10,0 (5) ± 4,2 <sup>^</sup>
	Токсикоз II половины	11,4 (4) ± 5,4 <sup>#</sup>	1,9 (3) ± 1,1 <sup>*</sup>	2,0 (1) ± 1,9
	Дисфункция плаценты	71,4 (25) ± 7,6 <sup>#**#</sup>	29,0 (45) ± 3,6 <sup>#**#</sup>	18,0 (9) ± 5,4 <sup>^</sup>
	Нарушение МПК	68,8 (24) ± 7,8 <sup>#**#</sup>	22,5 (35) ± 3,4 <sup>#**#</sup>	8,0 (4) ± 3,7 <sup>^</sup>
	Анемия	45,7 (16) ± 8,4 <sup>#**#</sup>	12,9 (20) ± 2,7 <sup>#**#</sup>	4,0 (2) ± 2,8 <sup>^</sup>
	Преэклампсия	5,7 (2) ± 3,9	1,9 (3) ± 1,1	0
	Отеки	22,9 (8) ± 7,1 <sup>**</sup>	9,0 (14) ± 2,3 <sup>#</sup>	2,0 (1) ± 1,9 <sup>^</sup>
	Кровотечение	8,6 (3) ± 4,7	1,6 (1) ± 1,0	0
	ОРЗ	I половина	34,3 (12) ± 8,0 <sup>#**#</sup>	3,9 (6) ± 1,6 <sup>#**#</sup>
II половина		11,4 (4) ± 5,4	9,0 (14) ± 2,3	0

<sup>1</sup>Заболевания МПС: цистит, кольпит, эрозия шейки матки, хронический пиелонефрит. <sup>2</sup>Патология ССС: нейроциркуляторная дистония по гипотоническому или гипертоническому типу, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца. <sup>3</sup>Эндокринная патология: эутиреоз, зоб, сахарный диабет, ожирение. <sup>4</sup>Патология ЖКТ: хронический гастрит и гастродуоденит, язвенная болезнь 12-перстной кишки. <sup>5</sup>Заболевания органов дыхания: бронхит, хроническая и острая пневмония. <sup>6</sup>Заболевания ЛОР-органов: хронический гайморит, ангина, хронический тонзиллит. # – достоверность различий между I и II группами сравнения, # – p ≤ 0,05; ## – p ≤ 0,01; ### – p ≤ 0,001. ^ – достоверность различий между II и III группами сравнения, ^ – p ≤ 0,05; ^^ – p ≤ 0,01. \* – достоверность различий между I и III группами сравнения, \* – p ≤ 0,05; \*\* – p ≤ 0,01; \*\*\* – p ≤ 0,001.

Подробный анализ возраста, акушерского и соматического анамнеза матерей детей анализируемых групп выявил факторы риска внутриутробно-го поражения сердечно-сосудистой системы.

Возраст матери – важный фактор, влияющий на благополучное течение беременности и формирование здоровья плода и новорожденного. В последние десятилетия отмечается тенденция к увеличению возраста будущих матерей. В нашем исследовании возраст женщин находился в пределах от 18 до 44 лет. Наибольшее количество детей во всех группах рождены женщинами от 26 до 35 лет. Женщины старше 35 лет достоверно чаще встречались в группе детей с активной ЦМВИ (42,9% ± 8,4; p<sub>1-2</sub> = 0,029, p<sub>1-3</sub> = 0,012). Эти результаты подтверждают литературные данные о том, что инфицированность ЦМВ в человеческой популяции увеличивается с возрастом [13].

Отягощенный акушерский анамнез был зарегистрирован во всех трех группах сравнения. Наиболее часто встречались аборт, выкидыши, мертворождения, неразвивающаяся беременность, антенатальная гибель плода. Среди перечисленных состояний лидировали аборт, преобладая у женщин первой группы (57,1% ± 8,4), что явилось достоверным в сравнении с группой матерей неинфицированных детей (p<sub>1-3</sub> = 0,000, p<sub>2-3</sub> = 0,003).

Наличие сопутствующей соматической патологии у будущей матери также является фактором риска осложненного течения беременности и раз-

вития патологии у плода и новорожденного. Нами установлено, что у женщин из первой группы достоверно чаще встречались хронические заболевания МПС (28,6% ± 7,6; p<sub>1-2</sub> = 0,007, p<sub>1-3</sub> = 0,004). Это может быть связано с тропностью ЦМВ к эпителию МПС и являться источником хронической инфекции в организме матери. Реже встречалась патология сердечно-сосудистой системы, с достоверным преобладанием у матерей детей с активной ЦМВИ (17,1% ± 6,4; p<sub>1-2</sub> = 0,038). Поражения эндокринной системы, органов ЖКТ, ЛОР-органов встречались во всех группах сравнения с равномерным распределением, без достоверного преобладания.

Осложненное течение беременности регистрировалось во всех группах сравнения. В I группе беременность протекала с угрозой прерывания в 31,4% ± 7,8 случаев, что достоверно превышало показатели II (12,9% ± 2,7; p<sub>1-2</sub> = 0,015) и III групп (12,0% ± 4,6; p<sub>1-3</sub> = 0,044). Токсикоз чаще встречался в первой половине беременности и преобладал в группе матерей детей с активной ЦМВИ (I группа – 34,3% ± 8,0; II группа – 13,5% ± 2,7, p<sub>1-2</sub> = 0,007; III группа – 10,0% ± 4,2, p<sub>1-3</sub> = 0,013). Во второй половине беременности токсикоз отмечался у 11,4% ± 5,4 женщин I группы, что было достоверно больше, чем во II группе (1,9% ± 1,1; p<sub>1-2</sub> = 0,027). В III группе токсикоз второй половины беременности зарегистрирован только у одной женщины (2,0% ± 1,9) с хронической эндокринной патологией. Дисфунк-



ция плаценты и нарушение маточно-плацентарного кровотока достоверно чаще встречались у женщин первой группы сравнения  $71,4\% \pm 7,6$  ( $p_{1,2}=0,000$ ;  $p_{1,3}=0,013$ ) и  $68,8\% \pm 7,8$  ( $p_{1,2}=0,000$ ;  $p_{1,3}=0,000$ ;  $p_{2,3}=0,039$ ). Это может быть связано с воздействием ЦМВ на плаценту. Доказано, что при обострении или первично активной ЦМВИ во время беременности происходят выраженные изменения в перестройке кровеносного русла в терминальных ворсинках плаценты, вследствие чего ухудшаются ее функциональные особенности, что влечет за собой развитие плацентарной недостаточности, невынашивание беременности, процессы ретардации плода [14].

У  $45,7\% \pm 8,4$  женщин I группы беременность протекала на фоне анемии, что достоверно чаще, чем в других группах сравнения (II группа –  $12,9\% \pm 2,7$ ; III группа –  $4,0\% \pm 2,8$ ;  $p_{1,2}=0,000$ ,  $p_{1,3}=0,000$ ). Наличие анемии может быть связано со способностью ЦМВ вызвать или усугубить анемию у женщин с хронической болезнью почек (которые преобладают в I группе), путем подавления способности клеток продуцировать ЕРО (эритропоэтин). Отеки на фоне беременности достоверно чаще встречались в I группе женщин –  $22,9\% \pm 7,1$  ( $p_{1,2}=0,045$ ;  $p_{1,3}=0,006$ ), что также может быть связано с наличием хронической патологии МПС. Известно, что для цитомегаловирусной инфекции характерна клиническая «молчаливость», что затрудняет ее диагностику. Однако в ряде случаев на фоне беременности она может проявляться симптомами острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Согласно нашим данным, ОРВИ в первой половине беременности перенесли  $34,3\% \pm 8,0$  женщин из

I группы сравнения – это достоверно выше показателей II и III групп (II –  $3,9\% \pm 1,6$ ; III –  $6,0\% \pm 3,4$ ;  $p_{1,2}=0,000$ ;  $p_{1,3}=0,002$ ). Во второй половине беременности ОРВИ отмечались у  $11,4\% \pm 5,4$  матерей детей с активной инфекцией, что недостоверно превысило показатель у женщин II группы  $9,0\% \pm 2,3$  ( $p_{1,2}=0,906$ ). В III группе данный показатель не встречался. Острые респираторные вирусные инфекции могут вызвать инфицирование плода несколько раз в течение беременности. Необходимо помнить, что чем меньше срок гестации плода, тем опаснее вирусное воздействие, вследствие формирования более тяжелых патологических изменений. Конечно, наличие одного вирусного заболевания еще недостаточно для того, чтобы у ребенка произошло внутриутробное поражение сердечно-сосудистой системы, однако при условии дополнительных факторов (тяжести вирусного или бактериального заболевания, наличия генетической предрасположенности к неблагоприятным реакциям на пусковое воздействие данного фактора) воздействие ЦМВ может оказаться решающим [15].

При ретроспективном анализе медицинских карт детей с ВПС (форма 003 у), достоверных данных о серологическом обследовании на ЦМВИ во время беременности не обнаружено. Подавляющее число женщин не смогли предоставить информацию по этому вопросу. В медицинских выписках из роддома результаты обследования на ВИ у большинства женщин не указаны. Ввиду этого невозможно сделать вывод о наличии или отсутствии ЦМВИ у женщин во время беременности.

При сравнении структуры ВПС (табл. 2) выявлены статистически значимые различия в частоте

Таблица 2

Структура врожденных пороков сердца

Врожденные пороки сердца	Дети с активной ЦМВИ (n = 35), %	Дети, инфицированные ЦМВ (n = 155), %	Неинфицированные дети (n = 50), %
Изолированные пороки	8,6 (3) $\pm 4,7^{***}$	22,6 (35) $\pm 3,4^{***}$	52,0 (26) $\pm 7,1^{***}$
Комбинированные пороки	91,4 (32) $\pm 4,7^{***}$	77,4 (120) $\pm 3,4^{***}$	48,0 (24) $\pm 7,1^{***}$
Пороки развития сердечных камер и соединений	8,6 $\pm 5,9$	3,9 $\pm 1,6$	2,0 $\pm 2,0$
Дефект межжелудочковой перегородки	51,4 $\pm 8,4^{###}$	16,1 $\pm 2,9^{###}$	4,0 $\pm 2,8^{**}$
Дефект межпредсердной перегородки	62,9 $\pm 8,2$	65,8 $\pm 3,8^{***}$	92,0 $\pm 4,1^{***}$
Тетрада Фалло	11,4 $\pm 5,4$	12,3 $\pm 2,6$	4,0 $\pm 2,8$
Пороки развития легочного и трехстворчатого клапана	8,6 $\pm 5,9$	10,3 $\pm 2,4$	4,0 $\pm 2,8$
Пороки развития аортального и митрального клапанов	5,7 $\pm 3,9$	3,2 $\pm 1,4$	2,0 $\pm 2,0$
Открытый артериальный порок	62,9 $\pm 8,2$	49,0 $\pm 4,0$	46,0 $\pm 7,0$
Коарктация аорты	11,4 $\pm 5,4$	7,74 $\pm 3,4^{***}$	6,0 $\pm 3,4^{***}$
Стеноз легочной артерии	11,4 $\pm 5,4$	10,3 $\pm 2,4$	10,0 $\pm 4,2$

# – достоверность различий между I и II группами сравнения, # –  $p \leq 0,05$ ; ## –  $p \leq 0,01$ ; ### –  $p \leq 0,001$ . ^ – достоверность различий между II и III группами сравнения, ^ –  $p \leq 0,05$ ; ^^ –  $p \leq 0,01$ . \* – достоверность различий между I и III группами сравнения, \* –  $p \leq 0,05$ ; \*\* –  $p \leq 0,01$ ; \*\*\* –  $p \leq 0,001$ .

встречаемости дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП), со значительным преобладанием в группе детей с активной ЦМВИ (I группа – 51,4±8,4%;  $p_{1,2}=0,000$ ,  $p_{1,3}=0,000$ ). Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) зарегистрирован более чем у половины пациентов во всех группах сравнения, со значительным преобладанием в третьей группе (92,0±4,1%), что явилось статистически значимым для детей, не инфицированных ЦМВ ( $p_{1,3}=0,002$ ,  $p_{2,3}=0,000$ ). Среди обнаруженных ВПС во всех группах преобладали пороки бледного типа с артерио-венозным шунтом, что не противоречит данным современной литературы [16,17]. Критические ВПС достоверно чаще встречались в группе детей с активной ЦМВИ (в 22,9% случаев, тогда как в группе инфицированных ЦМВ детей – в 6,2%, в группе неинфицированных пациентов – в 4%,  $p<0,01$ ). Крайние формы тетрады Фалло (3 ребенка), единый желудочек (1 больной), синдром гипоплазии левых отделов сердца (1 пациент), регистрировались только у детей 1-й группы.

У 14 детей I группы (40%) диагностирован внутриутробный миокардит цитомегаловирусной этиологии. Диагноз поставлен на основании клинического обследования с использованием стандартных инструментальных и лабораторных методов исследования. Цитомегаловирусная этиология процесса подтверждена обнаружением в крови IgM либо высокими титрами IgG к ЦМВ с нарастанием в 3–4 раза в динамике, а также – обнаружением ДНК вируса в крови. У пациентов с ВПС II и III групп миокардитов не выявлено.

Тяжесть течения врожденной патологии сердца на фоне активной ЦМВИ обусловлена более час-

тым развитием сердечной недостаточности (СН). Только у 10,0% ± 4,2 детей из III группы сравнения не было признаков СН ( $p_{1,2}=0,000$ ,  $p_{1,3}=0,000$ ,  $p_{2,3}=0,000$ ). Симптомы СН I стадии достоверно чаще регистрировались у детей, не инфицированных ЦМВ, – 42,0% ± 7,0 ( $p_{1,3}=0,000$ ,  $p_{2,3}=0,000$ ). СН IIА стадии достоверно преобладала среди детей с ВПС, инфицированных ЦМВ, без признаков активной инфекции – 64,5% ± 3,8 ( $p_{1,2}=0,002$ ,  $p_{2,3}=0,000$ ). В группе пациентов с активной ЦМВИ симптомы сердечной недостаточности IIВ стадии достоверно превышали показатели в других группах сравнения – 51,4% ± 8,4 ( $p_{1,2}=0,002$ ,  $p_{1,3}=0,000$ ). СН III стадии преобладала у детей I группы и составила 14,4% ± 5,9 (II группа – 5,2% ± 1,8, III группа – 4,0% ± 2,8;  $p>0,05$ ). У всех детей с цитомегаловирусным миокардитом (14 пациентов из I группы) наблюдалась сердечная недостаточность IIВ стадии.

Учитывая, что ЦМВ инфицирует не только кардиомиоциты, но и эпителиальные, эндотелиальные клетки, фибробласты, гепатоциты, трофобласты и клетки головного мозга, способствуя развитию острофазового повреждения соответствующих органов [9], при подозрении на ЦМВИ необходим тщательный анализ экстракардиальных симптомов (табл. 3).

Выявлено, что у детей с активной ЦМВИ достоверно чаще встречались поражение ЦНС, пневмония, гепатоспленомегалия, гипербилирубинемия, затяжная желтуха, гипотрофия II–III степени, геморрагический синдром. Среди патологии ЦНС, у детей во всех группах преобладали перинатальные гипоксически-ишемические поражения различной степени тяжести. Только у детей из

Таблица 3

## Экстракардиальные симптомы и синдромы у детей с ВПС

Патология	Дети с активной ЦМВИ (n = 35), %	Дети, инфицированные ЦМВ (n = 155), %	Неинфицированные дети (n = 50), %
Поражение ЦНС	85,7 (30) ± 5,9 <sup>***</sup>	64,5 (100) ± 3,8 <sup>#^</sup>	42,0 (21) ± 7,0 <sup>***</sup>
Пневмония	14,3 (5) ± 5,9 <sup>^</sup>	5,2 (8) ± 1,8	0 <sup>^</sup>
Гепатоспленомегалия	65,7(23) ± 8,0 <sup>###</sup>	20,6 (32) ± 3,2 <sup>###^</sup>	4,0 (2) ± 2,8 <sup>***</sup>
Гипербилирубинемия, желтуха	31,4 (11) ± 7,8 <sup>^</sup>	18,7 (29) ± 3,1	12,0 (6) ± 4,6 <sup>**</sup>
ЗВУР	34,3(12) ± 8,0 <sup>###</sup>	9,0 (14) ± 2,3 <sup>###</sup>	4,0 (2) ± 2,8 <sup>***</sup>
Множественные ВПР	22,9 (8) ± 7,0 <sup>##</sup>	6,5 (10) ± 2,0 <sup>#</sup>	4,0 (2) ± 2,8 <sup>^</sup>
Гипотрофия II – III степени	17,1 (6) ± 6,4 <sup>^</sup>	7,1 (11) ± 2,1	0 <sup>^</sup>
Анемия	14,3 (5) ± 5,9	5,2 (8) ± 1,8	4,0 (2) ± 2,8
Морфофункциональная незрелость	8,6 (3) ± 4,7	1,3 (2) ± 0,9	0
Геморрагический синдром	8,6 (3) ± 4,7 <sup>#</sup>	0,6 (1) ± 0,6 <sup>#</sup>	0

# – достоверность различий между I и II группами сравнения, # –  $p\leq 0,05$ ; ## –  $p\leq 0,01$ ; ### –  $p\leq 0,001$ . ^ – достоверность различий между II и III группами сравнения, ^ –  $p\leq 0,05$ ; ^^ –  $p\leq 0,01$ . \* – достоверность различий между I и III группами сравнения, \* –  $p\leq 0,05$ ; \*\* –  $p\leq 0,01$ ; \*\*\* –  $p\leq 0,001$ .

I группы сравнения обнаружены изменения, обусловленные тропностью и цитодеструктивным действием ЦМВ на клетки нервной системы: кальцификаты и кисты в головном мозге — 25,7% (9 детей)  $\pm 7,4$ ; венрикуломегалия — 14,2%  $\pm 5,9$ . Врожденные и постнатальные пневмонии также достоверно чаще встречались у детей с активной цитомегалией (14,3%  $\pm 5,9$ ,  $p_{1,3} = 0,022$ ) в сравнении с детьми, не инфицированными ЦМВ. Гепатоспленомегалия, достоверно преобладая у детей I группы сравнения (65,7%  $\pm 8,0$ ), чаще выявлялась при рождении (54,2%  $\pm 8,4$ ), тогда как во II и III группах этот симптом регистрировался с 7–10-го дня жизни. Это связано с различным патогенезом формирования данного симптома. Наличие гепатоспленомегалии при рождении может быть связано с течением внутриутробного инфекционного процесса, тогда как формирование данного симптома к 7–10-му дню жизни может быть обусловлено наличием сердечной недостаточности на фоне ВПС. Причиной преобладания в I группе детей с гипотрофией, ЗВУР, признаками морфофункциональной незрелости также может быть длительное патогенное влияние инфекционного агента во внутриутробном периоде.

Лечение по поводу активной ЦМВИ перед оперативным вмешательством получили 71,4%  $\pm 7,6$  детей из I группы сравнения, остальные 28,6%  $\pm 7,6$  прооперированы экстренно по жизненным показаниям без предварительной противовирусной терапии. Для лечения активных форм ЦМВИ у 80%  $\pm 6,8$  использовался специфический иммуноглобулин с повышенным содержанием антител против ЦМВ — цитотект. Остальные дети получали иммуноглобулин человека нормальный: 11,4%  $\pm 5,4$  — октагам, 8,6%  $\pm 4,7$  — гамунекс. Интерферон альфа-2b (виферон) применялся в комплексной терапии с иммуноглобулинами у 100% пролеченных детей.

Несмотря на то, что в литературных источниках есть данные о неблагоприятном течении постоперационного периода и высоком проценте кардиохирургических осложнений у детей с ВПС на фоне ЦМВИ, нами достоверных различий в группах сравнения не выявлено. Это может быть связано с осторожностью кардиохирургов в отношении активных форм ЦМВИ и охватом большого процента детей из I группы сравнения (71,4%  $\pm 7,6$ ) специфической терапией в предоперационном периоде.

### Заключение

Таким образом, на современном этапе проблемы ВПС и ЦМВИ остаются чрезвычайно актуальными в патологии детей раннего возраста, вследствие широкого распространения, сложности диагностики, тяжести течения и высокого риска инвалидизации.

ЦМВ, обладая прямым тератогенным действием, может сам спровоцировать развитие ВПС. Кроме того, способность вируса оказывать кардиотропное и иммуноопосредованное воздействие на миокард с развитием внутриутробного миокардита, выявленное у 40% детей из I группы, утяжеляло течение заболевания.

Факторами риска реализации врожденной ЦМВИ при активных формах заболевания у женщин во время беременности, являются: возраст матери старше 35 лет, отягощенный акушерский анамнез (аборты, выкидыши), сопутствующая хроническая соматическая патология (заболевания МПС, ССС), осложнения беременности (угроза прерывания, токсикоз, дисфункция плаценты, нарушение МПК, анемия, отеки).

Для ВПС на фоне активных форм ЦМВИ характерна более высокая частота комбинированных пороков и развитие критических состояний.

Анализ экстракардиальных симптомов показал, что у пациентов с активной ЦМВИ значительно чаще определялись признаки, характерные для врожденных инфекций: специфические поражения ЦНС, врожденные и ранние неонатальные пневмонии, гепатоспленомегалия, ЗВУР, гипотрофия 2–3 степени, анемия; что позволяет предположить внутриутробный характер поражения.

Проведение специфической терапии активных форм ЦМВИ у детей перед оперативным вмешательством по поводу коррекции ВПС позволяет снизить вероятность развития постоперационных осложнений.

Основное направление профилактики ЦМВИ и формирования врожденной патологии сердечно-сосудистой системы — устранение управляемых факторов риска, которое включает в себя обязательный серологический скрининг в прегравидарном периоде; динамическое иммунологическое обследование и наблюдение в течение беременности; выявление и своевременная терапия осложнений — анемии, хронической плацентарной недостаточности, угрозы прерывания беременности; профилактику и лечение острой вирусной инфекции, компенсацию хронических заболеваний будущей матери. Не менее актуально и ретроспективное обследование на ЦМВИ женщин, родивших детей с ВПС и имеющих в анамнезе выкидыши или мертворождения, результаты которого необходимо учитывать при планировании следующей беременности и снижении риска ВПС для будущего ребенка.

### Литература

1. Белозеров, Ю.М. Детская кардиология / Ю.М. Белозеров. — М., 2004. — 221 с.
2. Бокерия, Л.А. Нехирургические факторы риска неблагоприятного исхода кардиохирургических вмешательств в

неонатальном периоде. / Л.А. Бокерия, М.Р. Туманян, О.В. Филаретова, А.Г. Андерсон, И.И. Трунина, А.В. Харькин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2011. — Т. 56, № 6. — С. 21–29.

3. Мутафьян, О.А. Врожденные пороки сердца у детей / О.А. Мутафьян. — М., 2002. — 330 с.

4. Потеряева, О.Н. Матриксные металлопротеиназы: строение, регуляция, роль в развитии патологических состояний (обзор литературы) / О.Н. Потеряева // Медицина и образование в Сибири. — 2010. — № 5. — С. 7–17.

5. Школьникова, М.А. Неонатальный скрининг с целью раннего выявления критических врожденных пороков сердца: методические рекомендации / М.А. Школьникова, Е.Л. Бокерия, Е.А. Дегтярева, В.Н. Ильин, А.С. Шарькин. — М., 2012. — 33 с.

6. Гречанина, Е.Я. Внутриутробные инфекции и врожденные пороки развития / Е.Я. Гречанина, И.А. Ждан // Международный медицинский журнал. — 2002. — Т. 8, № 4. — С. 93–95.

7. Кочкина, С. С. Клинические «маски» врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей / С.С. Кочкина, Е.П. Ситникова // Вестник современной клинической медицины. — 2013. — Т. 6, № 1. — С. 4–10.

8. Лобзин, Ю. В. Актуальные аспекты врожденных инфекций в России / Ю. В. Лобзин, В.В. Васильев, Н.В. Скрипченко, В.В. Иванова, И.В. Бабаченко, И.Г. Техова // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 2, № 2. — С. 14–24.

9. Букринская, А.Г., Жданов, В.М. Молекулярные основы патогенности вирусов / А.Г. Букринская, В.М. Жданов. — М.: Медицина, 1991. — 256 с.

10. Бениова, С. Н. Клинико-патогенетические особенности врожденных пороков сердца у новорожденных с внутриутробной инфекцией / С. Н. Бениова, С. Ю. Фиголь, О. А. Корнилова // Казанский медицинский журнал. — 2017. — Т. 98, № 2. — С. 181–188.

11. Мазанкова, Л.Н. Инфекционные аспекты соматической патологии у детей / Л.Н. Мазанкова, И.Н. Захарова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2010. — Т. 55, № 5. — С. 8–12.

12. Гусева, Л. Н. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ): классификация и варианты течения / Л.Н. Гусева, Л.А. Рогова, Н.Ю. Егорова, Т.Б. Балашова // Детские инфекции. — 2003. — № 1. — С. 57–61.

13. Джумагазиев А. А. Цитомегаловирусная инфекция: влияние на здоровье детей раннего возраста / А.А. Джумагазиев, Э.И. Джальмухамедова, Д.В. Райский // Астраханский медицинский журнал. — 2014. — Т. 9, № 1. — С. 8–23.

14. Буранова, Ф. Б. Актуальные аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения плацентарной недостаточности у беременных после экстракорпорального оплодотворения / Ф.Б. Буранова // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 6. — С. 9–16.

15. Медведева, С. В. Анализ факторов риска врожденных пороков сердца у детей и подростков Амурской области / С.В. Медведева, Т.В. Заболотских, Н.Б. Данилова // Дальневосточный медицинский журнал. — 2015. — № 1. — С. 26.

16. Косенкова, Е. Г. Критерии внутриутробного инфицирования новорожденного / Е.Г. Косенкова, И.М. Лысенко // Охрана материнства и детства. — 2014. — № 1 (23). — С. 35–40.

17. Lombardi G., Garofoli F., Stronati M. Congenital cytomegalovirus infection: treatment, sequelae and follow-up.

// *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* -2010-№3. -С.45–48. DOI: 10.3109/14767058.2010.506753

## References

1. Belozherov Yu.M. Detskaya kardiologiya. — М, 2004. P.221.

2. Bokeriya L.A., Tumanyan M.R., Filaretova O.V., Anderson A.G., Trunina I.I., Har'kin A.V. Nekhirurgicheskie faktory riska neblagopriyatnogo iskhoda kardiohirurgicheskikh vmeshatel'stv v neonatal'nom periode. — Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2011;56(6):21–29.

3. Mutaf'yan O.A. Vrozhdennye poroki serdca u detej. — М., 2002. P. 330 .

4. Poteryaeva O.N. Matriksnye metalloproteinazy: stroenie, regulyaciya, rol' v razvitii patologicheskikh sostoyanij (obzor literatury). — Medicina i obrazovanie v Sibiri. 2010;5:7–17.

5. Shkol'nikova M.A., Bokeriya E.L., Degtyareva E.A., Il'in V.N., Sharykin A.S. Neonatal'nyj skринing s cel'yu ranнего vyavleniya kriticheskikh vrozhdennykh porokov serdca. — Metodicheskie rekomendacii. — М, 2012.P. 33.

6. Grechanina E. Ya., Zhadan I. A. Vnutriutrobnые infekcii i vrozhdennye poroki razvitiya. — Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal. 2002;8(4):93-95.

7. Kochkina S. S., Sitnikova E. P. Klinicheskie «maski» vrozhdennoj citomegalovirusnoj infekcii u detej. — Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny. 2013;6(1):4-10.

8. Lobzin Yu. V., V.V. Vasiliev, N.V. Skripchenko, V.V. Ivanova, I.V. Babachenko, I.G. Tekhov. Actual aspects of congenital infections in Russia // Journal of Infectology. — 2014. — V. 2. — № 2. — p. 14-24

9. Bukrinskaya, A.G., Zhdanov, V.M. Molekulyarnye osnovy patogennosti virusov. — М.: Медицина, 1991. P.256.

10. Beniova S.N., Figol' S.Yu., Kornilova O.A. Kliniko-patogeneticheskie osobennosti vrozhdyonnykh porokov serdca u novorozhdyonnykh s vnutriutrobnой infekciej. — Kazanskij medicinskij zhurnal. 2017;98(2):181-188.

11. Mazankova L.N., Zaharova I.N. Infekcionnye aspekty somaticheskoy patologii u detej. — Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2010;55(5):8–12.

12. Guseva L.N., Rogova L.A., Egorova N.Yu., Balashova T.B. Citomegalovirusnaya infekciya (CMVI): klassifikaciya i varianty techeniya. — Detskie infekcii. 2003;1:S.57-61

13. Dzhumagaziev A.A., Dzhalmuhamedova E.I., Rajskij D.V. Citomegalovirusnaya infekciya: vliyanie na zdorov'e detej ranнего vozrasta. — Astrahanskij medicinskij zhurnal. 2014;9(1):S. 8-23.

14. Buranova F. B. Aktual'nye aspekty ehtologii, patogeneza, diagnostiki i lecheniya placentarnoy nedostatochnosti u beremennykh posle ehkstrakorporal'nogo oplodotvoreniya. — Akusherstvo i ginekologiya. 2011;6: 9-16.

15. Medvedeva S.V., Zabolotskih T.V., Danilova N.B. Analiz faktorov riska vrozhdennykh porokov serdca u detej i podrostkov Amurskoj oblasti. — Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal. 2015;1:26.

16. Kosenkova E. G., Lysenko I. M. Kriterii vnutriutrobnogo inficirovaniya novorozhdenного. — Ohrana materinstva i detstva. 2014;1(23):35-40.

17. Lombardi G., Garofoli F., Stronati M. Congenital cytomegalovirus infection: treatment, sequelae and follow-up. // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* -2010-№3. -С.45–48. DOI: 10.3109/14767058.2010.506753



*Авторский коллектив:*

*Кашуба Эдуард Алексеевич* — заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом детских инфекций Тюменского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(3452)50-83-02, e-mail: kashuba.ed@mail.com

*Чехова Юлия Сергеевна* — ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом детских инфекций Тюменского государственного медицинского университета; тел.: +7-952-347-69-31, e-mail: doctor-ch@bk.ru

*Горбатилов Кирилл Викторович* — заведующий отделением кардиохирургии № 2 Областной клинической больницы № 1 г. Тюмени, д.м.н., профессор, главный внештатный кардиохирург Департамента здравоохранения Тюменской области; тел.: 8(3452)28-77-46, e-mail: gorbatikovj@mail.ru

*Дроздова Татьяна Георгиевна* — доцент кафедры инфекционных болезней с курсом детских инфекций Тюменского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(3452)50-83-02, e-mail: infect-tgma@mail.ru

*Тотолин Илья Сергеевич* — врач высшей категории, сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии № 2 Областной клинической больницы № 1 г. Тюмени; тел.: 8(3452)28-77-46, e-mail: totolin\_83@mail.ru.

*Антонова Мария Владимировна* — аспирант кафедры инфекционных болезней с курсом детских инфекций Тюменского государственного медицинского университета; тел.: +7-904-495-03-41, e-mail: antonovamariav@mail.ru

*Савинова Елена Юрьевна* — студентка пятого курса педиатрического факультета Тюменского государственного медицинского университета; тел.: +7-929-264-00-47, e-mail: savinova-1995@mail.ru