

Цитомегаловирусная инфекция у детей: актуальность и диагностические возможности

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Цитомегаловирусная инфекция не имеет специфических клинических признаков и часто приходится сталкиваться с тяжелыми отдаленными последствиями со стороны центральной нервной системы и внутренних органов. Приведен обзор литературных данных последних лет в отношении скрининга врожденной цитомегаловирусной инфекции и клинико-лабораторные маркеры этого заболевания.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, скрининг, клинико-лабораторные маркеры.

В последнее время большое внимание уделяется демографической безопасности в Республике Беларусь. Ситуация стабилизировалась благодаря тому, что с развитием новых достижений в современной медицине у многих семей появился шанс иметь долгожданного ребенка или несколько детей. Увеличились возраст молодых людей, вступающих в брак, и возраст родителей, планирующих рождение детей. Однако врачей-педиатров беспокоит тревожная ситуация по снижению количества детей с первой группой здоровья. Многочисленные исследования свидетельствуют о возрастающей роли оппортунистических инфекций в генезе врожденных синдромов и пороков развития. Среди них немаловажное значение в патологии детского населения играет цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ).

ЦМВИ повсеместно распространена в человеческой популяции. По данным ВОЗ заболевания, вызванные герпес-вирусами, особенно ВПГ 1-го и 2-го типов и ЦМВ занимают второе место в мире (15,8%) после гриппа (35,8%) как причина смертности от вирусных инфекций [1].

Согласно эпидемиологическим данным, большинство (65–70%) людей в течение своей жизни инфицируются ЦМВ. При этом частота развития инфекции в разных популяциях варьирует в зависимости от ряда географических, возрастных и социально-экономических факторов. Так, в Великобритании и США серопозитивны 40–60% взрослого населения среднего и высокого социально-экономического уровня (в популяции с низким социальным статусом – 80%) [8], в России 32-94,7% [1], в Индии 80-100% [5]. К сожалению, в нашей стране такие исследования не проводились.

Кроме этого, в связи с новыми достижениями в трансплантологии, проблема ЦМВИ становится все более актуальной в группе этих больных, так как в основе лежит ятрогенный механизм. После проведения трансплантации органов и тканей у 38—96% пациентов встречается реактивация цитомегаловирусной инфекции [2]. Это обусловлено в первую очередь глубоким угнетением иммунной системы, вызванным использованием иммуносупрессивной терапии, направленной на предотвращение отторжения трансплантата. Источником инфекции у больных, перенесших трансплантацию органов и тканей, может служить как инфицированный орган, так и реактивация латентной инфекции, либо реинфекция в результате переливаний компонентов крови [2].

ЦМВИ одна из наиболее частых внутриутробных инфекций [11]. В настоящее время отмечается рост заболеваемости этой инфекцией во всех странах мира, что связано как с улучшением качества диагностики, так и с истинным ростом инфицированности женщин детородного возраста. Среди беременных специфические антитела к ЦМВ определяются в 40% случаев в развитых странах и до 100% в развивающихся [5]. По результатам исследований, проведенных в разных странах мира, установлена прямая коррелятивная связь между возрастом пациентов и уровнем инфицированности ЦМВ. Так, если к году жизни 10-20% детей инфицированы, то к 30 годам инфицированность составляет около 40 %, а к 40-50 годам – среди взрослого населения она достигает 90-100% [2].

Источником внутриутробной инфекции является беременная женщина, которая может быть носителем или переносит ЦМВИ во время беременности. Наиболее опасны для плода первые 20 недель беременности при первичном заражении женщины. Инфицирование в ранние сроки беременности приводит к мертворождению, выкидышам и различным уродствам [7]. Реализация перинатальной передачи вируса зависит от иммунного статуса матери, состояния фетоплацентарного барьера, уровня вирусной нагрузки в амниотической жидкости и ряда других факторов. Так, 10-15% родившихся детей имеют клинически выраженные манифестные формы болезни, а у 85-90% вирус может персистировать латентно долгие годы без клинических проявлений, но и при таком бессимптомном течении впоследствии у 15-17% детей развиваются нарушения со стороны ЦНС [8,11].

Частота врожденной цитомегаловирусной инфекции (ВЦМВИ) в мире составляет около 1%. Так, в США инфицировано 0,2-2,4% всех новорожденных детей, в Японии - 0,31%, в Бельгии - 0,64%, в Израиле – 0,7%, в Индии -1,8% [5,7,11]. Материнский иммунитет не только ограничивает передачу инфекции, но также определяет течение инфекции у плода. У детей, рожденных от иммунокомпетентных матерей, клинические симптомы заболевания проявляются редко [1,2].

Таким образом, врожденная ЦМВИ в большинстве случаев протекает малосимптомно, латентно, не имеет патогномоничных признаков заболевания. Центром контроля болезней (CDC, Атланта, США) в 2006 году опубликованы признаки, наличие которых должно заставить врача задуматься о роли ЦМВ в их генезе:

- 1) К постоянным симптомам относятся: потеря слуха, слепота, поражение ЦНС, микроцефалия, нарушение координации, апноэ, внезапная смерть.
- 2) Временными симптомами, требующими уточнения роли ЦМВИ в их генезе, являются: проблемы со стороны печени, проблемы со стороны селезенки, желтуха, мраморный рисунок кожи, маловесный к сроку гестации, судорожные припадки.

Среди наиболее типичных клинических проявлений манифестных форм врожденной ЦМВИ описаны: тромбоцитопеническая пурпура -76%, желтуха - 67%, гепатоспленомегалия -60%, микроцефалия -53%, гипотрофия -50%, недоношенность -34%, гематологический синдром, гепатит -20%, менингоэнцефалит, хориоретинит с атрофией зрительного нерва, нередко

приводящий к слепоте до 5%, энтероколит. Чаще эти синдромы встречаются в различных сочетаниях [1,4,11].

При интранатальном инфицировании недоношенных детей клинические проявления ЦМВИ могут возникать к концу первого – началу второго месяца жизни. При этом наиболее часто отмечается интерстициальная пневмония, неонатальный гепатит, гематологические расстройства. Манифестное течение у детей раннего возраста встречается редко (1-2%) и связано чаще с обострением латентно протекавшей врожденной инфекции. На рентгенографии черепа в этих случаях могут быть обнаружены перивентрикулярные кальцификаты в головном мозге, свидетельствующие о длительном течении инфекционного процесса после внутриутробного заражения плода, кисты, явления гидроцефалии [1].

Несмотря на преобладание субклинических форм заболевания, врожденная цитомегаловирусная инфекция очень опасна и может стать причиной врожденных пороков, а так же отдаленных серьезных последствий, таких как нейросенсорная тугоухость и поражение центральной нервной системы.

Известно, что врожденная ЦМВИ имеет особую этиологическую значимость в развитии нейросенсорной тугоухости (НСТ), которую нередко называют ЦМВ-ассоциированной. При манифестном течении она встречается в 35-65% случаев, а при бессимптомном течении от 7-15% [13,14]. Она может развиваться как в периоде новорожденности, так и иметь более позднее начало с разной степенью тяжести. Считают, что инфицирование ЦМВ в 1-ом триместре беременности вызывает развитие НСТ в 80% детей, и 8% детей в случае материнской инфекции во 2-ом триместре. Инфицирование в 3-ем триместре имеет низкий риск развития НСТ. Авторы объясняют этот факт тем, что мембранозный лабиринт внутреннего уха закладывается с 3 по 10 неделю гестации [7].

Новорожденные с изменениями функции слуха, выявляемые с помощью аудиологического скрининга, требуют дальнейшей этиологической вирусной идентификации с целью ранней своевременной этиотропной коррекции.

Считают, что дети с клиническим течением врожденной ЦМВИ, имевшие нормальные показатели аудиологического исследования при рождении, представляют группу высокого риска по развитию НСТ [7].

Своевременная диагностика врожденной ЦМВИ на первом месяце жизни осуществляется только в 24,1% случаев, что свидетельствует о необходимости поиска ранних маркеров инфекции [1]. Для уточнения врожденной ЦМВИ следует проводить выделение вируса у новорожденных в первые 2 недели жизни, исследуя кровь, мочу, ликвор или слюну наиболее информативным методом полимеразной цепной реакции [2,3,6,13]. Определенное диагностическое значение имеет выявление специфических IgM-антител у новорожденного и матери. Однако, этот метод менее чувствительный и требует повторное серологическое обследование новорожденного через 4–6 мес. К сожалению, вирусологические и серологические методы, выполненные позднее 3 недель жизни, не позволяют различить внутриутробную и постнатальную ЦМВИ. Было выявлено, что в моче ДНК ЦМВ обнаруживается в больших количествах, чем в крови. В Японии, исследуя сухую каплю крови при скрининге новорожденных, выяснили, что вирусная нагрузка в крови значительно ниже, чем мочи, и обнаружение ДНК ЦМВ по сухой капле крови,

подверженной термообработке, является неэффективной [10]. В противоположность этому факту, скрининг мочи выявил асимптомные формы врожденной ЦМВИ у детей с низкой вирусной нагрузкой в крови [10]. В Израиле частота ВЦМВИ составляет 0,7%, бессимптомные формы преобладают (90%). В этой стране для скрининга ВЦМВИ предлагают проведение ПЦР ДНК ЦМВ мочи новорожденного [13].

Надо подчеркнуть, что в Республике Беларусь за последние 10 лет работы в этой области не проводились. Внедрение программы скрининга у новорожденных по сухой капле крови или мочи с целью выявления врожденной ЦМВИ позволит своевременно выделить когорту пациентов из группы риска, провести им дополнительные лабораторные исследования, своевременно решить вопрос специфической этиотропной терапии заболевания и разработать программу индивидуальной реабилитации.

Для определения свободных вирионов ЦМВ используют количественную ПЦР, что помогает прогнозировать вероятность передачи ЦМВ, течение цитомегаловирусной инфекции, особенно у лиц с иммунодефицитом, определиться с тактикой ведения детей и назначение им специфической этиотропной терапии.

Целью нашей работы явилась оценка клинических особенностей врожденной ЦМВИ у детей.

Материал и методы

В диспансерном кабинете УЗ ГДИКБ г. Минска (главный врач И.В.Юркевич) под наблюдением в 2009 году находилось 30 детей с врожденной ЦМВИ. Для этиологической диагностики исследовалась кровь методом ИФА (определение специфических анти-ЦМВ JgM и анти-ЦМВ JgG) и ПЦР (определение ДНК ЦМВ) крови и мочи при помощи амплификатора ROTOR GENE 6000 (заведующая вирусно-бактериологической лабораторией Н.Л. Ключко).

Поводом для обращения стали немотивированные или неподдающиеся коррекции различные клинические проявления: поражение печени и легких, гипотрофия, затяжная неонатальная желтуха, неврологические изменения, нарушение стула и положительные маркеры ЦМВИ.

Результаты и обсуждение

При обследовании 30 больных затяжная неонатальная желтуха со спленомегалией была выявлена в 6 случаях (20%). Известно, что причиной желтух могут быть гемолитические и холестатические факторы.

Интерстициальная пневмония встречалась в 3 случаях (10%). По данным многих авторов возбудителями интерстициальных пневмоний являются микоплазмы, хламидии, РС-вирус, а также вирусы семейства герпесов, среди которых прежде всего имеет значение ЦМВ. Неонатальный гепатит определялся в 6 случаях (20%). Известно, что в настоящее время среди причин неонатальных гепатитов рассматривают вирусные поражения печени (вирусы гепатита А, В, С, D, E), болезни накопления, наследственные заболевания печени, а также паразитарные и глистные инвазии. Поражение ЦНС наблюдалось в 3 случаях (10%) в виде гипертензионно-ликворного синдрома, судорожного синдрома, атрофии зрительного нерва и задержки психомоторного развития. Современные исследования показали, что частой причиной таких нарушений являются вирусы

герпеса 1 и 2 типов, ветряной оспы, краснухи, возбудитель токсоплазмоза, листериоза, а также - ЦМВ.

В 4 случаях (13%) имела место генерализованная форма инфекции в виде полиорганного поражения, нарушение стула 2 случая (7%), субклиническое течение наблюдалось в 6 случаях (20%). При гематологическом варианте имела место анемия в 15 случаях (50%), тромбоцитопения в 2 случаях (7%), лейкоцитоз в 10 случаях (33%), ускорение СОЭ в 5 случаях (17%). Анализ данных литературы показал, что в настоящее время причиной гематологических изменений нередко является влияние инфекционных агентов (вирусы герпеса, краснухи, парвовирус, токсоплазмы, хламидии и микоплазмы).

Возраст обследованных больных был от 3-х месяцев до 2 лет. Все больные были направлены для дальнейшего наблюдения и обследования из стационарных УЗ г.Минска.

Таким образом, врожденная ЦМВИ характеризуется разнообразием клинических проявлений и не имеет, к сожалению, патогномоничных признаков. Часто нам приходится иметь дело с тяжелыми проявлениями заболевания и инвалидизирующими последствиями, когда решение о назначении этиотропной терапии становится дискуссионным. Такие пациенты требуют дорогостоящего лечения и дальнейшей реабилитации. Поэтому проблема врожденной ЦМВИ представляет не только медицинскую, но и социальную значимость.

Литература

1. Боковой, А. Г. Герпесвирусные заболевания у детей: диагностика, клиника, лечение. Роль в формировании контингента часто болеющих детей: учеб. пособие / А. Г. Боковой. М.: МАКС Пресс, 2008. 144 с.
2. Германенко, И. Г. Цитомегаловирусная инфекция: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение: пособие для врачей / И. Г. Германенко, А. П. Кудин. Минск: «Зималетто», 2009. 36 с.
3. Голобородько, Н. В. Клинические аспекты лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции / Н. В. Голобородько, А. А. Ключарева. Минск: БелМАПО, 2008. С. 17–19.
4. Особенности гемопоэза во внутриутробном периоде и влияние на него врожденных инфекций / И. Б. Алакаева [и др.] // Педиатрия. 2009. № 4. С. 122–125.
5. Dar, L. Congenital cytomegalovirus infection in a highly seropositive semi-urban population in India. /L. Dar, S. Kumar Pati / *Pediatr Infect Dis J.* 2008. Vol. 27. P. 841–843.
6. Detection of Cytomegalovirus DNA in Dried Blood Spots of Minnesota infants who do not pass newborn hearing screening / Y. Choi [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* 2009. Vol. 28. P. 1095–1098.
7. Foulon, I. Congenital CMV-Related Hearing Loss Linked to First Trimester / I Foulon // *Infection Pediatrics.* 2008. Vol. 122. P. 1123–1127.
8. Fowler, K. B. Congenital cytomegalovirus infection and hearing deficit. / K. B. Fowler, S. B. Voppana // *J Clin Virol.* 2006. Vol. 35. P. 226–231.
9. Inoue, N. Evaluation of screening tests for congenital cytomegalovirus infection / N. Inoue, S. Koyano // *Pediatr Infect Dis J.* 2008. Vol. 27. P. 182–184.

10. Kei, N. Chronological changes of incidence and prognosis of children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection in Sapporo, Japan / N. Kei, T. Fujikawa // *Infect Dis*. 2004. Vol. 4. P. 22–24.
11. Nelson Textbook of Pediatrics, 18th ed.2007, ch 252.
12. Shannon, A. R. Cytomegalovirus blood viral load and hearing loss in young children with congenital infection /A. Shannon, Z. Novak, K. B. Fowler // *Pediatr Infect Dis J*. 2009. Vol. 28. P. 588–592.
13. Urine polymerase chain reaction as a tool for the detection of congenital cytomegalovirus infection / Y. Schlesinger [et al.] // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003. Vol. 88, № 5. P. 371–374.