

ВРОЖДЕННАЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье представлены эпидемиологические, клинические особенности врожденной цитомегаловирусной инфекции, тактика диагностики и лечения.

Ключевые слова: врожденная цитомегаловирусная инфекция, дети, диагностика

Т. А. Artsiomchyk

CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

In the article was presented review of epidemiological, clinical features, diagnostics, treatment of congenital cytomegalovirus infection.

Key words: congenital cytomegalovirus infection, children, diagnostics

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) занимает одно из ведущих мест в структуре перинатальной смертности, являясь причиной смерти у 37,5% умерших новорожденных [1]. Согласно эпидемиологическим данным, большинство (40–100%) людей в течение своей жизни инфицируются цитомегаловирусом (ЦМВ) [1,12,20,29,38,40]. При этом частота манифестации инфекции в разных популяциях варьирует в зависимости от ряда географических, возрастных и социально-экономических факторов. По данным Ж.Ж. Чабаидзе, удельный вес серопозитивных женщин детородного возраста достигает в России 92,2%, в Республике Беларусь этот показатель составляет среди женщин детородного возраста и беременных 83,7% и 84,4% соответственно [1,2].

Кроме того повсеместная распространенность инфекции связана с многообразием путей передачи ЦМВ [20,33,35]. ЦМВ сам по себе индуцирует развитие иммунодефицитных состояний и в настоящее время рассматривается как один из ведущих кофакторов ВИЧ-инфекции с развитием цитомегаловирусного ретинита и острого ретинального некроза [5,25].

Кроме этого, в связи с новыми достижениями в трансплантологии, проблема ЦМВИ становится все более актуальной в группе реципиентов донорских клеток и тканей, так как в основе лежит ятрогенный механизм [4,8,21,31]. Известно, что у доношенных новорожденных обычно ЦМВИ не связана с неблагоприятными последствиями, а у недоношенных могут возникнуть серьезные проблемы. Именно поэтому при необходимости им следует переливать кровь, свободную от ЦМВ [4,20].

ЦМВИ одна из наиболее частых внутриутробных инфекций [9,10,25,40]. Частота врожденной ЦМВИ (ВЦМВИ) в странах мира составляет 0,5-5% [17,20,25]. Вертикальная трансмиссия ЦМВИ реализуется трансплацентарным путем, восходящим и нисходящим через околоплодные воды и оболочки, передача ЦМВ при контакте поврежденных покровов плода с инфицированными родовыми путями матери, аспирация инфицированных околоплодных вод во время родового акта [3,5,6].

Материал и методы.

Принимая во внимание, что плацента является ключевым звеном внутриутробной ЦМВИ, проведение гистологического исследования может быть решающим в диагностике врожденной ЦМВИ. Однако, описание патоморфологической картины поражения плацент при вертикальной передаче ЦМВ носит разнозначный характер [3,5,32]. Диагностически значимыми проявлениями при гистологическом исследовании считают очаговые или диффузные вириллы, вирузит и перивиллизит [3,32]. Иногда определяются тромбы в сосудах и отек стромы ворсин. Цинзерлинг выявлял типичные цитомегаловирусные поражения плацента в единичных случаях. Он предположил, что это связано со сравнительно поздним формированием типичных цитомегалов, обусловленным медленной репликацией вируса [3].

Источником внутриутробной инфекции является беременная женщина, которая может быть носителем или переносит ЦМВИ во время беременности [3,10,12,15]. Установлено, что инфицирование в ранние сроки беременности приводит к мертворождению, выкидышам и различным уродствам, а на по-

здних гестационных сроках преобладает нейротропное воздействие вируса [13,20,27].

По данным литературы, первичная ЦМВИ у беременных женщин возникает в 1-4% всех случаев с риском внутриутробной передачи вируса 20-50% [9,19,20,32]. При этом у 5-18% инфицированных детей отмечается манифестная ВЦМВИ, для которой характерно тяжелое течение и нередко с летальным исходом.

Чаще встречаются обострения персистирующей ЦМВИ, выявляемые у 10-20% серопозитивных беременных [13,18,31]. В результате этого риск внутриутробного инфицирования ЦМВ при вторичной ЦМВИ во время беременности не превышает 2-8% [17,36]. У инфицированных при этом детей ВЦМВИ протекает преимущественно бессимптомно, но у 5-17% детей в дальнейшем могут отмечаться различные нарушения здоровья [5,18,26].

ВЦМВИ характеризуется появлением симптомов заболевания или маркеров инфекции в течении первых трех недель жизни новорожденного ребенка [14,25,33]. Известно, что только 10-15% родившихся детей имеют клинически выраженные манифестные формы болезни. Среди наиболее типичных клинических проявлений ВЦМВИ описаны: тромбоцитопеническая пурпура -76%, желтуха -67%, гепатоспленомегалия -60%, микроцефалия -53%, гипотрофия -50%, недоношенность -34%, маловесность к сроку гестации, синдром задержки внутриутробного развития, гематологический синдром, гепатит -20%, менингоэнцефалит, судороги, синдром угнетения ЦНС, гидроцефальный и гипертензионно-ликворный синдромы, хориоретинит с атрофией зрительного нерва, нередко приводящий к слепоте до 5%, энтероколит, бронхолегочная дисплазия (БЛД) [37]. Некоторые авторы к частым проявлениям ВЦМВИ относят и выявляемую на рентгенограмме интерстициальную пневмонию. Часто поражение легких протекает длительно, волнообразно, резистентно к терапии антибиотиками и глюкокортикостероидами, и может проявляться повторными острыми респираторными заболеваниями с наличием обструктивного компонента.

Несмотря на преобладание субклинических форм заболевания, ВЦМВИ может стать причиной врожденных пороков, а так же отдаленных серьезных последствий, таких как нейросенсорная тугоухость (НСТ), поражение ЦНС в виде гидроцефалии, эпилепсии, детского церебрального паралича, микроцефалии, задержки моторного и психического развития, развитие атрофии зрительного нерва и катаракты, поражение внутренних органов: хронический гепатит, цирроз, БЛД. Неблагоприятные исходы развиваются в 15% случаев при бессимптомном течении и в 90% – при манифестной форме заболевания.

Известно, что ВЦМВИ имеет особую этиологическую значимость в развитии НСТ, которую нередко называют ЦМВ-ассоциированной [5]. При манифестном течении она встречается в 35-65% случаев, а при бессимптомном течении от 7–15% [11,18,26]. Она может развиваться как в периоде новорожденности, так и иметь более позднее начало с разной степенью тяжести [24]. Поздно проявляющаяся ЦМВ-ассоциированная НСТ может иметь флюктуирующее, прогрессирующее и асимметричное течение [24,28]. Т. Mizuno et al. обнаружил, что ЦМВ позитивные пациенты имеют асимметричную

НСТ с существенной разницей слуховых порогов между левым и правым ухом. В результате наших наблюдений мы также определяли прогрессирующую асимметричную НСТ.

Некоторые авторы предполагают, что НСТ при манифестной ВЦМВИ имеет постнатальное начало [24]. Гистологическое исследование височной кости у недоношенного ребенка, умершего от болезни гиалиновых мембран, обнаружило ЦМВ в эндолабиринте. Это предположило, что поздняя внутриутробная или перинатальная ЦМВИ приводит к развитию эндолимфатического лабиринтита. Данные зарубежной литературы показали, что ЦМВ может долго персистировать во внутреннем ухе после врожденной инфекции [5,11]. По мировым данным к группе повышенного риска по реализации сенсоневральной тугоухости, проявляющейся у детей старше шестимесячного возраста, относятся дети с ЦМВИ, прошедшие программу аудиологического скрининга в раннем неонатальном периоде, которые продолжали экскретировать ЦМВ в окружающую среду [19,20,28].

В связи с этим, особую актуальность приобретает разработка и внедрение алгоритма аудиологического мониторинга у детей раннего возраста с ЦМВИ, впервые до 3-х месяцев жизни, затем в 6 месяцев, и каждые 6 месяцев по достижении 2-х лет.

В настоящее время существуют разнообразные методы лабораторной диагностики, однако своевременная диагностика ВЦМВИ на первом месяце жизни осуществляется только в 24,1% случаев, что свидетельствует о необходимости поиска ранних маркеров инфекции [1]. «Золотым стандартом» в диагностике ВЦМВИ является выявление ЦМВ в любой биологической жидкости методом ПЦР в первые 3 недели жизни новорожденного. ПЦР - диагностика обладает 100% чувствительностью и 98,5% специфичностью и быстротой исследования [25,30]. Не менее популярным является разновидность метода ПЦР – ПЦР с детекцией в реальном времени, который используется как в диагностических целях, так и для определения чувствительности к антивирусным препаратам.

На современном этапе дискутируется вопрос о реализации скрининга у новорожденных для диагностики ВЦМВИ. В моче, слюне ДНК ЦМВ обнаруживается в большей концентрации, чем в крови, и исследование этих биологических жидкостей позволяет выявлять бессимптомные формы ВЦМВИ у детей с низкой вирусной нагрузкой в крови [7,14,33]. В связи с этим во многих странах для диагностики ВЦМВИ предлагают проведение ПЦР ДНК ЦМВ мочи новорожденного [7,30,37].

В нашей стране количественные методы ПЦР пока не получили широкого применения вследствие их дороговизны. Таким образом, единого мнения по этому вопросу не существует. Целеобразным для диагностики ВЦМВИ является обнаружение ЦМВ в крови и моче одновременно, а также в слюне, а при наличии признаков поражения ЦНС - и в ликворе.

Результаты и обсуждение.

Определенное диагностическое значение остроты процесса имеет выявление специфических IgM-антител у новорожденного, поскольку материнские антитела этого класса через плаценту не проникают. Однако, этот метод менее чувствительный и требует повторное серологическое обследование новорожденного через 4–6 мес. Кроме того отсутствие IgM особенно у детей, родившихся от инфицированных матерей, не является основанием для снятия клинического диагноза, поскольку IgM –ответ может быть замаскирован высокой концентрацией IgG-антител, или имеет место иммунологическая толерантность в связи с физиологическими особенностями иммунной системы у детей первых месяцев жизни. К сожалению, вирусологические и серологические методы, выполненные позднее 3 недель жизни, не позволяют различить внутриутробную и постнатальную ЦМВИ. Таким образом, в уточнении диагностики может служить комплексное обследование с проведением не только исследования у ребенка на наличие ЦМВ, но и с оценкой изменений в плаценте как морфологическими методами, так и иммуногистохимическими.

Недостаточная информированность многих врачей о современных методах ведения больных с ЦМВИ часто приводит к разному и к неоправданным импровизациям в тактике профилактики и лечения даже самых простых клинических

форм этой инфекции. Что касается лечения ЦМВИ, то не стоит рассматривать каждый пораженный орган отдельно, а лучше комплексно обследовать и лечить ребенка. Без сомнения, в случае необходимости узкие специалисты должны привлекаться инфекционистом для оказания консультативной помощи.

Терапия ВЦМВИ представляет значительные трудности в связи с отсутствием высокоэффективных, недорогих и доступных противовирусных препаратов. Дискутабельным остается выбор показаний для назначения этиотропной терапии у детей раннего возраста. По данным зарубежной литературы, ганцикловир назначают для профилактики прогрессирующей НСТ и уменьшения психоневрологических исходов манифестной ВЦМВИ с поражением ЦНС [16,22,23,26]. Выбор адекватной эффективной терапевтической тактики для новорожденных и детей раннего возраста с ЦМВИ остается важной, сложной и во многом не решенной проблемой, поскольку химиотерапевтические средства с противовирусной активностью в отношении ЦМВ являются токсичными препаратами. Для лечения ЦМВИ применяют химиопрепараты (ганцикловир, валганцикловир, фоскарнет, цидофовир), интерферонотерапию и иммунотерапию специфическим антицитомегаловирусным иммуноглобулином, а также используют стандартные человеческие внутривенные иммуноглобулины [17,25,23].

После проведенных исследований в настоящее время в странах Европы, США успешно применяют ганцикловир в терапии ЦМВИ у новорожденных в режиме 12 мг/кг веса в сутки в 2 приема через 12 часов в течение 6 недель. Принцип действия заключается в препятствии включения нуклеотидов в ДНК ЦМВ и является эффективным ингибитором репликации внутри- и внеклеточной вирусной ДНК [16,23]. В Швейцарии, Италии, Англии для лечения манифестных форм ВЦМВИ назначают оральные формы валганцикловира, который применяют новорожденным и детям грудного возраста в дозе 15мг/кг 2 раза в день через 12 часов длительно после 6-недельного курса внутривенного ганцикловира [22,34,39]. Авторы считают, что оральная форма ганцикловира доступна в применении, не требует инвазивного введения, поэтому дети могут длительно лечиться на дому, что благоприятно сказывается на микроклимате в семье и снижаются затраты здравоохранения на лечение таких детей в медицинских учреждениях.

Таким образом, резюмируя вышесказанное, можно предположить, что внутриутробное действие ЦМВ на плод и организм новорожденного непредсказуемо по своим неблагоприятным исходам даже при наличии адекватного иммунного ответа у беременной женщины, что требует изучения и разработки четких диагностических критериев ВЦМВИ для выявления детей первых месяцев жизни с данной патологией. Чем на более ранних сроках гестации произошло инфицирование, тем менее выражен тропизм возбудителя и меньше специфических клинических признаков данной инфекции. Полиморфизм клинической картины при этом обусловлен генерализованным характером поражения. Сходство клинических проявлений различных инфекций, выявляемых у ребенка сразу после рождения или в течение нескольких недель постнатального периода, не позволяют достоверно говорить о конкретной этиологической форме заболевания до тех пор, пока не будут получены результаты комплексного обследования, что диктует разработать алгоритм комплексного обследования новорожденных и детей раннего возраста с одновременным применением нескольких методов лабораторной диагностики, в том числе с исследованием плацент. Знания врачей о патогистологии послеродового действия ЦМВ и осведомленность о морфологических результатах исследования плацент поможет в диагностике ВЦМВИ, что является принципиально важным в дифференциальном подходе к обследованию и лечению данной категории пациентов.

Литература

1. Володин, Н. Н. Показатели смертности и рождаемости в Российской Федерации / Н. Н. Володин // Педиатрия: журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2006. – №1. – С. 5–8.
2. Серопозитивные к ЦМВ женщины фертильного возраста – состояние проблемы и пути решения / Т. А. Артемчик [и др.] // Медицинская панорама. – 2010. – №6. – С. 58–60.

Оригинальные научные публикации

3. Володин, Н. Н. Показатели смертности и рождаемости в Российской Федерации / Н. Н. Володин // Педиатрия: журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2006. – №1. – С. 5–8.
4. Цинзерлинг, В. А. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений: практическое руководство / В. А. Цинзерлинг, В. Ф. Мельникова. – СПб.: Элби, 2002. – 352 с.
5. Boeckh, M. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients / M. Boeckh, P. Ljungman // *Blood*. – 2009. – Vol.113. – P.5711–5719.
6. Cheeran, M. C Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: disease mechanisms and prospects for intervention / M. C Cheeran, J. R. Lokensgard, M. R. Schleiss // *Clin Microbiol Rev*. 2009. – №22. – P.99–126.
7. Clinical predictive value of real-time PCR quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid samples / T. Goegebuer [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2009. – Vol. 47. – P. 660–665.
8. Comparison of DNA extraction methods from small samples of newborn screening cards suitable for retrospective perinatal viral research/ G. L. McMichael [et al.] // *J. Biomol. Tech.* – 2011. – Vol.22. – P.5–9.
9. Comparison of infectious complications during induction / consolidation chemotherapy versus allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / C. Orasch[et al.]// *Bone Marrow Transplantation.* – 2009. – Vol.12. – P.407–411.
10. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome / R. F. Pass [et al.] // *J. Clin. Virol.* – 2006. – Vol. 35. – P.216–220. [PubMed]
11. Cytomegalovirus infection in pregnancy: review of the literature/ S. Bonalumi [et al.]// *J. Prenat. Med.* – 2011. – Vol.5. – P.1–8.
12. Cytomegalovirus in the perilymphatic fluid / P. W. Bauer[et al.] // *Laryngoscope.* – 2005. – Vol.115. – P.223-225.
13. Cytomegalovirus viruria and DNAemia in healthy seropositive women/ N. Arora [et al.]// *J. Infect. Dis.* – 2010. – Vol.202. – P. 1800–1803.
14. Do pathogen exposure and innate immunity cause brain diseases? / A. R. Simard, S. Rivest // *Neurol. Res.* – 2005. – Vol.27. – P.717–725. [PubMed]
15. Dried blood spot real-time polymerase chain reaction assays to screen newborns for congenital cytomegalovirus infection/ S.B. Boppana [et al.] // *JAMA.* – 2010. – Vol. 303. – P.1375–1382.
16. Emerging infectious disease outbreaks: old lessons and new challenges for obstetrician-gynecologists/ G. Hahn [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.*– 2006. – Vol.194. – P.1546–1555.
17. Ganciclovir population pharmacokinetic in neonates following intravenous administration of ganciclovir and oral administration of liquid valganciclovir formulation / EP Agosta [et al.]// *Clin Pharmacol Ther.* – 2007. – Vol.81. – P. 867–872.
18. Guidelines on CMV congenital infection / O. Coll [et al.] // *J Perinat Med.* 2009. – Vol. 37. – P.433–445.
19. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity/ S. A. Ross [et al.]// *J. Pediatr.* – 2006. – Vol.148. – P. 332–336. [PubMed]
20. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection in relation to the maternal trimester in which the maternal primary infection occurred / I. Foulon [et al.] // *J. Pediatr.* – 2008. – Vol. 122. – P. 1123–1127.
21. Kenneson, A. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus infection/ A. Kenneson, M.J. Cannon // *Rev Med Virol.* – 2007. – Vol 17. – P.253–276.
22. Kotton, C. N. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplantation / C. N. Kotton // *Nat.Rev. Nephrol.* – 2010. – Vol.6. – P.711–712.
23. Marshal, B. C. Antivirals for cytomegalovirus infection in neonates and infants / B. C. Marshal, W.C. Koch // *Pediatr.Drugs.* – 2009. – Vol. 11. – P. 309–321.
24. Milewska-Bobula, B. Congenital cytomegal-advances in diagnosis and therapy/ B. Milewska-Bobula, B. Lipka // *Przegl Epidemiol.*– 2009. – Vol.63. – P.79–83.
25. Morton, C. C. Newborn hearing screening-a silent revolution / C. C. Morton, W. E. Nance // *N Engl J Med.* – 2006. - Vol 354. – P. 2151-2164.
26. Nelson Textbook of Pediatrics, 18th ed.2007, ch 252.
27. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system/ S. E. Oliver[et al.] // *J Clin Virol.* – 2009. – Vol. 46. – P.22–26.
28. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection/ T. Lazzarotto [et al.] // *J Clin Virol.* -2008. - Vol. 41. – P.192–197.
29. Newborn hearing screening and detection of congenital cytomegalovirus infection /E K Stehe [et al.] // *JPediatr.* - 2008. – Vol. 121. – P.970–975.
30. Obstetrician / gynecologists' knowledge, attitudes, and practices regarding prevention of infections in pregnancy/ D.S. Ross[et al.]// *J. Womens Health (Larchmt).* – 2009. – Vol.18. – P. 1187–1193.
31. Overview of the diagnosis of cytomegalovirus infection/ S.A. Ross[et al.]// *Infect Disord Drug Targets.* – 2011. – Vol.11. – P.466–474.
32. Pharmacokinetic profile of valganciclovir in pediatric transplant recipients/ E. Launay [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2012. – Vol. 31. – P.405–407.
33. Placental enlargement in women with primary maternal cytomegalovirus infection is associated with fetal and neonatal disease / R. La Torre [et al.] // *Clin. Infect. Dis.*–2006. – Vol.43. – P.994–1000.
34. Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns/ S. B. Boppana [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P.73–77.
35. Schulzke, S Valganciclovir for treatment of congenital cytomegalovirus infection / S. Schulzke, C. Buhner / *Eur J Pediatr.* – 2006. – Vol. 165. – P.575–576.
36. Severe morbidity and mortality with breast milk associated cytomegalovirus infection / M Hamele [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2010. – Vol. 29. – P. 84–86.
37. Szenborn, L. Significance of diagnostics and treatment in preventing congenital infections with *Toxoplasma gondii* (Tg), cytomegalovirus (CMV) and parvovirus B19 (PVB19) / L. Szenborn// *Przegl Lek.* – 2010. – Vol.61. – P.54–57.
38. The Centers for Disease Control and Prevention Web site. About CMV. Available at: www.cdc.gov/cmV/facts.htm . Accessed March 29, 2006.
39. The epidemiology and prevention of congenital cytomegalovirus infection and disease: activities of the Centers for Disease Control and Prevention Workgroup / S. A. Ross [et al.] // *J. Womens Health (Larchmt.).* – 2006. – Vol.15. – P. 224–229. [PubMed]
40. Valganciclovir for Congenital Cmv Infection: A Pilot Study on Plasma Concentration in Newborns and Infants / L Galli [et al.]// *Pediatr Infect Dis J.* – 2007. – Vol.26. – P.451–453.
41. Yinon, Y. Screening, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in pregnancy /Y. Yinon, D. Farine, M.H. Yudin // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2010. – Vol.65. – P.736–743.