

DOI: 10.15690/pf.v15i2.1873

И.А. Беляева^{1,2}, Е.П. Бомбардинова¹, Т.В. Потехина¹, А.С. Гурская¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей,
Москва, Российская Федерация² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

Цитомегаловирусная инфекция у детей первых месяцев жизни: варианты течения, современные подходы к терапии (клинические случаи)

Контактная информация:

Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор РАН, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, главный научный сотрудник лаборатории неонатологии и проблем здоровья детей раннего возраста, заведующая отделением патологии новорожденных детей ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 134-15-19, e-mail: belyaeva@nczd.ru

Статья поступила: 05.04.2018 г., принята к печати: 30.04.2018 г.

168

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) у новорожденных и детей первых месяцев жизни может протекать в различных клинических формах, требующих дифференцированной терапии. Представлены особенности двух различных вариантов течения ЦМВИ — генерализованной с манифестной клинической картиной и характерными сдвигами в лабораторных анализах у ребенка в возрасте 2,5 мес с сочетанной генетической патологией и латентной внутриутробной у ребенка в возрасте 5 дней, приведшей к развитию нейросенсорной тугоухости. Освещены трудности диагностики стертой (латентной) формы болезни и выбора тактики лечения пациента. Представлен успешный результат этиопатогенетической терапии препаратом ганцикловира у ребенка с постнатальной генерализованной ЦМВИ. Подтверждены терапевтическая эффективность и безопасность off-label препаратов ганцикловира и противцитомегаловирусного иммуноглобулина. Обсуждается целесообразность включения ганцикловира в протокол ведения детей с латентными формами ЦМВИ.

Ключевые слова: новорожденные, дети первого года жизни, цитомегаловирус, генерализованная инфекция, латентная внутриутробная инфекция, ганцикловир, противцитомегаловирусный иммуноглобулин, клинические случаи.

(Для цитирования: Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Потехина Т.В., Гурская А.С. Цитомегаловирусная инфекция у детей первых месяцев жизни: варианты течения, современные подходы к терапии (клинические случаи). *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (2): 168–174. doi: 10.15690/pf.v15i2.1873)

Irina A. Belyaeva^{1,2}, Elena P. Bombardirova¹, Tatiana V. Potekhina¹, Aleksandra S. Gurskaya¹¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Cytomegalovirus Infection in Infants: Course Variants, Modern Approaches to Therapy (Clinical Cases)

Cytomegalovirus infection (CMVI) in newborns and infants can occur in various clinical forms requiring a differentiated therapy. We present the peculiarities of two different variants of CMVI course — generalized with a manifest clinical picture and characteristic shifts in laboratory analyzes in a child aged 2.5 months with a combined genetic pathology, and latent intrauterine in a child aged 5 days leading to the development of neurosensory hearing loss. The difficulties in diagnosing a suppressed (latent) form of the disease and choosing a therapeutic approach have been highlighted. A successful result of etiopathogenetic therapy with ganciclovir in a child with postnatal generalized CMVI has been presented. The therapeutic efficacy and safety of off-label ganciclovir preparations and anti-cytomegalovirus immunoglobulin have been confirmed. The advisability of including ganciclovir in the management protocol of children with latent forms of CMVI is discussed.

Key words: newborns, infants, cytomegalovirus, generalized infection, latent intrauterine infection, ganciclovir, anti-cytomegalovirus immunoglobulin, clinical cases.

(For citation: Belyaeva Irina A., Bombardirova Elena P., Potekhina Tatiana V., Gurskaya Aleksandra S. Cytomegalovirus Infection in Infants: Course Variants, Modern Approaches to Therapy (Clinical Cases). *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (2): 168–174. doi: 10.15690/pf.v15i2.1873)

ОБОСНОВАНИЕ

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) широко распространена в популяции. Это одна из наиболее частых из диагностируемых внутриутробных инфекций: протективные антитела к вирусу ЦМВИ обнаруживаются у 80% населения старше 35 лет, что свидетельствует о перенесенной подавляющим большинством латентной (бессимптомной) форме этой инфекции [1]. По другим данным, удельный вес серопозитивных матерей (имеющих протективные антитела) среди социально незащищенных слоев населения достигает 100% [2, 3]. Тяжелые генерализованные формы ЦМВИ отмечаются только у иммунокомпрометированных пациентов (новорожденные при внутриутробном трансплацентарном заражении, дети первых месяцев жизни, пациенты, получающие иммунодепрессанты). Не исключается интранатальное инфицирование (наличие вируса в вагинальном секрете) [1, 2]. При постнатальном инфицировании возможны контактный или алиментарный (в т.ч. с материнским молоком) пути передачи [3]. Недостаточная осторожность врачей в отношении повышенного риска постнатального инфицирования пациентов неонатальных стационаров может свести на нет усилия по выхаживанию тяжело больных детей. Так, описаны случаи тяжелой ЦМВИ с высоким риском летального исхода у недоношенных новорожденных при постнатальном инфицировании через нативное материнское молоко [4]. Вирус может длительно выделяться с мочой, калом, слюной; даже в настоящее время, когда контроль доноров достаточно строгий, допускается возможность передачи ЦМВ при гемотрансфузиях через инфицированные препараты крови [1, 5]. В этой связи к группе пациентов высокого риска тяжелых — генерализованных — форм ЦМВИ наряду с глубоко недоношенными детьми (не получившими протективных антител из-за преждевременного рождения) относятся младенцы с недостаточностью иммунной защиты и дети, перенесшие трансфузии и/или хирургические вмешательства [1–3].

В последние годы все чаще у младенцев, умерших от различных причин, при гистологическом исследовании выявляют неустановленную при жизни ЦМВИ [5]. В связи с этим обсуждаются проблемы негативного влияния латентной инфекции на онтогенез многих функциональных систем [1, 2]. Вместе с тем диагностика латентных форм инфекции у новорожденных объективно затруднительна, и часто диагноз устанавливается ретроспективно — при выявлении нарушений слуха [6] или когнитивной недостаточности [7].

Наряду с диагностическими трудностями при стертых (маломанифестных) формах ЦМВИ у младенцев существуют также разногласия по проблеме этиопатогенетического лечения, причем как в отношении манифестных, так и бессимптомных форм болезни. Так, в отечественных руководствах [8] протокол терапии манифестных форм ЦМВИ включает препараты ганцикловира, применяемые у детей до 12 лет по показаниям *off-label*, противовирусный иммуноглобулин, иммуноглобулин человека нормальный [IgG + IgM + IgA] и препарат интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный. Применять перечисленные препараты при латентных формах ЦМВИ не рекомендуется. В то же время проект новых клинических рекомендаций Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины [9] включает применение при манифестной форме только ганцикловира (валганцикловира) и противовирусного иммуноглобулина. Применение иммуноглобулина человека нормального [IgG + IgM + IgA] и препаратов интерферона не

рекомендовано в связи с недостаточным уровнем доказательности большинства сообщений об использовании этих лекарственных средств. Зарубежными исследователями в подавляющем большинстве публикаций при манифестных формах болезни рекомендуется использовать препараты ганцикловира; при необходимости длительных курсов показан валганцикловир как менее токсичный [6, 9, 10]. В отдельных сообщениях обсуждается возможность использования валганцикловира при подтвержденной латентной форме инфекции с целью предупреждения отсроченных нейросенсорных нарушений [11], хотя большинством исследователей в терапии латентных форм ЦМВИ использование токсичных антивиральных средств не рекомендуется [12].

В отношении противовирусного иммуноглобулина считается подтвержденной лишь его профилактическая эффективность при антенатальном использовании у беременных женщин [13].

В данной статье представим анализ типичной клинической ситуации, вызванной затруднениями в диагностике манифестной и стертой формы ЦМВИ у младенцев первых месяцев жизни, в разграничении внутриутробной и постнатальной инфекции, а также в выборе методов и продолжительности лечения с учетом многочисленных побочных действий препаратов ганцикловира и возможной терапевтической эффективности специфического противовирусного иммуноглобулина. Это важно как для образовательных целей, так и для обсуждения альтернативных вариантов терапии, особенно при латентных формах болезни.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

В практике выхаживания младенцев с сочетанной перинатальной патологией нередки ситуации, при которых затруднительно дифференцировать внутриутробное и постнатальное инфицирование ЦМВИ. В качестве примера представим две истории болезни детей, находившихся на стационарном лечении в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Москва).

Тяжелое (генерализованное) течение ЦМВИ

Тяжелая (генерализованная) ЦМВИ диагностирована у ребенка М., возраст 2,5 мес. Мальчик родился у женщины 28 лет, страдающей болезнью Гиршпрунга и хроническим гепатитом С, не состоявшей в браке; ребенок от первой беременности, подробных сведений о течении беременности нет (женщина наблюдалась нерегулярно, на оппортунистические инфекции не обследована). Роды на 38-й нед в наблюдательном отделении; ребенок родился с массой 2670 г при длине 49 см. При рождении асфиксии не зафиксировано (оценка по шкале APGAR 8/9 баллов), но с первых минут жизни развились и прогрессировали дыхательные нарушения, общее угнетение, отмечены эрозии и буллезные элементы на коже кистей, стоп, лица (заподозрен врожденный буллезный эпидермолиз, впоследствии диагноз был подтвержден молекулярно-генетическим методом). На протяжении первой недели жизни у мальчика сохранялось выраженное общее угнетение, появились признаки непроходимости кишечника — повторные рвоты с примесью желчи и кишечного содержимого. Попытки консервативной коррекции частичной кишечной непроходимости, расцененной как следствие некротизирующего энтероколита на фоне перинатального гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы, оказались неэффективными: выросли явления холестаза, гепатоспленомегалии, системной воспалительной

реакции и полиорганной недостаточности. В возрасте 25 сут ребенку выполнена ревизия брюшной полости, в ходе которой установлен диагноз врожденного порока развития кишечника — болезнь Гиршпрунга (сужение терминального отдела подвздошной кишки длиной 7 см); проведена резекция суженного участка, наложена терминальная илеостома. Гистологическое заключение: картина болезни Гиршпрунга — агангиоз в мышечном слое подвздошной кишки, гиперплазия лимфоидных фолликулов. Однако после операции существенного улучшения состояния не отмечено: попытки энтерального питания были безуспешны, а илеостома — несостоятельна. Сохранились клиничко-лабораторные признаки синдрома полиорганной недостаточности и системной воспалительной реакции, по клиничко-рентгенологическим данным имела место двусторонняя пневмония. Исследования на вирусные инфекции, в т.ч. ЦМВИ, в этом периоде не проводились.

В возрасте 2 мес 18 сут ребенок был переведен в отделение хирургии новорожденных и грудных детей ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» (Москва). При поступлении состояние мальчика тяжелое, отмечаются болевой синдром, множественные буллезно-эрозивные изменения и бледно-иктеричная окраска кожи, гепатоспленомегалия, по желудочному зонду — застойное содержимое (рис. 1).

При обследовании — выраженные признаки нарушения функций печени (при ультразвуковом исследовании — диффузные изменения паренхимы печени), повышение маркеров воспаления, анемия, тенденция к лейкопении, значительная тромбоцитопения (табл.), рентгенологические признаки интерстициальной пневмонии. В связи с вышеописанной клинической картиной проводилась дифференциальная диагностика между генерализованной бактериальной и вирусной инфекцией: стойкая тромбоцитопения, резистентная к трансфузиям тромбоконцентрата, при положительной динамике маркеров бактериального воспаления на фоне направленной антибактериальной терапии побудила провести

Рис. 1. Внешний вид ребенка М. при поступлении в стационар
Fig. 1. Appearance of the child M. when entering the hospital



исследования на ЦМВИ. Вирусологическое исследование сыворотки крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) обнаружило ДНК ЦМВ. Иммуноферментный анализ выявил анти-ЦМВ иммуноглобулина (Ig) G в титре 59 ЕД/мл (при норме <12 ЕД/мл) и анти-ЦМВ IgM в титре 40,4 ЕД/мл (при норме <18 ЕД/мл).

На основании клиничко-лабораторных данных установлен диагноз: «Острая генерализованная цитомегаловирусная инфекция (гепатит, интерстициальная пневмония с дыхательной недостаточностью II степени). Сопутствующие состояния: болезнь Гиршпрунга (состояние после хирургической коррекции), носитель илеостомы и еюностомы. Врожденный буллезный эпидермолиз. Неонатальный сахарный диабет».

После получения разрешения локального независимого этического комитета на использование по жизненным показаниям препарата ганцикловира *off-label* и оформления матерью информированного согласия на лечение ребенка этим препаратом проведено этиотропное и патогенетическое лечение: курс ганцикловира из расчета 6 мг/кг массы тела 2 раза/сут внутривенно в течение 2 нед, далее по 10 мг/кг 1 раз через сутки на 3 мес; курс противцитомегаловирусного иммуногло-

Таблица. Динамика лабораторных показателей до и после назначения противовирусной терапии

Table. The dynamics of laboratory indicators before and after the appointment of antiviral therapy

| Показатель | Референсные значения | Возраст ребенка | | | |
|---------------------------------|----------------------|-----------------|-----------------|-------|-----------------|
| | | 2 мес 19 сут | 2 мес 25 сут | 3 мес | 3 мес 9 сут* |
| Белок (плазма), г/л | 51–73 | 39 | 40 | 58 | 55 |
| Общий билирубин, мкмоль/л | 3,7–20,5 | 17 | 123 | 138 | 63 |
| Прямой билирубин, мкмоль/л | <5,1 | 10 | 85 | 85 | 40 |
| Аспаратаминотрансфераза, Ед/л | <42 | 22 | 69 | 97 | 86 |
| Аланинаминотрансфераза, Ед/л | <40 | 56 | 30 | 43 | 39 |
| Гамма-глутамилтрансфераза, Ед/л | 6–60 | 241 | 376 | 313 | 480 |
| Лактатдегидрогеназа, Ед/л | 115–300 | 505 | нд | нд | нд |
| С-реактивный белок, мг/л | <5 | 243 | 195 | нд | нд |
| Гемоглобин, г/л | 110–135 | 118 | 97 | 92 | 95 |
| Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ | 3,0–4,9 | 4,1 | 3,3 | 3,3 | 3,5 |
| Лейкоциты, $\times 10^9/л$ | 6–15 | 7,3 | 5,3 | 18,2 | 23,7 |
| Тромбоциты, $\times 10^9/л$ | 150–580 | 17 | 13 | 51 | 118 |

Примечание. * — во время лечения. нд — нет данных.

Note. * — during treatment, N/A — not available.

булина — 1 мл/кг каждые 48 ч внутривенно, всего на курс 5 инъекций; кроме того, была продолжена антибактериальная и симптоматическая терапия. На фоне комплексного лечения удалось добиться существенного улучшения состояния ребенка: уменьшились проявления системной воспалительной реакции и гепатоспленомегалии; стало возможным начало энтерального питания; уменьшились проявления буллезного эпидермолиза (рис. 2). Нарос уровень тромбоцитов, результаты определения ДНК ЦМВ методом ПЦР отрицательные, что позволило в возрасте 3,5 мес выполнить хирургическую коррекцию: проведены релапаротомия, разделение спаек, наложение еюностомы (рис. 3). Учитывая отсутствие явных клинических признаков ЦМВИ (в т.ч. тромбоцитопении, гепатоспленомегалии) на первом месяце жизни ребенка и их появление в начале третьего месяца жизни в сочетании с результатами лабораторной диагностики (выявление ДНК ЦМВ в возрасте 3 мес, нарастание титра острого маркера специфического воспаления — анти-ЦМВ IgG) на четвертом месяце жизни, наиболее вероятно предположить постнатальное инфицирование и бурное развитие генерализованной ЦМВ-инфекции у иммунокомпрометированного младенца с генетической патологией; однако, нельзя полностью исключить и отсроченную постнатальную генерализацию латентной внутриутробной ЦМВИ.

Рис. 2. Внешний вид ребенка М. на фоне проводимой комплексной терапии

Fig. 2. Appearance of the child M. during combined therapy



Рис. 3. Оперативное вмешательство (иссечение спаек, наложение еюностомы) у ребенка М.

Fig. 3. Operative intervention (adhesionectomy, placement of a jejunal tube) in the child M.



Прогноз заболевания неопределенный в связи с тяжестью преморбидного фона.

Латентное течение внутриутробной ЦМВИ

Мальчик С., 5 дней, родился у женщины 25 лет, имевшей до беременности эрозию шейки матки. Беременность первая, с угрозой прерывания в первом триместре, тяжелым гестозом, анемией. Однократно (во втором триместре) перенесла острую респираторную инфекцию. При ультразвуковом исследовании заподозрена добавочная верхняя полая вена у плода (впоследствии не подтвердилось). Обследование женщины на оппортунистические инфекции не проводилось. Роды на 37-й нед с ранним излитием околоплодных вод; масса при рождении 3110 г, длина 52 см, оценка по шкале APGAR 8/9 баллов. В раннем неонатальном периоде состояние мальчика средней тяжести за счет общего угнетения: преобладала мышечная гипотония, снижение безусловно-рефлекторной активности. При ультразвуковом исследовании выявлено левостороннее внутрижелудочковое кровоизлияние I–II степени; отмечались единичные петехии на лице, экхимоз в затылочной области. Скрининг слуха в роддоме не выполнялся.

В возрасте 5 сут ребенок переведен в отделение патологии новорожденных детей ФГАУ «НИИЦ здоровья детей». В стационаре второго этапа установлен диагноз перинатального гипоксически-геморрагического поражения центральной нервной системы с внутрижелудочковым кровоизлиянием слева 1–2-й степени. В качестве сопутствующих диагнозов установлены конъюгационная желтуха I–II степени и неполный свищ пупка. При ультразвуковом исследовании было подтверждено наличие разрешающегося левостороннего внутрижелудочкового кровоизлияния (впоследствии по данным магнитно-резонансной томографии — умеренное кистозное расширение боковых рогов желудочков мозга S>D). При исследовании крови однократно отмечено содержание тромбоцитов на нижней границе нормы ($15 \times 10^9/\text{л}$) и незначительное удлинение активированного частичного тромбопластинового времени — 50 сек. В последующем все показатели гемограммы и коагулограммы в норме. В связи с изменениями в центральной нервной системе, наличием желтухи и тенденцией к гипокоагуляции выполнено исследование ПЦР (биологический образец — моча) на ДНК ЦМВ: дважды получен положительный результат. В возрасте 10 сут проведен скрининг слуха аппаратом «Берафон» (чирп-стимулы, 35 дБ) — тест не пройден с обеих сторон. Установлен диагноз: «Внутриутробная ЦМВИ, латентное течение, риск развития нейросенсорной тугоухости, последствия перинатального поражения центральной нервной системы, синдром двигательных нарушений». Проведен курс лечения противоцитомегаловирусным иммуноглобулином: 3 внутривенных введения из расчета 1 мл/кг каждые 48 ч внутривенно.

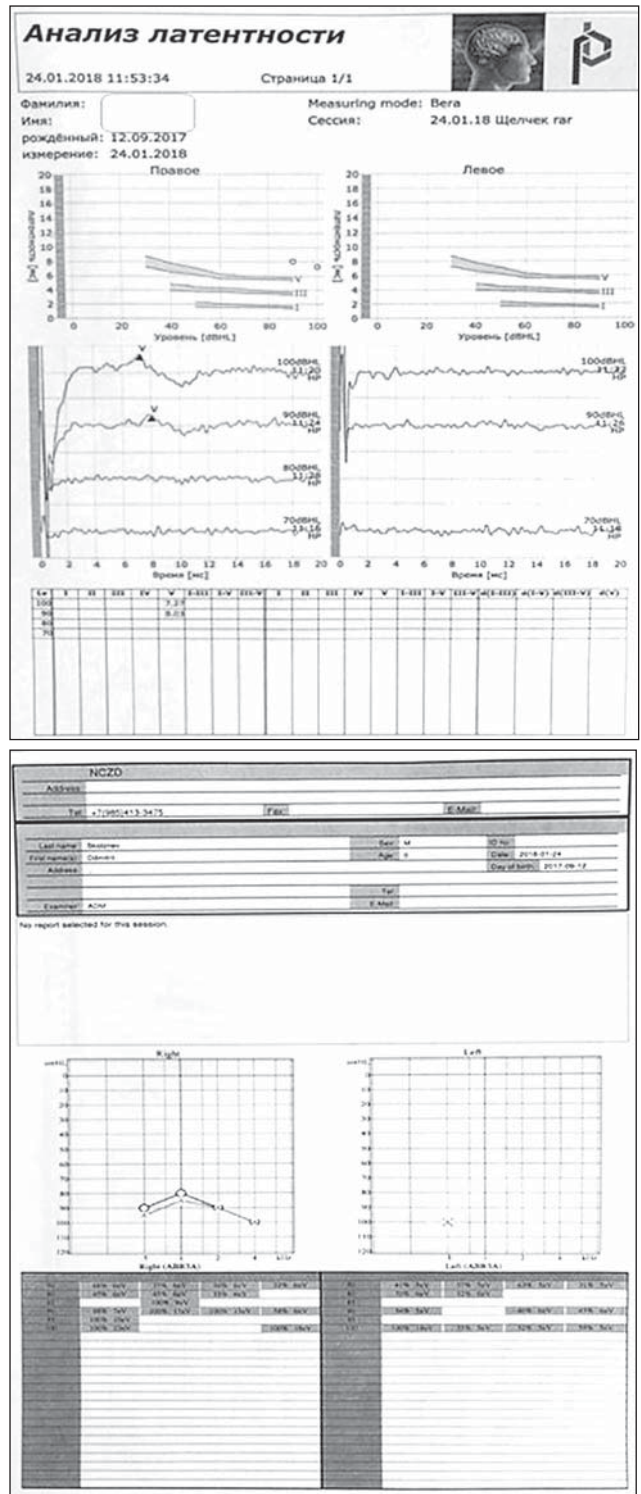
Ребенок повторно дважды госпитализировался — в возрасте 2 и 4 мес. На протяжении этого времени у него сохранялась умеренная задержка моторного развития; изменения боковых желудочков мозга по данным нейросонограммы имели тенденцию к уменьшению. Результаты динамического исследования ПЦР в моче и крови: ДНК ЦМВ не обнаружена. В возрасте 2 мес выполнено исследование коротколатентных слуховых вызванных потенциалов: при интенсивности стимуляции 70–80 дБ основные пики слева и справа не определяются, при 90–105 дБ — низкоамплитудные пики определяются неотчетливо. Латентности III и V пиков с двух сторон превышают референсный интервал. Заключение по результатам исследования коротколатентных слуховых вызванных потенциалов: выраженное нарушение проведения по слуховым структурам ствола мозга — двусторонняя нейросенсорная тугоухость. Проводилась комплексная реабилитация — музыкально-сенсорная стимуляция, механотерапия, сухая иммерсия, кинезитерапия (лечебная физкультура, массаж). Ребенок направлен в сурдологический центр.

В возрасте 4 мес у ребенка отмечалась задержка психомоторного развития, сохранялись нарушения слуха. Выполнена электроэнцефалография в состоянии дневного сна: выявлены легкие диффузные изменения биоэлектрической активности мозга, признаки дисфункции подкорковых и диэнцефальных структур. Типичной эпилептической, пароксизмальной активности, очаговых изменений не зарегистрировано. Фотопароксизмальных реакций в ответ на ритмическую фотостимуляцию нет. Во время синхронной видеозаписи патологических движений не отмечено.

В возрасте 4 мес проведено расширенное аудиологическое исследование. Регистрация коротколатентных слуховых вызванных потенциалов: порог звуково-

Рис. 4. Результат исследования коротколатентных слуховых вызванных потенциалов у ребенка С.

Fig. 4. The result of the study of short-latent auditory evoked potentials in the child S.



сприятия (V пик) визуализируется при интенсивности стимуляции 90 дБ нормального порога слуха справа, слева не регистрируется при 100 дБ. Регистрация слуховых потенциалов мозга на постоянные модулированные тоны (Auditory Steady — State Response, ASSR): пороги звуковосприятия соответствуют двусторонней сенсоневральной тугоухости 4-й степени (глухоте) (рис. 4).

Ребенку даны рекомендации: бинауральное протезирование цифровыми многоканальными супермощными

слуховыми аппаратами; изготовление индивидуальных ушных вкладышей; консультация сурдопедагога, оценка эффективности настройки слуховых аппаратов (определение показаний к проведению кохлеарной имплантации).

Исходя из сроков манифестации поражения слуха, можно предположить, что ребенок был внутриутробно инфицирован ЦМВ, и внутриутробный инфекционный процесс привел к развитию нейросенсорной тугоухости с поражением центральной нервной системы легкой степени и неонатальной тромбоцитопенией.

Прогноз: ребенок нуждается в наблюдении сурдолога и коррекции нарушения слуха, а также в этапной реабилитации в связи с задержкой темпов психомоторного развития.

ОБСУЖДЕНИЕ

В первом из представленных клинических примеров у ребенка с манифестными клиническими проявлениями инфекции наиболее вероятно предположить постнатальную ЦМВИ, поскольку уже на третьем месяце жизни обнаружен острофазный маркер воспаления (анти-ЦМВ IgM) в сочетании с вирусом, выделенным из крови при помощи метода ПЦР. Вместе с тем не исключаются и внутриутробное инфицирование, и отсроченная манифестация на фоне тяжелой сочетанной врожденной (генетической) патологии. Возможно, симптомы бактериальной инфекции (энтероколита) на фоне непроходимости кишечника маскировали характерные проявления врожденной ЦМВИ — увеличение паренхиматозных органов, интоксикацию, проявления интерстициальной пневмонии [1, 5, 6]. С другой стороны, постнатальное инфицирование ЦМВ у ребенка, находившегося длительное время в критическом состоянии, могло произойти либо при контакте с вирусоносителями, либо в стационаре, либо при переливаниях препаратов крови и плазмы. Обследование на специфические внутриутробные инфекции на первом месяце у ребенка не проводилось. Следует отметить, что на фоне этиотропной терапии у младенца не только купировались клинические проявления ЦМВИ (тромбоцитопения, гепатоспленомегалия, желтуха), но и отмечено явное улучшение состояния кожи и функции желудочно-кишечного тракта. Отрицательные результаты ПЦР на ДНК цитомегаловируса после курса лечения, по мнению некоторых специалистов, являются показателем успешности терапии [14].

Во втором наблюдении инфицирование у ребенка произошло внутриутробно; инфекционный процесс носил характер латентного или маломанифестного (умеренная желтуха, некоторая тенденция к гипокоагуляции, признаки внутриутробного поражения центральной нервной системы), однако реализовался в нейросенсорных нарушениях слуха, которые не имели тенденции к уменьшению после курса специфической иммунотропной терапии. Тем не менее отрицательные результаты ПЦР в динамике стали основанием для отказа в данной ситуации от терапии ганцикловиром.

Известно, что у детей, перенесших генерализованную врожденную ЦМВИ, почти в 50% случаев отмечаются грубые нарушения слуха и психомоторного развития; при латентной форме врожденной ЦМВИ риск поражения слуха существенно ниже — около 7% [15, 16]. Чаще нарушения слуха выявляются уже за пределами периода новорожденности: они могут прогрессировать, периодически уменьшаться или сочетаться с вестибулярными нарушениями [17]. Надежных критериев прогноза

развития отдаленных нарушений слуха у детей как при манифестной и тяжелой, так и при латентной ЦМВИ пока не существует. Тем не менее некоторые авторы указывают, что более низкие уровни вирусемии, определяемые при ПЦР крови, сопряжены с лучшим прогнозом для развития слуха [18]. Так, при обследовании детей в возрасте 6 лет, перенесших латентную врожденную ЦМВИ, установлено, что нейросенсорная тугоухость чаще развивалась у тех из них, у которых при рождении уровень вирусемии был ≥ 17 тыс. копий/мл [19].

Проблема этиотропной терапии новорожденных с латентным (бессимптомным) течением ЦМВИ остается дискуссионной. Большинство отечественных и зарубежных исследователей [2, 5, 7] применение противовирусных препаратов при этих формах заболевания не рекомендуется. В то же время указывается, что длительная терапия врожденной латентной ЦМВИ с использованием противовирусных препаратов снижает частоту нарушений слуха [15]. В этой связи высказываются предположения по изменению общепринятых подходов в терапии бессимптомных форм инфекции, хотя бы в отношении новорожденных с выявленными при скрининге нарушениями слуха в сочетании с обнаружением ЦМВ методом ПЦР [20–22], при этом имеется в виду терапия валганцикловиром.

Таким образом, вопросы лечения младенцев с латентными формами ЦМВИ требуют дальнейшего обсуждения. В плане профилактики врожденной ЦМВИ заслуживают внимания работы по антенатальному использованию противцитомегаловирусного иммуноглобулина. Этот препарат применяют курсами в виде внутривенных введений беременным; в последние годы практикуется также интраамниотическое введение и введение в сосуды пуповины плода при подтвержденной ЦМВИ [13]. Такая профилактика хорошо переносится внутриутробным ребенком и снижает риск трансплацентарной передачи инфекции [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первый из представленных примеров продемонстрировал затруднения при постановке диагноза (внутриутробной или ранней постнатальной ЦМВИ) и успешности сочетанной терапии; в то же время вторая история болезни (ребенок с латентной формой ЦМВИ) показала недостаточную эффективность одной лишь иммунозаместительной терапии (как это рекомендовано проектом Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины). Возможно, необходима дискуссия об использовании валганцикловира при высоком риске развития тугоухости вследствие латентной ЦМВИ.

В зарубежных странах принято относить противцитомегаловирусный иммуноглобулин к средствам специфической профилактики ЦМВИ, но не к средствам терапии уже развившейся инфекции. Следует отметить, что строго доказательных исследований терапевтической эффективности противцитомегаловирусного иммуноглобулина у детей раннего возраста с ЦМВИ пока нет, тем не менее проект клинических рекомендаций по лечению врожденной ЦМВИ предусматривает лечебное применение противцитомегаловирусного иммуноглобулина как при манифестных, так и при латентных формах ЦМВИ. Успешный зарубежный опыт пренатального применения (по сути, лечение внутриутробного ребенка) позволяет предположить, что и постнатально этот препарат может быть использован с лечебной целью при подтвержденной методом полимеразной цепной реакции или иммуноферментным анализом манифестной форме, а так-

же при латентной форме инфекции, в первую очередь у новорожденных с выявленными путем аудиоскрининга нарушениями слуха.

Информированное согласие

Матери пациентов подписали информированное согласие на использование медицинских данных своих детей в научных целях, а также на публикацию их изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 19.03.2018).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, et al. The «silent» global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(1):86–102. doi: 10.1128/CMR.00062-12.
2. Marsico C, Kimberlin DW. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr.* 2017;43(1):38. doi: 10.1186/s13052-017-0358-8.
3. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol.* 2010;20(4):202–213. doi: 10.1002/rmv.655.
4. Lopes AA, Belhabri S, Karaoui L. Clinical findings and autopsy of a preterm infant with breast milk-acquired cytomegalovirus infection. *Am J Perinatol Rep.* 2016;6(2):e198–e202. doi: 10.1055/s-0035-1566249.
5. Lim Y, Lyall H. Congenital cytomegalovirus — who, when, what-with and why to treat? *J Infect.* 2017;74 Suppl 1:S89–S94. doi: 10.1016/S0163-4453(17)30197-4.
6. James SH, Kimberlin DW. Advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infection. *Curr Opin Pediatr.* 2016;28(1):81–85. doi: 10.1097/MOP.0000000000000305.
7. Capretti MG, Marsico C, Guidelli Guidi S, et al. Neonatal and long-term ophthalmological findings in infants with symptomatic and asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol.* 2017;97:59–63. doi: 10.1016/j.jcv.2017.11.001.
8. *Неонатология: национальное руководство.* Краткое издание / Под ред. Володина Н.Н. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. — 896 с. [*Neonatology: national guide.* Brief edition. Ed by Volodin N.N. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 896 p. (In Russ.)]
9. Клинические рекомендации [проект] по диагностике, лечению и профилактике врожденной цитомегаловирусной инфекции. [Klinicheskie rekomendatsii [proekt] po diagnostike, lecheniyu i profilaktike vrozhdennoi tsitomegalovirusnoi infektsii. (In Russ.)] Доступно по: <http://www.raspm.ru/files/CMVI.pdf>. Ссылка активна на 02.02.2018.
10. Kimberlin DW, Acosta EP, Sanchez PJ, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Infect Dis.* 2008;197(6):836–845. doi: 10.1086/528376.
11. Kimberlin DW, Jester PM, Sanchez PJ, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med.* 2015;372(10):933–943. doi: 10.1056/NEJMoa1404599.
12. Coll O, Benoist G, Ville Y, et al. Guidelines on CMV congenital infection. *J Perinat Med.* 2009;37(5):433–445. doi: 10.1515/JPM.2009.127.
13. Buxmann H, Von Stackelberg OM, Schlosser RL, et al. Use of cytomegalovirus hyperimmunoglobulin for prevention of congenital cytomegalovirus disease: a retrospective analysis. *J Perinat Med.* 2012;40(4):439–446. doi: 10.1515/jpm-2011-0257.
14. Gantt S, Bitnun A, Renaud C, et al. Diagnosis and management of infants with congenital cytomegalovirus infection. *Paediatr Child Health.* 2017;22(2):72–74. doi: 10.1093/pch/pxx002.
15. Williams EJ, Kadambari S, Berrington JE, et al. Feasibility and acceptability of targeted screening for congenital CMV-related hearing loss. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(3):F230–F236. doi: 10.1136/archdischild-2013-305276.
16. Kawada JI, Torii Y, Kawano Y, et al. Viral load in children with congenital cytomegalovirus infection identified on newborn hearing screening. *J Clin Virol.* 2015;65:41–45. doi: 10.1016/j.jcv.2015.01.015.
17. Muldoon KM, Armstrong-Heimsoth A, Thomas J. Knowledge of congenital cytomegalovirus (cCMV) among physical and occupational therapists in the United States. *PLoS One.* 2017;12(10):e0185635. doi: 10.1371/journal.pone.0185635.
18. Gantt S, Dionne F, Kozak FK, et al. Cost-effectiveness of Universal and Targeted Newborn Screening for Congenital Cytomegalovirus Infection. *JAMA Pediatr.* 2016;170(12):1173–1180. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.2016.
19. Forner G, Abate D, Mengoli C, et al. High cytomegalovirus (CMV) DNAemia predicts CMV sequelae in asymptomatic congenitally infected newborns born to women with primary infection during pregnancy. *J Infect Dis.* 2015;212(1):67–71. doi: 10.1093/infdis/jiu627.
20. Yılmaz Ciftoglu D, Vardar F. Effect on hearing of oral valganciclovir for asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Trop Pediatr.* 2011;57(2):132–134. doi: 10.1093/tropej/fmq050.
21. Lackner A, Acham A, Alborno T, et al. Effect on hearing of ganciclovir therapy for asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: four to 10 year follow up. *J Laryngol Otol.* 2009;123(4):391–396. doi: 10.1017/S0022215108003162.
22. Awad Z, Huins C, Pothier DD. Antivirals for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(8):CD006987. doi: 10.1002/14651858.CD006987.pub2.
23. Blazquez-Gamero D, Galindo Izquierdo A, Del Rosal T, et al. Prevention and treatment of fetal cytomegalovirus infection with cytomegalovirus hyperimmune globulin: a multicenter study in Madrid. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;1–9. doi: 10.1080/14767058.2017.1387890.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

ORCID

И.А. Беляева

<https://orcid.org/0000-0002-8717-2539>

Е.П. Бомбардинова

<https://orcid.org/0000-0002-6677-2914>

Т.В. Потехина

<https://orcid.org/0000-0002-4131-5047>

А.С. Гурская

<https://orcid.org/0000-0001-8663-2698>