

Современный взгляд на проблему врожденной цитомегаловирусной инфекции

¹ Н. В. Холоднова, ² Л. Н. Мазанкова, ³ А. А. Вольтер, ⁴ И. Е. Турина

¹ ГБУЗ Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского Минздрава России, Москва

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

³ ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет

им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

ilar papers at core.ac.uk

им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Цитомегаловирусная инфекция занимает первое место среди врожденных инфекций, внося большой вклад в формирование разнообразных пороков развития. В обзоре литературы описываются патогенетические механизмы воздействия вируса на организм плода и новорожденного. Врожденная ЦМВИ развивается вследствие заражения матери вирусом или его реактивации, обуславливая активную инфекцию. ЦМВ обладает пантропностью. Инфицированные клетки приобретают характерный вид «совиного глаза» вследствие увеличения в размерах в 3–4 раза, цитоплазма из-за большого диаметра ядра визуализируется лишь в виде тонкой полоски. При врожденной ЦМВ-инфекции выявляют сам вирус, его ДНК или антигены в биологических средах до 14–21 дня жизни. Выделяют манифестную и бессимптомную форму инфекции.

Особое внимание уделено разнообразию клинической картины инфекции и ее отдаленным последствиям. При инфицировании плода на ранних сроках беременности формируются разнообразные пороки развития ЦНС, сердечно-сосудистой, почек и др. При заражении в поздние сроки беременности у новорожденных выявляют разнообразные заболевания и патологические состояния. У 40–90% новорожденных при манифестной ЦМВИ имеют место отдаленные неврологические последствия и снижение слуха, а также поражения органа зрения.

Ключевые слова: новорожденные, цитомегаловирусная инфекция, врожденная инфекция, врожденные пороки развития

The modern view of congenital Cytomegalovirus infection

¹ N. V. Kholodnova, ² L. N. Mazankova, ³ A. A. Volter, ⁴ I. E. Turina

¹ G.N. Speransky City Children's Hospital №9, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Congenital cytomegalovirus infection (CMVI) ranks first among congenital infections, making contribution significantly to the variety of congenital defects formation. The review describes in details the pathogenic mechanisms of the virus effects on the fetus and newborn. Congenital CMVI develops as a result of infection of the mother with the virus or its reactivation, causing an active infection. CMV is pantropic. Infected cells acquire the characteristic appearance of an «owl's eye» due to a 3–4-fold increase in size, and the cytoplasm is visualized only in the form of a thin strip due to the large diameter of the nucleus. With a congenital CMV infection, the virus itself, its DNA or antigens is detected in biological media up to 14–21 days of life. The manifest and asymptomatic form of infection is distinguished.

Attention is drawn to the various clinical findings and long-term outcomes of the infection. When the fetus is infected in the early stages of pregnancy, various malformations of the central nervous system, cardiovascular, kidneys, etc. are formed. When infected in the late stages of pregnancy, a variety of diseases and pathological conditions are revealed in newborns. In 40–90% of newborns with manifest CMVI, there are long-term neurological consequences and hearing loss, as well as damage to the organ of vision.

Keywords: newborn, cytomegalovirus infection, congenital infection, congenital malformation

Для цитирования: Н. В. Холоднова, Л. Н. Мазанкова, А. А. Вольтер, И. Е. Турина. Современный взгляд на проблему врожденной цитомегаловирусной инфекции. *Детские инфекции*. 2019; 18(3):46-52 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-46-52>

For citation: N.V. Kholodnova, L.N. Mazankova, A.A. Volter, I.E. Turina. A modern view of the problem of congenital cytomegalovirus infection. *Detskie Infektsii=Children's infections*. 2019; 18(3):46-52 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-46-52>

Контактная информация: Холоднова Наталья Витальевна (Natalia Kholodnova), врач-неонатолог 8 инфекционного отделения для новорожденных ДГКБ №9 им Г.Н. Сперанского, Москва, Россия; neonatologist of 8th infectious diseases department for newborns, G.N. Speransky City Children's Hospital № 9, Moscow, Russia; kholodnova.natalia@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0419-5410>

Врожденная цитомегаловирусная инфекция (ВЦМВИ) — распространенная врожденная вирусная инфекция, характеризующаяся многообразными проявлениями от бессимптомного течения до тяжелых генерализованных форм с поражением внутренних органов и центральной нервной системы (ЦНС). В настоящее время отмечается рост заболеваемости ЦМВИ во всех странах мира, что связано как с улучшением качества диагностики, так и с истинным ростом заболеваемости. По данным ВОЗ, в последние годы частота ВЦМВИ среди новорожденных варьирует от 0,3% до 3,0% в разных странах. Ежегодно в США рождается около 20–40 тыс.

детей с ВЦМВИ (0,6–0,7%) [1], в Японии — 8000 новорожденных [1], в РФ 0,2–5% среди всех родившихся младенцев [2]. При этом около 15–30% новорожденных, инфицированных внутриутробно, погибает [3, 4].

ВЦМВИ является ведущей причиной тяжелой врожденной патологии, серьезной медико-социальной проблемой мирового уровня, требующей решения.

Этиология.

Возбудитель ЦМВИ в современной классификации вирусов под видовым названием *Cytomegalovirus hominis* отнесен к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Betaherpesvirinae*, роду *Cytomegalovirus*. Особенностью

ЦМВ являются крупный ДНК-геном (диаметр нуклеокапсида 100—120 нм), возможность репликации без повреждения клетки, малая цитопатогенность в культуре ткани, медленная репликация, сравнительно низкая вирулентность, существенное подавление клеточного иммунитета. ЦМВ обладает относительной нечувствительностью к действию интерферона, не чувствителен к действию антибиотиков, низкой чувствительностью к ацикловиру и его аналогам. В международных каталогах зарегистрировано 3 штамма ЦМВ — AD 169, Davis и Kerr. Этиологическое значение для человека имеют все штаммы, от одного человека может быть выделено несколько штаммов вируса [5].

Патогенез.

Решающим фактором развития врожденной ЦМВИ является вирусемия у матери вследствие первичного или повторного заражения вирусом или его реактивации. Заболеваемость плода ЦМВИ зависит не столько от наличия вируса в организме матери, сколько от активности инфекционного процесса в период беременности [6]. Наличие ЦМВ в крови ведет к инфицированию плаценты, ее поражению и дальнейшему заражению плода [7]. Возможный путь заражения плода — восходящий, или трансцервикальный. Причиной восходящей инфекции является наличие вируса в канале шейки матки у беременной.

Реактивация ЦМВ в эндометрии и поражение эмбриона восходящим путем без выхода возбудителя в кровь может быть одной из причин самопроизвольных выкидышей на ранних сроках [7].

Вирус цитомегалии обладает пантропностью [8—11]. Он тропен к нейронам и нейроглии [12] (незрелые глиальные клетки в перивентрикулярной области наиболее восприимчивы к цитомегаловирусу [13]), эпителиальным клеткам слюнных и молочных желез, почечных канальцев, мочевого пузыря, легких, печени, кишечника, генитального тракта, эндотелию сосудов, лейкоцитам (лимфоцитам, макрофагам, нейтрофилам), фибробластам и мегакарицитам [7, 14]. ЦМВ также может инфицировать клетки гладкой мускулатуры, клетки стромы костного мозга, сетчатку глаза [7] и надпочечники [8].

После преодоления вирусом входных ворот первоначально инфицируются эндотелиальные клетки сосудов. Вирус персистирует и размножается в эндотелиоцитах [7]. Дальнейшее распространение инфекции происходит вследствие прямого клеточно-клеточного контакта зараженных эндотелиоцитов с полиморфно-ядерными лейкоцитами и их миграцией, в т.ч. через гематоэнцефалический барьер. Внутри клетки ЦМВ проникает путем пиноцитоза или веропексиса. Когда ДНК вируса достигает ядра клетки хозяина, начинается процесс репликации и формирование дочерних вирусных частиц [14], которые покидая инфицированную клетку, «покрываются» внешней оболочкой. При этом внешняя оболочка вирионов образуется при участии мембраны клетки, поврежденной цитомегаловирусом [7]. Дочерние вирусные частицы взаимодействуют с рецепторами соседних клеток, повторяя процесс. Пораженные клетки осуществляют не только синтез вирусных

частиц, но и сохраняют способность к слизисто-белковой секреции, что обеспечивает их маскировку и предупреждает «атаку» Т-киллеров.

Инфицированные клетки приобретают характерный вид «совиного глаза» вследствие увеличения в размерах в 3—4 раза, цитоплазма из-за большого диаметра ядра визуализируется лишь в виде тонкой полоски. В клетке появляются внутриядерные базофильные включения, представляющие собой незрелые вирионы. Трансформированные цитомегалические клетки формируют своеобразный биологический барьер между вирусными антигенами и иммунокомпетентными клетками [14].

Зараженные эндотелиальные клетки крупных сосудов являются резервуарами ЦМВ и вносят свой вклад в вирусемия, передавая вирус циркулирующим моноцитам [5] и лимфоцитам [7]. Вирусная инфекция в микрососудах вызывает постепенное продуктивное поражение всех слоев сосудистой стенки, приводит к разрушению зараженных эндотелиальных клеток, их слипанию, образованию микротромбов, приводящее к склеротическим изменениям, стенозу и облитерации сосудов [5].

Несмотря на клеточный и гуморальный ответ, ЦМВ индуцирует хроническую латентную инфекцию. Резервуаром вирусных частиц служат моноциты/макрофаги, лимфоциты, эндотелиальные и эпителиальные клетки [5], также резервуаром являются стромальные клетки костного мозга [15]. Возможны периоды локальной активации ЦМВ с выделением вируса из носоглотки или урогенитального тракта. В случае иммунологических нарушений и при наследственной предрасположенности к данной патологии происходит возобновление репликации вируса, вирусемия, диссеминация возбудителя, развитие клинически выраженного заболевания. Активность вирусной репликации, риск манифестации ЦМВИ, тяжесть ее течения во многом определяет выраженностью иммуносупрессии [5].

В ответ на внедрение ЦМВ развивается иммунная перестройка организма. Иммунитет при ЦМВИ нестойкий, нестерильный, медленный. Персистенция вируса в иммунокомпетентных клетках-мишенях приводит к нарушению их функций — подавление фагоцитоза, дисбаланс клеточного звена иммунной системы [17]. Вследствие длительного персистирования в организме вирус действует на все звенья иммунной системы больного [18]. Защитная реакция организма проявляется в виде образования специфических антител, активации Т-киллеров и развития реакции гиперчувствительности замедленного типа [18].

Пантропность вируса в сочетании с особенностями иммунопатогенеза врожденной ЦМВИ служит основанием для возникновения разнообразных аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, гломерулонефрит, гепатит, рассеянный склероз и др.) [12, 19].

Классификация.

Единой общепринятой классификации ЦМВИ на сегодняшний день нет. Отечественные и зарубежные авто-

ры определяют цитомегаловирусную инфекцию как врожденную при выявлении в исследуемых пробах клеток самого вируса или его ДНК, антигенов, а также специфических антител к вирусу в биологических средах до 14–21 дня жизни и выделяют манифестную (симптоматическую) и бессимптомную форму [5, 7, 8].

Клиническая картина.

При инфицировании ЦМВ на ранних сроках беременности рождаются дети с разнообразными пороками развития: микроцефалией, микро- и макрогирией, гипоплазией легких, атрезией пищевода, аномалиями строения почек, дефектами межпредсердной и межжелудочковой перегородок, сужением легочного ствола и аорты и др. [18].

При заражении плода в поздние сроки беременности формирования пороков не происходит, у новорожденных с первых дней жизни выявляют разнообразные заболевания и патологические состояния (геморрагический синдром, гемолитическая анемия, желтухи различного генеза — вследствие врожденного гепатита, цирроза печени, атрезии желчных путей). Возможны разнообразные клинические проявления, свидетельствующие о поражении различных органов и систем: интерстициальная пневмония, энтериты и колиты, поликистоз поджелудочной железы, нефрит, менингоэнцефалит, гидроцефалия [18].

По другим данным, инфицирование ЦМВ плода во второй половине беременности может не приводить к клинически выраженной патологии при рождении, но быть причиной развития заболевания в первые недели — месяцы жизни ребенка [5]. При интранатальном инфицировании вирусом клинические признаки болезни определяются через 1–2 месяца после рождения. Часто ЦМВИ проявляется поражением легких, но при отсутствии отягчающих факторов пневмония развивается лишь у 2–10% инфицированных детей, протекает благоприятно и редко требует госпитализации [5].

Манифестная форма врожденной ЦМВИ составляет только 5–10% из всех инфицированных новорожденных [6, 20], по другим данным до 25–30% [3], и у них может быть один или несколько симптомов врожденной ЦМВИ при рождении [21].

Среди клинических и лабораторно-инструментальных признаков манифестной формы ВЦМВИ у плода выделяют [21]: внутриутробную задержку роста плода, признаки хронической гипоксии плода, полисерозит, фетальный асцит в 8,7% случаев по данным [22, 23], а в исследовании [24] в 38,5% случаев, водянка плода встречается с частотой 0,6% [22, 23], 10,3% [24], гиперэхогенный кишечник 4,5–13,0% [22–24], псевдомеконияльный илеус, гепатоспленомегалия, кальцификаты в печени, аномалии развития головного мозга, вентрикуломегалия, кальцификаты в головном мозге, гидроцефалия [25], микроцефалия [25], гиперэхогенные почки, кардиомегалия, спленомегалия, тромбоцитопению плода. Возможна внутриутробная гибель плода.

Также выявляют мало- 12,8% [24] и многоводие 1,5% [22, 23], утолщение и воспаление плаценты и кальцификаты в ней [25] в 4,3% случаев [22, 23], в ис-

следованиях [24] изолированное утолщение плаценты выявлено в 5,1% случаев, однако по данным [26] поражение плаценты встречается в 100% случаев.

При этом ряд авторов выделяют эхографические признаки, которые могут быть характерными именно для цитомегаловирусной инфекции, к ним относят кистозные структуры в перивентрикулярной области около затылочных и височных рогов боковых желудочков мозга плода [23].

В своем исследовании [24] отмечают у плодов с ВЦМВИ мелкие интерстициальные лимфоузлы, недоразвитие легких, гиперэхогенные опухолевидные образования в животе, изменение окружности головы, короткие конечности, низкую активность плода, асимметрию желудочков сердца, кардиомиопатию.

У новорожденных с ВЦМВИ выявляют ряд клинико-лабораторных и инструментальных изменений такие, как синдром задержки роста плода (СЗРП), но данные литературы разноречивы: СЗРП выявляют от 1,9% до 50% случаев [7, 20, 22, 23, 24, 27–29], недоношенность встречается в 26–34% случаев [7, 20, 29, 30], а малый вес к сроку гестации — у 50–58% новорожденных с ВЦМВИ [27, 30].

Поражение нервной системы выявляют с частотой от 10 до 100%: по данным [31] в 55% случаев, [30] — в 68% случаев, [32] — 10–89,3%, [14] — 80% и в 100% случаев при церебральной форме [20, 32, 30]. Наиболее часто (в 68% случаев) отмечается угнетение ЦНС [20], которое проявляется в виде гипотонии и колеблется от 27% до 56,7% [30, 32], гипорефлексии 50,5% [32], в т.ч. слабый сосательный рефлекс 19% [30]. Микроцефалия наблюдается в 10–18,5% случаев [20, 23, 29, 32, 33], в исследовании [24] — в 28,2% случаев, по данным других авторов, в 42–56,5% случаев [7, 27, 28, 29, 30, 34]. Гидроцефалию диагностируют в 15,5–23% случаев [20, 24], в исследовании [20] гипертензионно-гидроцефальный синдром выявлен у 54,2% детей с ВЦМВИ с церебральной формой и у 57% — с генерализованной формой, в исследовании [32] отмечался гидроцефальный синдром у 78,6% исследуемых, а повышение внутричерепного давления у 53,9%. Судорожный синдром наблюдался у 7–13% детей [27, 28, 30], в исследовании [20] у 21% детей с ВЦМВИ с церебральной формой и у 26% — с генерализованной формой. Менинго- и энцефалит диагностируется в 7,85–25% случаев с ВЦМВИ с церебральной формой [14, 20, 32] и в 3–32% у детей с генерализованной формой [14, 20]. При проведении люмбальной пункции в ликворе обнаруживают лимфоцитарный цитоз, по данным [14], 16–20 кл в 1 мкл и белок от 0,38–0,52 г/л [36] и до >120 мг/дл, что соответствует 1,2 г/л у 46% исследуемых [30]. Также выявляют гипертоonus 17,4% [28] и тремор 32,5% [32] и отек-набухание головного мозга 37,8% [20]. Изменения на НСГ выявляют в 37,7–87% случаев [23, 35] в виде внутримозговых кровоизлияний [15] в 7,3% случаев [32], вентрикуломегалии от 4,5% до 20% [15, 21–23], в исследовании [27] — 55%, а по данным [32] до 78,6%, по результатам исследования [23] выявлены расширение затылочных и височных ро-

гов боковых желудочков в 16,0% и 4,3% случаев соответственно, а также расширение субаракноидальных пространств 4,3%. Внутримозговые кальцинаты обнаруживают в диапазоне от 0,6 до 25,8% случаев [15, 32, 21–23], а в исследовании [27] до 59%, по наблюдениям [20] петрификаты встречаются у 79% новорожденных с церебральной формой ВЦМВИ. Гиперэхогенность перивентрикулярных зон встречается в 10,1–17,9% [23, 32], перивентрикулярная лейкомаляция развивается в 5–20% [21]. У новорожденных детей с церебральной формой ВЦМВИ перивентрикулярные кисты выявляют в 37,5% случаев [20], субэпендимальные кисты в 11,6% [23, 32]. Встречаются изменения сосудистых сплетений в виде гиперэхогенности (54,4%), расширения (15,1%), деформации (20,7%) и наличия кист в них (52,2%) [32]. Лентикостриарная васкулопатия по разным источникам выявляется в 8,7–25,8% случаев [23, 32]. Гиперэхогенность таламусов встречаются в 17,9% случаев [32]. Более редко выявляют гипоплазию мозжечка в 1,5% и мозолистого тела в 1,5% [23], интравентрикулярные спайки [5]. На МРТ головного мозга выявляют гиперденсивные участки белого вещества у 4,3% [23] и атрофические изменения у 5–21% детей с ВЦМВИ [20, 21].

Нарушение слуха наблюдается в диапазоне от 25% [14, 36] до 50–70% [5, 21] у детей с ВЦМВИ. Исследования [27] показали, что нейросенсорная тугоухость выявляется в 74–79% случаев, у 60–80% [7, 15].

Поражение органа зрения выявляют у 8–15% детей с ВЦМВИ [14, 36]: хориоретинит — 25% [27], при этом 10–15% у новорожденных с манифестной формой цитомегалии [21], увеит с помутнением хрусталика и стекловидного тела, задними синехиями и субатрофией радужки [18], атрофические изменения сетчатки [21] (27,8% [37]), атрофию диска зрительного нерва (ДЗН) [21] — 11–12% [27, 37], корковую слепоту [21].

Поражение органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) проявляется в виде энтероколита (16,5% [20]), дефицита веса (18% [20]), поражения поджелудочной железы (в исследовании [26] в 100% случаев), а также обнаруживают поликистоз поджелудочной железы [21].

Гепатобилиарная система поражается в 40–71% случаев [14, 26]. Наиболее часто встречается гепатоспленомегалия 50–67% [7, 15, 27, 29, 34], однако по данным [38] только в 10–15%, а в исследовании [24] всего в 7,7% случаев. При этом изолированно гепатомегалию выявляют в 57% [20], хотя данные [22, 23] отличаются — в 4,3%, а только спленомегалию выявляют в 1,5 [23]–14,0% [20] случаев.

Гепатит выявляют достаточно часто — у 17,4–26% детей с ВЦМВИ [20, 28, 29], а кальцификаты в печени редко — у 1,4–1,5% [22, 23], также в литературе упоминается асцит [15].

Желтуха часто бывает у новорожденных с ВЦМВИ — 60–67% [7, 15, 29, 30, 38], но есть данные, что она встречается реже — у 32–39% [20, 27, 28] детей и даже у 10–15% [38]. По результатам проведенного исследования [27] повышение общего билирубина выше 3 мг/дл (что соответствует ~77,6 мкмоль/л) отмечалось у

38% новорожденных с ВЦМВИ. Прямая гипербилирубинемия по данным [38] более 2 мг/дл (~ 51,7 мкмоль/л) выявлена у 81% и более 4 мг/дл (~ 103,4 мкмоль/л) — у 69%.

По данным литературы, повышение активности АЛТ, АСТ отмечается в 1,5–3 раза выше нормы [14, 20], в исследовании [27] зарегистрировано АЛТ > 100 ед/л у 17% исследуемых, а по данным [38] АЛТ более 80 ед/л наблюдалось в 83% случаев. Также отмечается повышение щелочной фосфатазы в 2–3 раза, повышение холецестерина, снижение белка и альбуминов [14].

Геморрагический синдром выявляют у 13,6% детей с генерализованной формой ВЦМВИ [20], который проявляется в виде петехиальной сыпи (по разным данным от 13% [20, 28] до 76% [15, 30, 38]), тромбоцитопенической пурпуры (76% [29] или их сочетания до 72% [27]). ДВС-синдром наблюдался у 33,1% в исследовании [20]. Тромбоцитопения (50–100 тыс. [14, 20]) выявляется у 10–15% новорожденных с ВЦМВИ [38], исследование [27] показало, что тромбоциты менее 75 тыс. выявлены у 70% исследуемых, в исследовании [38] < 100 тыс. — у 77%, а < 50 тыс. — у 53%.

Легкие вовлекаются в патологический процесс в 87% случаев [31] с развитием пневмонии, в т.ч. интерстициальной (14,3% [40], при генерализованной форме 49% [20]) фиброза и пневмосклероза [18]. Характерными изменениями на Rg-грамме для ВЦМВИ считаются уплотнение легочной ткани, эмфизема/вздутие и интерстициальный отек [14].

Поражение сердца отмечается в 44% случаев [31] в виде токсической кардиопатии — 20% [20, 24], кардита — 19,7% [20], перикардальный выпот выявляют у 7,2–7,7% детей с ВЦМВИ [22–24], кардиомегалию у 1,5–5,1% [23–24]. В литературе также имеются данные о миокардите, склерозе миокарда [18] и асимметрии желудочков сердца [24].

Мочеполовая система поражается у 68,9% [14]–87% [31] новорожденных с цитомегалией, по данным [42] — у 30%. Интерстициальный нефрит развивается у 10% [40]–3,4% [20], а гломерулонефрит — у 6,4% [14]. Нефротический и мочевого синдром диагностируют у 19,3% [14] детей с ВЦМВИ, вторичная инфекция мочевых путей, в т.ч. пиелонефрит, цистит — у 25,7% [14]. Повышенную эхогенность паренхимы почек выявляют в 4,3% случаев [22, 23]. Также описывают в литературе фиброз стромы [14] и нефросклероз [18], включая гломерулосклероз 8,7% [14].

Слюнные железы вовлекаются в патологический процесс по мнению [42] почти в 100% случаев, вызывая сиалоаденит и фиброз слюнных желез.

В литературе также описывают отек (5,1% [24]), остит и поражение молочных желез [21].

Характерными лабораторными изменениями для ЦМВ-инфекции считаются: лейкопения, нейтропения/нейтрофилез [40], анемия (4–15% — [27, 38]), лимфопения/лимфоцитоз, ускорение СОЭ [40], снижение CD19, CD3 (в 1,4 раза), CD4 (в 1,6 раза), CD8 (в 1,5 раза) лимфоцитов [40]. По мнению [40] триада симпто-

мов: лейкопения и лимфоцитоз, ускоренное СОЭ, снижение абсолютных показателей CD19, CD3, CD4, CD8 — расценена как неблагоприятный признак, указывающий на крайне тяжелое течение ЦМВИ. Результаты исследования позволяют использовать их как маркер тяжести и для определения исхода течения болезни.

Синдром интоксикации наблюдается у 40,4% детей с генерализованной формой ВЦМВИ [20].

Вирусный сепсис или сепсис-подобный синдром (sepsis-like syndrom) развивается в 13% случаев [28], полиорганная недостаточность — в 12,6% [20], токсико-дистрофическое состояния — в 7,1% [20].

Летальность при ВЦМВИ составляет 8–30% [21, 15], при генерализованной форме — 61,8% [20].

Бессимптомная форма врожденной ЦМВИ встречается намного чаще, примерно в 85–99% случаев [14]. При этом отсутствуют изменения по УЗИ плода, но возможно выявление утолщения плаценты. У новорожденного отсутствуют патологические изменения при рождении, отмечается небольшой рост и меньший гестационный возраст по сравнению с неинфицированными новорожденными, ребенок может не пройти аудиологический скрининг, что предполагает врожденную нейросенсорную потерю слуха [21], и выявляют её у 6–20% детей с ВЦМВИ [7, 15, 21]. Диагноз устанавливается на основании лабораторных исследований: выявление ЦМВ в моче, слюне и/или крови новорожденного культуральным методом или методом ПЦР при рождении [21].

Последствия.

Осложнения развиваются у 40–90% детей с манифестной ВЦМВИ [35, 43]. У недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г выше риск развития отдаленных последствий ВЦМВИ [35].

Наиболее частыми являются нарушения слуха. Снижение слуха обнаруживается примерно у 50–60% новорожденных с симптоматической ВЦМВИ [7, 44, 45] и ухудшится примерно у 6–15% детей с ВЦМВИ уже в младенческом возрасте [7, 35], по данным [44] до 25%, а в исследовании [34] до 66,7%. Новорожденные с бессимптомным ЦМВИ могут иметь врожденное или отсроченное снижение слуха [21]. Только у 20% детей с ВЦМВИ выявляют двустороннее снижение слуха в первые 6 месяцев жизни, но данный показатель увеличивается до 40–50% в течение первых 3 лет жизни [44]. У детей с двусторонним СНТ наблюдаются проблемы с развитием речи [44].

Отсроченная и прогрессирующая потеря слуха не выявляется при рутинном скрининге (ОАЭ) у новорожденных [44]. У детей с ВЦМВИ (в т.ч. бессимптомной) мониторинг слуха должен проводиться до подросткового возраста (каждые 6 месяцев в течение первых 3 лет жизни, далее ежегодно до 10–19 лет) [46], так как около 40% нарушений формируются у детей с нормальным результатом ОАЭ [21, 32, 47].

Нарушения со стороны нервной системы. У 40–90% новорожденных, страдавших манифестной ЦМВИ, имеют место отдаленные неврологические последствия в виде задержки психомоторного, умственного развития (57% [45]): низкий IQ [7,20], интеллектуальная инва-

лидность 43% [27]; судорожного синдрома (21% [45]), в т.ч. эпилепсии (21,2% [27]), микроцефалии (18,4% [27]), детского церебрального паралича (26,5% [23]–50% [45]) [7,20], окклюзионной внутренней гидроцефалии (18,4%), смешанной гидроцефалии (26,5%) [27].

Среди пациентов с бессимптомной ВЦМВИ в 5–15% случаев [5,7] отмечали неврологические симптомы, которые включали умственную отсталость (94,4%) в виде низкого IQ, нарушения в поведении, плохой успеваемости в школе, и ДЦП (38,9%), несколько меньше встречались микроцефалия (29,6%) и эпилепсия (25,9%) [34].

В исследовании [34] на МРТ головного мозга кортикальная дисплазия выявлена у 50,0% пациентов с бессимптомной ВЦМВИ, и все пациенты (100%) имели изменения в белом веществе головного мозга (БВГМ). Внутрочерепные кальцинаты были обнаружены с помощью КТ у 48,5% ЦМВ-положительных пациентов [34]. ДЦП, дисплазия коры головного мозга и диффузные изменения БВГМ коррелировали с выраженной умственной отсталостью, поэтому проведение МРТ необходимо для прогнозирования интеллектуального развития.

Отдаленные поражения органа зрения у детей с ВЦМВИ встречаются в виде косоглазия (5% [37] — 25% [27]) [21], нистагма (5,6% [32] — 14% [27]), нарушения остроты зрения (22% [37]), экзофтальма [20]. В 14,3% случаев регистрировалась частичная атрофия зрительного нерва, в 8,2% — частичная слепота [20].

К другим «поздним» проявлениям ВЦМВИ относятся дефекты зубов (аномалии прикуса, желтый цвет эмали), хронические патологии печени (гепатиты и циррозы), поражения почек (кистозные дисплазии, нефротический синдром), пневмосклероз [7].

Заключение

Представленный литературный обзор современных публикаций (2000–2018 года), преимущественно зарубежных, включает в себя описание состояния проблемы цитомегаловирусной инфекции у новорожденных, которая является самой распространенной инфекцией из всех врожденных. Клинический полиморфизм врожденной ЦМВ создает значительные трудности для своевременной диагностики этого заболевания, характеризующегося мультиорганной симптоматикой поражения, что требует расширенной лабораторной верификации ЦМВ с целью раннего назначения специализированной медицинской помощи детям с данной патологией.

Литература/References:

1. Юлиш Е.И. Цитомегаловирусная инфекция у детей: подходы к лечению при различном течении инфекционного процесса. *Здоровье ребенка*. 2015; 4(64):11-18. Yulish Ye.I. Cytomegalovirus infection in children: treatment approaches in different course of infection. *Zdorov'e rebenka*. 2015; 4(64):11-18. (in Russ.)
2. Leung J., Cannon MJ., Grosse SD., Bialek SR. Laboratory testing and diagnostic coding for cytomegalovirus among privately insured infants in the United States: a retrospective study using administrative claims data. *BMC Pediatrics*. 2013; 13:90. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-90>

3. Кыткова О.Ю., Новгородцева Т.П., Петрова К.С. Патологические механизмы повреждающего действия цитомегаловирусной инфекции при беременности. *Бюллетень*. 2017; 66: 98–107.
Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Petrova K.S. Pathophysiological mechanisms of damaging action of cytomegalovirus infection in pregnancy. *Vyulleten'*. 2017; 66:98–107. (in Russ.) https://doi.org/10.12737/article_5a24deeb62a6d3.05279802/
4. Черняховский О.Б. Полянчикова О.Л. Кузнецова В.А. Внутритробные инфекции у новорожденных с неврологическими нарушениями. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2011; 6:66–71.
Chernyakhovskiy O.B., Polyanchikova O.L. Troshina I.N., Kuznetsova V.A. Intrauterine infections in newborn infants with neurological disorders. *Ros Vestn Perinatol Pediat*. 2011; 6:66–68. (in Russ.)
5. Покровский В.И., Аитов К.А., Покровский В.В., Волжанин В.М., Беляева Н.М., Шестакова И.В., Анохин В.А., Сологуб Т.В., Кожевникова Г. М., Лебедев В.В., Ситников И.Г., Малышев Н.А., Горелов А.В., Учайкин В.Ф. Клинические рекомендации национального научного общества инфекционистов «Цитомегаловирусная инфекция у взрослых (исключая больных ВИЧ-инфекцией)», 2014.
Pokrovskij V.I., Aitov K.A., Pokrovskij V.V., Volzhanin V.M., Belyaeva N.M., SHestakova I.V., Anohin V.A., Sologub T.V., Kozhevnikova G. M., Lebedev V.V., Sitnikov I.G., Malyshev N.A., Gorelov A.V., Uchajkin V.F. Guidelines of national scientists infectiologist society «Cytomegalovirus infection in adults (excluding patients with HIV)», 2014; (In Russ.)
6. Кочкина С.С., Ситникова Е.П. Особенности цитомегаловирусной инфекции: обзор литературы. *Доктор.Ру*. 2016; 6 (123): 62–67.
Kochkina S.S., E.P. Sitnikova. Specific Features of Cytomegalovirus Infection: Literature Review. *Doctor.Ru*. 2016; 6 (123): 62–67 (in Russ.)
7. Васильев В.В. Володин В.В. Горланов И.А. Горшков Д.А. Иванов Д.О. Кузьмин В.Н. Курцер М.А. Леина Л.М. Лобзин Ю.В. Милыявская И.Р. Овсянников Д.Ю. Панкратьева Л.Л. Петренко Ю.В. Федосеева Т.А. Шабалов Н.П. Клинические рекомендации [проект] по диагностике, лечению и профилактике врожденной цитомегаловирусной инфекции. 2016.
Vasil'ev V.V. Volodin V.V. Gorlanov I.A. Gorshkov D.A. Ivanov D.O. Kuz'min V.N. Kurcer M.A. Leina L.M. Lobzin YU.V. Milyavskaya I.R. Ovsyannikov D.YU. Pankrat'eva L.L. Petrenko YU.V. Fedoseeva T.A. SHabalov N.P. Guedlines (project) of diagnostic, treatment and prevention of congenital cytomegalovirus infection. 2016; (in Russ.)
8. Dinleyici EC., Dogruel N., Dinleyici M., Us T. Adrenal insufficiency associated with cytomegalovirus infection in two infants. *Int J Infect Dis*. 2009;13(4):181–4.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2008.08.021>
9. Mocarski E.S. Jr., Shenk T., Pass R.F. Cytomegaloviruses. In: *Knipe D., Howley P. (eds.) Fields Virology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins*. 2007: 2702–2772.
10. Roizman B., Knipe D.M., Whitley R.J. *Herpes Simplex Viruses*. In: *Knipe D., Howley P. (eds.) Fields Virology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins*. 2007: 2502–2601.
11. Аминова А. И., Акатова А. А., Устинова О. Ю., Тиунова М. И. Профилактика госпитальной и повторной заболеваемости ОРВИ у часто болеющих детей, проживающих в условиях экологического неблагополучия. *Детские инфекции*. 2009;4:27–34.
Aminova A. I., Akatova A. A., Ustinova O. YU., Tiunova M. I. The prevention of hospital (nosocomial) infection and occasional morbidity with acute respiratory viral infection in sickly children residing in ecological ill-being. *Detskie Infekcii=Children's infections*. 2009; 4:27–34.(in Russ.)
12. Bedict Chris A., Arens R., Loewendorf A., Janssen Edith M. Modulation of T-cell mediated immunity by cytomegalovirus. *Control of innate and adaptive immuneresponses during infectious diseases*. 2011; 121–139.
13. Учайкин В. Ф., Нисевич Н. Н., Шамшева О. В. Инфекционные болезни вакцинопрофилактика у детей, 2007:687.
Uchajkin V. F., Nisevich N. N., Shamsheva O. V. Infectious diseases and vaccination in children, 2007:687 (in Russ.)
14. Орехов К.В., Голубева М.В., Барычева Л.Ю. Врожденная цитомегаловирусная инфекция. *Детские инфекции*. 2004; 1:49–55.
Orehov K.V., Golubeva M.V., Baryicheva L.Yu. Congenital cytomegalovirus infection. *Detskie Infektsii=Children's infections*. 2004; 1: 49–55. (In Russ.)
15. Иванова Р.А., Васильев В.В., Вихнина С.М., Бобшко М.Ю., Г.М. Ушакова. Проблема врожденной цитомегаловирусной инфекции. *ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ*. 2016; 8(2):26–31.
Ivanova R.A., Vasil'ev V.V., Vixnina S.M., Boboshko M.Yu., G.M. Ushakova. The problem of congenital cytomegalovirus infection. *ZHURNAL INFEKTOLOGII*. 2016; 8(2): 26–31 (In Russ.)
16. Рюмин А.М., Соболевская О.Л., Собчак Д.М. Цитомегаловирус как возбудитель внутриутробной инфекции. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2017; 33:89–94.
Ryumin A.M., Sobolevskaya O.L., Sobchak D.M. Prenatal cytomegalovirus infection in fetus pathology. *Dal'nevostochny`j Zhurnal Infekcionnoj Patologii*. 2017; 33:89–94. (In Russ.)
17. Асранкулова Д.Б., Ризопулу А.П., Курбанов Д.Д. Иммунный статус и провоспалительные цитокины у беременных с острой цитомегаловирусной инфекцией. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2004; 4:84–86.
Asrankulova D.B., Rizopulu A.P., Kurbanov D.D. Immune status and pro-inflammatory cytokines in pregnant women with acute cytomegalovirus infection. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2004; 4:84–86 (in Russ.)
18. Щербак В.А., Попова Н.Г., Степанова Н.Н. Цитомегаловирусная инфекция у новорожденных: необходимость смены устоявшихся представлений. *Вопросы практической педиатрии*. 2015; 10(1); 46–53.
Shcherbak V.A., Popova N.G., Stepanova N.N. Cytomegalovirus infection in newborns: a need to challenge long-established ideas. *Voprosy Prakticheskoy Pediatrii*. 2015;10(1);46–53 (in Russ.)
19. Soderberg-Naucler C. Indirect effects of cytomegalovirus. *European haematology*. 2008; 2(1):64–66.
<https://doi.org/10.17925/EOH.2008.02.1.64>
20. Барычева Л.Ю., Голубева М.В., Кабулова М.А. Формирование пороков развития у детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией. *Фундаментальные исследования*. 2014; 4(2): 237–241.
Barycheva L.Y., Golubeva M.V., Kabulova M.A. Formation malformations in children with congenital cytomegalovirus infection. *Fundamental'nye Issledovaniya*. 2014; 4(2): 237–241. (In Russ.)
21. Gail J. Harrison. Current Controversies in Diagnosis, Management, and Prevention of Congenital Cytomegalovirus: Updates for the Pediatric Practitioner. *PEDIATRIC ANNALS*. 2015; 44(5).
<https://doi.org/10.3928/00904481-20150512-11>
22. Picone O., Vauloup-Fellous C., Cordier AG., Guitton S., Senat MV., Fuchs F, et al. A series 308 of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. *Prenat Diagn*. 2013; 33:751–8. <https://doi.org/10.1002/pd.4118>
23. Picone O., Teissier N., Cordier A.G. Vauloup-Fellous C., AdleBissette H., Martinovic J. et al. Detailed in utero ultrasound description of 30 cases of congenital cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn*. 2014; 34: 1–7. <https://doi.org/10.1002/pd.4340>
24. Enders G., Bader U., Lindemann L., Schalasta G. and Daiminger A. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome. *Prenat Diagn*. 2001; 21:362–377. <https://doi.org/10.1002/pd.59>
25. Nigro G. Hyperimmune globulin in pregnancy for the prevention of congenital cytomegalovirus disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017; 15(11):977–986.
<https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1398081>
26. Kawasaki H., Kosugi I., Meguro S., Iwashita T. Pathogenesis of developmental anomalies of the central nervous system induced by

- congenital cytomegalovirus infection. *Pathol Int.* 2017; 67(2): 72–82. <https://doi.org/10.1111/pin.12502>
27. Lanzieri TM., Leung J., Caviness AC., Chung W., Flores M., Blum P., Bialek SR., Miller JA., Vinson SS., Turcich MR., Voigt RG., Demmler-Harrison G. Long-term outcomes of children with symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Perinatol.* 2017; 37(7): 875–880. <https://doi.org/10.1038/jp.2017.41>
 28. Dakovic I., da Graca Andrada M., Folha T., Neubauer D., Hollody K., Honold M., Horber V., Duranovic V., Bosnjak VM., Rostasy K., Almeida S., Bosnjak-Nadj K., Lujic L. Clinical features of cerebral palsy in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014; 18(5):618–23. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.04.007>
 29. Заплатников А.Л., Садова Н.В., Шипулина О.Ю., Карасева Л.Н., Подкопаев В.Н., Домонова Э.А., Скачкова Т.С., Смирнова В.С. Этиотропная терапия врожденной цитомегаловирусной инфекции: современные достижения и повседневная практика. *Медицинский совет.* 2016; 7:136–139. [https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-07-136-139](https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.04.007)
 30. Boppana SB., Pass RF., Britt WJ., et al. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J.* 1992; 11:93.
 31. Gabrielli L., Bonasoni MP., Lazzarotto T. et al. Histological findings in foetuses congenitally infected by cytomegalovirus. *J Clin Virol.* 2009; 46(4):16–21. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2009.09.026>
 32. Баранова И.П., Карнеева Ж.Н. Структура поражений нервной системы у детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией и их динамика на фоне противовирусной терапии. *The unity of science.* 2017; 2:111–113. Baranova I.P., Karneeva ZH.N. The structure of the damage to the nervous system in children with congenital cytomegalovirus infection and their dynamics on the background of antiviral therapy. *The unity of science.* 2017; 2:111–113. (in Russ.)
 33. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Hughes BL, Gyamfi-Bannerman C. Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214(6): 5–11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.02.042>
 34. Uematsu M., Haginoya K., Kikuchi A., Hino-Fukuyo N., Ishii K., Shiihara T., Kato M., Kamei A., Kure S. Asymptomatic congenital cytomegalovirus infection with neurological sequelae: A retrospective study using umbilical cord. *Brain Dev.* 2016; 38(9):819–26. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2016.03.006>
 35. Карпова А.Л., Нароган М.В., Карпов Н.Ю. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2017; 62(1):10–18. Karпова A.L., Narogan M.V., Karпов N.YU. Congenital cytomegalovirus infection: Diagnosis, treatment, and prevention. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr.* 2017; 62(1):10–18. (in Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-1-10-18>
 36. Кочкина С.С., Ситникова Е.П. Клинические «маски» врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей. *Вестн. соврем. клин. медицины.* 2013; 6(1):31–33. Kochkina S.S., Sitnikova E.P. Current clinical features cytomegalovirus infection. *Vestn. sovrem. klin. mediciny.* 2013; 6(1):31–33 (in Russ.)
 37. Capretti MG., Marsico C., Guidelli Guidi S., Ciardella A., Simonazzi G., Galletti S., Gabrielli L., Lazzarotto T., Faldella G. Neonatal and long-term ophthalmological findings in infants with symptomatic and asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol.* 2017; 97:59–63. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2017.11.001>
 38. Pass RF., Fowler KB., Boppana SB., Britt WJ., Stagno S. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. *J. Clin. Virol.* 2006; 35(2):216–220. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2005.09.015>
 39. Бегайдарова Р.Х., Турлибекова С.С., Юхневич Е.А., Бейсенова Г.Р., Золотарева О.А., Истлеуова А.М. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: варианты клинического течения и иммунологические особенности. *Успехи современного естествознания.* 2015; 2: 9–13. Begajdarova R.H., Turlibekova S.S., YUhnovich E.A., Beisenova G.R., Zolotareva O.A., Istleuova A.M. Congenital cytomegalovirus infection: the clinical and immunological features. *Uspekhi Sovremennogo Estestvoznaniya.* 2015; 2: 9–13. (in Russ.)
 40. Илунина Л.М., Савенко И.Л., Перегудова О.П. Врожденная цитомегаловирусная инфекция у детей. *Прикладные информационные аспекты медицины.* 2017; 20(3):56–59. Ilunina L.M., Savenko I.L., Peregudova O.P. Congenital cytomegalovirus infection in children. *Prikladnye Informatsionnye Aspekty Meditsiny.* 2017; 20(3):56–59 (in Russ.)
 41. Сейсебаева Р.Ж., Алмаганбетова А.Е., Касымбекова Ф.Н., Атайбекова Е.С., Абдрахманова Г.М. Эпидемиология врожденной цитомегаловирусной инфекции. *Vestnik KazNMU.* 2018; 1:42–43. Seisebaeva R.ZH., Almagambetova A.E., Kasymbekova F.N., Atajbekova E.S., Abdrahmanova G.M. Epidemiology of congenital cytomegalovirus infection. *Vestnik KazNMU.* 2018; 1:42–43 (in Russ.)
 42. Yinon Y., Farine D., Yudin MH. Screening, Diagnosis, and Management of Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2010; 65(11):736–43. <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e31821102b4>
 43. Iwasaki S., Yamashita M., Maeda M., Misawa K., Mineta H. Audiological Outcome of Infants with Congenital Cytomegalovirus Infection in a Prospective Study. *Audial Neurotol.* 2007; 12(1):31–6. <https://doi.org/10.1159/000096156>
 44. White AL., Hedlund GL., Bale JF Jr. Congenital Cytomegalovirus Infection and Brain Cleaving. *Pediatr Neurol.* 2014; 50(3): 218–23. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.11.005>
 45. Rawlinson WD., Boppana SB., Fowler KB., Kimberlin DW., Lazzarotto T., Alain S., Daly K., Doutré S., Gibson L., Giles ML., Greenlee J., Hamilton ST., Harrison GJ., Hui L., Jones CA., Palasantiran P., Schleiss MR., Shand AW., van Zuylen WJ. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17(6):177–188. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30143-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30143-3)
 46. Swanson EC., Schleiss MR. Congenital cytomegalovirus infection: new prospects for prevention and therapy. *Pediatr Clin North Am.* 2013; 60(2):335–49. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.12.008>

Информация о соавторах:

Мазанкова Людмила Николаевна (Lyudmila Mazankova), д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней, Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Россия; mazankova@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0895-6707>

Вольтер Ангелина Алексеевна (Angelina Volter), клинический ординатор кафедры факультетской педиатрии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; angelina-volter@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0333-583X>

Турина Ирина Евгеньевна (Irina Turina), врач-неонатолог, педиатр, к.м.н., доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней ПМГМУ им.И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; turina11@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9030-6131>

Статья поступила 12.09.2019

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.