

Т.М. ЧЕРНОВА¹, к.м.н., Е.В. БАРАКИНА², Р.З. ЗАРКУА³¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет² Детское поликлиническое отделение №34, Санкт-Петербург³ Детское поликлиническое отделение №41, Санкт-Петербург

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

У АМБУЛАТОРНЫХ ДЕТЕЙ

У 90% инфицированных внутриутробно детей цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) протекает латентно, однако существует высокий риск развития тяжелых клинических проявлений в постнатальном периоде. Так как препараты рекомбинантных интерферонов успешно используются в акушерской практике для профилактики вертикальной передачи вирусов цитомегалии, нами изучена эффективность ИФН-α с таурином при лечении детей с врожденной ЦМВИ. На фоне пролонгированной схемы терапии отмечался быстрый регресс симптоматики и исчезновение в крови маркеров активной ЦМВИ. В течение диспансерного наблюдения клинических эпизодов реактивации ЦМВИ ни у одного наблюдаемого ребенка не отмечалось.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, лечение, интерферон, дети.

T.M. CHERNOVA, PRD in medicine^ E.V. BARACINA, R.Z. ZARKUA
THERAPY OF CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN CHILDREN

In 90% of children congenital cytomegalovirus infection (CMV) proceeds latently. However, there is a high risk of developing severe clinical manifestations in the postnatal period. Since recombinant interferon drugs successfully used in obstetric practice for the prevention of vertical transmission of cytomegalovirus, we studied their effectiveness in the treatment of children with congenital CMV infection. Against the background of a prolonged regimen experienced rapid resolution of symptoms and the disappearance of an active CMV infection in the blood markers. During the clinical supervision of clinical episodes of reactivation of CMV infection in any of the observed child is not mentioned.

Keywords: cytomegalovirus infection, treatment, interferon, children.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) относится к наиболее частым причинам внутриутробной инфекции и может являться причиной спонтанных аборт, развития врожденных аномалий и тяжелых проявлений заболевания с летальным исходом [1, 2]. Клинические маркеры врожденной ЦМВИ очень разнообразны: задержка внутриутробного развития, недоношенность, микроцефалия, гидроцефалия, неврологические нарушения, дыхательные расстройства, сердечно-сосудистая недостаточность, гепатоспленомегалия, затяжная прямая гипербилирубинемия в периоде новорожденности, геморрагическая экзантема, тромбоцитопения, анемия, рецидивирующие заболевания с поражением респираторного, желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей [3]. Несмотря на то что у большинства внутриутробно инфицированных детей цитомегаловирусная инфекция протекает латентно, существует высокий риск развития т. н. поздних проявлений врожденной ЦМВИ в виде нейросенсорной тугоухости, атрофии зрительного нерва, гепатита, задержки психического и моторного развития [4].

При реактивации латентной инфекции у женщин во время беременности частота вертикальной передачи цитомегаловируса (ЦМВ) не превышает 2%, поскольку специфические IgG-антитела, сформировавшиеся у матери до наступления беременности, обеспечивают защиту плода от инфекции и развития тяжелых форм заболевания.

Первичная цитомегаловирусная инфекция у беременных женщин, как правило, не диагностируется, т. к. преимущественно протекает в стертой форме в виде острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Однако именно первичная ЦМВИ в период беременности представляет значительную опасность. В большинстве случаев ЦМВ вызывает поражение плаценты (отек, утолщение, плацентит), вследствие чего вирус легко проникает через плаценту [5]. При этом риск инфицирования плода достигает 30–50%.

Важнейшее значение для профилактики внутриутробной передачи ЦМВИ имеют ранняя пренатальная диагностика первичной инфекции у беременной женщины, определение степени ее активности и проведение противовирусной терапии.

Обследование должно проводиться при малейшем подозрении на цитомегаловирусную инфекцию у женщины, особенно при отягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе и неблагоприятном исходе предыдущих беременностей (самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, замершая беременность, рождение детей с врожденными пороками развития, фетопатиями), при осложнениях настоящей беременности (угроза прерывания, многоводие, преждевременное излитие вод, отслойка плаценты, приращение плаценты, интранатальная гипоксия плода), клинической манифестации ЦМВИ во время текущей беременности и изменениях со сторо-

ны плаценты при ультразвуковом исследовании [6]. Основным фактором верификации первичной инфекции является одновременное выявление в крови ДНК вируса цитомегалии и специфических ЦМВ-антител класса IgM. Выявление генетического материала ЦМВ только в моче, слюне или цервикагинальных выделениях не позволяет дифференцировать первичную и рецидивирующую формы ЦМВИ. Не является достоверной и серологическая диагностика, т. к. антитела класса IgM к ЦМВ могут сохраняться в крови до 12 нед. и более после перенесенной первичной инфекции [7].

Несмотря на высокую эффективность, специфическую противовирусную химиотерапию (ганцикловир, фоскарнет и др.), направленную на подавление репликации ЦМВ, применять во время беременности не рекомендуется в связи с непредсказуемым риском для плода, а специфические иммуноглобулины недоступны большинству пациенток из-за высокой стоимости препаратов. Однако еще в 1990-х гг. XX в. было установлено, что иммунные цитокины, такие как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α) и интерфероны (ИФН), также способны подавлять репликацию ЦМВ [8]. С появлением препаратов рекомбинантного человеческого интерферона-α (ИФН-α), обладающего не только противовирусной, но и иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью, их широко стали использовать в терапии инфекционных заболеваний, в т. ч. у беременных женщин.

Результаты многоцентрового сравнительного исследования убедительно доказывают, что включение в стандартную терапию суппозиторий ИФН-α позволяет в 3 раза сократить частоту выявления ДНК ЦМВ в крови, отделяемом цервикального канала и околоплодных водах у женщин с активной инфекцией, в 4 раза уменьшить частоту воспалительных изменений в плаценте, а следовательно, снизить возможность преждевременных родов, задержки внутриутробного развития и хронической внутриутробной гипоксии плода [9].

При реактивации латентной инфекции у женщин во время беременности частота вертикальной передачи цитомегаловируса не превышает 2%, поскольку специфические IgG-антитела, сформировавшиеся у матери до наступления беременности, обеспечивают защиту плода от инфекции и развития тяжелых форм заболевания

Специфическая терапия у детей с врожденной ЦМВИ должна проводиться только после верификации диагноза, подтвержденного данными клинического и лабораторного исследований в периоде активной репликации вируса. Противовирусные препараты (ганцикловир, валганцикловир и др.) из-за нежелательных явлений, особенно в раннем возрасте, используются крайне редко, только при тяжелых активных генерализованных формах врожденной инфекции с угрозой потери слуха [10, 11].

Наиболее эффективным методом лечения ЦМВИ у новорожденных и детей раннего возраста является вну-

тривенное введение специфического иммуноглобулина (Цитотект, НеоЦитотект), содержащего в высоком титре вируснейтрализующие антитела класса IgG к ЦМВ, а также высокие титры специфических антител к другим герпесвирусах (HSV, EBV) [12]. В результате терапии наблюдается быстрое улучшение общего состояния больных и исчезновение антивирусных IgM из крови уже через 7–8 дней от начала лечения [13].

При сочетанном введении гипериммунного антицитомегаловирусного иммуноглобулина с иммунокорригирующей терапией рекомбинантным интерфероном-α 150 000 МЕ с витаминами Е и С ректально по пролонгированной схеме в течение 11,5 нед. к окончанию курса лечения ДНК ЦМВ в крови определяется у 37,5% больных и полностью исчезает через 4 нед. по окончании терапии. В то же время у детей, получавших один препарат (иммуноглобулин или препарат рекомбинантного интерферона-α 150 000 МЕ), ДНК ЦМВ в крови перестает определяться только через 9 мес. от начала лечения [14, 15].

Цель настоящего клинического наблюдения – оценить эффективность и безопасность интерферона-α 125 000 МЕ с таурином при лечении детей с врожденной ЦМВИ у детей в амбулаторно-поликлинических условиях.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 14 амбулаторных детей в возрасте от 1 мес. до 2 лет с реактивацией латентной цитомегаловирусной инфекции. Из них 3 ребенка, находившихся на диспансерном наблюдении с врожденной ЦМВИ, получили специфический иммуноглобулин (НеоЦитотект) сразу после рождения, у 11 детей инфекция выявлена впервые при консультативном осмотре инфекционистом. Диагноз устанавливали на основании характерных клинических проявлений и лабораторных маркеров: выявление ДНК ЦМВ в крови, моче и слизи из ротоглотки методом ПЦР и наличие специфических антител класса IgM и высокоавидных IgG (индекс авидности (ИА) более 60%).

Критериями отбора для лабораторного обследования у наблюдаемых детей являлось наличие характерных клинических маркеров ЦМВИ:

- гепатоспленомегалия,
- лимфаденопатия,
- рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей (особенно с синдромом бронхообструкции),
- рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей,
- повторные гастроэнтериты неустановленной этиологии.

В качестве противовирусной терапии всем пациентам в составе комплексной терапии назначали суппозитории ИФН-α 125 000 МЕ с таурином ректально по пролонгированной схеме в течение 3 мес.: 2 раза в сутки с интервалом 12 ч в течение 10 дней, затем по 1 свече на ночь через день (3 раза в неделю) в течение 10,5 нед.

Осмотр проводили через 10 дней, 1, 2 и 3 мес. после начала терапии, затем 1 раз в 3 мес. в течение одного года после ее окончания.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ анамнестических данных позволил выявить у всех пациентов наличие 2 и более клинических маркеров внутриутробного инфицирования ЦМВ в виде: неблагоприятного акушерского анамнеза (ОРВИ у матери во время беременности – в 9 случаях, изменения со стороны плаценты при УЗИ – в 7 случаях, угроза прерывания беременности – в 5 случаях), преждевременных родов (8 детей), малого веса к сроку гестации (6 детей), затяжной гипербилирубинемии в периоде новорожденности (3 ребенка), гипохромной анемии (5 детей), перинатального поражения ЦНС (нарушения психического, моторного или речевого развития – 8 детей).

Специфическая терапия у детей с врожденной ЦМВИ должна проводиться только после верификации диагноза, подтвержденного данными клинического и лабораторного исследований в периоде активной репликации вируса

Эффективность лечения у пациентов с врожденной ЦМВИ оценивалась по результатам анализа динамики основных клинических симптомов заболевания и лабораторных показателей. В ходе наблюдения было выявлено, что на фоне проводимой терапии у всех детей отмечался быстрый регресс клинической симптоматики цитомегаловирусной инфекции. Так, уже к 3-му дню от начала терапии отмечалась нормализация частоты и характера стула, к 4–5-му дню наблюдения полностью купировался синдром бронхообструкции, к 10-му дню лечения отмечалась нормализация показателей гемограммы, сывороточной АЛТ, общего анализа мочи. При осмотре через 1 мес. от начала терапии у всех детей отмечалась нормализация размеров лимфатических узлов, при контрольном обследовании через 2 мес. – нормализация размеров печени и селезенки. По завершении курса лечения полу-

чены отрицательные результаты ПЦР-обследования на ЦМВ в крови и моче.

В дальнейшем за период диспансерного наблюдения эпизодов клинической реактивации ЦМВИ ни у одного ребенка не отмечалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При внутривенном введении высокотитражного специфического иммуноглобулина формируется пассивный иммунитет, что позволяет добиться быстрого клинико-лабораторного эффекта при врожденной ЦМВИ у детей. Однако за счет образования комплексов ЦМВ-IgG препарата и естественного катаболизма иммуноглобулинов титр циркулирующих антител в организме ребенка быстро снижается. Так, период полувыведения НеоЦитотекта составляет в среднем 24 дня [16], что определяет длительность защитного эффекта препарата до 4–5 нед. В дальнейшем без противовирусной терапии у ребенка с врожденной ЦМВИ в течение первых лет жизни существует высокий риск реактивации латентной инфекции.

В связи с высокой тропностью и возможностью длительной персистенции цитомегаловирусов в клетках эндотелия наиболее частыми проявлениями ЦМВИ в постнатальном периоде являются рецидивирующие инфекции со стороны респираторного и кишечного трактов, а также мочевыводящих путей.

Проведенное нами наблюдение показало высокую клинико-лабораторную эффективность ИНФ-α 125 000 МЕ с таурином при активации врожденной ЦМВИ. При этом исчезновение лабораторных маркеров репликации цитомегаловирусов в крови (ДНК ЦМВ и IgM к ЦМВ) отмечалось у всех наблюдаемых детей уже через 3 мес. от начала противовирусной терапии, тогда как на фоне лечения препаратом рекомбинантного интерферона-α 150 000 МЕ с витаминами Е и С ДНК ЦМВ в крови могут выявляться в течение 6 мес. от начала терапии [14].



ЛИТЕРАТУРА

1. Артемчик Т.А. Случай врожденной цитомегаловирусной инфекции: клиническая картина, трудности диагностики, патоморфологические изменения. *Медицинский журнал*, 2012, 3: 151-152.
2. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus infection. *Rev. Med. Virol.*, 2007, 17: 253-276.
3. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным цитомегаловирусной инфекцией. 2015. <http://niidi.ru/dotAsset/e16b678a-c3fc-4af2-ba33-0ea0a14e5d24.pdf>.
4. Cytomegalovirus (CMV) and Congenital CMV Infection. Centers for disease control and prevention. <http://www.cdc.gov/cmv/congenital-infection.html>.
5. Saetta A, Agapitos E, Davaris PS. Determination of CMV placentitis (Diagnostic application of the polymerase chain reaction). *Virchows Arch.*, 1998, 432: 159-162.
6. Цитомегаловирусная инфекция. В кн.: Перинатальные инфекции (Сенчук А.Я., Дубоссарская З.М., ред.). М.: МИА; 2005: 106-127.
7. Кузьмин В.Н. Диагностика, лечение и профилактика цитомегаловирусной инфекции у беременных. *Лечащий врач*. 2002, 11. <http://www.lvrach.ru/2002/11/4529792/>.
8. Torigoe S, Campbell DE, Starr SE. Cytokines released by human peripheral blood mononuclear cells inhibit the production of early and late cytomegalovirus proteins. *Microbiol. Immunol.*, 1997, 41: 403-413.
9. Маринкин И.О., Трунов А.Н., Карпович Л.А. Эффективность препарата Генферон® лайт в комплексной терапии беременных высокого инфекционного риска. В кн.: Актуальность применения препаратов интерферона альфа-2b в терапии урогенитального тракта: пособие для врачей. Санкт-Петербург: BIOCAD Biopharmaceutical Company, 2014: 45-56.
10. Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J. Pediatr.*, 2003, 143(1): 16-25.
11. Nassetta L, Kimberlin D, Whitley R. Treatment of congenital cytomegalovirus infection: implications for future therapeutic strategies. *J. Antimicrobial Chemotherapy*, 2009, 63: 862-867.
12. Яцык Г.В., Одинаева Н.Д., Беляева И.А. Цитомегаловирусная инфекция. *Практика педиатра*, 2009, октябрь: 5-12.
13. Кудашов Н.И. Цитомегаловирусная инфекция у новорожденных: диагностика и лечение. *Лечащий врач – Педиатрия*, 2006, 3. <http://new.lvrach.ru/2006/03/4533630/>.
14. Керимова Ж.Н. Клиническая структура манифестных форм цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста и эффективность противовирусной терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2009.
15. Мангушева Я.Р., Хаертынова И.М., Мальцева Л.И. Цитомегаловирусная инфекция у детей. *Практическая медицина*, 2014, 7: 11-16.
16. Инструкция к препарату Неоцитотект.