

А.Л. ЗАПЛАТНИКОВ<sup>1,2</sup>, д.м.н., профессор, Н.В. САДОВА<sup>1</sup>, О.Ю. ШИПУЛИНА<sup>3</sup>, к.м.н., Л.Н. КАРАСЕВА<sup>2</sup>, В.Н. ПОДКОПАЕВ<sup>1,2</sup>, к.м.н., Э.А. ДОМОНОВА<sup>3</sup>, к.м.н., Т.С. СКАЧКОВА<sup>3</sup>, В.С. СМИРНОВА<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Российская медицинская академия последилового образования, Москва

<sup>2</sup> Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>3</sup> Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

# ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ

## ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ И ПОВСЕДНЕВНАЯ ПРАКТИКА

Основным звеном эффективного лечения инфекционных болезней является своевременная этиотропная терапия [1, 2]. Однако для лечения внутриутробных инфекций (ВУИ) арсенал этиотропных лекарственных средств, в силу различных причин, существенно ограничен [3–6]. При этом для терапии бактериальных ВУИ (врожденный сифилис, врожденный листериоз, врожденная стрептококк-агалактия инфекция, врожденный хламидиоз, врожденный уреаплазмоз, врожденный микоплазмоз и др.) выбор эффективных антибиотиков ограничен лишь для некоторых препаратов, безопасность которых является недостаточной для новорожденных детей. Вместе с тем для лечения ВУИ вирусной этиологии этиотропных химиопрепаратов, за исключением ацикловира, до недавних пор вообще практически не было [2–6]. Учитывая, что среди всех вирусных ВУИ самой распространенной является цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) (в США выявляется у 1% детей среди всех живорожденных), ситуация с отсутствием этиотропных препаратов наиболее критично складывалась именно для врожденной ЦМВИ [2].

**Ключевые слова:** внутриутробные инфекции, цитомегаловирусная инфекция, клиника, противовирусная терапия.

A.L. ZAPLATNIKOV<sup>1,2</sup>, MD, Prof., N.V. SADOVA<sup>1</sup>, O.Y. SHIPULINA<sup>3</sup>, PhD in Medicine, L.N. KARASEVA<sup>2</sup>, V.N. PODKOPAEV<sup>1,2</sup>, PhD in medicine, E.A. DOMONOVA<sup>3</sup>, PhD in medicine, T.S. SKACHKOVA<sup>3</sup>, V.S. SMIRNOVA<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

<sup>2</sup> Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyeva, Moscow Healthcare Department

<sup>3</sup> Central Research Institute of Epidemiology under Rospotrebnadzor, Moscow

### CAUSAL TREATMENT OF CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION: CURRENT ACHIEVEMENTS AND ROUTINE PRACTICE

The key factor for the effective treatment of infectious diseases is timely causal treatment [1, 2]. However, due to various reasons, the arsenal of etiotropic drugs for the treatment of congenital infections (CIs) has been significantly small [3–6]. At the same time, in the treatment of bacterial CIs (congenital syphilis, congenital listeriosis, congenital Streptococcus agalactiae infection, congenital chlamydiosis, congenital ureaplasmosis, congenital mycoplasmosis and other), only some of the effective antibiotics are not safe enough for use in newborns. What is more, until recently, there were practically no etiotropic therapies except Aciclovir for the treatment of viral CIs [2–6]. In view of the fact that cytomegalovirus infection (CMV) is the most common viral CI (in the US, it is diagnosed in 1% of all live births), the absence of etiotropic therapies has been particularly critical for the management of congenital CMV infection [2].

**Keywords:** congenital infection, cytomegalovirus infection, clinical pattern, antiviral therapy.

Появление в 80-е гг. XX столетия в арсенале неонатологов и педиатров инновационного противовирусного препарата ацикловир вселило уверенность в скором решении проблемы эффективного лечения врожденных герпетических инфекций [7]. Однако первоначальные надежды на то, что ацикловир может быть использован в качестве этиотропного средства для лечения всех герпес-вирусных инфекций, в дальнейшем не оправдались. Более того, появились доказательства, что назначение ацикловира не приводит к значимому улучшению при инфекциях, вызванных вирусами герпеса человека 4-го типа (вирус Эпштейна – Барр) и 5-го типа (цитомегаловирус). Оказалось, что препарат оказывает максимальное ингибирующее действие только против вирусов герпеса человека 1-го типа (вирус простого герпеса), 2-го типа (вирус генитального герпеса) и в меньшей степени – 3-го типа (вирус ветряной оспы). Дальнейшие исследования позволили установить, что выявленная избирательная противовирусная активность ацикловира связана не только с особенностями его механизма действия и обусловлена специфическими

метаболическими процессами, происходящими в клетках, инфицированными различными герпес-вирусами. Так, оказалось, что для проявления вирус-ингибирующего действия препарата он должен быть вначале фосфорилирован в инфицированных клетках хозяина. В свою очередь, для фосфорилирования ацикловира необходима вирусная тимидинкиназа, которая активно синтезируется лишь в тех клетках, которые инфицированы вирусами герпеса 1, 2, 3-го типов. Именно фосфорилированный ацикловир в дальнейшем взаимодействует с вирусной ДНК-полимеразой и включается в цепочку вирусной ДНК, вызывая обрыв цепи и блокируя репликацию вирусной ДНК без повреждения клеток хозяина. В связи с тем, что в клетках, инфицированных ЦМВ, в отличие от вирусов герпеса 1, 2, 3-го типов, нет нарастания концентрации тимидинкиназы, фосфорилирование ацикловира не происходит. Как следствие, ацикловир при этом не встраивается в ДНК ЦМВ и не нарушает вирусную репликацию. Несмотря на то что данная информация была актуализирована в нашей стране более 30 лет назад [8], в повседневной педиатрической практике до сих пор можно

встретить ошибочное назначение ацикловира при лечении ЦМВИ, в т. ч. и врожденной.

Появление в последние десятилетия новых противовирусных препаратов (ганцикловир, фоскарнет, цидофовир), действительно подавляющих репликацию ЦМВ, позволило повысить эффективность лечения ЦМВИ у взрослых пациентов с иммунодефицитами (первичный иммунодефицит, СПИД, состояние после трансплантации внутренних органов и костного мозга), однако на первых этапах не расширило возможности этиотропной терапии врожденной ЦМВИ. Основная причина этого – отсутствие данных о безопасности и эффективности указанных лекарственных средств у детей [9]. Учитывая большое количество побочных эффектов, выявленных при использовании данных препаратов у взрослых, внедрение их в педиатрическую практику остается ограниченным. Принимая во внимание, что ганцикловир характеризуется меньшей токсичностью по сравнению с фоскарнетом и цидофовиром, в основном обсуждается возможность его применения у детей с врожденной ЦМВИ. При этом подчеркивается, что решение об использовании ганцикловира вне официальных показаний (of label) в каждом конкретном случае должно приниматься индивидуально, детально анализируя ожидаемую пользу и потенциальные риски [9–11]. В связи с этим считаем целесообразным обратить внимание на ключевые моменты проблемы врожденной ЦМВИ.

Источником внутриутробного инфицирования практически всегда является мать, переносящая во время беременности ЦМВИ. Исключения составляют те редкие случаи, когда имеет место трансфузионная передача ЦМВ при внутриутробном введении плоду препаратов крови, инфицированных ЦМВ.

Врожденная ЦМВИ развивается в результате пре- или интранатального инфицирования плода. При пренатальном инфицировании имеет место трансплацентарный путь передачи ЦМВ. При интранатальном – вирус поступает в организм ребенка при аспирации или заглатывании инфицированных околоплодных вод и/или инфицированных секретов родовых путей матери.

Наибольший риск внутриутробного ЦМВ-инфицирования плода и развития тяжелых форм заболевания отмечается в тех случаях, когда беременная женщина переносит первичную ЦМВИ. Так, при первичной ЦМВИ во время беременности уровень внутриутробной трансмиссии ЦМВ достигает 30–50%. При этом у 5–18% рожденных живыми ЦМВ-инфицированных детей это приводит к развитию тяжелых форм врожденной ЦМВИ с высоким риском развития серьезных соматических и психоневрологических осложнений (до 80%). При вторичной инфекции у матери в период беременности ЦМВ-инфицирование плода существенно ниже и не превышает 10%, а манифестные формы врожденной ЦМВИ встречаются в единичных случаях [3–6, 10–12].

Особо следует обратить внимание на то, что тяжелые формы ЦМВИ могут развиваться у новорожденных и у детей первых месяцев даже при постнатальном инфици-

ровании ЦМВИ, если неонатальный период осложнен (последствия тяжелой пренатальной гипоксии, родовой травмы, асфиксии в родах и др.), а также у недоношенных и маловесных детей. При этом риск развития манифестных форм наиболее высок, если имеет место трансфузионная трансмиссия ЦМВ [10, 11].

Клинические проявления манифестной врожденной ЦМВИ в основном характеризуются: тромбоцитопенической пурпурой с геморрагическим синдромом (76%), желтухой (67%), гепатоспленомегалией (60%), микроцефалией (53%), задержкой внутриутробного развития (50%), недоношенностью (34%), гепатитом (20%), энцефалитом (истинная частота не установлена), хориоретинитом (истинная частота не установлена) [3–6, 10–12]. В целом манифестные формы врожденной ЦМВИ встречаются редко, преобладает бессимптомное течение инфекции. При этом, независимо от формы заболевания, у 20–25% детей с врожденной ЦМВИ постепенно развиваются различные нарушения здоровья, среди которых на первое место выходят нейросенсорная глухота, задержка психомоторного развития, малая мозговая дисфункция и другие неврологические изменения [3–6, 10–12]. Учитывая, что в первые месяцы жизни у большинства детей с бессимптомным течением заболевания отсутствуют какие-либо проявления инфекции, выявление в дальнейшем последствий перенесенной врожденной ЦМВИ становится неприятной неожиданностью. В связи с этим обследование новорожденных и детей первых месяцев жизни на врожденную ЦМВИ необходимо проводить не только при наличии симптомов заболевания, но и в тех случаях, когда имеются анамнестические указания на факторы риска внутриутробного ЦМВ-инфицирования (табл. 1).

**Таблица 1. Клинико-анамнестические показания для обследования новорожденных и детей первых месяцев жизни на врожденную ЦМВИ**

<p><b>Клинические:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Поражение ЦНС (очаговая неврологическая симптоматика, судороги, синдром угнетения, микроцефалия, гидроцефалия, а также нейросонографические находки – кальцификаты и др.)</li> <li>• Затяжная желтуха за счет не прямой и прямой гипербилирубинемии, гепато- или гепатоспленомегалия, повышение активности аминотрансфераз</li> <li>• Геморрагический синдром, тромбоцитопения, анемия</li> <li>• Недоношенность, синдром задержки внутриутробного развития</li> </ul>
<p><b>Анамнестические:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Мононуклеозоподобные заболевания, перенесенные матерью в период беременности;</li> <li>• Выявление у матери во время беременности положительной сероконверсии к ЦМВ (обнаружение anti-CMV-IgM или 4-кратное нарастание титра низкоавидных anti-CMV-G);</li> <li>• Выявление у матери во время беременности маркеров активной репликации ЦМВ (ДНК-емия; вирусемия);</li> <li>• Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез матери (выкидыши и мертворождения – в анамнезе; угроза выкидыша, фетоплацентарная недостаточность, плацентит, хориоамнионит и т. д. – во время настоящей беременности)</li> </ul>

**Таблица 2. Необходимые условия для получения корректных результатов обследования**

- Обследование должно проводиться до введения препаратов крови (эритроцитарная масса, плазма, иммуноглобулины и др.);
- Серологическое обследование новорожденных и детей первых месяцев жизни должно проводиться с одновременным серологическим обследованием матерей (для уточнения генеза иммуноглобулинов – «материнские» или «собственные»);
- Серологическое обследование методом «парных сывороток» (с интервалом в 2–3 недели) должно выполняться с использованием одной и той же методики и тест-систем, в одной и той же лаборатории. Следует особо отметить, что в тех случаях, когда после первоначального серологического обследования ребенка ему вводились препараты крови (иммуноглобулин, плазма и др.), исследование «парных сывороток» не проводят

«Золотым стандартом» лабораторной диагностики ВУИ считается комбинация «прямых» и «непрямых» методов диагностики, что позволяет существенно повысить диагностические возможности лабораторной верификации этиологии ВУИ. При этом наиболее часто из «прямых» методов используют полимеразную цепную реакцию ПЦР (специфичность и чувствительность – более 90%), а из «непрямых» – ИФА (специфичность и чувствительность – более 75%) [3, 5, 6, 13]. При этом лабораторная диагностика врожденной ЦМВИ должна основываться на применении комплекса методов, включающих не только верификацию возбудителя и обнаружение серологических маркеров иммунного ответа (специфические АТ), но и определение фазы инфекционного процесса. При этом критериями активного периода ЦМВИ являются вирусемия, ДНК-емия или антигенемия (АГ-емия), а также анти-ЦМВ-IgM. Косвенным лабораторным признаком является обнаружение в сыворотке крови низкоавидных анти-ЦМВ-IgG. Для получения достоверных результатов обследования и правильной их трактовки должны соблюдаться определенные правила (табл. 2).

Таким образом, при наличии клинико-анамнестических данных, указывающих на вероятность ЦМВИ у новорожденного ребенка, верификацию заболевания необходимо проводить с использованием комплекса прямых и непрямых методов исследования. При этом идентифика-

**Таблица 3. Лабораторные маркеры активности врожденной ЦМВИ****Основные:**

- Вирусемия
- Антигенемия (pp 65 (UL83) и др.)
- ДНК-емия
- anti-CMV-IgM

**Дополнительные:**

- Низкоавидные анти-ЦМВ-IgG и 4-кратное нарастание титра в «парных сыворотках»

ция возбудителя может быть проведена любым из доступных методов (вирусологический метод, ПЦР и др.). В последние годы для детекции возбудителя все чаще используются методы ПЦР, основанные на амплификации с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов анализа в режиме «реального времени», а также с параллельным тестированием нескольких биологических сред (кровь, спинномозговая жидкость, моча, назофарингеальные мазки, эндотрахеальные аспираты и др.). Подобный подход достоверно увеличивает клиническую информативность проводимых исследований, позволяет оценить динамику развития инфекционного процесса и эффективность этиотропной терапии [5, 6].

При анализе результатов серологического обследования необходимо обратить внимание на то, что выявление анти-ЦМВ-IgM в пуповинной крови, а также в крови ребенка первых недель жизни является одним из важных критериев диагностики внутриутробной ЦМВ-инфекции (табл. 3). Выявление низкоавидных анти-ЦМВ-IgG является косвенным признаком активности инфекции [3–6, 12].

Особо следует отметить, что изолированное выявление анти-ЦМВ-IgG в сыворотке крови новорожденного без уточнения индекса авидности и без сопоставления с материнскими титрами не позволяет однозначно трактовать полученные данные, т. к. антитела могут иметь материнское происхождение (поступление в организм плода за счет трансплацентарного их переноса). Только при динамическом (с интервалом в 14–21 сутки) сравнении уровня анти-ЦМВ-IgG новорожденного ребенка с уровнем анти-ЦМВ-IgG в крови матери можно судить об их природе. Если при рождении титры анти-ЦМВ-IgG равны материнским, а при повторном обследовании снижаются, то антитела, определяемые у ребенка, вероятнее всего, являются материнскими [3, 5, 6, 12].

Учитывая высокую частоту развития различных нарушений здоровья у детей, перенесших врожденную ЦМВИ, в настоящее время активно изучается возможность применения ганцикловира у детей группы риска [10, 11, 14]. При этом установлено, что парентеральное использование ганцикловира (12 мг/кг/сут – в 2 приема, курс – 6 недель) у детей с манифестной врожденной ЦМВИ позволяет существенно снизить частоту развития нейросенсорной тугоухости. Однако при этом имеется высокий риск развития побочных эффектов, одним из ведущих среди них является нейтропения. В связи с этим была проведена серия исследований по изучению эффективности и безопасности перорального применения валганцикловира у детей с манифестной врожденной ЦМВИ (32 мг/кг/сут – в 2 приема, курс – 6 месяцев) [14]. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности валганцикловира, сопоставимой с парентеральным введением ганцикловира, при лучшей его переносимости [15]. В связи с этим согласованная позиция экспертов Американской академии педиатрии по данному вопросу заключается в том, что признается возможность применения ганцикловира и валганцикловира при манифестных формах врожденной ЦМВИ у новорожденных и детей первых месяцев жизни, но при этом подчеркивается, что

решение должно приниматься индивидуально в каждом конкретном случае. При этом предпочтение должно отдаваться пероральному использованию валганцикловира, но даже при этом обязателен контроль за клиническим и биохимическим анализами крови [10, 11].

Появление в арсенале неонатологов и педиатров валганцикловира позволяет проводить эффективную этиотропную терапию врожденной ЦМВИ. Однако следует отметить, что в России детские формы валганцикловира (суспензия, сироп) не зарегистрированы, а имеющиеся на отечественном фармацевтическом рынке таблетированные препараты не могут быть использованы из-за невозможности корректного их дозирования. В связи с этим единственной возможностью проведения этиотропной терапии при манифестных формах врожденной ЦМВИ в нашей стране остается парентеральное введение ганцикловира. При этом особо следует подчеркнуть, что назначение ганцикловира при этом остается of lable, а значит, в каждом случае решение необходимо принимать коллегиально и только после получения добровольного информированного согласия законного представителя ребенка.



#### Литература

1. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология. М.: ГЭОТАР-медиа, 2007. 816 с.
2. Red Book: 2015. Report of the Committee on Infection Diseases. 30th ed. Kimberlin DW, Brady M.T., Jackson MA, Long SS. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2015, 1022 p.
3. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (методические рекомендации). М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001.
4. Шабалов Н.П. Внутриутробные инфекции. В кн. Неонатология в 2 т. Под ред. Н.П. Шабалова. М.: МЕДпресс-информ, 2004, т.2. С. 61-108.
5. Дегтярев Д.Н., Заплатников А.Л. Внутриутробные инфекции. В кн: Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. акад. РАМН Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-медиа, 2013. С. 725-729.
6. Садова Н.В., Заплатников А.Л., Шипулина О.Ю. и др. «TORCH-синдром»: клиническая диагностика и этиологическая верификация. РМЖ, 2014, 3: 194-196.
7. Gertrude B. Elion – Biographical. Nobelprize.org. Nobel Media. [Электронный ресурс] Режим доступа: [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1988/elion-bio.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1988/elion-bio.html) (Дата обращения: 26.06.2016).
8. Маркова И.В., Шабалов Н.П. Клиническая фармакология новорожденных. Л.: Медицина, 1984. 288 с.
9. Государственный реестр лекарственных средств РФ [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (Дата обращения: 26.06.2016).
10. Cytomegalovirus infection. Red Book: 2012. Report of the Committee on Infection Diseases. 29th ed. Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012: 300-305.
11. Cytomegalovirus infection. Red Book: 2015. Report of the Committee on Infection Diseases. 30th ed. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2015: 317-322.
12. Коровина Н.А., Заплатников А.Л. Врожденная цитомегаловирусная инфекция. В кн. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. Под ред. А.А. Баранова, Н.Н. Володина, Г.А. Самсыгиной. М.: Литтерра, 2007. в 2 кн. Книга 1. С. 187-197.
13. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Ed. J.D. Cherry, Seventh Edition, New York-London: Feigin and Cherry's, 2009, 265.
14. Nassetta L, Kimberlin D, Whitley R. Treatment of congenital cytomegalovirus infection: implications for future therapeutic strategies. J Antimicrob Chemother., 2009 May, 63(5): 862-867.
15. Swanson E., Schleiss M. Congenital Cytomegalovirus Infection: New Prospects for Prevention and Therapy. Pediatr Clin North Am., 2013 Apr, 60(2): 10.1016.

## ОП РФ НАСТАИВАЕТ НА УВЕЛИЧЕНИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГОМЕОПАТИИ В ОТЕЧЕСТВЕННОЙ МЕДИЦИНЕ

В Общественной палате РФ сторонники гомеопатических методов лечения и производители препаратов рассказали о целесообразности расширения сферы применения гомеопатии в практическом здравоохранении. «Гомеопатия стала популярна не из-за рекламной продукции производителей, а благодаря тем, кто лечился», -- выступил председатель правления Национального совета по гомеопатии Алексей Карпеев.

Академик РАН, профессор Первого Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова Вадим Зилов рассказал о принципах действия гомеопатических препаратов. По его словам, они направлены на активизацию собственных защитных механизмов организма, тогда как этиологическая терапия направлена на устранение причин заболевания. Поэтому он видит целесообразным совместное использование методик. Практикующие врачи заявили на круглом столе, что на собственном опыте убедились в эффективности комплексного подхода к лечению. Первый заместитель председателя Комиссии ОП РФ по охране здоровья, физической культуре и популяризации здорового образа жизни Эдуард Гаврилов пообещал рассмотреть предложения, доработать их и направить в государственные органы, в чьих компетенциях находится здоровье граждан.



## ЭОЗИНОФИЛЫ ЗАЩИЩАЮТ ОРГАНИЗМ ОТ CLOSTRIDIUM DIFFICILE

Ученые из медицинской школы Университета Вирджинии установили, что эозинофилы играют важную роль в защите желудочно-кишечного тракта от поражения одной из опаснейших бактерий, относящихся к т. н. госпитальным инфекциям, – Clostridium difficile. Исследователи полагают, что обнаруженный ими защитный механизм может работать и против других возбудителей.

В норме бактерии из кишечной микрофлоры стимулируют выработку эозинофилами защитного белка интерлейкина-25, который предотвращает проникновение Clostridium difficile в эпителий кишки. Длительный прием антибиотиков приводит к сокращению популяций симбиотической флоры и тем самым приводит к ослаблению местного иммунитета. Чем и пользуется возбудитель госпитальной инфекции. Кроме того, выяснилось, что Clostridium difficile прицельно уничтожает эозинофилы.

Авторы считают, что для борьбы с этой госпитальной инфекцией теперь существует как минимум один дополнительный способ, существование которого базируется на находках их исследования: прием пре- и пробиотиков во время длительных курсов антибактериальной терапии для того, чтобы не допустить уменьшение популяции симбиотической микрофлоры, стимулирующей выработку интерлейкина-25.

Также ученые полагают, что аналогичные механизмы защиты могут существовать не только против Clostridium difficile, но и против возбудителей других кишечных инфекций. Поиск новых связей и станет целью их дальнейших исследований.

