

Современный взгляд на проблему врожденной цитомегаловирусной инфекции: клинические наблюдения

¹Н. В. Холоднова, ²Л. Н. Мазанкова, ³А. А. Вольтер, ⁴И. Е. Турина, ^{1,3}А. Л. Россина, ¹О. Ю. Брунова, ¹Л. М. Макарова

¹ГБУЗ ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского Минздрава России, Москва

²ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва

³ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

⁴ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Данная работа является продолжением литературного обзора «Современный взгляд на проблему врожденной цитомегаловирусной инфекции» и посвящена разбору клинических случаев.

Особое внимание уделено тяжести течения врожденной цитомегаловирусной инфекции (ВЦМВИ), а также клиническому полиморфизму заболевания, в т.ч. с формированием аномалий развития. Многообразие клинических форм ВЦМВИ требует проведения широкого спектра обследований для выявления всех проявлений данной инфекции у новорожденного ребенка и детей первых месяцев жизни, а также осторожности врачей в отношении своевременной диагностики внутриутробной инфекции на основании имеющейся клинической картины.

Представленные случаи демонстрируют особенности клинических вариантов ВЦМВИ: «классической» манифестной формы с генерализованным течением, с характерной клинической картиной и изменениями в лабораторных и инструментальных данных, тяжелого генерализованного течения ВЦМВИ с внутриутробным формированием порока развития почки и постнатальным развитием врожденной катаракты.

Ключевые слова: новорожденные, врожденная цитомегаловирусная инфекция, ВЦМВИ

The modern view of congenital cytomegalovirus infection: clinical observations

¹N. V. Kholodnova, ²L. N. Mazankova, ³A. A. Volter, ⁴I. E. Turina, ^{1,3}A. L. Rossina, ¹O. Yu. Brunova, ¹L. M. Makarova

¹G.N. Speransky City Children's Hospital N 9, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

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

This work is a continuation of the literature review «The modern view of congenital cytomegalovirus infection» and is devoted to the clinical cases.

Particular attention is paid to the severity of congenital cytomegalovirus infection (CCMVI), as well as its clinical variability, including developmental anomalies. The variety of clinical forms requires a wide range of examinations to identify all this infection manifestations in a newborn child and children in the first months of life, as well as the doctors alertness regarding the timely diagnosis of intrauterine infections based on the existing clinical features.

The presented cases demonstrate the CCMVI clinical manifestations: the «classical» generalized manifest form, with a specific clinical, laboratory and instrumental findings, the severe generalized CCMVI with kidney congenital malformation and postnatal development of congenital cataract.

Keywords: newborn, congenital cytomegalovirus infection, CCMVI

Для цитирования: Н. В. Холоднова, Л. Н. Мазанкова, А. А. Вольтер, И. Е. Турина, А. Л. Россина, О. Ю. Брунова, Л. М. Макарова. Современный взгляд на проблему врожденной цитомегаловирусной инфекции: клинические наблюдения. Детские инфекции. 2020; 19(4):58-63. doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-4-58-63

For citation: N. V. Kholodnova, L. N. Mazankova, A. A. Volter, I. E. Turina, A. L. Rossina, O. Yu. Brunova, L. M. Makarova. The modern view of congenital cytomegalovirus infection: clinical observations. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2020; 19(4):58-63. doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-4-58-63

Контактная информация: Холоднова Наталья Витальевна (Natalia Kholodnova), врач-неонатолог 8 инфекционного отделения ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского, г. Москва, Россия; neonatologist of the 8th Infectious Diseases Department for Newborn G.N. Speransky City Children's Hospital №9, Moscow; kholodnova.natalia@gmail.com; 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 последним данным, частота ВЦМВИ среди новорожденных варьирует от 0,6% до 6,1% в разных странах [1]. Ежегодно в США рождается около 20—30 тыс. детей с ВЦМВИ [2]. В Японии процент детей, пораженных ВЦМВИ насчитывает 3,1% [3], в РФ — 0,2—5% [4].

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

Цель: демонстрация особенностей клинических вариантов ВЦМВИ.

Материалы и методы

Представляем два клинических наблюдения новорожденных детей с ВЦМВИ, находящихся на стационарном лечении в ГБУЗ ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского Минздрава России (Москва). Получено информированное согласие родителей.

Клинический случай 1. Врожденная ЦМВИ, манифестная форма, генерализованное течение.

Ребенок А. у матери 23 лет, от 2 беременности (16. — 2017 г., мальчик, здоров), протекавшей с токсикозом, анемией, кольпитом, от 2 своевременных самопроизвольных родов на 39–40 неделе. 29.10.2019 г. родилась девочка, вес 2530 г, рост 48 см, окружность головы 33 см, окружность груди 32 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов.

При рождении состояние ребенка тяжелое за счет дыхательной недостаточности (ДН), неврологической симптоматикой в виде синдрома угнетения, малого к гестации веса. Переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) на самостоятельном дыхании с дотацией O_2 . В динамике ДН не нарастала, гемодинамические показатели стабилизировались. Энтеральное питание с 1-х суток жизни (с/ж), усваивала. В клиническом анализе крови при рождении — гиперлейкоцитоз 27,7 тыс/мкл (N 9,4–22,2), лейкоцитарная формула: метамиелоциты 1% (N отсутствуют), палочкоядерные нейтрофилы (п/я) 4% (N 1–4), сегментоядерные нейтрофилы (с/я) 30% (N 30–50); тромбоцитопения 97 тыс/мкл (N 150–400). В биохимическом анализе (б/х) крови на 2 с/ж (30.10) мочевины 3,2 ммоль/л (N 1,7–8,3), креатинин 142 мкмоль/л (N 27–87), билирубин общий 215 мкмоль/л (N 0–154), билирубин прямой 105,6 мкмоль/л (N 0–10), АСТ 145 ед/л (N 0–97), АЛТ 35 ед/л (N 0–49), СРБ 16,8 мг/л (N 0–5), гипопроотеинемия 42,6 г/л (N 44–76). В коагулограмме гипокоагуляция за счет дефицита факторов свертывания (протромбин по Квику 31% (N 65–120)). В клиническом анализе мочи протеинурия до 0,66 г/л (N < 0,033). По нейросонографии (НСГ) эхо-признаки ишемии на фоне асимметрии боковых желудочков за счет дилатации левого бокового желудочка с деформацией сосудистого сплетения, ВЖК 1–2 ст. слева. По УЗИ органов брюшной полости (ОБП) — спленомегалия (селезенка 58 x 16 мм).

Лечение: инфузионная, антибактериальная, антигеморрагическая терапия. На 3 с/ж (31.10) с целью коррекции тромбоцитопении (27 тыс/мкл) проведена трансфузия концентрата тромбоцитов. ПЦР крови и мочи от 31.10.19 (3 с/ж) обнаружена ДНК *Cytomegalovirus*.

На 4 с/ж (01.11) девочка переведена в ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского (г. Москва). Состояние ребенка при поступлении тяжёлое. В неврологическом статусе угнетение ЦНС, гипорефлексия, мышечная гипотония. Кожные покровы субиктеричные, распространенная петехиальная сыпь. Дыхательная недостаточность, дотация кислорода через биназальные канюли, поток O_2 4 л/мин. Гемодинамика стабильная. Гепатоспленомегалия — печень + 4 см из-под края реберной дуги, селезенка + 3 см из-под края реберной дуги.

Клинический диагноз: Врожденная ЦМВИ, манифестная форма, генерализованное течение: синдром (с-м) задержки развития плода (СЗРП) 2 степени; кожно-геморрагический с-м (петехиальная сыпь); аномалии развития почек: удвоение чашечно-лоханочной системы слева, азотемия, мочевого с-м; S-образная деформация желчного пузыря, с-м холестаза, с-м цитолиза, гепатолиенальный с-м; сепсис-подобный синдром; перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза (ВЖК 1–2 ст. с двух сторон, лентикюлостриарная ангиопатия, дилатации левого бокового



Рисунок 1. НСГ: эхо-признаки гипоксически-ишемических и выраженных диффузных изменений вещества головного мозга, лентикюлостриарной ангиопатии

Figure 1. Neurosonography: echo signs of hypoxic-ischemic and pronounced diffuse changes in the substance of the brain, lenticulostriar angiopathy

желудочка), морфо-функциональная незрелость; нейро-сенсорная тугоухость?; ОУ — фоновая ретинопатия; ОУ — врожденный стеноз и стриктура носо-слезных каналов.

Начата терапия специфическим иммуноглобулином «НеоЦитотект» 1 мл (100 МЕ)/кг.

На фоне лечения состояние ребенка с улучшением — не лихорадит, энтеральное питание с постепенным расширением объема, сосет сама, охотно, к 8 с/ж объем питания доведен до возрастной нормы, завершено частичное парентеральное питание. Ребенок стабильно прибавлял в весе. Стул регулярный, без патологии. В динамике стойко купированы дыхательные нарушения, не зависима от кислорода, клинически и рентгенологически в динамике данных за пневмонию нет. В динамике со стороны лабораторных анализов активности острофазных белков нет, показатели периферической крови без воспалительных изменений, уровень гемоглобина с тенденцией к снижению, требует контроля в динамике, достигнута стойкая нормализация уровня тромбоцитов. УЗИ ОБП на 4 с/ж (01.11): гепатоспленомегалия (селезенка 55 x 20 мм, печень: правая доля 55 мм, левая доля 30 мм). Повторно на 20-е с/ж (18.11) — гепатоспленомегалия (селезенка 59 x 26 мм, печень: правая доля 67 мм, левая доля 37 мм), деформация желчного пузыря. В б/х анализе крови отмечается умеренное повышение уровня печеночных ферментов, уровень билирубина со снижением, однако сохраняется с-м холестаза. УЗИ почек — удвоение ЧЛС слева, гиперэхогенные пирамидки. Протеинурия в динамике разрешилась.

В неврологическом статусе с улучшением — стала более активной, рефлексы новорожденного живые, мышечная гипотония с положительной динамикой. НСГ в динамике: эхо-признаки гипоксически-ишемических и выраженных диффузных изменений вещества головного мозга, лентикюлостриарной ангиопатии, ВЖК 1–2 ст. с двух сторон в стадии кистообразования, дилатации левого бокового желудочка (рис. 1), на МРТ — постишемическая лейкомаляция больших полушарий головного мозга (рис. 2), ЭЭГ без

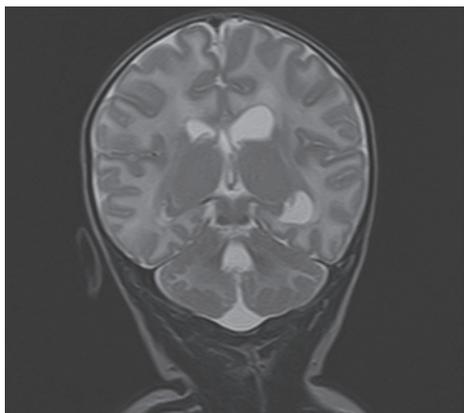


Рисунок 2. МРТ головного мозга
Figure 2. Magnetic resonance imaging of the brain

патологии. Ребенок в динамике осмотрен неврологом — ВЦМВИ, перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза.

Аудиологический тест (отоакустическая эмиссия): AS не пройден, AD пройден.

Осмотр окулистом в динамике — OU фоновая ретинопатия, OU врожденный стеноз и стриктура носослезных каналов.

Согласно «Клиническим рекомендациям (проект) по диагностике, лечению и профилактике врожденной цитомегаловирусной инфекции» проводилась специфическая антицитомегаловирусная терапия специфическим иммуноглобулином «НеоЦитотект» 1 мл (100 МЕ)/кг №4, противовирусными препаратами: Ганцикловир («Цимевен») 12 мг/кг/сут 12 суток в переходом на пероральную форму — Валганцикловир («Вальцит») 32 мг/кг/сут per os, на фоне которой по данным ПЦР — в динамике уровень вирусной нагрузки в крови снизился (от $Ig(720)$, $\log_{10} = 2,86$ до $Ig(93,9)$, $\log_{10} = 1,97$), ИФА-диагностика: в динамике IgM в крови ребенка снижаются (от 2,37 до 1,96), высокий уровень низкоавидных IgG (более 250 AU/ml, авидность 49,6 %). По решению консилиума off label назначе-

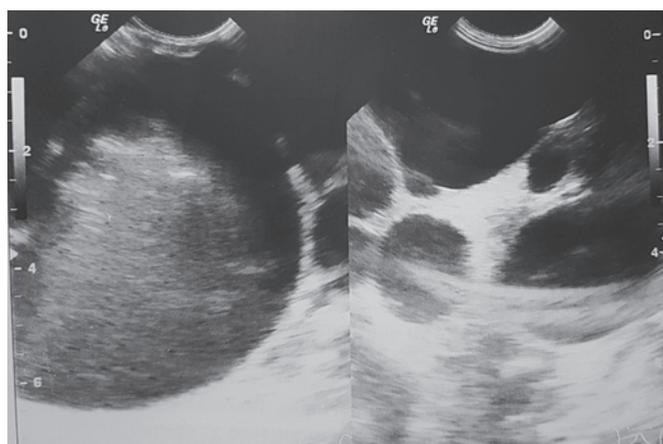


Рисунок 3. Мультикистозная трансформация левой почки
Figure 3. Multicystic transformation of the left kidney

на пролонгированная терапия Валганцикловиром («Вальцит») 32 мг/кг/сут перорально. Выписана домой 21.11 в возрасте 23 дней жизни.

Клинический случай 2. Тяжелое течение ВЦМВИ с внутриутробным формированием порока развития почки.

Ребенок Н. (дата рождения 14.12.2018 г.) у матери 38 лет, носителя ВПГ 1 типа, с вагинальными молочницами, хламидиозом, бактериальными вагинитами в анамнезе, от 7 беременности (б): 1б — 2000 г. медицинский аборт (м/а) без осложнений (б/о), 2б — 2005 г. замершая на 8 неделе (нед.) м/а б/о, 3б — 2007 г. антенатальная гибель плода (девочка), двойное обвитие пуповиной вокруг шеи, 4б — 2009 г. выкидыш на 7–8 нед., выскабливание, б/о, 5б — 2011 г. замершая на 7–8 нед., б/о, 6б — 2013 г. своевременные роды, плановое кесарево сечение, мальчик, здоровый, 7б — данная, протекавшая в 1 триместре (тр.) с токсокозом с потерей веса, во 2 тр. с вагинальной молочницей (пролечена местно), по УЗИ на 22 нед. у плода выявлен мультикистоз, в 3 тр. с анемией (получала препараты железа), по УЗИ с 28 нед. многоводие; от 3 преждевременных экстренных оперативных родов на 30 неделе в связи с несостоятельностью рубца на матке, отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, фето-плацентарной недостаточностью, выраженным многоводием (воды желто-зеленые), гипоксией плода с врожденным пороком развития (ВПР) почек.

Родился мальчик с массой тела 1350 г, длиной 37 см, окружностью головы 29 см, окружностью груди 26 см, окружностью живота 35 см, оценка по шкале Апгар 4/6 баллов. Первичные реанимационные мероприятия: лучистое тепло, санация верхних дыхательных путей, ИВЛ маской с рождения с последующей интубацией трахеи, ИВЛ через интубационную трубку. Состояние при рождении тяжелое за счет дыхательной недостаточности, неврологической симптоматики, ВПР — мультикистоз левой почки. Начата стартовая антибактериальная, инфузионная терапия, энтеральная пауза, парентеральное питание, выполнена постановка глубокой венозной линии. По УЗИ почек после рождения: Правая почка типичного положения 36,8 x 11,8 мм, п/з — 13 мм. Левая почка занимает всю брюшную полость, поперечный размер 150,8 мм, продольный измерить нет возможности, с кистозными образованиями. Заключение: Мультикистоз левой почки (рис. 3). НСГ на 1 с/ж УЗ-признаки перивентрикулярной гиперэхогенности, расширения левого сосудистого сплетения. Rg органов брюшной полости на 1 с/ж: Rg-признаки объемного образования брюшной полости.

До 16.12.18 г. находился в ОРИТН Ивановской НИИ «Материнства и детства», далее переведен в ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского (г. Москва) для оперативного лечения, показанием для которого являлся компартмент-синдром.

Состояние при переводе крайне тяжелое, нестабильное за счет дыхательной недостаточности, нарушения кровообращения (НК) 2А, неврологической симптоматики у ребенка с ВПР почки на фоне недоношенности. На себя обращал внимание сильно увеличенный в размерах живот, асимметричный, при пальпации плотный, пальпировалось плотное образование в брюшной полости, за-

нимающее практически весь объем, печень и селезенка достоверно не пальпировались.

На 5 с/ж (19.12.18 г.) отмечалось легочное кровотечение, купировано переливанием свежзамороженной плазмы (СЗП). Получен результат ПЦР-исследования крови — обнаружена ДНК *Cytomegalovirus* Ig(158), $\log_{10} = 2,2$. С целью эрадикации ЦМВ была начата специфическая иммунотерапия «НеоЦитотект» 1мл (100 МЕ)/кг №7.

После дообследования и стабилизации состояния 21.12.18 г (на 7 с/ж) проведено хирургическое вмешательство: нефрэктомия слева, дренирование забрюшинного пространства. В раннем послеоперационном (п/о) периоде состояние с ухудшением до крайне тяжелого за счет инфекционного токсикоза с эксикозом, нарастания маркеров воспаления — проводилась коррекция антибактериальной терапии. 24.12.18 г. на 10 с/ж на 3 п/о сутки в связи с отсутствием отделяемого по дренажу паранефральный дренаж удалён. Гистологическое исследование — морфологическая картина мультикистозной дисплазии почки.

На 11 с/ж (25.12.18 г.) желудочное кровотечение, течение некротизирующего энтероколита (НЭК) 1А — коррекция анемии и гемостаза в виде переливаний компонентов крови (эритроцитарной взвеси и СЗП).

На 15 с/ж (29.12.18 г.) получен результат контрольного ПЦР-исследования крови: ДНК *Cytomegalovirus* Ig(4443) $\log_{10} = 3,65$, начата противовирусная терапия Ганцикловир («Цимевен») по 12 мг/кг/сут в/в капельно.

Клинический диагноз: Основной: Врожденная ЦМВИ, манифестная форма: ВПР — мультикистоз левой почки; врожденная пневмония; НЭК 1А ст.; гепатит, неонатальная желтуха, с-м холестаза; перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза (ВЖК 1—2 ст. с 2-х сторон, реактивный вентикулит справа, нарушение ликвородинамики слева, энцефалит ?).

Осложнения основного: Синдром полиорганной недостаточности: ДН 3 ст. НК 2 ст. ДВС-синдром. Легочное кровотечение (купировано). Желудочное кровотечение (купировано). Анемия тяжелой степени, состояние после множественных гемотрансфузий. Острое почечное повреждение правой почки, стадия восстановления. Постнатальная гипотрофия.

Сопутствующие: Недоношенность 30 нед. Риск развития ретинопатии недоношенных.

В дальнейшем на фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика. Постепенно снизилась степень дыхательной недостаточности, 04.01.19 г. (21 с/ж) произведена экстубация, проводилась профилактика БЛД (Дексаметазон по схеме, Кофеин). Дыхательные нарушения купированы, не зависимо от кислорода с 25.01.19 г. (42 с/ж), клинически и рентгенологически пневмония разрешилась. КТП 14 суток, гемодинамика стабилизировалась, признаки НК купированы.

Были повторные попытки начала кормления, однако они были неудачны из-за развития желудочного кровотечения. В коагулограмме гипокоагуляция, дефицит факторов свертывания. Проводились множественные переливания СЗП. С 28.01.19 г. на 45 с/ж на фоне гастропротек-

Таблица 1. Показатели биохимического анализа крови в динамике (клинический случай 2)

Table 1. Indicators of biochemical blood analysis in dynamics (clinical case 2)

| Показатели | Ед. измерения | 16.12.18 | 07.01.19 | 28.01.19 | 04.02.19 |
|----------------|---------------|----------|----------|----------|----------|
| Общ. белок | г/л | 45,0 | 51,0 | 42,0 | 43,7 |
| Альбумины | г/л | 24,0 | 28,0 | 25,0 | 25,0 |
| Общ. билирубин | мкмоль/л | 134,2 | 56,5 | 23,5 | 29,6 |
| Пр. билирубин | мкмоль/л | 5,6 | 40,8 | 16,1 | 21,1 |
| ГПТ | ед/л | 138 | 1326 | 450 | 626 |
| ЩФ | ед/л | — | — | 435 | 711 |
| АЛТ | ед/л | 24 | 119 | 17 | 20 |
| АСТ | ед/л | 72 | 203 | 76 | 83 |
| Мочевина | ммоль/л | 14,6 | 14,6 | 7,4 | 6,7 |
| Креатинин | мкмоль/л | 123 | 39 | 51,7 | 49,3 |
| Цистатин | мг/л | — | — | 2,05 | 2,41 |

тивной и гемостатической терапии возобновлено энтеральное питание лечебной смесью на основе глубокого гидролиза белка «Пептикейт» в минимальном трофическом объеме, усваивал, постепенно объем энтерального питания доведен до возрастной нормы, в весе прибавлял стабильно. Клинически гепатоспленомегалия без динамики (печень + 3,5 см, селезенка + 2,5 см). По данным б/х крови гипопро-теинемия, синдром холестаза и цитолиза со снижением, далее показатели несколько выросли (табл. 1).



Рисунок 4. Нейросонография. УЗ-признаки ВЖК 1—2 ст. с 2 сторон, реактивного вентикулита справа, нарушения ликвородинамики справа

Figure 4. Neurosonography. Ultrasound signs of intraventricular hemorrhage 1-2 tbsp. on 2 sides, reactive ventriculitis on the right, cerebrospinal fluid dynamics on the right

Мочится свободно, моча светлая. Диурез адекватный. Признаков почечной недостаточности нет — мочевины, креатинина в норме, цистатин повышен до 2,41 мг/л (N 0,75 — 1,53). Общий анализ мочи без воспалительных изменений, сохраняется протеинурия до 0,27 г/л (N < 0,033). По УЗИ почек — единичные кисты единственной правой почки.

В неврологическом статусе повышение церебральной и двигательной активности, на НСГ (рис. 4) картина внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК) 1–2 ст. с 2-х сторон, реактивный венитрит справа, нарушение ликвородинамики справа — в динамике с разрешением и образованием венитрикуломегалии. По рекомендации невролога в возрасте 35 с/ж (18.01.19) была проведена люмбальная пункция с целью диагностики ЦМВ в ликворе, нейроинфекции — сухая пункция, путевая кровь.

Лабораторно в периферической крови была выявлена панцитопения — анемия (Hb до 72 г/л (N 120–150), лейкопения до 2,6 тыс/мкл (N 5–19,5) и агранулоцитоз 459 клеток/мкл (N 1500–8000), тромбоцитопения до 72 тыс/мкл (N 150–400). В динамике данные показатели с тенденцией к нормализации, анемия многократно корригировалась гемотрансфузиями. Показатели гемостаза нормализовались.

ЦМВ-инфекция пролечена противовирусным препаратом «Цимивен» 23 дня, на фоне терапии вирусная нагрузка минимальная — Ig(4), $\log_{10} = 0,6$. При повторном обследовании на ЦМВ от 04.02.19 г. (52 с/ж) отмечается реактивация вируса в крови — Ig(92), $\log_{10} = 1,96$. Ребенок обсужден совместно с клин. фармакологом и инфекционистом: учитывая отсутствие клинических проявления активного течения ЦМВИ и сохраняющуюся тромбоцитопению (109 тыс/мкл) от повторного курса специфической противовирусной терапии решено воздержаться.

В динамике ребенок осматривался окулистом — ОУ риск развития ретинопатии недоношенных, при очередном осмотре 05.02.19 г. (53 с/ж) OS — без отрицательной динамики, OD — спокоен, на передней поверхности хрусталика помутнение неправильной формы. Глазное дно за флёрмом (рис. 5). Далее ребенок консультирован окулистом в МДГКБ: врожденная катаракта ОУ, показано оперативное лечение в плановом порядке в возрасте 4–6 месяцев.

Выявлены выраженные изменения в иммунологическом статусе, тест на первичные иммунодефициты: TREC/KREC — $4,04 \times 10^3$, $9,85 \times 10^2$ (норма), диагностирована младенческая гипогаммаглобулинемия (IgG 1,84 г/л (N 3,2–8,8), проведено переливание ВВИГ «Интрафект» 2 г №1.

В возрасте 4 мес. проведено повторное обследование: ЦПР-диагностика на ДНК ЦМВ — в крови репликации нет,



Рисунок 5. Врожденная катаракта у ребенка
Figure 5. Congenital cataract

в моче ++++. Антитела класса М к ЦМВ отрицательные, класса G — 51,6 AU/mL (положительные), высокоаavidные (85,6 %). В ОАК нейтропения 1370 клеток/мкл (N 1500–8000). В б/х крови гипопропротеинемия за счет глобулинов (альбумин в норме), сохраняется с-м цитолиза и холестаза (АЛТ 62 ед/л (N 0–40), АСТ 115 ед/л (N 0–40), ЩФ 775 ед/л (N 134–518), ГГТ 108 ед/л (N 9–64). Клинически сохраняется гепатоспленомегалия (печень + 3,5–4 см, селезенка + 2,5–3 см). По УЗИ ОБП: спленомегалия, диффузные изменения паренхимы печени. Мочеиспускание свободное безболезненное. Диурез адекватный. Общий анализ мочи без воспалительных изменений, протеинурии нет. По УЗИ почек: диффузные изменения паренхимы единственной правой почки, единичные мелкие кисты диаметром до 1 мм. Проведена статическая нефросцинтиграфия: единственная правая почка, количество функционирующей паренхимы снижено. В неврологическом статусе: активный, рефлексы вызываются, психомоторное развитие с задержкой, сохраняется гипотония. По НСГ — дилатация боковых желудочков. Зрачки мутные, белесые (катаракта). Аудиологический скрининг (ОАЭ) пройден с обеих сторон. Ребенок осмотрен неврологом — перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза (гипоксически-геморрагического и инфекционного), задержка темпов психомоторного развития, с-м двигательных нарушений.

У 4-х месячного ребенка имеет место врожденная ЦМВ-инфекция без репликации вируса в крови, гепатит, с-м холестаза, врожденная катаракта ОУ, перинатальное поражение ЦНС. Показаний к назначению специфической противовирусной, в т.ч. иммунотерапии, не было. С учетом течения ЦМВ-гепатита назначена гепатопротективная, желчегонная терапия.

Для проведения оперативного лечения по поводу врожденной катаракты ребенок был переведен в МДГКБ, где поэтапно были выполнены операции на правом в 4 мес. 11 дней (25.04.19 г.) и левом глазах в 5 мес. 26 дней (09.06.19 г.).

Катамнез: На январь 2020 г. в возрасте 1 года и 1 месяца у ребенка задержка психомоторного развития: непродолжительно сидит, переворачивается, не ползает, не стоит, не ходит, гулит, улыбается, узнает близких. Постоянно наблюдаются у окулиста и невролога. Острота зрения стабильная, носит очки +12,0 диоптрий, сходящееся косоглазие. Контроль биохимического анализа крови и УЗИ не проводился.

Обсуждение

В первом из представленных клинических случаев ВЦМВИ диагностирована на 3-и с/ж методом ПЦР в виде обнаружения ЦМВ в крови и моче. Типичными проявлениями ВЦМВИ у ребенка были: СЗРП; со стороны нервной системы и органов чувств — угнетения ЦНС, ВЖК 1–2 ст. с двух сторон, лентикюлостриарная ангиопатия, дилатация левого бокового желудочка, нейросенсорная тугоухость? (ОАЭ: AS не пройден, AD пройден), ОУ — фоновая ретинопатия; поражение гепатобилиарной системы — желтуха, с-м холестаза (повышение ГГТ, прямой фракции билирубина), с-м цитолиза (повышение АЛТ и АСТ), гепатоспленомегалия (клинически и по данным УЗИ), гипопропротеинемия; геморрагический с-м — распространенная петехиальная сыпь, тромбоцитопения до 27 тыс/мкл, гипокоагуляция за счет дефицита факторов свертывания; поражение мочевого

лительной системы — азотемия (креатинин до 142 мкмоль/л), мочевого с-м (протеинурия, гематурия, бактериурия); сепсис-подобный синдром — интоксикационный с-м, гиперлейкоцитоз, повышение СРБ; характерные лабораторные изменения: ускорение СОЭ; аномалии развития: удвоение чашечно-лоханочной системы слева, S-образная деформация желчного пузыря, ОУ врожденный стеноз и стриктура носослезных каналов.

Следует отметить, что, несмотря на тяжесть течения заболевания и многогранность его проявлений у новорожденной девочки с вовлечением многих систем и органов, на фоне лечения достигнуто улучшение состояния в виде стойкой нормализации уровня тромбоцитов, уровень билирубина снизился, азотемия и протеинурия разрешились, в неврологическом статусе — с-м угнетения ЦНС разрешился, ребенок стал активным, рефлексы новорожденного живые, мышечная гипотония с положительной динамикой. Однако часть клинических проявлений сохранялась на момент выписки — гепатоспленомегалия, нейросенсорная тугоухость[?], лентикюлостриарная ангиопатия, дилатация левого бокового желудочка, с-м холестаза, с-м цитолиза, ОУ фоновая ретинопатия, в связи с чем на дом назначена пролонгированная противовирусная терапия пероральной формой — Валганцикловиром («Вальцит»). Катамнез не известен.

Во втором случае у ребенка с манифестной генерализованной ВЦМВИ порок развития почки (мультикистоз слева) диагностирован внутриутробно, на 22 неделе гестации. ВЦМВИ диагностирована на 5 с/ж с помощью ПЦР-исследования крови. С целью эрадикации ЦМВ была начата специфическая иммунотерапия препаратом «НеоЦитотект». После дообследования и стабилизации состояния на 7 с/ж проведено хирургическое вмешательство — нефрэктомия слева, показанием для которого являлся компартмент-синдром. В дальнейшем отмечалось нарастание вирусной нагрузки в крови, что потребовало назначения внутривенной противовирусной терапии Ганцикловиром («Цимевен»), на фоне чего отмечена положительная динамика в виде нивелирования с-мов дыхательной недостаточности, пневмонии, НЭКа, ОПП, геморрагического с-ма, нормализации показателей периферической крови (была панцитопения), улучшения неврологического статуса, значительного снижения вирусной нагрузки. Однако при повторном обследовании на ЦМВ в возрасте 1,5 мес. отмечалась реактивация вируса в крови, но с учетом сохраняющейся тромбоцитопении от повторного курса специфической противовирусной терапии было решено воздержаться. В возрасте 1 мес. 21 дн. выявлена врожденная катаракта ОУ, в дальнейшем поэтапно была проведена хирургическая коррекция на правом и левом глазах. При повторной ЦПР-диагностике на ЦМВ: в крови репликации нет.

Данный случай демонстрирует генерализованную ВЦМВИ с развитием сепсис-подобного с-ма и полиорганной недостаточности с поражением дыхательной, выделительной, нервной систем, желудочно-кишечного тракта с гепатобилиарной системой, системы кровообращения с отсроченным поражением глаз, что в свою очередь является очень редким проявлением ВЦМВИ. По данным литературы, поражение глаз при врожденной цитомегалии диа-

гностируют у 8–15% детей [5, 6]. Статистики по встречаемости врожденной катаракты при ВЦМВИ нет.

Заключение

Приведенные в статье клинические наблюдения подтверждают серьезность и важность проблемы врожденной ЦМВИ. Ранняя диагностика и своевременно начатое лечение предрасполагают к наиболее благоприятному течению данной инфекции с развитием минимально значимых для полноценной жизни последствий.

Литература/References:

1. Lanzieri T.M., Dollard S.C., Bialek S.R., Grosse S.D. Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries. *Int J Infect Dis*. 2014; 22:44–48 <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.12.010>
2. Leung J., Cannon M.J., Grosse S.D., Bialek S.R. 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. Koyano S., Inoue N., Oka A., et al. Screening for congenital cytomegalovirus infection using newborn urine samples collected on filter paper: feasibility and outcomes from a multicentre study. *BMJ Open*. 2011; 1:e000118. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000118
4. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: Клинические рекомендации. М.: РАСПМ, 2016. [*Congenital cytomegalovirus infection: Clinical guidelines*. М.: РАСПМ, 2016. (In Russ.)]
5. Орехов К.В., Голубева М.В., Барычева Л.Ю. Врожденная цитомегаловирусная инфекция. *Детские инфекции*. 2004; 1:49–55. [Orkhov K.V., Golubeva M.V., Baryicheva L.Yu. Congenital cytomegalovirus infection. *Detskie Infektsii=Children's infections*. 2004; 1: 49–55. (In Russ.)]
6. 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. Meditsiny*. 2013; 6(1):31–33. (In Russ.)]

Информация о соавторах:

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

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

Турина Ирина Евгеньевна (I. Turina, PhD), 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; orcid.org/0000-0001-9030-6131

Россина Анна Львовна (A. Rossina, PhD), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; rosann@bk.ru; orcid.org/0000-0002-5914-8427

Брунова Ольга Юрьевна (O. Brunova), заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии для новорожденных ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского, Москва, Россия; oritdgb9@yandex.ru; orcid.org/0000-0003-2158-6672

Макарова Людмила Михайловна (L. Makarova), заведующая 8 инфекционным отделением ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского, Москва, Россия; makarova.inf8@yandex.ru; orcid.org/0000-0003-4043-1393

Статья поступила 20.10.2020

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.