

Т. А. Артёмчик¹, И. М. Крестелёва², Г. А. Шишко²

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
ГУ «Белорусская медицинская академия последипломного образования»²

В статье представлены подходы к разным методам диагностики, обсуждаются вопросы терапии и определены показания к специфической терапии ганцикловиром врожденной цитомегаловирусной инфекции.

Ключевые слова: врожденная цитомегаловирусная инфекция, диагностика, лечение.

T. A. Artsiomchyk, I. M. Krasteleva, G. A. Shishko

CURRENT ASPECTS OF DIAGNOSTICS AND THERAPY OF CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

The article presents options for different methods of diagnostics. There are discussed questions of specific treatment and indications for with treatment with ganciclovir in infants of congenital cytomegalovirus infection.

Key words: congenital cytomegalovirus infection, methods of diagnostics, treatment.

С 70-х годов началось активное изучение роли цитомегаловируса (ЦМВ) как одного из наиболее важных этиологических факторов в патогенезе заболеваний с полиморфной клинической картиной. Природа ЦМВ такова, что для него характерны узкий диапазон хозяев, длительный цикл репликации, множество путей передачи, длительное сохранение в крови, в трансплантируемых органах и грудном молоке, слабое интерферогенное действие, слабая чувствительность к ацикловиру [7, 13].

В настоящее время среди врожденных инфекций цитомегаловирусная занимает доминирующее место. Наибольшую опасность ЦМВ представляет для реципиентов с гемотрансфузиями, особенно среди недоношенных новорожденных и детей с первичными и вторичными иммунодефицитными состояниями.

Клинические проявления ЦМВИ настолько многообразны, что дали повод для сравнения инфекции с многоликим Протеем — мифологическим чудовищем, способным принимать различные облики. Поэтому пациенты могут попадать в поле зрения врачей-специалистов разного профиля: неонатологов, педиатров, акушеров-гинеколо-

гов, инфекционистов, невропатологов, офтальмологов, аудиологов, стоматологов. В то же время преобладание бессимптомных форм врожденной ЦМВИ среди новорожденных детей с риском развития врожденных пороков, нейросенсорной тугоухости (НСТ), атрофии зрительного нерва (АЗН), тяжелых психоневрологических расстройств, стало причиной того, что инфекцию считают скрытой угрозой [4, 5].

Наличие у новорожденного ребенка клинико-лабораторных проявлений заболевания: геморрагическая сыпь, микроцефалия, желтуха, гепатоспленомегалия, маловесный к сроку гестации, судороги, гипербилирубинемия, повышение печеночных ферментов, тромбоцитопения служат показанием для обследования на ЦМВ [3, 5].

Диагноз врожденной ЦМВИ можно считать установленным, если в течение первых трех недель жизни новорожденного обнаружили антиген ЦМВ в любом биологическом материале. В зарубежных публикациях врожденную ЦМВИ классифицируют на симптоматическую и бессимптомную [11]. В МКБ-10 диагноз врожденная ЦМВИ соответствует рубрике Р 35.1.

«Золотым стандартом» в диагностике врожденной ЦМВИ является выявление вируса в любой биологической жидкости методом до 21 дня жизни новорожденного. ПЦР-диагностика отличается быстротой исследования и обладает 100% чувствительностью и 98,5% специфичностью. Высокая чувствительность метода имеет и негативную сторону. Это связано с возможным определением ДНК вируса, находящегося в латентном состоянии. Целеобразным для диагностики врожденной ЦМВИ является обнаружение ЦМВ в крови и моче и слюне одновременно, а при наличии признаков поражения ЦНС — и в спинномозговой жидкости. Моча, слюна содержит ЦМВ в большой концентрации, забор материала не требует инвазивного вмешательства [6]. Поэтому исследование этих биологических жидкостей можно использовать у новорожденных с бессимптомной и субклинической формами ЦМВИ. Определение вирусной нагрузки с помощью метода количественной ПЦР в режиме реального времени имеет значение для увеличения достоверности исследования, обоснования этиотропного лечения, оценки эффективности специфической терапии и прогноза [9]. Диагностическим уровнем для подтверждения диагноза является 50–100 (10^2) копий ДНК ЦМВ в мл биологической жидкости. Косвенными иммунологическими маркерами активной ЦМВИ (сероконверсия) являются анти-ЦМВ IgM и/или низкоавидные анти-ЦМВ IgG (АТ IgG с низкой или умеренной авидностью, что также является признаком первичной инфекции). Во всех случаях серологическое обследование новорожденных детей должно проводиться до введения препаратов крови и одновременно с обследованием их матерей (для уточнения генеза иммуноглобулинов — собственные или материнские). Отсутствие IgM у новорожденных детей с врожденной ЦМВИ не является основанием для снятия клинического диагноза. Вероятно, данный факт связан с тем, что IgM-ответ может быть замаскирован высокой концентрацией антител класса IgG, или имеет место иммунологическая толерантность в связи с физиологическими особенностями иммунной системы у детей первых месяцев жизни.

После уточнения диагноза врожденная ЦМВИ необходимо комплексное медицинское обследование ребенка у врача-аудиолога, врача-офтальмолога с исследованием глазного дна, врача-невролога, общеклиническое и биохимическое исследование крови (общий белок, общий билирубин с фракциями, печеночные трансферазы, щелочная фосфатаза, гаммаглутаминтранспептидаза), ультразвуковое исследование с доплером головного мозга, органов брюшной полости [3].

В настоящее время в мире для специфической терапии после успешно проведенных исследований применяют ганцикловир [8, 10, 12] и используется 3 различных подхода для старта лечения ЦМВИ: терапия НСТ у детей с врожденной ЦМВИ, лечение манифестных форм врожденной ЦМВИ, особенно у детей с поражением слуха, зрения, холестатическим гепатитом и лечение бессимптомных форм врожденной ЦМВИ для предотвращения поздно проявляющейся НСТ у детей раннего возраста [1, 10, 11, 12, 13, 14].

Для терапии ганцикловир используют в разовой дозе 6 мг/кг веса внутривенно, растворенным в физиологическом растворе, 2 раза в сутки, через каждые 12 часов (медленное введение в течение 1 часа) в рабочей концентрации от 2 до 10 мг/мл в течение 3-6 недель. В качестве растворителя используются физиологический раствор хлорида натрия и глюкозы [1, 2, 11].

Широкое применение ганцикловира ограничено ввиду высокой токсичности, миелосупрессивного действия

лекарственного средства и развития осложнений в месте постановки катетера при длительном внутривенном введении лекарственного средства. Из побочных эффектов наиболее часто встречается нейтропения, которая наблюдается в 40–50% случаев, тромбоцитопения, гиперферментемия, однако эти нарушения имеют преходящий характер и после отмены лечения происходит восстановление функций [9].

В Республике Беларусь разработан «Алгоритм выбора терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции» [1, 2]. Показанием для назначения терапии ганцикловиром у новорожденных и детей первых 3-х месяцев жизни с врожденной ЦМВИ являются: изменения на глазном дне в виде хориоретинита, отрицательный аудиологический тест, пневмония, требующая ИВЛ; геморрагический синдром (назначение ганцикловира осуществляется после купирования геморрагического синдрома при стабилизации показателей гемостазиограммы), синдром холестаза, судорожный синдром.

В период лечения необходим регулярный контроль картины периферической крови и функции почек. Каждые 7 дней назначают общий анализ крови с подсчетом эритроцитов, нейтрофилов, тромбоцитов и определяют уровень АЛАТ, АсАТ, креатинина и мочевины. В зависимости от степени нейтропении и тромбоцитопении требуется коррекция режима дозирования или временное прекращение лечения до появления признаков восстановления кроветворения. Для эффективности терапии и мониторинга прогрессирования заболевания еженедельно измеряют вирусную нагрузку в цельной крови, которая сразу после старта терапии начинает снижаться. Важно отметить, что сохраняющийся повышенный уровень ЦМВ в крови без ухудшения течения заболевания не является причиной продолжать лечение более 6 недель [9].

Наряду с ганцикловиром для лечения врожденной ЦМВИ используют и валганцикловир — пролекарство ганцикловира, биодоступность которого при пероральном применении достигает 60%. Новорожденным (срок гестации более 32 недели, вес более 1800 г.) с поражением центральной нервной системы валганцикловир назначают в дозе 16 мг/кг перорально 2 раза в день через 12 часов, длительно — от 6 до 12 месяцев [14].

Фармакокинетический анализ показал, что предложенные режимы дозирования ганцикловира и валганцикловира одинаковы по уровню концентрации лекарственного вещества в плазме крови, а также по лечебной эффективности, что выражается в улучшении слуха и ментальных нарушений у детей через 6–12 месяцев после проведенного лечения [9, 11, 12, 14]. Кроме того, оральная форма валганцикловира доступна в применении, так как не требует инвазивного вмешательства, поэтому дети могут длительно лечиться на дому, что благоприятно сказывается на микроклимате в семье и снижаются затраты здравоохранения на лечение таких детей в медицинских учреждениях.

Длительно сохраняющаяся вирусемия на фоне терапии может быть следствием резистентности ЦМВ в результате мутации генов UL97 (ген вирусной протеинкиназы) и UL54 (ген вирусной полимеразы), что может быть связано с использованием валганцикловира [9].

Фоскарнет и цидофовир для лечения врожденной ЦМВИ не применяются.

Гипериммунный антицитомегаловирусный иммуноглобулин для внутривенного введения оказывает нейтравливающее действие на внеклеточного вируса с помощью

содержащихся антител и блокирует проникновение ЦМВ во внутрь клетки. Лечебная однократная доза составляет 2 мг/кг/сутки (200 мг/кг) через каждые 2 дня – до исчезновения клинических симптомов. Препарат вводят внутривенно со скоростью 5–7 мл/час. Эффективность лечения заключается в клиническом выздоровлении без элиминации вируса. Оправдано использование препарата в комплексе с ганцикловиром, что позволяет нейтрализовать внеклеточный вирус и прекратить внутриклеточную репродукцию.

Противоцитомегаловирусный человеческий иммуноглобулин вводится в/мышечно и содержит до 60 % специфических противоцитомегаловирусных АТ. Новорожденным детям вводится по 1,5 мл через 5 дней курсом 10 инъекций.

Таким образом, все новорожденные и дети грудного возраста с манифестным и бессимптомным течением ЦМВИ подлежат диспансерному наблюдению у врача-инфекциониста до 3 лет с обязательным мониторингом состояния психо-неврологической, аудиологической, зрительной функций и для решения вопроса лечения и вакцинации.

Литература

1. Алгоритм выбора терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции: инструкция по применению № 216-1213: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 27.12.2013 / сост.: Т. А. Артемчик, Г. А. Шишко, А. А. Астапов, Л. П. Казачкова, Т. И. Лисицкая, Н. И. Рожновская. – Минск, 2013. – 5 с.

2. Артемчик, Т. А. Клинико-лабораторные критерии выбора терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции / Т. А. Артемчик, Г. А. Шишко, А. А. Астапов // Воен. медицина. – 2014. – № 1. – С. 30–35.

3. Артемчик, Т. А. Клинико-лабораторные характеристики врожденной цитомегаловирусной инфекции в неонатальном периоде / Т. А. Артемчик, И. М. Крастелева // Медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 135–138.

4. Andriesse, G. I. Visual impairment and deafness in young children: consider the diagnosis of congenital infection with cytomegalovirus, even years after birth / G. I. Andriesse, A. J. Weersink, J. Boer // Arch. of Ophthalmol. – 2006. – Vol. 124, № 7. – P. 743.

5. The Centers for Disease Control and Prevention Web site [Electronic resource]. – Mode of access: www.cdc.gov/cmV/facts.htm. – Date of access: 29.03.2010.

6. Comparison of saliva Pcr assay versus rapid culture for detection of congenital cytomegalovirus infection / S. G. Pinninti [et al.] // The Pediatr. Infect. Dis. J. – 2015. – Vol. 34, № 5. – P. 536–537.

7. Cytomegalovirus infection and neonatal outcome in extremely preterm infants after freezing of maternal milk / S. Omarsdottir [et al.] // The Pediatr. Infect. Dis. J. – 2015. – Vol. 34, № 5. – P. 482–489.

8. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial / D. W. Kimberlin [et al.] // The J. of Pediatr. – 2003. – Vol. 143, № 1. – P. 16–25.

9. Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV / S. Kadambari [et al.] / Early Hum Dev (2011), doi:10.1016/j.earlhumdev.2011.08.021

10. Ganciclovir treatment in infants with cytomegalovirus infection and cholestasis / B. Fischler [et al.] // J. of Pediatr. Gastroenterol. and Nutr. – 2002. – Vol. 34, № 2. – P. 154–157.

11. Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: results of phase II study / R. J. Whitley [et al.] // The J. of Infect. Dis. – 2003. – Vol. 175, № 5. – P. 1080–1081.

12. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease / D. Kimberlin [et al.] // The J. of Infect. Dis. – 2008. – Vol. 197, № 5. – P. 836–845.

13. Randomized clinical trial of ganciclovir vs acyclovir for prevention of cytomegalovirus antigenemia after allogeneic transplantation / Burns LJ1, Miller W, Kandaswamy C, DeFor TE, MacMillan ML, Van Buri JA, Weisdorf DJ. / Bone Marrow Transplant. 2002 Dec;30(12):945-51.

14. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease / D. W. Kimberlin [et al.] // NEJM. – 2015. – Vol. 143, № 372. – P. 933–943.