

*И.И.Саванович1,  
И.А.Логинова1,  
О.Н.Романова2*

**Успешное лечение ганцикловиром перинатальной  
цитомегаловирусной инфекции с поражением печени и костного  
мозга**

*1Белорусский государственный медицинский университет,  
2ГУ РНПЦ ДОГ*

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) как типичный представитель оппортунистических инфекций, является актуальной проблемой перинатологии. Это одна из наиболее частых врожденных инфекций и встречается у 0,2 – 2,5% новорожденных детей [1,4]. Возбудитель – Cytomegalovirus hominis – ДНК-содержащий вирус (ЦМВ) семейства Herpesviridae, подсемейства Betaherpesviridae. Согласно классификации, предложенной Международным комитетом по таксономии вирусов (1995), вирус цитомегалии относится к группе “Human Herpesvirus-5” (HHV-5) [4]. ЦМВ может проходить через плаценту в любой период беременности. Убедительно доказано, что у 40% первично инфицированных во время беременности женщин происходит и инфицирование плода, при этом до 25 % новорожденных детей могут иметь признаки манифестной врожденной ЦМВИ [4,5,7]. При вторичной инфекции во время беременности, что становится следствием реактивации латентно персистирующей ЦМВИ или инфицирования новым штаммом вируса женщин, серопозитивных к ЦМВ, риск инфицирования плода не превышает 2%, заболевание протекает преимущественно бессимптомно, хотя в литературе описываются и случаи тяжелой манифестной формы врожденной ЦМВИ [4,5]. Но даже при бессимптомном течении у части детей в дальнейшем могут развиваться различные нарушения здоровья в числе которых сенсорная глухота, задержка психомоторного развития, малая мозговая дисфункция и другие неврологические изменения, холестатические гепатиты с развитием в последующем цирроза печени, одиночные, би-и панцитопении клеток гемопоэза, что становится также в перспективе тяжелой медико-социальной проблемой. Характер течения заболевания при интранатальном и постнатальном инфицировании будет определяться преморбидным фоном. У детей с перинатальным анамнезом клиническая манифестация ЦМВИ возможна уже к 3-5 неделям жизни. Наиболее частыми клиническими проявлениями являются интерстициальная пневмония, гепатоспленомегалия, развитие затяжной желтухи, анемия и другие гематологические расстройства, гепатит. Цитомегаловирусный гепатит характеризуется холестатазом, цитолитическим синдромом, повышенным гемолизом эритроцитов, возможным дисбалансом в свертывающей-противосвертывающей системе на фоне незрелости ретикулоэндотелиальной системы, неадекватности

микроциркуляции, недостаточной способности печени к компенсаторному синтезу факторов свертывания крови [4,5,7].

Серологические маркеры активности ЦМВИ у новорожденных сложны для интерпретации. Результаты серологического обследования нередко оказываются как ложноположительными (например, анти-ЦМВ-IgG, выявленные у ребенка, могут быть материнскими, переданными трансплацентарно), так и ложноотрицательными (например, отсутствие в сыворотке крови ребенка специфических антител к ЦМВ за счет иммунологической толерантности или из-за низкой концентрации антител в начальный период иммунного ответа)[2,6]. Известно также, что только 50% детей с врожденной ЦМВИ вырабатывают антитела класса IgM [3,7,8]. Это связано с физиологической недостаточностью иммунитета у новорожденных вследствие временного несовершенства репертуара антигенраспознающих рецепторов В-и Т-клеток, который формируется в онтогенезе постепенно по индивидуальной программе для каждой группы антигенов и не завершается в раннем детском возрасте. Для новорожденных характерна повышенная неспецифическая супрессорная активность CD8 и CD4 клеток, блокирующих синтез иммуноглобулинов G, M и A В-лимфоцитами даже в том случае, когда антителообразование данной специфичности уже возможно, у новорожденных часто встречается моно-и субклассовая недостаточность IgG, прежде всего дефицит IgG2 и IgG4. Кроме того, генетические продукты вируса цитомегалии, взаимодействуя с молекулами главного комплекса гистосовместимости, ингибируют процессы презентации антигена и тем самым полноценный иммунный ответ [9].

Врожденную ЦМВИ следует отличать от перинатальной. К перинатальной инфекции относят случаи заражения плода во время родов и новорожденного в неонатальном периоде. Источниками заражения могут быть инфицированные родовые пути матери, грудное молоко, слюна, трансфузии новорожденным контаминированной ЦМВ крови и ее препаратов.

Для установления диагноза перинатальной ЦМВИ сначала следует исключить врожденную инфекцию, что определяется как отсутствие вирусной экскреции в течение первых 3-х недель жизни. Инкубационный период перинатальной ЦМВИ колеблется от 4 до 12 недель. Вирус, приобретенный в результате перинатального инфицирования, не удается выделить ранее, чем через 3 недели от начала инфицирования. Поэтому перинатальная инфекция диагностируется в пределах первых нескольких месяцев жизни (до четырех). Выявление случаев перинатального инфицирования возможно только по истечению 3 недель жизни. Если ребенок ранее не обследовался и доказательства присутствия цитомегаловируса в организме впервые получены после месячного возраста, то разграничить врожденную и перинатальную инфекцию трудно [4,7].

В настоящее время для лечения вирусных инфекций, в том числе ЦМВИ, используются аналоги нуклеозидов, препятствующие включению нуклеотидов в ДНК вирусов и ингибирующие активную репликацию вируса. В числе препаратов данной группы у пациентов с активной ЦМВИ, среди

которых большую часть составляют больные с иммунодефицитами на фоне химиотерапии или трансплантации органов и тканей, больные СПИДом, используется ганцикловир, вальцит, фоскарнет, цидофовир [4,7,10].

Лечение же новорожденных и детей первого года жизни, инфицированных ЦМВИ, является сложной и во многом неразрешимой задачей. Использование выше перечисленных препаратов из-за их высокой органотоксичности, выраженного миело-супрессивного эффекта оспаривается многими авторами. В любом случае, эта терапия является только частью комплексного лечения, соответствующего определенной клинической ситуации, частный случай которой здесь и приводится.

Нами наблюдался ребенок с перинатальной цитомегаловирусной инфекцией, протекавшей с поражением печени (гепатит) и поражением системы гемопозза (анемия).

Мальчик Б. поступил в Инфекционное отделение новорожденных и недоношенных детей УЗ «3-я городская детская клиническая больница» г.Минска в возрасте 1 месяца 5 дней по направлению участкового врача-педиатра из-за лейкоцитоза в общем анализе крови.

Из анамнеза: ребенок от 4-ой беременности, вторых срочных (в сроке 40 недель) родов с массой тела 3450 кг, длиной тела 50 см. У матери – отягощенный акушерский анамнез: 1-я беременность закончилась прерыванием по медицинским показаниям в 8 недель (перекрут кисты яичника), 2-я – родами доношенного ребенка, 3-я – самопроизвольным выкидышем в сроке 20 недель, 4-я, настоящая, протекала на фоне анемии второй половины. Соматически мать и отец ребенка здоровы, беременность планировалась заранее, супруги обследовались на наличие инфекций, передающихся половым путем (хламидий, мико-, уреоплазм не обнаружено).

На 4-тые сутки жизни у ребенка появились катаральные явления, и он был переведен в Инфекционное отделение новорожденных РНПЦ «Мать и дитя» с диагнозом «острая респираторная инфекция». Течение неонатального периода было отягощено также гипербилирубинемией (максимальные цифры непрямого билирубина составили 300 мкмоль/л), отечным синдромом, неврологической симптоматикой (умеренная мышечная гипотония, гипорефлексия). Маленький пациент обследовался на предмет внутриутробных инфекций (токсоплазмоз, герпес I и II типов, цитомегаловирус, хламидии). Методом иммуноферментного анализа (ИФА) идентифицированы только IgG к герпесу обоих типов (2+). Несмотря на отсутствие IgM к выше упомянутым возбудителям, ранее перечисленные клинические симптомы и гематологические данные в виде стойкого лейкоцитоза позволили считать правомочным диагноз «Внутриутробная инфекция без дополнительного уточнения». В возрасте 20 дней ребенок был выписан домой с обязательной рекомендацией контроля гемограммы, что и было произведено участковой службой. Сохраняющийся лейкоцитоз в общем анализе крови в возрасте 1 месяца и 5 дней явился поводом для направления на повторную госпитализацию.

Состояние при поступлении в УЗ «3-я городская детская клиническая больница» г.Минска было компенсированным. Мать отмечала лишь редкие срыгивания створоженным молоком в незначительных объемах. Вскармливание смешанное, дефицита массы нет (масса тела в возрасте 1 месяца 5 дней – 4540 кг). Данные объективного осмотра не выявляли каких-либо особенностей: температура тела стабильно нормальная, неврологический и соматический статус соответствовал возрастным. Однако лабораторные показатели настораживали: в общем анализе крови отмечался лейкоцитоз (лейкоциты –  $19,3 \cdot 10^9/\text{л}$ ), палочкоядерный сдвиг влево (палочкоядерные – 8%, эозинофилы – 5%, сегментоядерные – 24%, моноциты – 6%, лимфоциты 57%), ускоренная СОЭ (18мм/час). Со стороны красной крови – нормохромная нормоцитарная анемия: гемоглобин – 103г/л, эритроциты –  $3,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , HCV – 92 фл, MCH – 32,2 пг, MCHC – 34,9%. Уровень тромбоцитов на протяжении всего пребывания в стационаре оставался в пределах нормы –  $249 - 465 \cdot 10^9/\text{л}$ . В биохимическом анализе крови – увеличение показателей аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 120 Ед/л и аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 100 ЕД/л (норма до 60 и 84 ЕД/л соответственно), острофазовые показатели – СРБ 3+ и серомукоиды – 0,4 г/л (норма 0,22 – 0,28 г/л). Уровни общего билирубина и соотношение его фракций оставались в пределах нормы. Ультразвуковым исследованием органов брюшной полости зафиксировано незначительное увеличение линейных размеров печени и ее диффузные изменения при отсутствии очаговых; нейросонография была без особенностей. В динамике количество лейкоцитов периферической крови варьировало от  $11,6$  до  $20,8 \cdot 10^9/\text{л}$ , сдвиг влево прогрессировал: в возрасте 1,5 месяца – палочкоядерные 12%, сегментоядерные 32%, эозинофилы 4%, базофилы 1%, лимфоциты 46%, моноциты 5%; к двум месяцам появились молодые формы, моноцитоз, эозинофилия (палочкоядерные 12%, миелоциты 4%, метамиелоциты 1%, сегментоядерные 5%, лимфоциты 49%, моноциты 20%, эозинофилы 9% при уровне лейкоцитов  $18,7 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Анемия, выявленная при поступлении ребенка в стационар, изменила свой характер: нормохромная нормоцитарная изначально, к двухмесячному возрасту она стала преимущественно микроцитарной (в 1,5 месяца гемоглобин составил 99г/л, эритроциты  $3,08 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , HCV 88 фл, MCH – 30 пг, MCHC – 30,2%, ретикулоциты-12 %0, в 2 месяца гемоглобин – 84г/л, эритроциты –  $3,16 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , MCV – 72 фл, MCH-30пг, MCHC-29%, появился анизо-и пойкилоцитоз; ретикулоциты – 22%0). Уровни сывороточного железа, а также показатели ферритина оставались в пределах нормы и составили, соответственно 13,5 – 14,6 ммоль/л и 407 мкг/л.

Лабораторные показатели печеночного цитолиза, имевшие место в дебюте заболевания, нарастали: показатели АЛТ и АСТ в два месяца достигли, соответственно 180 и 137 ЕД/л, отмечался неуклонный рост ГГТ (g-глутамилтранспептидазы) от 220 до 350 U/l (при норме 11 – 50 U/l). Острофазовые показатели оставались высокими: сохранялась повышенной СОЭ (24 – 28 мм/час), резко положительным (4+) СРБ. Признаки нарушения

белково-синтетической функции печени появились в 1,5 месяца-снижение уровня общего белка до 42 г/л при уровне альбуминов 20г/л. В иммунограмме обращало на себя внимание снижение уровня IgG менее 2 г/л, что в совокупности со сниженным уровнем g-глобулинов (9,3 г/л при норме 13 – 22 г/л) и нормальным количеством В-лимфоцитов (метод розеткообразования) позволило констатировать транзиторную гипогаммаглобулинемию новорожденных.

Ребенок повторно в возрасте 1,5 месяца был обследован на маркеры гепатотропных вирусов – вирусы гепатита В и С, цитомегалии, герпеса. Антитела класса IgG и IgA на герпетическую инфекцию были отрицательны, маркеры гепатитов В и С (anti-HBs и anti – HCV) также отрицательные, но методом ПЦР в крови была идентифицирована ДНК ЦМВ и обнаружены IgM к ЦМВИ (2+). Следует напомнить, что при аналогичном обследовании ребенка в РНПЦ «Мать и дитя» в возрасте 10-ти дней, ни IgG, ни IgM к ЦМВ не выявлялись.

На основании клинико-лабораторной картины ребенку был выставлен диагноз: «Внутриутробная цитомегаловирусная инфекция, гепатит, анемия средней степени тяжести». Было принято решение о целесообразности проведения курса этиотропной терапии ганцикловиром в дозе 10 мг/кг/сутки за 2 введения, а также иммунокоррогирующей терапии внутривенным человеческим иммуноглобулин «У-ВВ» в дозе 200 мг/кг/сутки. Прочая терапия (эубиотики, мембраностабилизаторы, холекинетики, дезинтоксикационная терапия) проводилась посиндромно. Через неделю после начатой терапии ганцикловиром ребенок был переведен в инфекционное отделение ГУ РНПЦ ДОГ для дальнейшего лечения.

При переводе соматический статус расценен как компенсированный, параметры витальных функций и данные физикального обследования соответствовали возрастным. При лабораторно-инструментальном обследовании также была подтверждена микроцитарная гипохромная анемия (эритроциты –  $2,94 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 81 г/л, ret-28%, MCV-70 фл, MCH-30 пг, MCHC-30%), умеренный лейкоцитоз ( $14,5 \times 10^9$  /л за счет лимфоцитов- $10 \times 10^9$  /л и моноцитов –  $1,6 \times 10^9$  /л, эозинофилия –  $1,2 \times 10^9$  /л), при нормальном уровне общего количество нейтрофильных гранулоцитов (палочкоядерных и сегментоядерных –  $1,2 \times 10^9$ ), нормальном уровне тромбоцитов и СОЭ. В биохимическом анализе крови сохранялся лабораторный симптомокомплекс печеночного цитолиза и холестаза (АЛТ – 155 МЕ/л (норма до 60), АСТ-125 МЕ/л (норма до 84), ГГТ-236 МЕ/л (норма до 204), снижение сывороточного ферритита до 53нг/мл (норма 80-500). При этом уровень общего белка, альбуминов, иммуноглобулинов повысился до возрастных значений на фоне нормальных цифр уровня электролитов, билирубина, мочевины, креатинина, СРБ и острофазовых реактантов, ЛДГ. Кроме того, лабораторно был исключен и гемолиз (уровень гаптоглобина и свободного гемоглобина плазмы в пределах нормальных значений). Но у ребенка была положительная реакция на скрытую кровь в кале (дважды). Методом ПЦР также идентифицировалась ДНК к ЦМВ, а

иммуноферментным анализом определялись иммуноглобулины класса М к цитомегалии. Серологические маркеры других возбудителей были отрицательны (IgM и IgG на токсоплазмоз, IgM к Chlamydie pneumonia, IgM, IgA и IgG к Chlamydie trachomatis, IgM и IgG к парвовирусу В19, вирусу Ебштейна-Барра, вирусу простого герпеса, антитела к гепатиту С не обнаруживались). Серологический профиль к вирусу гепатита В был соответственно-НВs антиген-отрицательный, антитела к НВs положительны, антитела к НВс tot положительны. Наличие антител к поверхностному и ядерному антигенам вируса В гепатита в крови могло быть связано с предыдущим внутривенным введением препаратов человеческого иммуноглобулина. Ультразвуковое обследование печени констатировало нормальные размеры, но умеренные диффузные изменения. Данные иммунофенотипирования иммунокомпетентных клеток периферической крови соответствовали активной фазе вирусной инфекции.

Кровь матери также была обследована на ЦМВ. Методом ПЦР ДНК цитомегалии не была обнаружена, что свидетельствовало об отсутствии репликации ЦМВ. Но необходимо отметить, что исследование проводилось на 70 сутки после родов.

Результаты обследований позволили расценить заболевание как «Перинатальная ЦМВ-инфекции с преимущественным поражением печени и костного мозга», что явилось основанием для продолжения этиотропного лечения цимевенон (ганцикловиром). Общая длительность которого в дозе 10 мг/кг в сутки внутривенно составила 21 день. По окончании курса цимевена был назначен вальцит (валганцикловир) в дозе 35 мг в сутки общей продолжительностью 14 дней. В качестве специфической противцитомегаловирусной терапии вводился также внутривенно гипериммунный иммуноглобулин (двукратно).

Для лечения анемии был использован эритропэтин 1000 МЕ подкожно 1 раз в 3 дня общим курсом восемь инъекций. Как сопроводительное лечение ребенок получал флюконазол, урсосан, ферронал.

В процессе лечения показатели гемостаза оставались в норме, не отмечалось лихорадки, неврологических нарушений, клинических и лабораторных признаков кандидоза, лабораторно-инструментальных и клинических признаков нефротоксичности, кардиотоксичности, угнетения гранулоцитопоеза.

На 45 сутки начала специфического лечения цитомегаловирусной инфекции ни одной генетической копии методом ПЦР ЦМВ-ДНК в крови у ребенка не было идентифицировано. Показатели общего анализа крови достигли нормальных значений (эритроциты –  $4,84 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин – 125 г/л, ret-33%0, MCV-80 фл, MCH-31 пг, MCHC-33%, лейкоциты  $8,9 \times 10^9/л$ , палочкоядерные 2%, сегментоядерные 16%, эозинофилы 2%, лимфоциты 72%, моноциты 8%)., в пределах нормальных значений были АЛТ, АСТ, ГГТ, как и остальные биохимические показатели. Ниже мы приводим динамику лабораторных маркеров цитомегаловирусного гепатита у данного ребенка (табл. 1).

Таблица 1

Динамика лабораторных маркеров ЦМВИ на фоне терапии ганцикловир/вальцит

Дни жизни	День терапии Гц/Вгц	IgM к ЦМВ	IgG к ЦМВ	ЦМВ ДНК (ПЦР)	АЛТ	АСТ	ГГТ
10		neg	neg				
33							
45		pos		pos			
53	1						
60	8						
67	15				( )	( )	норма
75	23				норма	норма	норма
82	30				норма	норма	норма
96		neg	pos	neg	норма	норма	норма

neg-отрицательно, pos – положительно, ^-повышено, (^) – незначительно повышено

В возрасте 10 месяцев соматический и психо-неврологический статус ребенка соответствует возрастным, лабораторные биохимические и гематологические показатели также в пределах нормальных значений.

Заключение. Ведение и анализ выше приведенного случая ставил несколько вопросов – сроки трансмиссии, прогностические факторы благоприятного или неблагоприятного течения гепатита и анемии и самый важный вопрос-выбор оптимальной терапии. Динамика титра специфических иммуноглобулинов класса М к цитомегалии с их нарастанием до диагностически значимых к возрасту 1,5 месяца позволяло верифицировать инфекцию как перинатальную. Наличие генетических копий ЦМВ в крови, а также специфических IgM к ЦМВ говорило об активной репликативной форме инфекции, при которой со стороны печени наблюдался цитолиз, холестаза, снижение белково-синтетической функции, а динамика лабораторных показателей свидетельствовала об их прогрессировании. Положительный тест кала на скрытую кровь не исключал поражения вирусом цитомегалии кишечника. Как известно, ЦМВ обладает и прямым миелотоксическим действием, что вместе с «микрорывотерей» из кишечника могло быть в ряду причин развития анемии. Выше перечисленные аргументы явились поводом для назначения этиотропной противовирусной терапии ганцикловиром и вальцитом, а последующий клинико-лабораторный контроль показал целесообразность данной терапевтической тактики.

#### Литература

1. Протокол диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей (второе издание, переработанное и дополненное). Под ред. Володина, Н.Н., Антонова, А.Г., Базаровой, М.А., Байбариной, Е.Н. и др. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ 2002; 53
2. Кистенева, А.Б. Цитомегаловирусная инфекция как проблема перинатальной патологии: классификация, клинические проявления,

- дифференциальный диагноз, лечение, профилактика. Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. 2003; 5: 52-56
3. Крючко, Д.С. Кардиальные проявления ЦМВ у новорожденных. Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. 2006; 4: 15 – 19
  4. Ньюэлл, М.-Л. Трансмиссия цитомегаловируса от матери к плоду. В кн.: Врожденные и перинатальные инфекции: предупреждение, диагностика и лечение. Ньюэлл, М.-Л., Мак-Интайр, Дж. (ред.). СПб., 2004. С. 158-74.
  5. Wintergerst, U. et al. Severe congenital CMV infection despite maternal CMV seropositivity. *Monatsschr Kinderheilkd* 2006 ; 154:558-564
  6. Диагностика внутриутробных инфекций у новорожденных детей методом полимеразной цепной реакции (метод. рекоменд. для врачей). Под ред. Помогаевой, А.П. Томск 2000; 16
  7. Pass, R. Cytomegalovirus. In: *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. Long, S., Pickering, L., Prober, C., (Eds), New York 2003:1050-59.
  8. Nigro, G, Adler, SP, La Torre, R, et al. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2005;353: 1350-62.
  9. Halenius, A. et al. Physical and functional interactions of the cytomegalovirus US6 glycoprotein with the transporter associated with antigen processing. *J Biol Chem*. 2006 Mar 3;281(9):5383-90.
  10. Schleiss, MR. Antiviral therapy of congenital cytomegalovirus infection. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2005 Jan;16(1):50-9.