

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

акушерство и ГИНЕКОЛОГИЯ

90
лет



5 /2012

■ Сидорова И.С., Курцер М.А.,
Никитина Н.А., Рзаева А.А. Роль
плода в развитии преэклампсии

■ Кирющенко П.А.,
Ходжаева З.С., Тетруашвили Н.К.,
Донников А.Е., Белоусов Д.М.,
Андамова Е.В., Тамбовцева М.А.
Значение полиморфизма гена
ингибитора активатора плазмино-
гена I типа (SERPINE1: 5G>4G) при
отслойках хориона и плаценты на
ранних сроках беременности

Scientifically-practical magazine **AND**
OBSTETRICS
GYNECOLOGY

■ Sidorova I.S., Kurtser M.A.,
Nikitina N.A., Rzayeva A.A. Role
of the fetus in the development of
preeclampsia

■ Kiryushchenkov P.A.,
Khodzhayeva Z.S., Tetrushvili N.K.,
Donnikov A.E., Belousov D.M.,
Andamova E.V., Tambovtseva M.A.
Significance of plasminogen
activator inhibitor type 1 gene
(SERPINE1: 5G>4G) polymorphism in
chorionic detachment and placental
abruption in early
pregnancy

© Коллектив авторов, 2012

А.В. ДЕГТЯРЕВА, В.В. ЗУБКОВ, О.С. НЕПША, О.В. БУРМЕНСКАЯ,
В.Л. ЛАЧИНЯН, А.Е. ДОННИКОВ, О.В. МИЛАЯ, Д.Н. ДЕГТЯРЕВ

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГАНЦИКЛОВИРА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ФОРМЫ ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова
Минздравсоцразвития России, Москва

Цель исследования. Представление результатов динамического наблюдения двух детей с клинически значимыми формами цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), получавших ганцикловир.

Материал и методы. В статье приведены данные динамического наблюдения двух детей с врожденной клинически значимой ЦМВИ в течение 1,5 и 2,0 лет. В обоих случаях отмечен клинический симптомокомплекс врожденной инфекции, ведущим проявлением которого явился гепатит.

Результаты исследования. При использовании данного препарата продемонстрирована постепенная нормализация гематологических показателей, что подтверждает вирусную этиологию этих изменений. Не было выявлено каких-либо побочных явлений в процессе лечения. Данные мониторинга вирусной нагрузки методом ПЦР в крови и моче свидетельствовали о лучшей выявляемости вируса в моче. Тем не менее количество ДНК в крови лучше коррелировало с клинической картиной, что дает основание рекомендовать исследование мочи как скрининговый тест, в то время как вирусная нагрузка в крови должна учитываться при решении вопроса о назначении и длительности терапии. Ни в одном случае не было клинических признаков энцефалита, однако выявлялись кальцификаты, развитие которых может быть обусловлено врожденной ЦМВИ. К возрасту 1,5 и 2 лет на основании детального неврологического обследования установлено соответствие нервно-психического развития детей их возрасту. Изменения слуха в виде односторонней тугоухости выявлены у одного ребенка при рождении. К возрасту 1,5 лет данные изменения сохранились без отрицательной динамики, слух с другой стороны полностью сохранен. У второго ребенка слух в пределах нормы. На фоне лечения ганцикловиром наблюдалось обратное развитие патологических изменений печени с постепенным, к возрасту 1 года, полным восстановлением функционального состояния.

Заключение. Представленные наблюдения позволяют рекомендовать использование препарата ганцикловир при клинически значимых, генерализованных формах ЦМВИ, включающих гепатит, подтвержденных на основании высокого содержания ДНК ЦМВ в крови и других средах. Необходимым условием является нахождение ребенка в лечебном учреждении, обладающем высоким уровнем диагностических и лечебных возможностей. Решение должно приниматься на основании врачебного консилиума, заключения медицинской комиссии, этического совета и получения информированного согласия родителей.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, ганцикловир, новорожденные.

A.V. DEGTYAREVA, V.V. ZUBKOV, O.S. NEPSHA, O.V. BURMENSKAYA,
V.L. LACHINYAN, A.E. DONNIKOV, O.V. MILAYA, D.N. DEGTYAREV

EXPERIENCE WITH GANCICLOVIR IN THE TREATMENT OF THE GENERALIZED FORM OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

Academician V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology,
and Perinatology, Russian Agency for Medical Technologies, Moscow

Objective. To present the results of a follow-up of two ganciclovir-treated children with the clinically important forms of cytomegalovirus infection (CMVI).

Material and methods. The data of a follow-up were analyzed in two children with 1.5- and 2-year histories of congenital clinically important CMVI. Both cases were found to have a clinical symptom complex of congenital infection at birth, the leading manifestation of which was hepatitis.

Results. With the use of this drug, there was a gradual normalization of hematological parameters, which substantiates the viral etiology of these changes. No adverse reactions were found during the therapy. The data of polymerase chain reaction monitoring of a viral load in blood and urine suggested that the virus was better detectable in the latter. Nevertheless, blood DNA concentration better correlated with the clinical picture, which gives grounds to recommend urinalysis as a screening test while the blood viral load should

be borne in mind on making a decision on the use and duration of therapy. There were clinical signs of encephalitis in no case; however, there were calcifications that might be due to congenital CMVI. A detailed neurological examination established that by the age of 1.5 and 2 years, the neuropsychic development of the children was consistent with their age. Altered hearing as birth unilateral bradyacusia was detected in one child. By the age of 1.5 years, these changes were retained without negative dynamics; hearing on the other side was preserved completely. The other child's hearing was in the normal range. Ganciclovir treatment showed regression of pathological liver changes with a gradual, by the age of 1 year, complete functional recovery.

Conclusion. *The observations presented enable recommendations that ganciclovir should be used in the clinically important, generalized forms of CMVI including hepatitis, which have been substantiated by high CMV DNA levels in the blood and other media. A child's stay in the health care facility that has high diagnostic and therapeutic capacities is a necessary condition. A decision must be made on the basis of the consultation of physicians, the opinions of a medical commission and an ethic council, and the parents' informed consent.*

Key words: *cytomegalovirus infection, ganciclovir, neonatal infants.*

Работа частично поддержана Государственным контрактом Министерства образования и науки РФ №16.522.12.2009 от 29.09.2011.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) является одной из наиболее частых врожденных инфекций и занимает ведущее место в структуре инфекционных причин перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС). У новорожденных детей частота встречаемости клинически значимой инфекции варьируется от 0,2 до 2,4%. В большинстве случаев врожденная ЦМВИ протекает без явных клинических симптомов, что затрудняет ее выявление, дифференциальную диагностику и своевременное лечение. Вместе с тем и в этой ситуации существует высокий риск отдаленных последствий в виде задержки психомоторного развития, микроцефалии, судорожного синдрома и глухоты [1, 3, 5–7, 15].

Клинические проявления ЦМВИ при рождении отмечаются только у 10% инфицированных детей [1, 3, 5–7, 9, 13–15]. Классический симптомокомплекс врожденной инфекции включает кожно-геморрагический синдром, гепатоспленомегалию и желтуху, встречающиеся в 60–80% случаев. У 30–50%

больных отмечается микроцефалия, которая может сочетаться с внутричерепными кальцификатами и нейросенсорной глухотой. Характерным признаком болезни является внутриутробная задержка роста (ЗВУР), недоношенность, тромбоцитопения, анемия, нередко лейкопения и нейтропения. Реже встречаются пневмония, нефрит и хореоретинит [11, 13].

Основным способом верификации диагноза ЦМВИ у новорожденных являются прямые методы лабораторной диагностики, позволяющие выявить вирус или его компоненты. Дополнительное значение имеет выявление специфических противовирусных антител. В последнее время ведущее место в диагностике ЦМВИ занял метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). В основе метода — определение специфической нуклеотидной последовательности геномной ДНК вируса и ее количества в клинических образцах. Диагностическая чувствительность и специфичность метода близки к 100% [2].

Для лечения клинически значимых форм ЦМВИ используется препарат специфического иммуноглобулина, действие которого направлено на уменьшение вирусной нагрузки путем связыва-

Для корреспонденции:

Дегтярева Анна Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая научно-консультативным педиатрическим отделением, ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Минздравсоцразвития России

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-26-00. E-mail: annadim@yahoo.com, a_degtiareva@oparina4.ru

Зубков Виктор Васильевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения патологии новорожденных, ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздравсоцразвития России

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-22-66. E-mail: victor.zubkov@mail.ru

Непша Оксана Сергеевна, лаборант-исследователь лаборатории молекулярно-генетических методов ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздравсоцразвития России

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-22-92. E-mail: o_nepsha@oparina4.ru

Бурменская Ольга Владимировна, научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических методов, ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздравсоцразвития России

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-22-92. E-mail: o_bourmenskaya@oparina4.ru

Лачинян Влада Левановна, клиническийординатор, ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздравсоцразвития России

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: v_lachinyan@oparina4.ru

Донников Андрей Евгеньевич, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории молекулярно-генетических методов, ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздравсоцразвития России

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-49-51. E-mail: a_donnikov@oparina4.ru

Милая Ольга Владимировна, аспирант ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздравсоцразвития России

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-76-56. E-mail: o_milaya@oparina4.ru

Дегтярев Дмитрий Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом неонатологии и педиатрии ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздравсоцразвития России

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-25-00. E-mail: d_degtiarev@oparina4.ru

ния вирусных частиц при виремии. Однако на репликацию вируса он оказывает опосредованное действие, что определяет недостаточную эффективность иммуноглобулинов. Принципиальным механизмом действия обладает ганцикловир, представляющий собой синтетический нуклеозид — аналог гуанина. Ганцикловир подавляет репликацию вируса, встраиваясь в молекулу вирусной ДНК и конкурентно ингибируя вирусную ДНК-полимеразу.

Результаты клинических испытаний данного препарата в зарубежных клиниках при лечении врожденной ЦМВИ у новорожденных детей свидетельствуют о достаточно хорошей его эффективности. При использовании ганцикловира наблюдалось восстановление и улучшение слуха [1, 7, 9, 11]. У детей с генерализованными формами инфекции при рождении, получивших лечение, достоверно реже отмечалось ухудшение слуха или задержка психомоторного развития в течение первого года [1, 7, 9]. Лечение препаратом ганцикловир способствовало купированию признаков гепатита: снижению уровня печеночных ферментов, уменьшению размеров печени и селезенки, исчезновению желтухи [4, 10, 12]. Однако у части детей отмечалось рецидивирование гепатита с обнаружением в крови вирусных копий через 21–45 дней, что нередко определяло показания к возобновлению терапии [12, 14]. Эффективность препарата продемонстрирована при лечении ЦМВ пневмонии у новорожденных детей. Вместе с тем при ЦМВ энцефалите, несмотря на лечение, у всех пациентов отмечались неврологические нарушения различной степени выраженности [7]. Рекомендуемая продолжительность лечения врожденной генерализованной ЦМВИ значительно отличается от таковой у детей более старшего возраста и составляет не менее 6 нед [15]. Важным критерием отмены препарата служит элиминация вируса из крови, тогда как наличие ЦМВ в других средах (моче, букальном соскобе) может сохраняться длительное время и не является показанием к продолжению терапии. При приеме ганцикловира существует вероятность развития побочных эффектов в виде нейтропении [7, 11], диареи и рвоты [12], повышения уровня печеночных ферментов [11], что определяет необходимость динамического наблюдения ребенка в процессе лечения, контроль соответствующих показателей. Кроме того, в США в настоящий момент проводятся клинические исследования его побочных эффектов у подростков, получавших препарат в неонатальном периоде [8], которые возможно позволят уточнить рекомендации по раннему выявлению и предупреждению побочных эффектов.

В настоящее время препарат ганцикловир не разрешен для использования у новорожденных детей в России, однако его применение при клинически значимой генерализованной инфекции, представляющей риск смерти и инвалидности, может быть разрешено на основании решения врачебного консилиума, заключения медицинской комиссии, согласия этического совета и при наличии информированного согласия родителей.

Целью данной статьи явилось представление результатов динамического наблюдения двух детей с клинически значимыми формами ЦМВИ, получавших ганцикловир.

Клиническое наблюдение 1

При обследовании женщины до беременности было выявлено повышенное содержание анти-ЦМВ IgG. Беременность протекала с токсикозом в I триместре. На сроке 32–33 нед женщина перенесла острую респираторно-вирусную инфекцию (ОРВИ) с высокой температурой, лимфоаденопатией, фарингитом и герпетической сыпью на губах. Было проведено обследование на наличие антител к группе герпес-вирусов. Выявлено нарастание титра анти-ЦМВ IgG. Специфическое лечение не проводилось. Спустя неделю выявлены анемия, угроза прерывания. На 34–35 нед при ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявлена задержка развития плода, гепатоспленомегалия, наружная гидроцефалия плода, двусторонние кровоизлияния в задние рога обоих боковых желудочков головного мозга, гидроперикард, двукратное обвитие пуповины вокруг шеи плода.

Роды на 36–37 нед, мальчик, масса при рождении 2010 г, длина 43 см, что соответствовало ЗВУР 1 степени, оценка по шкале Апгар 7/7 баллов. С рождения отмечалась желтуха, массивная петехиальная сыпь, усиленная венозная сеть на животе, увеличение размеров печени до 6 см и селезенки до 7 см. В возрасте 15 мин жизни ребенок поступил в отделение реанимации новорожденных. Тяжесть состояния обусловлена дыхательной недостаточностью, в связи с чем проводилось дыхание с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (СРАР), клиникой инфекционного токсикоза, кожно-геморрагическим синдромом (петехиальная сыпь на коже груди, волосистой части головы, лице, груди, животе, конечностях), неврологической симптоматикой в виде синдрома угнетения ЦНС и недостаточностью кровообращения по правожелудочковому типу. При исследовании пуповинной крови общий билирубин — 143,21 мкм/л, прямой — 50,77 мкм/л (35%), аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 42,1 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 230,6 Ед/л. Начато проведение фототерапии. При исследовании периферической крови ребенка в течение первого часа жизни отмечалась выраженная анемия (гемоглобин — 135 г/л), тромбоцитопения ($52 \times 10^9/\text{л}$), лейкоцитоз ($24,4 \times 10^9/\text{л}$). Проведено ПЦР-исследование, при котором выявлена ДНК ЦМВ в крови ($5,2 \times 10^5$ коп/мл) и в моче (качественное исследование). Другие возбудители (вирус простого герпеса 1,2, вирус Эпштейна-Барр, энтеровирусы, *Toxoplasma gondii*, *Listeria monocytogenes*) методом ПЦР выявлены не были. Также не были выявлены маркеры вирусов гепатита В и С, антигены и антитела к ВИЧ. Реакция Вассермана — отрицательная. В 12 ч жизни в связи с нарастанием гипербилирубинемии до 248,8 мкм/л с почасовым приростом — 8,7 мкмоль/л/ч выполнена операция заменного переливания крови и продолжена фото-

терапия. В течение первых 2 сут ребенку проведено следующее обследование:

- Нейросонография (НСГ): признаки перивентрикулярной ишемии на фоне морфологической незрелости, умеренное снижение дифференцировки мозговых структур, увеличение размеров большой цистерны.
- УЗИ брюшной полости, почек и забрюшинного пространства: увеличение размеров и усиление сосудистого рисунка печени, спленомегалия. Почки, надпочечники без патологии.
- Эхо-кардиография (Эхо-КГ): признаки умеренного гидроперикарда (3 мм), утолщение и расщепление перикарда. Открытый артериальный проток (ОАП) — 2,7 мм гемодинамически незначимый, открытое овальное окно (ООО) — 2,7 мм. Умеренное увеличение правых камер сердца, утолщение миокарда, межжелудочковая перегородка (МЖП) — 6,0 мм. Миокард — эхо-неоднородный. Повышение насосной функции желудочков. Заключение: Эхо-признаки кардита, гидроперикарда.
- Рентген грудной клетки: признаки интерстициальной пневмонии. Резкое увеличение размеров сердца.
- Консультация окулиста: узкая аваскулярная зона.

Таким образом, данные анамнеза свидетельствовали о внутриутробном заражении плода, предположительно на 32–33 нед, когда женщина перенесла острую вирусную инфекцию. При рождении ребенка отмечался симптомокомплекс, характерный для внутриутробной инфекции, на основании которого, а также результатов проведенного обследования установлен предварительный диагноз: Внутриутробная ЦМВИ (интерстициальная пневмония, кардит, гепатит). ЗВУР 1 степени.

При оценке функционального состояния печени отмечался синдром холестаза: желтуха с зеленоватым оттенком, увеличение печени до 7 см, насыщенно желтый цвет мочи, общий билирубин — 256 мкм/л, прямой — 119 мкм/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) — 253 Ед/л, умеренный синдром цитолиза: АЛТ — 53 Ед/л, АСТ — 376 Ед/л: признаки печеночно-клеточной недостаточности (снижение уровня альбумина до 28 г/л, холестерина до 1,2 мм/л, фибриногена до 0,5 г/л и протромбинового индекса (ПТИ) до 43%). Также отмечалось значительное увеличение селезенки до 8–8,5 см. Описанные изменения были расценены как проявление гепатита. Вместе с тем проводился дифференциальный диагноз с сепсисом, онкогематологическими заболеваниями и в том числе гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом, иммунными тромбоцитопениями и врожденными метаболическими нарушениями (галактоземией, тирозинемией, цитрулинемией, дефицитом а-1-антитрипсина). Получены отрицательные результаты.

Лечение включало посиндромную терапию: СРАР в течение 5 дней, дофамин и добутрекс — 2 сут, далее дофамин — 3 сут, антибактериальная терапия в течение 1 мес, переливание препаратов крови: операция заменного переливания крови (ОЗПК) № 1, свежемороженой плазмы (СЗП) № 4, эритроцитарная

массы № 4, полное парентеральное питание в течение 5 дней, далее лечебное питание с повышенным содержанием среднецепочечных триглицеридов — СЦТ (алфаре — 3 нед, далее хумана ЛП+СЦТ, урсофальк 30 мг/кг/сут с 5 сут). Проводилось введение специфического иммуноглобулина (неоцитотект № 5 — с 7 по 15 сут). На фоне проводимого лечения отмечалась постепенная нормализация сердечно-легочной деятельности, купировался геморрагический синдром, пневмония разрешилась к 18 сут жизни. Однако сохранялась желтуха, выраженный гепатолиенальный синдром (печень +7 см, селезенка +8,5–9,0 см), синдром холестаза, цитолиза и признаки нарушения синтетической функции печени (рис. 1, см. на вклейке), а также анемия, тромбоцитопения и появилась лейкопения с нейтропенией (рис. 2, см. на вклейке). Кроме того, у ребенка сохранялся высокий уровень ДНК ЦМВ в крови и моче (рис. 3, см. на вклейке).

На основании консилиума, информированного согласия родителей и этического совета, учитывая признаки текущего гепатита и высокий уровень ДНК ЦМВ в крови и в моче, определены показания к назначению ганцикловира (цимевена) в стандартной дозе 10 мг/кг/сут в течение 21 дня, который ребенок получил с 20-е по 41-е сут жизни.

На фоне проводимого лечения отмечалось уменьшение интенсивности желтухи, нормализация цвета стула, некоторое уменьшение размеров печени и селезенки, постепенное повышение уровня гемоглобина, числа тромбоцитов, лейкоцитов и нейтрофилов (рис. 2, см. на вклейке). Положительным эффектом явилась постепенная нормализация показателей, отражающих синтетическую функцию печени и в том числе альбумина, фибриногена и холестерина. Уровень общего и прямого билирубина имел волнообразное течение с постепенным снижением (рис. 1, см. на вклейке). На фоне лечения уровни трансаминаз и гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ) несколько снизились, после отмены препарата вновь повысились с постепенной в дальнейшем нормализацией (рис. 1, см. на вклейке). Вирусная нагрузка в крови и моче на фоне лечения уменьшилась, после отмены ганцикловира увеличилась с постепенной, в дальнейшем полной элиминацией вируса (рис. 3, см. на вклейке).

К моменту написания данной статьи возраст ребенка 2 года, общее состояние удовлетворительное, нервно-психическое развитие соответствует возрасту, слух не изменен, размеры печени и селезенки, а также биохимический, клинический анализы крови и коагулограмма в пределах нормы (рис. 4, см. на вклейке).

Таким образом, у ребенка отмечался клинический симптомокомплекс врожденной ЦМВИ наряду с высоким уровнем ДНК ЦМВ в крови и моче. Однако окончательный диагноз установлен при исключении других заболеваний печени, которые могут иметь похожие проявления, а также ретроспективно, в связи с выздоровлением ребенка на фоне специфической терапии.

Клиническое наблюдение 2

Ребенок родился от первой беременности, протекавшей с ранним токсикозом, угрозой прерывания.

В 30 нед женщина перенесла ОРВИ. Во II триместре отмечалось умеренное повышение уровня трансаминаз, гипотония. В конце беременности появились отеки беременных. Беременность протекала на фоне хронической гипоксии плода. Роды 1-е, самопроизвольные, на сроке 39 нед, в головном предлежании, с мекониальными околоплодными водами. Масса тела при рождении 2600 г, рост 48 см, что соответствует ЗВУР 2 степени. Оценка по шкале Апгар составила 7/8 баллов.

У ребенка с рождения отмечалась геморрагическая сыпь, экхимозы на туловище, гепатоспленомегалия, тромбоцитопения. При ПЦР-исследовании в первые сут жизни обнаружен ДНК ЦМВ в количестве $2,5-5 \times 10^5$ копий/мл в моче и $2,5-5 \times 10^4$ копий/мл в крови.

При обследовании в течение первых 5 дней жизни выявлены следующие изменения:

- клинический анализ крови: тромбоцитопения до 38×10^9 /л, моноцитоз до 15%;
- УЗИ внутренних органов: диффузные изменения печени;
- НСГ: перивентрикулярный отек головного мозга;
- рентгенография грудной клетки: очаговых и инфильтративных изменений легочной ткани не выявлено. Латеральные отделы легких несколько вздуты. Сосудистый рисунок без особенностей. Сердце и диафрагма в норме;
- биохимический анализ крови: синдром холестаза (общий билирубин — 289 мкм/л, прямой — 109 мкм/л, ГГТ — 290 Ед/л), умеренный синдром цитолиза (АЛТ — 79 Ед/л, АСТ — 254 Ед/л).
- ЭКГ: синусовый ритм, отклонение электрической оси сердца вправо, изменения миокарда;
- Эхо-КГ: подклапанный стеноз легочной артерии, пролапс евстахиева клапана, снижение сократительной способности миокарда, ОАП 1,5 мм;
- при трехкратном прохождении теста отоакустической эмиссии выявлена левосторонняя тугоухость;
- вирус простого герпеса 1,2, вирус Эпштейна-Барр, энтеровирусы, *Toxoplasma gondii* методом ПЦР выявлены не были. Также не были выявлены маркеры вирусов гепатита В и С, антигены и антитела к ВИЧ. Реакция Вассермана — отрицательная.

На основании проведенного обследования установлен диагноз: Внутриутробная ЦМВ инфекция (Гепатит? Энцефалит? Левосторонняя тугоухость). ЗВУР 2 степени.

Ребенку проводилась посиндромная терапия, а также введение специфического иммуноглобулина (неоцитотект № 5).

На фоне проводимой терапии общее состояние ребенка несколько улучшилось, однако нарастали признаки гепатита. Отмечалось увеличение размеров печени (+7,5 см) и селезенки (+4,5 см), повышение биохимических маркеров холестаза (уровней общего и прямого билирубина, ГГТ, холестерина, ЩФ), синдрома цитолиза, снижение показателей синтетической функции печени (снижение уровней

альбумина, фибриногена и протромбинового индекса) (рис. 6, см. на вклейке). При УЗИ повышение эхогенности паренхимы печени, обеднение сосудистого рисунка, начальные признаки портальной гипертензии (усиление кровотока по воротной вене, реканализация пупочной вены, увеличение селезенки).

При динамическом УЗИ головного мозга в паренхиме появились мелкие линейные включения, предположительно кальцинаты. При исследовании глазного дна определялись петехиальные кровоизлияния в сетчатку по ходу сосудов в центральной зоне зрительного диска справа.

Выявленные изменения расценены как проявление ЦМВИ. Дифференциальный диагноз проводился с синдромальной формой гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков (синдромом Аллажилль), билиарной атрезией, врожденными метаболическими нарушениями (галактоземией, тирозинемией, цитрулинемией, дефицитом а-1-антитрипсина). Получены отрицательные результаты.

На основании консилиума, информированного согласия родителей и этического совета, учитывая признаки текущего гепатита и высокий уровень ДНК ЦМВ в крови и в моче, а также специфические антитела иммуноглобулины класса М, определены показания к назначению ганцикловира (цимевена) в стандартной дозе 10 мг/кг/сут.

В период лечения цимевеном ребенку проводились лабораторные исследования: каждые 3 дня клинический анализ крови, количественная ПЦР, 1 раз в 7 дней осуществлялась оценка функционального состояния печени (коагулограмма, УЗИ внутренних органов, биохимический анализ крови).

На фоне терапии отмечена положительная динамика: уменьшился гепатолиенальный синдром и иктеричность кожных покровов, ребенок начал набирать массу тела. При оценке гематологических показателей отмечалась нормализация числа тромбоцитов, некоторое повышение уровня гемоглобина (рис. 5, см. на вклейке).

Продолжительность лечения составила 42 дня, критерием отмены явилось значительное снижение ДНК ЦМВ в крови (рис. 7, см. на вклейке). После отмены препарата отмечалось некоторое нарастание ДНК ЦМВ в крови и моче, однако общие клинические показатели состояния ребенка не ухудшались, в связи с чем решено воздержаться от возобновления терапии. К возрасту 4 мес жизни отмечалась полная элиминация вируса из крови и мочи (рис. 7, см. на вклейке), нормализация гемоглобина (рис. 5, см. на вклейке), общего и прямого билирубина (рис. 6, см. на вклейке), показателей синтетической функции печени (альбумин, фибриноген, протромбиновый индекс). Однако сохранялся гепатолиенальный синдром, умеренное повышение уровней ГГТ, АЛТ и АСТ (рис. 6, см. на вклейке).

К моменту написания данной работы возраст ребенка составил 1,5 года, общее состояние удовлетворительное, нервно-психическое развитие соответствует возрасту, размеры печени и селезенки нормализовались, биохимический, клинический анализы крови и коагулограмма в пределах нормы

(рис. 8, см. на вклейке). Сохраняется левосторонняя тугоухость, справа слух в пределах нормы.

Таким образом, на основании динамического наблюдения двух детей с врожденной, клинически значимой ЦМВИ в течение 1,5 и 2,0 лет можно сделать вывод об эффективности препарата ганцикловир. В обоих случаях отмечался клинический симптомокомплекс врожденной инфекции при рождении, ведущим проявлением которого явился гепатит. На фоне лечения наблюдалось обратное развитие патологических изменений печени с постепенным, к возрасту 1 года, полным восстановлением функционального состояния.

Следует отметить, что применение препарата в первом случае осуществлялось при наличии панцитопении, а во втором имела место выраженная тромбоцитопения и анемия, которые рассматриваются в качестве относительного противопоказания к использованию ганцикловира. Вместе с тем при использовании данного препарата показана постепенная нормализация гематологических показателей, что подтверждает вирусную этиологию этих изменений. Каких либо побочных явлений в процессе лечения выявлено не было.

Данные мониторинга вирусной нагрузки методом ПЦР в крови и моче свидетельствовали о лучшей выявляемости вируса в моче. Тем не менее количество ДНК в крови лучше коррелировало с клинической картиной, что дает основание рекомендовать исследование мочи как скрининговый тест, в то время как вирусная нагрузка в крови должна учитываться при решении вопроса о назначении и длительности терапии.

Наиболее опасным отдаленным осложнением ЦМВИ являются неврологические нарушения. Ни в одном случае не было клинических признаков энцефалита, однако выявлялись кальцификаты, развитие которых может быть обусловлено врожденной ЦМВИ. К возрасту 1,5 и 2 лет на основании детального неврологического обследования установлено соответствие нервно-психического развития детей их возрасту. Учитывая высокий риск неврологических отклонений при клинически значимых формах внутриутробной ЦМВИ, можно предполагать, что проведенное специфическое лечение в наших наблюдениях предупредило эти нарушения.

Изменения слуха в виде односторонней тугоухости выявлены у одного ребенка при рождении. К возрасту 1,5 лет данные изменения сохранились без отрицательной динамики, слух с другой стороны полностью сохранен. У второго ребенка — слух в пределах нормы.

Представленные нами наблюдения позволяют рекомендовать использование препарата ганцикловир при клинически значимых, генерализованных формах ЦМВИ инфекции, включая гепатит, подтвержденных на основании высокого содержания ДНК ЦМВ в крови и других средах. Необходимым условием является нахождение ребенка в лечебном

учреждении, обладающем высоким уровнем диагностических и лечебных возможностей. Решение должно приниматься на основании врачебного консилиума, заключения медицинской комиссии, этического совета и получения информированного согласия родителей.

Литература

1. Amir J., Wolf D.G., Levy I. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with intravenous ganciclovir followed by long-term oral valganciclovir // Eur. J. Pediatr. — 201. — Vol. 169, № 9. — P. 1061–1067.
2. Boppana S.B., Ross S. A., Shimamura M. et al. Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns // N. Engl. J. Med. — 2011. — Vol. 364, № 22. — P. 2111–2118.
3. Crowley B. Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection // J. Antimicrob. Chemother. — 20. — Vol. 50, № N 3. — P. 435–436; author reply P. 436.
4. Fischler B., Casswall T. H., Malmberg P., Nemeth A. Ganciclovir treatment in infants with cytomegalovirus infection and cholestasis // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2002. — Vol. 34, № 2. — P. 154–157.
5. Kaneko M., Sameshima H., Ikenoue T. et al. Clinical importance of cytomegalovirus antigenemia for intrauterine cytomegalovirus infection // Pediatr. Int. — 2009. — Vol. 51, № 1. — P. 1–4.
6. Kim C.S. Congenital and perinatal cytomegalovirus infection // Korean J. Pediatr. — 2010. — Vol. 53, № 1. — P. 14–20.
7. Kimberlin D. W., Lin C. Y., Sanchez P. J. 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. — Vol. 143, № 1. — P. 16–25.
8. Lackner A., Acham A., Alborn T. et al. Effect on hearing of ganciclovir therapy for asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: four to 10 year follow up // J. Laryngol. Otol. — 2009. — Vol. 123, № 4. — P. 391–396.
9. McNamara D. Ganciclovir benefits hearing in infants born with CMV symptoms // Pediatr. News. — 2002. — Jan.
10. Ozkan T. B., Mistik R., Dikici B., Nazlioglu H.O. Antiviral therapy in neonatal cholestatic cytomegalovirus hepatitis // BMC Gastroenterology. — 2007. — Vol. 7. — P. 9.
11. Smets K., De Coen K., Dhooze I. et al. Selecting neonates with congenital cytomegalovirus infection for ganciclovir therapy // Eur. J. Pediatr. — 2006. — Vol. 165, № 12. — P. 885–890.
12. Tezer H., Secmeer G., Kara A. et al. Cytomegalovirus hepatitis and ganciclovir treatment in immunocompetent children // Turk. J. Pediatr. — 2008. — Vol. 50, № 3. — P. 228–234.
13. Uppuluri R., Shah I. Cytomegalovirus infection and liver disease in neonates // Pediatric liver CME-2010: Conference abstract.
14. Vancikova Z., Kucerova T., Pelikan L. et al. Perinatal cytomegalovirus hepatitis: to treat or not to treat with ganciclovir // J. Paediatr. Child Health. — 2007. — Vol. 40, № 8. — P. 444–448.
15. Young T.E., Mangum O.B. A manual of drugs used in neonatal care // NEOFAX 2010/ Thomson Reuters Clinical Editorial Staff. — Label PDR Network, 2010. — С. 48–49.

Рис. 1. Динамика сывороточных уровней билирубина, ГГТ и трансаминаз

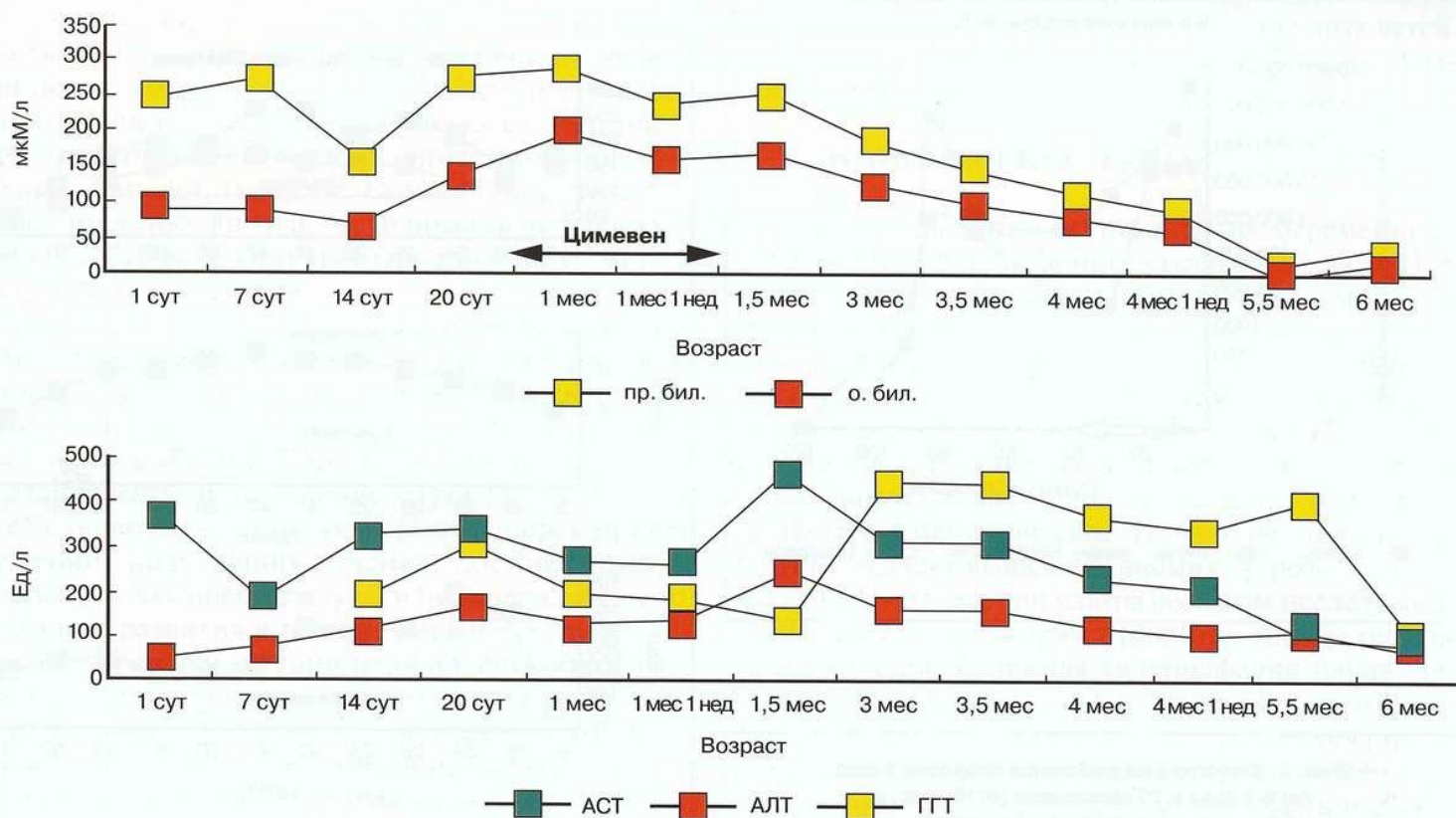


Рис. 2. Динамика показателей гемоглобина (Hb), лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов

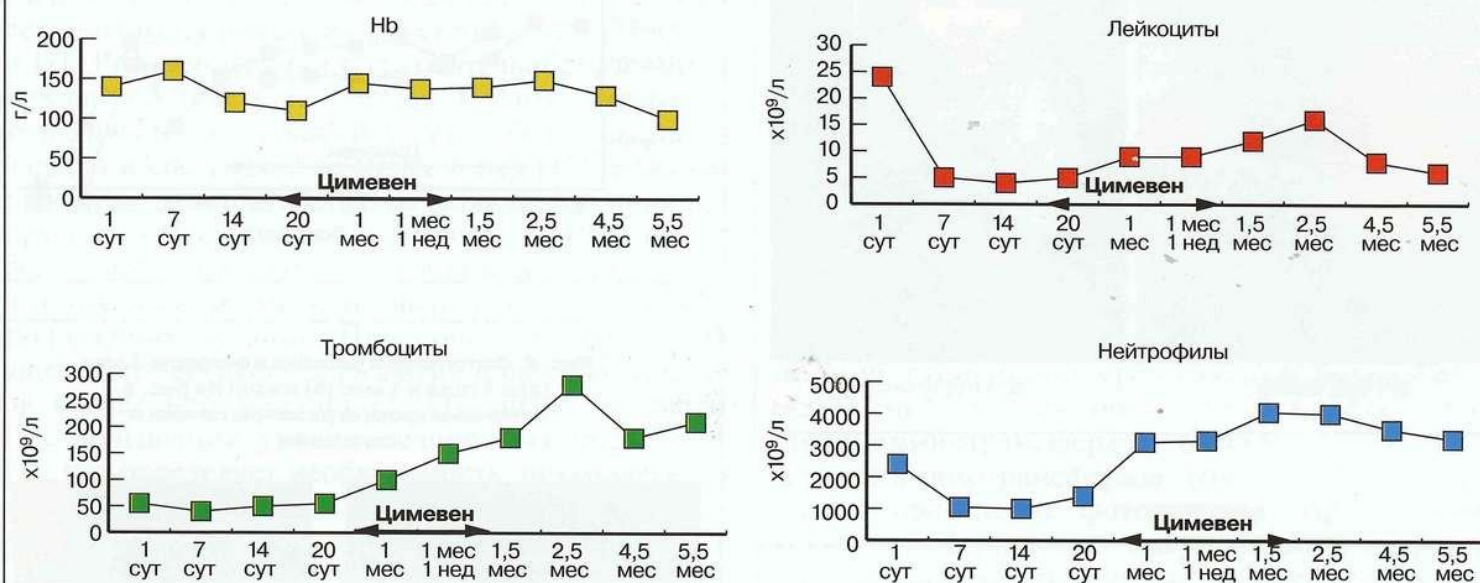


Рис. 3. Динамика уровня ДНК ЦМВ в крови и в моче методом ПЦР

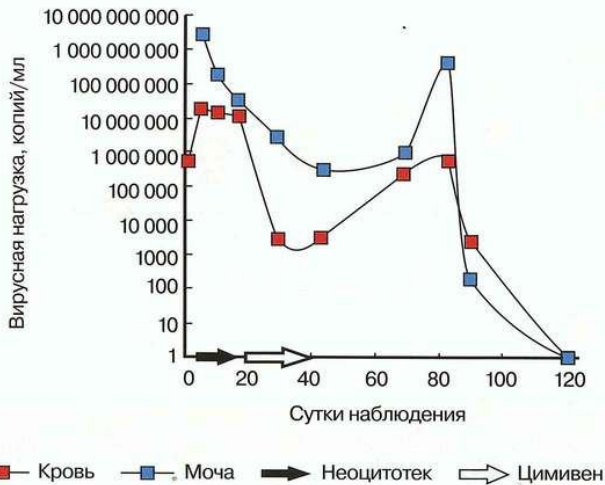


Рис. 6. Динамика уровней билирубина, холестерина и ГГТ в течение 4,5 мес

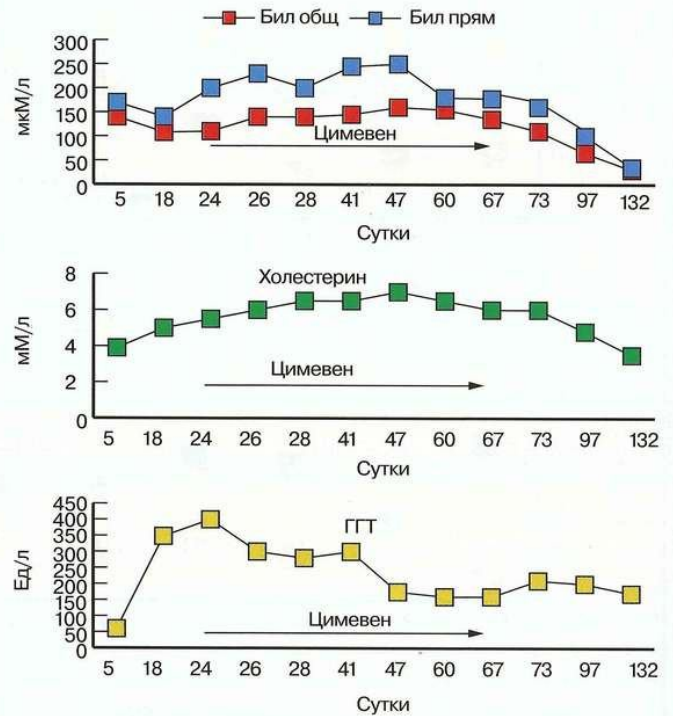


Рис. 4. Фотографии ребенка в возрасте 1 мес (а) и 1 года и 10 мес жизни (б) На рис. а отмечены кремом размеры печени и селезенки



а) 1 мес. жизни

б) 1 год 10 мес

Рис. 7. Динамика уровня ДНК ЦМВ в крови и моче в течение 4,5 мес

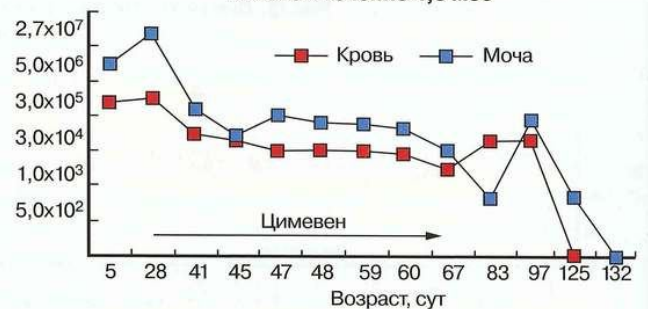


Рис. 8. Фотографии ребенка в возрасте 1 мес (а) и 1 года и 1 мес жизни (б) На рис. а отмечены кремом размеры печени и селезенки



а) 1 мес. жизни

б) 1 год 1 мес

Рис. 5. Динамика показателей тромбоцитов и гемоглобина в течение 4,5 мес

