

УДК 616.98:578.825.12]-056.7-071-085.06

**О.В. Усачова¹, Є.А. Сіліна¹, Т.М. Пахольчук¹, О.В. Конакова¹,
О.А. Дралова¹, Т.І. Курочкіна², І.Г. Денисенко², Р.Л. Шевченко²**

Вроджена цитомегаловірусна інфекція: передумови для розвитку; клінічний випадок; труднощі лікування

¹Запорізький державний медичний університет, Україна
²КНП «Міська дитяча лікарня № 5 ЗМР» м. Запоріжжя, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 1(113): 37-44. doi 10.15574/SP.2021.113.37

For citation: Usachova EV, Silina EA, Pakholchuk TN, Konakova OV et al. (2021). Congenital cytomegalovirus infection: background for manifestation; clinical case; difficulties of treatment. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(113): 37-44. doi 10.15574/SP.2021.113.37

Вроджена цитомегаловірусна інфекція (ЦМВІ) є провідною причиною вроджених інфекцій немовлят у світі, оскільки може призвести до значних рівнів захворюваності, смертності або довгострокових наслідків.

Мета — навести результати скринінгового обстеження вагітних і дітей перших місяців життя щодо ЦМВІ; описати клінічний випадок тяжкої вродженої ЦМВІ з труднощами добору специфічної терапії.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз специфічного обстеження 302 вагітних у різних термінах, які мешкають у Запорізькій області. Оцінено наявність специфічних до цитомегаловірусу (ЦМВ) антитіл класів М і G. Ретроспективно оцінено клінічний перебіг ЦМВІ у 56 дітей раннього віку. Описано клінічний випадок вродженої ЦМВІ у новонародженого з тяжким ускладненим перебігом (гепатит, нефрит, кардит, пневмонія, тромбоцитопенічна пурпура), якому призначено специфічну терапію ганцикловіром.

Статистичну обробку отриманих результатів виконано методами варіаційної статистики.

Результати. За результатами дослідження специфічного імунологічного профілю до ЦМВ вагітних показано, що більшість жінок фертильного віку, мешканок Запорізької області, були серопозитивними до ЦМВ. У близько 3% вагітних жінок фіксували в крові позитивні IgM проти ЦМВ, що вказало на прояв гострої форми ЦМВІ і можливе інфікування плода. Серед 35 (59,3%) пацієнтів першого року життя домінуючим клінічним симптомом вродженої ЦМВІ була затяжна неонатальна жовтяниця (у 15 дітей виявили підвищений рівень АЛТ, в 1 дитини — тромбоцитопенію). Другим за частотою реєстрації був синдром перинатального ураження центральної нервової системи.

З метою визначення особливостей перебігу, полісиндромності ураження, труднощів діагностики та добору специфічної терапії за тяжких форм вродженої ЦМВІ наведено клінічний випадок.

Висновки. Більшість жінок фертильного віку є імунними до ЦМВ та близько 3% вагітних переносять гостру первинну форму ЦМВІ. ЦМВ — найчастіша причина внутрішньоутробного інфікування з тяжким загрозливим життям новонародженого станом, із можливим формуванням тяжких резидуальних наслідків, частіше у вигляді сенсоневральної глухоти. Діагностика вродженої ЦМВІ ускладнюється як полісиндромністю проявів хвороби, так і відсутністю чіткої системи тестування вагітних й новонароджених. Настороженість лікарів-неонатологів і педіатрів щодо ЦМВІ — запорука своєчасної діагностики хвороби новонароджених. Труднощі добору етіотропної терапії при ЦМВІ зумовлені низькою чутливістю збудника до ацикловіру та необхідністю використання токсичного препарату — ганцикловіру. Своєчасне призначення високоспецифічної анти-ЦМВ-терапії дає змогу не тільки зберегти життя пацієнту, але й зменшити ймовірність тяжких резидуальних явищ з боку нервової системи, органів зору і слуху!

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вроджена цитомегаловірусна інфекція, новонароджені, тяжкі форми, діагностика, клініка, лікування.

Congenital cytomegalovirus infection: background for manifestation; clinical case; difficulties of treatment

E.V. Usachova¹, E.A. Silina¹, T.N. Pakholchuk¹, O.V. Konakova¹, A.A. Dralova¹, T.I. Kurochkina², I.G. Denisenko², R.L. Shevchenko²

¹Zaporozhye State Medical University, Ukraine

²Communal non-commercial enterprise «City Children's Hospital № 5 ZCC», Zaporozhye, Ukraine

Congenital CMV is the leading cause of congenital infections in newborns worldwide and can lead to significant morbidity, mortality, or long-term consequences.

Purpose — to demonstrate the results of screening for cytomegalovirus infection of pregnant women and children in the first months of life and illustrate a clinical case of severe congenital CMV and the difficulties in selecting specific therapy.

Materials and methods. The article presents the results of a retrospective analysis of CMV testing of 302 pregnant women at living in the Zaporozhye region. The presence of CMV-specific immunoglobulin G (IgG) and M (IgM) antibodies was assessed. In addition, the clinical manifestations of CMV in 56 infants were retrospectively evaluated. A clinical case of congenital CMV in a newborn complicated by hepatitis, nephritis, carditis, pneumonia, thrombocytopenia, was presented. Statistical processing of the results was carried out by the methods of variation statistics.

Results. The result of a study of a specific immunological profile for CMV in pregnant women showed that the majority of women of fertile age, residents of Zaporozhye region were seropositive to CMV. In 3% of pregnant women, CMV-specific IgM antibodies was recorded in the blood, which indicates the manifestation of an acute form of CMV and the possibility of infection of the fetus.

Prolonged neonatal jaundice was the dominant clinical symptom of congenital CMV in 59.3% patients.

The syndrome of perinatal CNS lesion was the second most frequent in these children. In order to illustrate the features of the course, the difficulties of diagnosis and the selection of specific therapy for severe forms of congenital CMV, a clinical case of the corresponding disease was presented.

Conclusions. Most women of fertile age are immune to CMV, and 5% of pregnant women have acute primary CMV infection. CMV is the most common cause of congenital infection with substantial morbidity, mortality, and long-term sequelae, including sensorineural hearing loss for newborns. Diagnosis of congenital CMV is complicated by both the polysyndromic manifestations of the disease and the lack of a clear system for testing pregnant women and newborns for CMV. The presence of alertness of neonatologists and pediatricians for CMV is a guarantee of timely diagnosis of the disease in newborns. Difficulties in the selection of specific therapy to congenital CMV due to the low sensitivity of the pathogen to acyclovir and the need to use a toxic drug — ganciclovir. Timely administration of highly specific anti-CMV-therapy not only saves the patient's life, but also improve hearing and developmental outcomes.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of these Institutes. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: congenital cytomegalovirus infection, newborns, severe forms, diagnostics, manifestations, treatment.

Врожденная цитомегаловирусная инфекция: предпосылки к развитию; клинический случай; трудности лечения

Е.В. Усачева¹, Е.А. Силина¹, Т.Н. Пахольчук¹, О.В. Конакова¹, А.А. Дралова¹, Т.И. Курочкина², И.Г. Денисенко², Р.Л. Шевченко²

¹Запорожский государственный медицинский университет, Украина

²КНП «Городская детская больница № 5 ЗГС», г. Запорожье, Украина

Врожденная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) является ведущей причиной инфекций новорожденных во всем мире, так как может привести к значительным уровням заболеваемости, смертности или долгосрочным последствиям.

Цель — продемонстрировать результаты скринингового обследования беременных и детей первых месяцев жизни относительно ЦМВИ; описать клинический случай тяжелой врожденной ЦМВИ с трудностями подбора специфической терапии.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ специфического обследования 302 беременных на разных сроках, проживающих в Запорожской области. Оценено наличие специфических к цитомегаловирусу (ЦМВ) антител классов М (IgM) и G (IgG). Также ретроспективно оценено клиническое течение (гепатит, нефрит, кардит, пневмония, тромбоцитопеническая пурпура), который получал специфическую терапию ганцикловиром. Статистическая обработка полученных результатов выполнена методами вариационной статистики.

Результаты. Результат исследования специфического иммунологического профиля к ЦМВ беременных показал, что большинство женщин фертильного возраста, жительниц Запорожской области, были серопозитивными к ЦМВ. У около 5% беременных женщин фиксировали в крови положительные IgM против ЦМВ, что указало на проявление острой формы ЦМВИ и возможность инфицирования плода. Среди 35 (59,3%) детей доминирующим клиническим симптомом врожденной ЦМВИ была затяжная неонатальная желтуха (у 15 отметили повышение уровня АЛТ, у 1 ребенка — тромбоцитопению). Вторым по частоте регистрации синдромов у этих детей было перинатальное поражение центральной нервной системы. С целью иллюстрации особенностей течения, полисиндромности поражения, трудностей диагностики и подбора специфической терапии при тяжелых формах врожденной ЦМВИ приведен клинический случай.

Выводы. Большинство женщин фертильного возраста являются иммунными к ЦМВ, около 3% беременных переносят острую первичную форму ЦМВИ. ЦМВ наиболее частая причина внутриутробного инфицирования с тяжелым угрожающим жизни новорожденного течением вероятным формированием резидуальных последствий, чаще в виде сенсоневральной глухоты. Диагностика врожденной ЦМВИ усложняется как полисиндромностью проявлений болезни, так и отсутствием четкой системы тестирования беременных и новорожденных на ЦМВИ. Настороженность врачей-неонатологов и педиатров относительно ЦМВИ — залог своевременной диагностики болезни у новорожденных. Трудности подбора этиотропной терапии при врожденной ЦМВИ обусловлены низкой чувствительностью возбудителя к ацикловиру и необходимостью использования токсичного препарата ганцикловира. Своевременное назначение высокоспецифической анти-ЦМВ-терапии не только сохраняет жизнь пациента, но и уменьшает вероятность тяжелых резидуальных явлений со стороны нервной системы, органов зрения и слуха.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанных в работе учреждений. На проведение исследований получено информированное согласие пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: врожденная цитомегаловирусная инфекция, новорожденные, тяжелые формы, диагностика, клиника, лечение.

У сучасних умовах особливе значення має інфікування вагітних збудниками з групи TORCH через підвищення ролі таких збудників у структурі акушерсько-гінекологічної патології, перинатальної та малюкової смертності. Наслідки маніфестних внутрішньо-утробних інфекцій (ВУІ) TORCH-комплексу та навіть їх латентний перебіг є частою причиною відхилень у стані здоров'я дітей раннього віку та інвалідизації у більш старших вікових групах [21,24].

Серед інфекцій TORCH-комплексу найбільшу увагу привертає цитомегаловірусна (ЦМВІ) [11]. На сьогодні спостерігається значний рівень поширеності ЦМВІ — до 90–95% дорослих серопозитивні за цитомегаловірусом (ЦМВ). ЦМВ інфіковані приблизно 83% населення світу, з найвищим і найнижчим показником у Східному Середземномор'ї (90%) та Європі (66%) відповідно [18,20,26]. Якщо розглядати різні країни, найвищий рівень поширеності фіксується в Туреччині із середнім показником 96%, а найнижчий в Ірландії (39%) [26].

Поширення ЦМВ серед жінок репродуктивного віку різниться залежно від соціально-економічного статусу: вищий її рівень фіксується серед осіб нижчої соціально-економічної групи [1]. У 20–30% здорових вагітних жінок ЦМВ

наявний у слині, у 3–10% — у сечі, у 5–20% — у цервікальному каналі або вагінальному секреті [3]. Діти осіб, народжених у країнах, що розвиваються, з високим рівнем поширеності ЦМВ, мають нижчий рівень поширеності після того, як вони переїжджають до прийомних родин в інші країни [26]. Вроджена ЦМВІ спостерігається у 0,2–1% живонароджених у світі і може бути наслідком трансплацентарної інфекції від матері [2,23]. Серед живонароджених дітей поширеність вродженої ЦМВІ становить 0,7% у розвинутих країнах, тоді як у країнах, що розвиваються, коливається в межах 1–5%. При цьому лише у 10–15% інфікованих новонароджених клінічно проявляються симптоми ЦМВІ [11,22]. Внутрішньоутробна передача ЦМВ може відбуватися як у матерів без попередньо існуючого імунітету, які вперше перенесли ЦМВІ під час вагітності (первинна інфекція), так і в жінок з уже існуючими антитілами до ЦМВ, шляхом реактивації попередньої материнської інфекції, або через інфікування іншим вірусним штамом (непервинна інфекція), [4]. Реактивація ЦМВ стимулюється гормональними змінами, пов'язаними з вагітністю та лактацією [1]. Проте ризик внутрішньо-утробної трансмісії є найвищим у разі первинного зараження під час вагітності (30–35% порів-

няно з 1,1–1,7% для непервинних інфекцій). При цьому вищий рівень трансмісії спостерігається при вертикальному шляху передачі від матерів із більшим гестаційним віком при зараженні, а ризик несприятливих наслідків для плода значно зростає, якщо зараження відбувається протягом першої половини вагітності [1,7].

Найчастішою ознакою, що характеризує маніфесті форми ЦМВІ у новонароджених, є гепатомегалія, спленомегалія, мікроцефалія, жовтяниця і геморагічна висипка (петехії). Проте основні труднощі в діагностиці вродженої ЦМВІ пов'язані з тим, що більшість випадків перебігають безсимптомно. Реальні масштаби проблеми впливу вірусних чинників групи TORCH на репродуктивні втрати та здоров'я нащадків поки що неможливо оцінити, частково через високий рівень поширеності латентних та атипичних форм, відсутність скринінгових діагностичних програм і надійних факторів контролю [6,9]. Скринінг на ЦМВ пропонується деяким вагітним жінкам у певних частинах Європи, Ізраїлі, Австралії та США в рамках популяційних досліджень і незалежно від схвалених національних програм скринінгу [19]. Однак скринінгові тести не дають змоги визначити, які саме матері передаватимуть вірус. Більше того, немає маркерів, завдяки яким можна було б передбачити, чи призведе інфекція в немовляти до тривалих наслідків [3,16]. Специфічне для ЦМВ серологічне тестування є найінформативнішим у першому триместрі через підвищену тяжкість захворювання, якщо первинне зараження відбувається під час ембріонального або раннього фетального періоду [10].

Відомо, що вроджена ЦМВІ є провідною причиною вроджених інфекцій немовлят у світі: вона може призвести до значного рівня захворюваності, смертності або довгострокових наслідків [15]. Щороку в тисяч дітей діагностуються сенсоневральна втрата слуху, або туговухість (СНВС), яка є найпоширенішим наслідком внутрішньоутробної ЦМВІ, втрата зору, рухові та когнітивні порушення внаслідок інфекції [4,13]. Всесвітній скринінг новонароджених на ЦМВ не проводиться. У деяких лікарнях і штатах США запроваджено цілеспрямований скринінг новонароджених, які не пройшли неонатальної аудіометрії [8,25]. У Великій Британії, Бельгії та Австралії цілеспрямоване тестування немовлят, яких спрямували на подальше аудіологічне тестування (після того, як вони не пройшли звичайний

скринінг слуху), також випробували з певним успіхом [5]. Однак за такого цілеспрямованого підходу не вистачає немовлят, які мають ЦМВ-позитивне захворювання і пройшли неонатальний тест на слух, але все ще перебувають у групі ризику СНВС із пізнім початком [12,25]. В одному дослідженні показано, що 43% немовлят із СНВС, пов'язаним з ЦМВ у новонародженому періоді, не були виявлені шляхом скринінгу слуху у новонароджених через пізню манифестацію синдрому [14]. Більшість безсимптомних немовлят підлягали б виявленню, якби скринінгові програми були широко розповсюдженими.

Ще однією проблемою вродженої ЦМВІ є добір лікування, зокрема, обрання протигерпетичного засобу з урахуванням чутливості ЦМВ і віку дитини [2,6]. У цей час противірусну терапію для безсимптомних немовлят не рекомендують [2,17], але, як і немовлята з вираженими симптомами, вони мають ризик розвитку пізніх наслідків [13,18] і підлягають спостереженню.

З 2001 р. у Запорізькій області на базі серологічної лабораторії обласної клінічної інфекційної лікарні розпочали реалізацію державних програм «Репродуктивне здоров'я 2001–2005 років, 2005–2007 років», які передбачали проведення скринінгового обстеження вагітних на найбільш перинатально значущі інфекції TORCH-комплексу і показали реальну картину поширеності ЦМВІ.

Отже, ЦМВІ є провідною серед ВУІ як через високий рівень поширеності в дорослих, так і через можливість інфікування плода навіть за реактивації; існують труднощі щодо її діагностики та лікування в немовлят.

Мета дослідження — навести результати скринінгового обстеження вагітних та дітей перших місяців життя щодо ЦМВІ; описати клінічний випадок тяжкої вродженої ЦМВІ із труднощами добору специфічної терапії.

Матеріали та методи дослідження

Проведено ретроспективний аналіз специфічного обстеження 302 вагітних у різних термінах, мешканок Запорізької області. Оцінено наявність специфічних до ЦМВ антитіл класів М (IgM) і G (IgG).

Ретроспективно оцінено перебіг вродженої ЦМВІ у 56 дітей раннього віку. Крім поглибленого вивчення даних їх клінічного обстеження, у крові дітей оцінено рівень специфічних до ЦМВ IgG і наявність специфічних IgM.

Також описано клінічний випадок тяжкого перебігу внутрішньоутробної ЦМВІ з аналізом клініко-лабораторних даних, отриманих у динаміці спостереження, та оцінкою ефективності лікування.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів.

Статистичну обробку отриманих результатів виконано методами варіаційної статистики, прийнятими в медицині, із застосуванням критеріїв Стьюдента та Фішера.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз даних, отриманих під час дослідження специфічного імунологічного профілю до ЦМВ вагітних (табл. 1), показав, що більшість жінок фертильного віку, мешканок Запорізької області, були серопозитивними до ЦМВ – понад 90%.

З'ясовано, що серед обстежених вагітних були жінки з позитивними IgM проти ЦМВ як прояв гострої форми хвороби. Вони становили понад 5% обстежених. Отже, кожна тридцята дв вагітна переносить гостру форму ЦМВІ, при якій висока ймовірність інфікування плода.

Аналіз перебігу ЦМВІ у новонароджених показав, що домінуючим клінічним симптомом вродженої ЦМВІ була затяжна неонатальна жовтяниця, яка відмічалася у 35 (62,5%) пацієнтів першого року життя та в середньому тривала $25 \pm 16,2$ доби. У 15 дітей з неонатальною жовтяницею спостерігалось підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), в 1 дитини – тромбоцитопенія.

Другим за частотою реєстрації в цих дітей (56 спостережень) був синдром перинатального ураження (СПУ) центральної нервової системи (ЦНС):

- СПУ ЦНС – у 26 (46,4%) дітей;
- у 12 (21,4% загальної групи) дітей СПУ поєднувався із затяжною жовтяницею;

Таблиця 1

Специфічний до цитомегаловірусу імунологічний профіль вагітних, які мешкають у Запорізькій області

Збудник	IgG				IgM				
	позитивні			негативні	позитивні			негативні	
	n	%	M±m	n	%	n	%		
ЦМВ	1274	90,7	98,4±30,2	28	9,3	16	5,2	286	94,8

– у 4 (7,1%) дітей зареєстроване тяжке ураження ЦНС;

– у 2 (3,6%) дітей – лікворно-гідроцефальний синдром;

– в 1 (1,7%) хворого – тетрапарез;

– в 1 (1,7%) хворого – атрофія зорового нерва.

З метою наведення особливостей перебігу, полісиндромності ураження, труднощів діагностики та добору специфічної терапії при тяжких формах вродженої ЦМВІ наводимо **клінічний випадок**.

Хлопчик Ф. (12.12.2019) народився від III вагітності, що перебігала з бактеріурією, папіломатозом статевих органів, загостренням хронічного калькульозного холециститу. За місяць до пологів у матері були прояви гострої респіраторної вірусної інфекції (субфебрильна температура тіла і катаральні явища). Пологи I, у 37 тиж, самостійні, у головному передлежанні. Навколоплідні води зелені. Дитина народилася з масою тіла 2060 г, зростом 49 см, окружністю голови 32 см, окружністю грудної клітки 28 см. Стан хлопчика з моменту народження розцінений як тяжкий за рахунок геморагічного синдрому на тлі тромбоцитопенії, респіраторних порушень, неврологічної симптоматики. Через 6 год після народження дитина переведена до відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених КНП «Міська дитяча лікарня № 5 Запорізької міської ради» для подальшого лікування та обстеження з діагнозом «Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура. ВУІ, пневмонія? Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія».

Первинний огляд: загальний стан украй тяжкий, переважає неврологічна симптоматика (пригнічення, м'язовий тонус знижений, часті епізоди тремору кінцівок, клонічні судоми). Шкіра іктерично-ціанотична, на тулубі, стопах, долонях, рясно на голові з постійним підсипаннями множинні до 0,3 см у діаметрі геморагічні елементи. Брадикардное, справа над легеньми крепітація. Тони серця приглушені, стійка брадикардія, систолічний шум. Гепатоспленомегалія (печінка +5 см, селезінка +2 см). Сеча темно-коричневого кольору через сечовий катетер.

Загальний аналіз крові (ЗАК): зсув лейкоформули до мієлоцитів, тромбоцитопенія (до 50×10^9 /л). **Біохімічно:** виражена гіпопротеїнемія (до 45 г/л), гіпербілірубінемія (132 мкмоль/л) за рахунок прямої фракції (87 мкмоль/л) помірний цитолітичний синдром (АЛТ – 1,86 ммоль/л/год), збільшення

креатиніну (150 мкмоль/л). Рентгенограма органів грудної клітки: двобічна вогнищева пневмонія. Кардіомегалія. Кардит? Вроджені вади серця? Тимомегалія II ст. ЕхоКГ: по передній стінці правого шлуночка в перикарді прошарок рідини до 6 мм. З аорти в легеневої стовбур відкривається кровотік до 2 мм. НСГ (12.12.2019): гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку. Стріалентикулярна мінералізуюча ангіопатія.

На підставі первинного огляду, результатів лабораторного та функціонального обстеження встановлено попередній діагноз «Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура? Лістеріоз? ЦМВ? ВУІ: пневмонія новонародженого? Перинатальне гіпоксичне ураження ЦНС, симптом пригнічення. ЗВУР за гіпотрофічним типом».

До отримання результатів специфічного обстеження розпочато антибактеріальну терапію, введення ацикловіру, внутрішньовенного імуноглобуліну.

Результати ПЛР-діагностики: виявлено ДНК ЦМВ у сечі новонародженого, що свідчить про ВУІ ЦМВ! Також виявлено ДНК ЦМВ у крові, що свідчить про генералізацію процесу.

Отже, остаточний клінічний діагноз «Вроджена ЦМВІ (гепатит, нефрит, кардит, пневмонія, тромбоцитопенічна пурпура). Неонатальна церебральна ішемія: ПВК, СЕК із 2 боків, ВШК з 2 боків, стріалентикулярна мінералізуюча ангіопатія, внутрішня гідроцефалія, перивентрикулярна лейкомаляція, СДН (судомний синдром в анамнезі). МПК: ТОВ. Анемія змішаного генезу. ЗВУР симетричний варіант».

Ацикловір попередньо обрано для противірусного лікування з огляду на те, що він є синтетичним аналогом ациклічного пуринового нуклеозиду, який володіє високою вибірковою дією на віруси герпесу. В інфікованих вірусом клітинах під дією вірусної тимідинкінази відбувається фосфорилування і подальша трансформація ацикловіру в моно-, ди- і трифосфат. Аналоги нуклеозидів використовують субстратну специфічність вірусної тимідинкінази, на відміну від тимідинкінази людини.

Відомо, що тимідинкінази ідентифіковано з вірусів натуральної віспи, вірусу африканської чуми свиней, вірусу простого герпесу, вірусу вітряної віспи та вірусу Епштейн–Барр. Проте *in vivo* ацикловір терапевтично ефективний, насамперед при вірусних інфекціях, викликаних вірусами *Herpes simplex* 1 і 2 типів

та *Herpes zoster*, які є сильними продуцентами необхідного ферменту — тимідинкінази.

За результатами отриманих даних про інфікування ЦМВ і відсутності ефекту від терапії ацикловіром на 10-ту добу життя дитини прийнято рішення змінити противірусний засіб на ганцикловір.

Чому ж змінено терапію, незважаючи на наявність протипоказань до призначення ганцикловіру: при тромбоцитопенії, вираженій нейтропенії (менше 500 нейтрофілів в 1 мкл), при гіперчутливості (у т.ч. до ацикловіру), дітям до 12 років?

Ганцикловір — синтетичний нуклеозидний аналог 2'-дезоксигуанозина, який пригнічує реплікацію вірусів герпесу як *in vitro*, так і *in vivo*. В інфікованих ЦМВ клітинах ганцикловір фосфорилується іншою вірусною протеїнкіназою UL97 до ганцикловіру монофосфату, потім в активний ганцикловір трифосфат.

У цей час лікування ЦМВІ ганцикловіром рекомендовано на основі тяжкості або кількості симптомів. Європейська експертна рада рекомендує пероральний ганцикловір (внутрішньовенне введення ганцикловіру за певних обставин) лише тим, хто має: ознаки захворювання ЦНС; докази хвороби, що загрожує життю, тяжкої моноорганної хвороби або ураження багатьох органів; захворювання на ЦМВІ помірного ступеня тяжкості [19]. Неофіційна міжнародна група з рекомендацій щодо вроджених ЦМВІ рекомендує ганцикловір для лікування новонароджених із симптоматичним перебігом ЦМВ від середньої до тяжкої форми [9].

У рандомізованому контрольованому дослідженні 100 новонароджених (≤ 1 міс) із симптоматичною вродженою ЦМВІ протягом 6 тиж отримували ганцикловір 6 мг/кг кожні 12 год або не отримували лікування. 42 дитини відповідали всім критеріям дослідження і мали результати аудіометричного обстеження і на початковому рівні, і через 6 міс подальшого спостереження. З 42 дітей ганцикловір отримували 25. У дослідженні показано, що слух поліпшився порівняно з вихідним рівнем після 6 міс або залишився на нормальному рівні у 21 (84%) пацієнта основної групи, а серед 17 дітей, які не отримували лікування, — тільки у 10 (59%) пацієнтів. Летальний наслідок у групі дітей, які отримували ганцикловір, був у 3 (9%) випадках, а в групі дітей, які не отримували лікування, — у 6 (35,3%) випадках ($p=0,06$). Жодний летальний випадок не пов'язаний з досліджуваним препаратом [27].

Таблиця 2

Показники загального аналізу крові в динаміці захворювання

Дата	Лейкоц./ 10 ⁹	Метамієл., %	П/я, %	С/я, %	Еозин., %	Лімф., %	Мон., %	Тромб./ 10 ⁹
13.12.2019	12,1	1	24	14	0	51	10	50
23.12.2019	8,3	2	5	7	0	78	8	50
06.01.2020	4,5	–	20	14	0	63	3	55
15.01.2020	12,4	1	7	10	3	70	9	70
25.01.2020	9,1	0	15	10	2	69	4	111
17.02.2020	7,6	0	6	20	4	62	8	160

Таблиця 3

Показники біохімічного аналізу крові дитини в динаміці спостереження

Дата	Загальний білок, г/л	Сечовина, ммоль/л	Креатинін, мкмоль/л	АЛТ, ммоль/л	Загальний білірубін, мкмоль/л	Прямий білірубін, мкмоль/л
12.12.2019	45	5,7	145	1,8	132	87
18.12.2019	47	3,4	97	0,73	105	87
14.01.2020	53	4,0	100	0,63	66	33
20.01.2020	56	3,8	106	1,33	43	28
07.02.2020	56	4,0	72	0,33	16	4,5

Усі наведені дані спонукали авторів цієї статті змінити терапію. При цьому, згідно з інструкцією до препарату, не слід починати лікування при абсолютному числі нейтрофілів менше 500 клітин в 1 мкл, або тромбоцитів менше 25 000 клітин у 1 мкл, або при гемоглобіні менше 8 г/дл. У зазначеного вище хлопчика на момент початку терапії показники були вищими.

На рис. 1 наведено кількість тромбоцитів крові дитини в динаміці спостереження. Як видно з динаміки показників ЗАК (рис. 1, табл. 2), у період із 23.12.2019 по 06.01.2020 відмічено значне зменшення кількості нейтрофілів, що спонукало авторів статті знизити дозу ганцикловіру. Результатом цього стало зменшення кількості тромбоцитів.

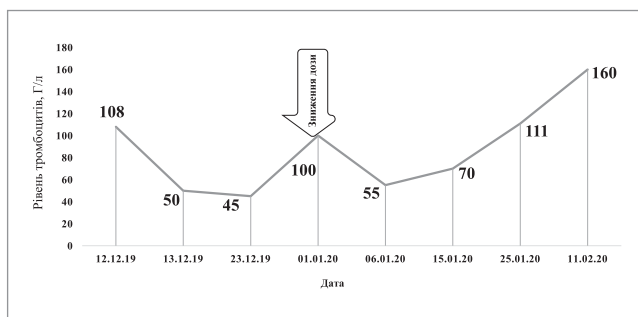


Рис. 1. Рівень тромбоцитів у крові в динаміці хвороби на тлі лікування ганцикловіром (г/л)

Інша проблема – ниркова недостатність і необхідність корегування дози ганцикловіру за рівнем кліренсу креатиніну. Оскільки у хворих із нирковою недостатністю слід коригувати дозу ганцикловіру, то необхідно ретельно контролювати концентрації креатиніну в сироватці або його кліренс. Зміну біохімічних показників пацієнта показано в таблиці 3. Слід зазначити, що саме у відповідному періоді введення ганцикловіру (23.12.2019–06.01.2020) виявлено наростання проявів ниркової недостатності. Що стало ще одним аргументом на користь зниження дози ганцикловіру. І, за даними рис. 2, зниження дози специфічного препарату призвело до посилення гепатоцитолітичної дії вірусу.

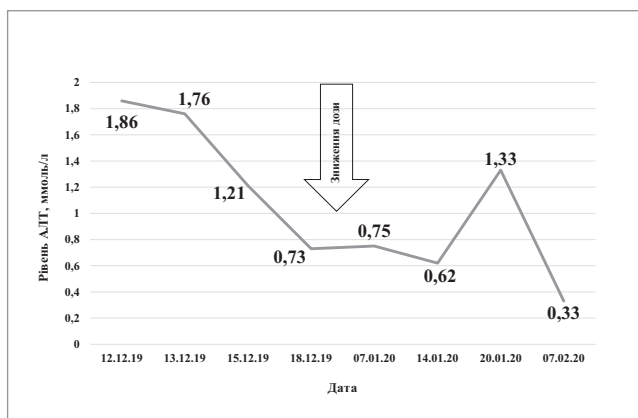


Рис. 2. Рівень АЛТ у динаміці хвороби на тлі лікування ганцикловіром (ммоль/л)

Отже, протягом терапії відмічалось постійно балансування між ефективністю та побічною дією ганцикловіру. Лише на 40-ву добу лікування дитини ганцикловіром спостерігалася виражена позитивна динаміка: загальний стан середньої тяжкості, зменшилась інтоксикація, зникли судоми; зменшилися запальні зміни в ЗАК, підвищилися значення тромбоцитів, нормалізувалися печінкові проби, підвищився рівень білка. Проте ефективна вірусологічна відповідь у вигляді негативної ПЛР крові

на ЦМВ відмічалася лише на 67-му добу лікування.

Дитина виписана на 70-ту добу лікування з такими результатами. *Рентгенологічна* динаміка за пневмонічним процесом позитивна за рахунок його регресу. *ЕКГ* (23.01.2020): у динаміці поліпшилися обмінні процеси в міокарді. Ритм синусовий, до тахікардії. *НСГ* (17.02.2020): ВШК із 2 боків. Стріалентикулярна мінералізуюча ангіопатія. Внутрішня гідроцефалія (третій шлуночок — 4 мм, бічні — 10 мм). *Окуліст* (06.02.2020): очне дно — з обох боків сіро-рожеві, межі чіткі, судини в межах норми. Сітківка прилягає, без патологічних вогнищ.

Неврологічний статус: хлопчик спокійніший, однак у нього зберігається підвищений, міотонус, рефлекс викликаються, опора і кроки на підігнутих пальчиках. Погляд фіксує, стежить, починає посміхатися. Печінка зменшилася в розмірі (з 4,5 см до 3,5 см) та селезінка (+1,5 см).

Катамнез у 10 міс життя: дитина сидить, перевертається, повзає; адекватно реагує на оточуючих; фіксує погляд на предметах, стежить за предметами. Загальний аналіз крові та печінкові проби в межах норми, на очному дні без патологічних змін. У 9 місяців засвідчено, що відмічається зниження слуху на ліве вухо — туговухість II–III ступеня. Проте завдяки настороженості батьків дитині вчасно

успішно проведено протезування — слух відновлено.

Висновки

Більшість жінок фертильного віку є імунними до ЦМВ і близько 3% вагітних переносять гостру первинну форму ЦМВІ.

ЦМВ найчастіша причина внутрішньотробоного інфікування з можливим тяжким загрозливим життям новонародженого станом і з формуванням тяжких резидуальних наслідків, частіше у вигляді сенсоневральної глухоти.

Діагностика вродженої ЦМВІ ускладнюється як полісиндромністю проявів хвороби, так і відсутністю чіткої системи тестування вагітних і новонароджених.

Настороженість лікарів-неонатологів і педіатрів щодо ЦМВІ запорука своєчасної діагностики хвороби в новонароджених.

Труднощі добору етіотропної терапії при ЦМВІ зумовлені як низькою чутливістю збудника до ацикловіру, так і необхідністю застосування токсичного препарату — ганцикловіру.

Своєчасне призначення високоспецифічної анти-ЦМВ-терапії не тільки зберігає життя пацієнта, але й зменшує ймовірність тяжких резидуальних явищ із боку нервової системи, органів зору і слуху!

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Akpan US, Pillarisetty LS. (2020, Jan). Congenital Cytomegalovirus Infection. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541003>.
2. Artemchik TA et al. (2019). Cytomegalovirus infection in children: teaching aid. BSMU: Minsk: 52. [Артемчик ТА и др. (2019). Цитомегаловирусная инфекция у детей: учебно-методическое пособие. БГМУ: Минск: 52].
3. Artemchik TA, Fomenkova UR. (2018, Oct 19). Comparative analysis of methods for diagnostics of cytomegalovirus infection in children of the first year of life. Actual problems of microbiology, virology, immunology: materials of a scientific and practical conference. Minsk: 31–32. [Артемчик ТА, Фоменкова УР. (2018, Окт 19). Сравнительный анализ методов диагностики цитомегаловирусной инфекции у детей первого года жизни. Актуальные проблемы микробиологии, вирусологии, иммунологии: материалы научно-практической конференции. Минск: 31–32].
4. Barton M, Forrester AM, McDonald J. (2020). Update on congenital cytomegalovirus infection: Prenatal prevention, newborn diagnosis, and management. Paediatr Child Health. CrossRef. 25: 395–396.
5. Beswick R, David M, Higashi H, Thomas D, Nourse C, Koh G et al. (2019). Integration of congenital cytomegalovirus screening within a newborn hearing screening programme. J Paediatr Child Health. 55: 1381–1388. doi: 10.1111/jpc.14428.
6. Blazquez Gamero D, Galindo Izquierdo A, Del Rosal T, Baquero Artigao F, Izquierdo Mendez N, Soriano Ramos M et al. (2019). Prevention and treatment of fetal cytomegalovirus infection with cytomegalovirus hyperimmune globulin: a multicenter study in Madrid. J Matern Fetal Neonatal Med. 32: 617–625. doi: 10.1080/14767058.2017.1387890.
7. Chiopris G, Veronese P, Cusenza F, Procaccianti M, Perrone S, Dacco V, Colombo C, Esposito S. (2020). Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Diagnosis and Treatment. Microorganisms. 8 (10): 1516. doi: org/10.3390/microorganisms8101516. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7599523>.
8. Diener ML, Zick CD, McVicar SB, Boettger J, Park AH. (2017). Outcomes from a hearing-targeted cytomegalovirus screening program. Pediatrics. 139: e20160789. doi: 10.1542/peds.2016-0789.
9. Dorfman L, Amir J, Attias J et al. (2020). Treatment of congenital cytomegalovirus beyond the neonatal period: an observational study. Eur J Pediatr. 179: 807–812. doi: org/10.1007/s00431-019-03558-7.
10. Faure Bardon V, Magny JF, Parodi M, Couderc S, Garcia P, Maillotte AM et al. (2019). Sequelae of congenital cytomegalovirus following maternal primary infections are limited to those acquired in the first trimester of pregnancy. Clin Infect Dis. 69: 1526–1532. doi: 10.1093/cid/ciy1128.

11. Fesenko MYE, Melashchenko OI, Pyeshyi MM et al. (2019). Followup observation during 10 years of children who were born to seropositive mothers (that are infected with cmv and the hsv1) Modern pediatrics Ukraine. 6 (102): 49–54. [Фесенко МС, Мелашченко ММ, Пеший ВІ та ін. (2019). Катамнестичні спостереження протягом 10 років за дітьми, які народилися від серопозитивних матерів (інфікованих цитомегаловірусом та вірусом простого герпесу I типу). Сучасна педіатрія. Україна. 6 (102): 49–54]. doi: 10.15574/sp.2019.102.49.
12. Fowler K. (2018). Targeted CMV screening and hearing management of children with congenital cytomegalovirus infection. ENT Audiol News: 27.
13. Fowler KB, Voppana SB. (2018). Congenital cytomegalovirus infection. Semin Perinatol. 42: 149–154.
14. Fowler KB, McCollister FP, Sabo DL, Shoup AG, Owen KE, Woodruff JL et al. (2017). A targeted approach for congenital cytomegalovirus screening within newborn hearing screening. Pediatrics. 139: e20162128. doi: 10.1542/peds.2016-2128.
15. Lazzarotto T, Blazquez Gamero D, Delforge M L, Foulon I, Luck S, Modrow S, Leruez Ville M. (2020). Congenital Cytomegalovirus Infection: A Narrative Review of the Issues in Screening and Management From a Panel of European Experts. Front Pediatr. 8: 13. doi: 10.3389/fped.2020.00013. URL: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2020.00013>.
16. Lilleri D, Gerna G. (2017). Maternal immune correlates of protection from human cytomegalovirus transmission to the fetus after primary infection in pregnancy. Rev Med Virol. 27: e1921. doi: 10.1002/rmv.1921.
17. Luck SE, Wieringa JW, Blazquez Gamero D, Henneke P, Schuster K, Butler K et al. (2017). Congenital cytomegalovirus: a European expert consensus statement on diagnosis and management. Pediatr Infect Dis J. 36: 1205–1213. doi: 10.1097/INF.0000000000001763.
18. Nadraga OB, Klymenko KH. (2017). P Epsteinbarr and cytomegalovirus infection in children. Sovremennaya pediatriya. 7 (87): 7–11. [Надрага ОБ, Клименко ХП. (2017). Епштейн Барр і цитомегаловірусна інфекція у дітей. Современная педіатрія. 7 (87): 7–11]. doi: 10.15574/sp.2017.87.7.
19. Rawlinson WD, Voppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, Daly K, Doutré S, Gibson L, Giles ML, Greenlee J, Hamilton ST, Harrison GJ, Hui L, Jones CA, Palasantiran P, Schleiss MR, Shand AW, van Zuylen WJ. (2017, Jun). Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. Lancet Infect Dis. 17 (6): e177–e188. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30143-3.
20. Riis, Jenna&Ahmadi, Hedyeh&Silke, Olivia&Granger, Steve&Bryce, Crystal&Granger, Douglas. (2020). Correspondence Between Cytomegalovirus Immunoglobulin-G Levels Measured in Saliva and Serum. Frontiers in Immunology. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.02095/full>.
21. Seisenbaeva RZh, Almagambetova AE, Kasymbekova FN et al. (2018). Epidemiology of congenital cytomegalovirus infection. Bulletin of KazNMI. 1: 42–43. [Сейсенбаева РЖ, Алмаганбетова АЕ, Касымбекова ФН и др. (2018). Эпидемиология врожденной цитомегаловирусной инфекции. Вестник КазНМИ. 1: 42–43].
22. Silva, Janaina&Marinho, Claudio&Palmisano, Giuseppe & Rosa Fernandes, Livia. (2020). Lights and Shadows of TORCH Infection Proteomics. Genes. 11: 894. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32764347>.
23. Tesini Brenda L. (2020). Congenital and Perinatal Cytomegalovirus Infection (CMV). MSD Manual. URL: <https://www.msmanuals.com/professional/pediatrics/infections-in-neonates/congenital-and-perinatal-cytomegalovirus-infection-cmv>.
24. Usachova EV, Silina EA, Konakova OV, Denisenko IG, Kurochkina TI. (2012). Specifics of severe form of congenital cytomegalovirus infection (clinical case). Modern pediatrics Ukraine. 5 (45): 147–150. [Усачёва ОВ, Силина ЕА, Конакова ОВ и др. (2012). Особенности течения тяжелых форм врожденной цитомегаловирусной инфекции (клинический случай). Современная педіатрія. 5 (45): 147–150]. doi: 10.15574/sp.2012.45.147.
25. Vancor E, Shapiro ED, Loyal J. (2019). Results of a targeted screening program for congenital cytomegalovirus infection in infants who fail newborn hearing screening. J Pediatric Infect Dis Soc. 8: 55–59. doi: 10.1093/jpids/pix105.
26. Zuhair M, Smit GS, Wallis G, Jabbar F, Smith C, Devleeschauwer B, Griffiths P. (2019). Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. Rev Med Virol. 29: e2034.
27. Kimberlin DW, Jester PM, Sanchez PJ, et al: Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. N Engl J Med 372(10):933–943, 2015. doi: 10.1056/NEJMoa1404599.

Відомості про авторів:

Усачова Олена Віталіївна — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих інфекційних хвороб Запорізького ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, бульвар Гвардійський, 142; тел. (093) 5394743. <https://orcid.org/0000-0002-8413-027X>.

Сіліна Єлізавета Андріївна — к.мед.н., асистент каф. дитячих інфекційних хвороб Запорізького ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, бульвар Гвардійський, 142; тел. (093) 5394743. <https://orcid.org/0000-0002-3199-9297>.

Пахольчук Тетяна Миколаївна — к.мед.н., доц. каф. дитячих інфекційних хвороб Запорізького ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, бульвар Гвардійський, 142; тел. (093) 5394743. <https://orcid.org/0000-0003-1444-5679>.

Конакова Ольга Володимирівна — к.мед.н., доц. каф. дитячих інфекційних хвороб Запорізького ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, бульвар Гвардійський, 142; тел. (093) 5394743. <https://orcid.org/0000-0002-0025-3599>.

Дралова Олександра Анатоліївна — к.мед.н., асистент каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізького ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, бульвар Гвардійський, 142; тел. (093) 5394743. <https://orcid.org/0000-0003-2137-1495>.

Курочкіна Тетяна Іванівна — зав. відділенням патології новонароджених КНП «Міська дитяча лікарня №5 ЗМП». Адреса: м. Запоріжжя, вул. Новгородська, 28А; тел. (061) 224-94-19.

Денисенко Тетяна Іванівна — зав. відділення реанімації новонароджених КНП «Міська дитяча лікарня №5 ЗМП». Адреса: м. Запоріжжя, вул. Новгородська, 28А; тел. (061) 224-94-19.

Шевченко Раїса Леонідівна — зам. директора з лікувальної роботи КНП «Міська дитяча лікарня №5 ЗМП». Адреса: м. Запоріжжя, вул. Новгородська, 28А; тел. (061) 224-94-19.

Стаття надійшла до редакції 30.10.2020 р., прийнята до друку 16.02.2021 р.