

УДК 616.98:578.825.12]-053.2-085

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

Труднощі добору специфічної терапії при тяжких формах вродженої цитомегаловірусної інфекції: погляд крізь час

¹Запорізький державний медичний університет, Україна²КНП «Міська дитяча лікарня № 5» ЗМР, м. Запоріжжя, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 5(117): 82-89. doi 10.15574/SP.2021.117.82

For citation: Usachova EV, Silina EA, Pakholchuk TN, Konakova OV et al. (2021). Difficulties in selecting specific therapy in severe forms of congenital cytomegalovirus infection: view through time. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(117): 82-89. doi 10.15574/SP.2021.117.82

Мета — показати доцільність застосування ганцикловіру при внутрішньоутробній цитомегаловірусній інфекції (ВЦМВІ), навіши два клінічні випадки
Клінічні випадки. З часом змінювалися підходи до лікування ВЦМВІ із застосуванням ацикловіру до призначення ганцикловіру. У 2011 р. у недоношеної дитини на основі наявності поліорганності ураження (легенів, печінки, селезінки, підшлункової залози, очей, центральної нервової системи) і позитивних результатів полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на ЦМВ у крові, сечі та лікворі діагностовано ВЦМВІ. В якості етіотропного препарату використано лише ацикловір у зв'язку з відсутністю на той час доказової бази щодо безпечності застосування специфічного препарату ганцикловіру. Лікування виявилось неповністю ефективним: у катамнезі у 2-річному віці дитина має грубе порушення слуху та зору і глибоку інвалідизацію за рахунок резидуальних явищ із боку центральної нервової системи.

У 2019 р. у новонародженої дитини із тяжким геморагічним синдромом, респіраторними порушеннями та неврологічною симптоматикою за результатами позитивної ПЛР крові на ЦМВ діагностовано ВЦМВІ та призначено ганцикловір із розрахунку 6 мг/кг кожні 12 год внутрішньовенно під контролем показника гемограми та кліренсу креатиніну. З другого тижня лікування відмічено позитивну динаміку клінічно, з 6-го тижня — негативну ПЛР крові на ЦМВ. Дитину виписано на 70-ту добу лікування без резидуальних явищ із боку центральної нервової системи. В 9 місяців засвідчено туговухість II–III ступеня та вчасно проведено протезування з повним відновленням слуху. В однорічному віці: дитина сидить, перевертається, повзає; адекватно реагує на оточуючих; фіксує погляд та стежить за предметами.

Висновки. Два клінічні випадки через описання змін підходів до специфічної терапії вродженої ЦМВІ з ацикловіру до ганцикловіру та наочну демонстрацію різниці виходів захворювання від тяжкої інвалідності при відмові від ганцикловіру до повної реабілітації в разі його застосування показують доцільність призначення саме ганцикловіру.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вроджена цитомегаловірусна інфекція, тяжкі форми, терапія, ацикловір, ганцикловір.

Difficulties in selecting specific therapy in severe forms of congenital cytomegalovirus infection: view through time

E.V. Usachova¹, E.A. Silina¹, T.N. Pakholchuk¹, O.V. Konakova¹, A.A. Dralova¹, T.I. Kurochkina², I.G. Denisenko², R.L. Shevchenko²¹Zaporozhye State Medical University, Ukraine²Communal non-commercial enterprise «City Children's Hospital No.5» Zaporozhye City Council, Ukraine

The aim — to show the feasibility of using ganciclovir for congenital cytomegalovirus infection (CMVI) by demonstrating two clinical cases.

Clinical cases. Over time, the approaches to the treatment of congenital CMVI have changed from the use of acyclovir to the appointment of ganciclovir.

In 2011, a premature baby was diagnosed with congenital CMVI based on the presence of multiple organ lesions (lungs, liver, spleen, pancreas, eyes, central nervous system) and positive result of CMV PCR test in blood, urine and cerebrospinal fluid.

Only acyclovir was used as an etiotropic drug due to the lack of evidence at that time on the safety of another antiviral drug — ganciclovir. Treatment was not completely effective: in the follow-up at the age of two the child has a grave violation hearing and vision and profound disability due to the residual effects on the central nervous system.

In 2019, a new-born child with severe haemorrhagic syndrome, respiratory disorders and neurological symptoms was diagnosed with congenital CMVI by positive result of CMV PCR test and ganciclovir was prescribed at a dose of 6 mg/kg every 12 hours by an intravenous infusion under the control of a routine complete blood count (CBC) test. On the second week of treatment, positive dynamics was observed clinically, on the 6th week — negative result of CMV PCR test. The child was discharged on day 70th of treatment without residual effects on the central nervous system. At the age of 9 months, deafness of 2–3 degrees was diagnosed, but prosthetics were performed timely with complete restoration of hearing. At age of 12 month this child sits, rolls over, crawls; responds adequately to others; captures the gaze and keep an eye on items.

Conclusions. Two clinical cases through the description of changes in approaches to specific therapy of congenital cytomegalovirus disease from acyclovir to ganciclovir and a clear demonstration of the difference in disease outcomes — from severe disability when ganciclovir was not prescribed, to complete rehabilitation with its use demonstrate the feasibility of prescribing ganciclovir

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. 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, severe forms, treatment, acyclovir, ganciclovir.

Трудности подбора специфической терапии при тяжелых формах врожденной цитомегаловирусной инфекции: взгляд сквозь время

Е.В. Усачева¹, Е.А. Силина¹, Т.Н. Пахольчук¹, О.В. Конакова¹, А.А. Дралова¹, Т.И. Курочкина², И.Г. Денисенко², Р.Л. Шевченко²¹Запорозький державний медичний університет, Україна²КНП «Городская детская больница № 5» ЗГС, г. Запорожье, Украина

Цель — показать целесообразность использования ганцикловира при внутриутробной цитомегаловирусной инфекции (ВЦМВИ), продемонстрировав два клинических случая.

Клинические случаи. Со временем менялись подходы по лечению ВЦМВИ от применения ацикловира до назначения ганцикловира.

В 2011 г. у недоношенного ребенка на основе наличия полиорганности поражения (легких, печени, селезенки, поджелудочной железы, глаз, центральной нервной системы) и положительных результатов полимеразной цепной реакции (ПЦР) на ЦМВ в крови, моче и ликворе диагностирована внутриутробная ЦМВИ.

В качестве этиотропного препарата использован только ацикловир в связи с отсутствием на то время доказательной базы по безопасности применения специфического препарата ганцикловира. Лечение оказалось не полностью эффективным: в анамнезе в 2-летнем возрасте ребенок имел грубое нарушение слуха и зрения и глубокую инвалидизацию за счет резидуальных явлений со стороны центральной нервной системы.

В 2019 г. у новорожденного ребенка с тяжелым геморрагическим синдромом, респираторными нарушениями и неврологической симптоматикой по результатам положительной ПЦР крови на ЦМВ диагностирована ЦМВИ и назначен ганцикловир из расчета 6 мг/кг каждые 12 часов внутривенно под контролем показателя гемограммы и клиренса креатинина. Со 2-й недели лечения отмечена положительная динамика клинически, с 6-й недели — отрицательная ПЦР крови на ЦМВ. Ребенок выписан на 70-е сутки лечения без резидуальных явлений со стороны центральной нервной системы. В 9 месяцев засвидетельствована тугоухость II–III степени и своевременно проведено протезирование с полным восстановлением слуха. В годовалом возрасте: ребенок ползает, переворачивается, ползает; адекватно реагирует на окружающих; фиксирует взгляд и следит за предметами.

Выводы. Два клинических случая через описание изменений подходов к специфической терапии врожденной ЦМВИ с ацикловира в ганцикловир и наглядную демонстрацию разницы выходов заболевания от тяжелой инвалидности при отказе от ганцикловира, в полной реабилитации при его использовании демонстрируют целесообразность назначения именно ганцикловира.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. На проведение исследований получено информированное согласие родителей детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: врожденная цитомегаловирусная инфекция, тяжелые формы, терапия, ацикловир, ганцикловир.

У цей час підвищується рівень захворюваності на цитомегаловірусну інфекцію (ЦМВІ) у всіх країнах світу, що пов'язано як із поліпшенням якості діагностики, так і з реальним зростанням. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, останніми роками частота вродженої ЦМВІ серед новонароджених варіює від 0,3% до 3,0% у різних країнах, а кількість летальних випадків досягла 19,9 на 1000 зареєстрованих випадків ЦМВІ. У США щорічно народжується 6600 дітей з вродженою ЦМВІ, у Японії — 8000 новонароджених [8]. Так, за даними американських дослідників, специфічні антитіла виявляються в 1% новонароджених немовлят, у 10–20% дітей першого року життя, у 40% дорослих осіб віком 30–40 років та у 99% обстежуваних віком від 50 років. У Західній Європі (Франції, Німеччині, Іспанії) показники дещо нижчі — 50–70%, в Україні — 70% [17].

Патогенна дія вірусу може починати проявлятися ще на етапі внутрішньоутробного розвитку: вірус уражує органи плода та тканину плаценти, викликаючи послідовно процеси запалення, фіброзу і некрозу. Унаслідок цього розвивається плацентарна гіпоксія [16]. Особливе значення серед механізмів, що призводять до деструктивних порушень клітини, має апоптоз: зараження ЦМВ запускає внутрішньоклітинні механізми апоптозу паралельно з активацією антиапоптозних процесів для досягнення повноцінної реплікації і продукції вірусу [12].

Незважаючи на значну кількість досліджень у галузі перинатології, дотепер немає повного розуміння, чому в одних новонароджених від матерів із ЦМВІ відбувається внутрішньоутробне ураження, здатне проявитись у різних формах, а в інших — не виявляється [16]. Так, з активністю інфекції в матері пов'язують характер і частоту патології в новонароджено-

го. При активних формах ЦМВІ частіше виникає гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи (ЦНС), рідше — жовтяниця, гепатоспленомегалія, синдром дихальних розладів, геморрагічний синдром, пневмонія. Клінічні прояви маніфестної вродженої ЦМВІ переважно характеризуються тромбоцитопенічною пурпурою з геморрагічним синдромом (76%), жовтяницею (67%), гепатоспленомегалією (60%), мікроцефалією (53%), затримкою внутрішньоутробного розвитку (50%), недоношеністю (34%), гепатитом (20%), енцефалітом, хоріоретинітом. При цьому ризик розвитку маніфестних форм найвищий, якщо спостерігається трансфузійна трансмісія ЦМВ [7,16].

Тяжкі форми ЦМВІ можуть розвиватися в новонароджених і дітей перших місяців навіть при постнатальному інфікуванні ЦМВ, за умови, що неонатальний період ускладнений (наслідки тяжкої пренатальної гіпоксії, пологової травми, асфіксії під час пологів тощо), а також у недоношених і з низкою масою тіла при народженні дітей.

У цілому маніфестні форми вродженої ЦМВІ зустрічаються рідко, і переважає безсимптомний перебіг інфекції. При цьому незалежно від форми захворювання у 20–25% дітей з вродженою ЦМВІ поступово розвиваються різні порушення здоров'я, серед яких на перше місце виходять нейросенсорна глухота, затримка психомоторного розвитку, мозкова дисфункція та інші неврологічні зміни [7,16]. У перші місяці життя в більшості дітей з безсимптомним перебігом захворювання відсутні будь-які прояви інфекції, а виявлення в подальшому наслідків перенесеної вродженої ЦМВІ стає «неприємною несподіванкою» для батьків і медиків.

Слід зауважити, що у 20% дітей з вродженою ЦМВІ до піврічного віку виявляється патологія слуху, і цей показник збільшується до

50% протягом перших 3 років життя [13]. При цьому прогресуюча і відстрочена туговухість не виявляється при рутинному обстеженні новонароджених. Крім того, у 90% дітей з вродженою ЦМВІ в подальшому розвиваються неврологічні порушення у вигляді затримки психомовленнєвого та розумового розвитку, формування судомного синдрому, у тому числі епілепсії. У віддаленому періоді в дітей з ЦМВІ зустрічаються також порушення зору, ністагм, косоокість, екзофтальм. Приблизно у 15% дітей реєструється часткова атрофія зорового нерва, а у 9% — повна сліпота [11].

Поява у 80-х роках ХХ століття в арсеналі неонатологів і педіатрів інноваційного проти-герпетичного препарату ацикловір вселила впевненість у швидкому вирішенні проблеми ефективного лікування вроджених герпетичних інфекцій. Однак з'явилися докази, що призначення ацикловіру не призводить до істотного поліпшення при інфекціях, викликаних вірусами герпесу людини 4-го типу (вірус Епштейна—Барра) і 5-го типу (цитомегаловірус). З'ясовано, що для проявів вірус-інгібуючої дії препарату потрібно його фосфорилування в інфікованих клітинах господаря за допомогою вірусної тимідинкінази, яка активно синтезується лише в тих клітинах, що інфіковані вірусами герпесу 1, 2, 3-го типів. Відомо, що ідентифіковані тимідинкінази з вірусів натуральної віспи, вірусу африканської чуми свиней, вірусу простого герпесу, вірусу вітряної віспи та вірусу Епштейна—Барра. Проте *in vivo* ацикловір видався терапевтично ефективним, насамперед при вірусних інфекціях, що викликають віруси *Herpes simplex* 1, 2 типів та *Herpes Zoster*, які є сильними продуцентами тимідинкінази. Саме фосфориліюваний ацикловір надалі взаємодіє з вірусною ДНК-полімеразою і включається в ланцюжок вірусної ДНК, викликаючи обрив ланцюга і блокуючи реплікацію вірусної ДНК без ушкодження клітин господаря. Оскільки в клітинах, інфікованих ЦМВ, на відміну від вірусів герпесу 1, 2, 3-го типів, немає наростання концентрації тимідинкінази, то фосфорилування ацикловіру не відбувається. Як наслідок, ацикловір не вбудовується в ДНК ЦМВ і не порушує вірусної реплікації.

Незважаючи на те, що ця інформація була актуалізована понад 30 років тому, і в останні десятиліття можна зустріти помилкове призначення ацикловіру при лікуванні ЦМВІ, навіть вродженої.

На сьогодні за своєчасного встановлення діагнозу є можливість рано призначити етіотропну терапію і тим самим попередити прогресування хвороби і розвиток ускладнень. Проте дискусійним залишається вибір показань для призначення етіотропної терапії в дітей раннього віку. Вибір адекватної ефективної терапевтичної тактики для новонароджених та дітей раннього віку з ЦМВІ залишається важливою, складною і багато в чому не вирішеною проблемою, оскільки хіміотерапевтичні засоби з противірусною активністю щодо ЦМВ є токсичними препаратами [4].

Застосування в останні десятиліття нових противірусних препаратів (ганцикловір, фоскарнет, цидофовір), що дієво пригнічують реплікацію ЦМВ, дало змогу підвищити ефективність лікування ЦМВІ у пацієнтів з імунodefіцитами (первинний імунodefіцит, СНІД, стан після трансплантації внутрішніх органів і кісткового мозку), однак на перших етапах не розширило межі етіотропної терапії вродженої ЦМВІ. Основна причина цього — відсутність даних про безпечність та ефективність зазначених лікарських засобів у дітей. З огляду на велику кількість побічних ефектів унаслідок застосування цих препаратів у дорослих, впровадження їх у педіатричну практику є обмеженим. Беручи до уваги, що ганцикловір характеризується меншою токсичністю порівняно з фоскарнетом і цидофовіром, останніми роками переважно обговорювалася можливість його застосування в дітей з вродженою ЦМВІ. При цьому підкреслюється, що рішення про використання ганцикловіру поза офіційними показаннями в кожному конкретному випадку слід приймати індивідуально, детально аналізуючи очікувану користь і потенційні ризики [2,14].

Ганцикловір — синтетичний аналог дезокси-гуанозину, який пригнічує розмноження вірусів герпесу як *in vitro*, так і *in vivo*. Метаболізм ганцикловіру відбувається в клітинах, інфікованих ЦМВ і вірусом простого герпесу: спочатку фосфорилується під дією вірусної протеїнкінази з утворенням ганцикловірмонофосфату. Далі під дією декількох клітинних кіназ утворюється ганцикловіртрифосфат, який потім піддається повільному внутрішньоклітинному метаболізму. Вірусостатичний ефект ганцикловіру обумовлений припиненням вбудовування дезоксигуанозинтрифосфату в ДНК під дією ДНК-полімерази і включення ганцикловіртрифосфату в вірусну ДНК, що призводить до припинення та обмеження подовження вірусної

ДНК, зокрема, блокування синтезу вірусної ДНК і розмноження вірусу [9].

Проте препарат має серйозні побічні дії, крім того, в експерименті виявлено його канцерогенний ефект і токсичний вплив на гонади [9]. У зв'язку з високою токсичністю застосовують препарат за життєвими показаннями при тяжкому перебігу ЦМВІ після отримання інформованої згоди батьків. Показаннями для призначення специфічної противірусної терапії є: сепсис-подібний перебіг; ураження внутрішніх органів; тяжкий гепатит; тяжке пригнічення кісткового мозку (анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія); коліт; пневмонія; міокардит; ураження ЦНС (мікроцефалія, зміни при магнітно-резонансній томографії головного мозку або при нейросонографії (НСГ), зміни в лікворограмі (або позитивна полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) ліквору на ДНК ЦМВ), хоріоретиніт або нейросенсорна туговухість [4]. Лікування не потрібне за наявності не більше двох перерахованих нижче ознак: петехії, легка гепатомегалія, легка спленомегалія, жовтяниця (легка тромбоцитопенія, анемія, лейкопенія, граничні значення ферментів печінки або непряма гіпербілірубінемія), синдром затримки внутрішньоутробного розвитку без мікроцефалії, відсутність клінічних та лабораторних проявів (\pm ЦМВ-віремія), ізольована нейросенсорна туговухість [4]. Лікування безсимптомних вроджених або перинатальних форм ЦМВІ у новонародженого на цей час не рекомендоване [10]. Слід зазначити, що лікуванню ганцикловіром безсимптомної вродженої ЦМВІ присвячені окремі роботи. В одному дослідженні застосування препарату протягом 3 тижнів нівелювало туговухість у пролікованих згодом порівняно з 11% частотою ураження в групі дітей без лікування [7].

У цей час вирішення питання про лікування ЦМВІ ганцикловіром рекомендоване на основі тяжкості або кількості симптомів. Європейська експертна рада зазначає, що лікування ганцикловіром (внутрішньовенним введенням ганцикловіру за певних обставин) слід призначати 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 [4]. Неофіційна Міжнародна група з рекомендацій щодо вроджених ЦМВІ рекомендує лікування ганцикловіром для новонароджених із симптоматичним перебігом ЦМВ від середньої до тяжкої форми.

Продовжуються дослідження пролонгованого впливу терапії ганцикловіром на профілактику туговухості. У рандомізованому контрольованому дослідженні 100 новонароджених (≤ 1 місяця) із симптоматичною вродженою ЦМВІ протягом 6 тижнів 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 місяців подальшого спостереження. З 42 дітей ганцикловір отримували 25 осіб [10]. У дослідженні показано, що слух поліпшився порівняно з вихідним рівнем після 6 місяців або залишився на нормальному рівні у 21 пацієнта основної групи — 84%, а серед 17 дітей, які не отримували лікування, тільки у 10 пацієнтів — 59%. Летальний наслідок у групі дітей, які отримували ганцикловір, відмічався у 3 (9%), а в групі дітей, які не отримували, — у 6 (35,3%; $p=0,06$). Жодний летальний випадок не пов'язаний з досліджуваним препаратом.

Нами виявлено досвід застосування противірусної терапії ганцикловіром вродженої ЦМВІ [7] при розвитку у новонароджених маніфестної форми, що перебігає з ураженням ЦНС і/або органами ураженнями. Рекомендовано негайно розпочати введення внутрішньовенно крапельно з розрахунку 6 мг/кг кожні 12 год протягом щонайменше 42 діб, під контролем гематологічних, печінкових і ниркових показників, а в подальшому слід перейти на пероральну форму валганцикловіру в дозі 16–20 мг/кг кожні 12 год протягом 6 міс [7]. У Білорусі на підставі клінічних досліджень прийнято стандарти лікування генералізованої вродженої ЦМВІ ганцикловіром у дозі 6 мг/кг кожні 12 год протягом 21 доби, при цьому автори відзначають, що найкращий результат дає раннє призначення ганцикловіру в неонатальному періоді [1].

При цьому слід ураховувати, що на тлі лікування ганцикловіром часто (до 60%) розвивається нейтропенія. Як зазначено в інструкції із застосування, при нейтропенії менше 500 клітин в 1 мкл препарат тимчасово відмінюють на кілька днів. Деякі автори рекомендують при розвитку нейтропенії знизити дозу удвічі, і якщо кількість нейтрофілів не нормалізується, то відмінити препарат. Також є рекомендації щодо призначення в цих випадках гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора [14,15]. Обмеженням для призначення ганци-

кловіру може стати тяжка тромбоцитопенія: при рівні тромбоцитів менше $25,0 \times 10^9$ /л препарат тимчасово відмінюють. У зв'язку зі значним впливом ганцикловіру на гемопоєз рекомендують регулярний контроль клінічного аналізу крові на тлі його застосування.

Проте слід ураховувати, що противірусна терапія не призводить до повної елімінації ЦМВ, не є високоефективною, оскільки може реалізуватися тільки у фазі реплікації вірусу [13]. Лікування противірусними препаратами призводить до зниження вірусного навантаження, але до кінця шеститижневого курсу терапії вірус може продовжувати детектуватися у понад 50% пацієнтів [5]. Слід ураховувати, що після відміни противірусного препарату вірусна екскреція і віремія можуть повернутися до вихідного рівня. Виявлення наростання кількості копій ЦМВ у крові на тлі лікування противірусним препаратом, швидше за все, свідчить про резистентність вірусу до цього препарату [13], що вказує на необхідність перегляду терапії [11]. Вірусовиділення при вродженій ЦМВІ може персистувати до 5–6 років [2]. Італійські автори, які вивчали персистенцію ЦМВ при безсимптомній вродженій ЦМВІ, показали тривале виділення вірусу: у 50% дітей віремія виявлялася більше 3 міс, а вірусурія — більше 36 міс [7].

Крім того, в українській літературі є дані про позитивні результати застосування антицитомегаловірусного імуноглобуліну (АЦМВІ) для запобігання трансмісії вірусу до плода при первинній ЦМВІ під час вагітності і для лікування інфекції в новонародженого [17]. Активність АЦМВІ обумовлена ЦМВ-нейтралізуючою дією цих антитіл та імуномодуючим ефектом. Відомо, що АЦМВІ, впливаючи на різні ланки імунної системи людини, підвищує неспецифічну резистентність, проявляючи антитілозалежну клітинну цитотоксичність щодо вірусів інфікованої клітини. Препарат застосовують для лікування активного перебігу клінічно тяжких проявів ЦМВІ у дітей будь-якого віку з імуносупресією, у тому числі в новонароджених, або з імунодефіцитом, викликаним різними причинами, у тому числі і СНІД [17].

Отже, вроджена ЦМВІ є основною причиною внутрішньоутробного ураження; може перебігати в генералізованих, симптомних та асимптомних формах, кожна з яких у подальшому може проявитися тяжкими наслідками у вигляді туговухості, сліпоти, затримки психічного розвитку тощо. Доказаним

є вплив ранньої протиЦМВ-терапії на наслідки вродженої ЦМВІ. Мають місце серйозні проблеми впровадження специфічної протиЦМВ-хіміотерапії в новонароджених через токсичність специфічного препарату — ганцикловіру. Проте, з урахуванням сучасних даних про його ефективність при ЦМВІ, останніми роками слід добирати саме ганцикловір, незважаючи на його можливі побічні реакції.

Мета дослідження — показати доцільність призначення препарату, що містить ганцикловір, при внутрішньоутробній ЦМВІ, навівши два випадки її лікування ацикловіром і ганцикловіром та проілюструвавши результати такого лікування.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Клінічні випадки

Клінічний випадок 1. *Дитина В.*, народилася 17.09.2011 від II вагітності, яка перебігала із загрозою переривання та гестозом I половини. Визначення статусу жінки щодо ЦМВІ не проводилося, що не дало змоги своєчасно діагностувати ЦМВІ.

Пологи передчасні на 28-му тижні шляхом кесаревого розтину у зв'язку з передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти. Маса дитини при народженні — 1140 г, зріст — 38 см. Оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині — 4 бали, на 5-й хвилині — 6–7 балів. Штучна вентиляція легень (ШВЛ) розпочата в пологовій залі, на 25-й хвилині життя введений курс урф — 1 доза. Стан дитини в пологовому будинку залишався тяжким. У новонародженого було загальне пригнічення, анемія, жовтяниця, у легенях — у великій кількості крепітуючі хрипи. На 5-ту добу життя дитина переведена до багатопрофільної дитячої лікарні м. Запоріжжя, де перебувала впродовж 74 днів (з 22.09.2011 по 06.12.2011), при цьому у відділенні реанімації новонароджених перебувала 40 днів (з 22.09.2011 по 12.10.2011 та повторно з 18.10.2011 по 07.11.2011). У динаміці стан протягом тривалого часу залишався дуже тяжким, ШВЛ — упродовж 19 днів, судомний синдром, знижена харчова толерантність, гепатоспленомегалія, зростаючий холестатичний та геморагічний синдроми, явища асцити. У дитини не було реакції на звук.

Гематологічно: системна запальна відповідь (лейкопенія, зрушення лейкоцитарної формули до мієлоцитів, гранулоцитопенія, підвищен-

ня рівня маркерів ендотоксикозу), електролітні порушення, тромбоцитопенія (до $40 \times 10^9/\text{л}$), анемія. Біохімічно: виражена гіпопротеїнемія (до 43 г/л), гіпербілірубінемія (203 мкмоль/л) за рахунок непрямої фракції (193 мкмоль/л). Незначний цитолітичний синдром (аланінамінотрансфераза (АЛТ) — 1,63 ммоль/л·год), збільшення креатиніну (150 мкмоль/л). Лікворограма: білок — 0,165 г/л, реакція Панді негативна, цитоз — 17 клітин, з яких нейтрофіли — 13 клітин.

На рентгенограмі органів грудної клітки: синдром дихальних розладів; ателектази легень; гостра двобічна пневмонія; кардіоміопатія; кардит? При **електрокардіографії**: ритм синусовий, аритмія до помірної брадикардії; правограма; дисметаболичні зміни в міокарді. При **НСГ**: перивентрикулярні крововиливи (ПВК): субепіндемальні кісти (СЕК) з обох боків; внутрішньоплуночковий крововилив (ВШК) з обох боків; стріалентикулярна мінералізуюча ангіопатія (наслідок запальних змін головного мозку).

На обох очах у світлі, що проходить, у просвіті зіниць видимі хвилясті ниткоподібні проростання судин, рефлекс з очного дна рожевий, деталі офтальмоскопуються погано, видимі ділянки з розширеними судинами і крововиливами. Райдужка на обох очах мутнувата. Негативна динаміка на 12-ту добу життя: праве око — центр не офтальмоскопується, по периферії — крововиливи і різка ішемія; ліве око — периферія верхньовнутрішнього квадранта не офтальмоскопується.

Результати специфічного обстеження сироватки крові дитини імуноферментним методом: рівень IgG до ЦМВ — 22,83 МО/мл (референтне значення 1,0 МО/мл); рівень IgM до ЦМВ — 12,26 Од (референтне значення 1,0 Од); авідність IgG до ЦМВ — 54% (середньоавідні). ПЛР на ДНК ЦМВ крові, сечі, ліквору — позитивна.

Таким чином, у дитини, яка народилася на 28-му тижні, виявлено одночасне ураження легень (респіраторний дистрес синдром — РДС, пневмонія), печінки (холестатичний варіант гепатиту), органів кровотворення (анемія, тромбоцитопенія), ЦНС та очей (хоріоретиніт). Недоношеність, поліорганність ураження, торпідність і хвилеподібність перебігу хвороби і позитивний результат визначення ДНК ЦМВ у крові, сечі та лікворі, а також позитивні до ЦМВ IgM дали змогу розшифрувати етіологію вродженої інфекції в дитини і встановити клі-

нічний діагноз — «Вроджена генералізована ЦМВІ з ураженням легень, печінки, селезінки, підшлункової залози, очей (хоріоретиніт), ЦНС (судомний синдром в анамнезі, стріалентикулярна мінералізуюча ангіопатія, перивентрикулярні псевдокісти з 2 боків). Відкрите овальне вікно, функціонуюча відкрита артеріальна протока (ВАП). Псевдохорда лівого шлуночка. Анемія III, змішаного генезу. Недоношена дитина, гестаційний вік — 28 тижнів, дуже низька маса тіла при народженні».

Слід зауважити, що значні труднощі ми спостерігали під час обирання специфічної терапії у 2011 р. Так, ефективним протиЦМВ-засобом, як зазначалося, є ганцикловір, який має великий перелік токсичних властивостей, що обмежують його призначення в дітей, і в Україні за віком на той час не призначався. Тому в якості етіотропного препарату у 2011 р. використовували лише специфічний внутрішньовенний АЦМВІ, який вводили дитині згідно з інструкцією, та ацикловір внутрішньовенно.

На тлі терапії відмічалася певна позитивна динаміка: у дитини була ліквідована киснева залежність, підвищилася харчова толерантність та стабілізувалася надбавка у вазі, дитина стала активнішою, дещо зменшилися розміри печінки і селезінки, нормалізувався рівень тромбоцитів, збільшився рівень гемоглобіну, зменшилися запальні зміни в загальному аналізі крові (ЗАК), нормалізувалися печінкові проби, підвищився рівень білка. Проте вірусемія зберігалася, відмічалася негативна динаміка змін на очному дні, повільно ліквідувалися зміни з боку ЦНС, відмічалася значне зниження слуху.

Отже, лікування без використання специфічного протиЦМВ-засобу виявилось неповністю ефективним і, як нам вдалося з'ясувати, в катамнезі у дитини у 2-річному віці було глибоке порушення слуху та зору і глибока інвалідизація.

Клінічний випадок 2. Дитина Ф. народилася 12.12.2019 від III вагітності, яка перебігала з бактеріурією, папіломатозом статевих органів, загостренням хронічного калькульозного холециститу. За місяць до пологів у матері відмічались прояви гострої респіраторної вірусної інфекції (субфебрильна температура тіла та катаральні явища). Пологи I, у 37 тижнів, самостійні, у головному передлежанні. Навколоплідні води зелені. Народився хлопчик із масою тіла 2060 г, довжиною 49 см, окружністю голови 32 см, окружністю грудної клітки

28 см. Стан дитини з моменту народження розцінений як тяжкий за рахунок геморагічного синдрому на тлі тромбоцитопенії, респіраторних порушень, неврологічної симптоматики. Через 6 год після народження дитину переведено до відділення анестезії та інтенсивної терапії (ВАІТ) новонароджених, в якому під час першого огляду загальний стан був вкрай тяжким, переважала 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. Брадипноє, справа над легенями — крепітація. Тони серця приглушені, стійка брадиаритмія, систолічний шум. Гепатоспленомегалія (печінка +5 см, селезінка +2 см). Сеча темно-коричневого кольору через сечовий катетер.

У 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/лхгод), збільшення креатиніну (150 мкмоль/л). На рентгенограмі органів грудної клітки: двобічна вогнищева пневмонія; кардіомегалія; кардит? вроджені вади серця? тимомегаля 2-го ст. **При ехокардіографії:** по передній стінці правого шлуночка в перикарді — прошарок рідини до 6 мм; з аорти в легеневий стовбур відкривається кровотік до 2 мм. На НСГ (12.12.2019): гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку; стріалентікулярна мінералізуюча ангіопатія.

Результати ПЛР-діагностики: виявлена ДНК ЦМВ у сечі новонародженого, що свідчить про внутрішньоутробну ЦМВІ, та 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 з 2 боків, ВШК з 2 боків, стріалентікулярна мінералізуюча ангіопатія, внутрішня гідроцефалія, перивентрикулярна лейкомаляція, судомний синдром в анамнезі. Пропалс мітрального клапану (МПК). Анемія змішаного генезу. Затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) симетричний варіант».

За життєвими показами з урахуванням знань на той час призначено ганцикловір із розрахунку 6 мг/кг кожні 12 год внутрішньовенно

під контролем показника абсолютної кількості нейтрофілів та кліренсу креатиніну. У наступні 10 діб стан дитини поліпшився: за вагою позитивна динаміка (+490 г), відсутні нові елементи геморагічної висипки, зменшилися прояви жовтяниці на тлі гепатоспленомегалії. При цьому, у зв'язку зі зниженням кліренсу креатиніну, на 10-ту добу лікування зменшили дозу ганцикловіру до 1,25 мг/кг кожні 12 год. На цій дозі зростання кількості тромбоцитів зупинилося, а потім і зовсім знизилася до 55×10^9 /л і з'явилися нові елементи петехіальних висипань на тілі, що дало нам змогу скорегувати дозу.

Ще одна проблема такої терапії — ниркова недостатність і необхідність корегування дози ганцикловіру за рівнем кліренсу креатиніну. Оскільки у хворих із нирковою недостатністю дозу ганцикловіру слід корегувати, то вкрай необхідно ретельно контролювати концентрації креатиніну в сироватці або його кліренс.

Отже, упродовж специфічної терапії ганцикловіром ми постійно балансували між ефективністю і побічною дією препарату. Лише на 40-ву добу лікування дитини ганцикловіром відмічалася виражена позитивна динаміка: загальний стан був середньої тяжкості, зменшилась інтоксикація, зникли судоми; зменшилися запальні зміни в ЗАК, підвищилися рівні 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 із такими результатами. Рентгенологічна динаміка по пневмонічному процесу позитивна за рахунок його регресу. На електрокардіограмі (23.01.2020) у динаміці покращилися обмінні процеси в міокарді, ритм синусовий, до тахікардії. НСГ: (17.02.2020) ВШК з 2 боків, стріалентікулярна мінералізуюча ангіопатія, внутрішня гідроцефалія (третій шлуночок — 4 мм, бічні — 10 мм). Окуліст (06.02.2020): очне дно з обох боків сіро-рожеве, межі чіткі, судини в межах норми, сітківка прилягає, без патологічних вогнищ. У неврологічному статусі: хлопчик спокійніший, міотонус підвищений, рефлексивікликаються, 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). З такими показниками дитина виписана з відділення.

У катамнезі в 10 місяців життя: дитина сидить, перевертається, повзає; адекватно реагує на оточуючих; фіксує погляд на предметах, стежить за предметами. ЗАК і печінкові проби — у межах норми. Очне дно — без патологічних змін. У 9 місяців виявлено зниження слуху на ліве вухо — туговухість 2–3-го ступеня. Проте, завдяки настоженості батьків, вчасно провели успішне пролезування, і слух відновився повністю.

Висновки

Наведені два випадки наочно показують, як змінювалися підходи до специфічної терапії вродженої ЦМВІ від значної перестороги щодо

побічної дії ганцикловіру до визнання необхідності призначення строго специфічної терапії ганцикловіром з урахуванням ризику та співвідношення «користь — побічна дія». Також продемонстровано різницю виходів захворювання від тяжкої інвалідності при відмові від ганцикловіру до повної реабілітації в разі його застосування.

Отже, сучасні літературні дані та проілюстровані випадки вказують на доцільність включення в лікування вродженої ЦМВІ строго специфічного до ЦМВ препарату з діючою речовиною ганцикловір.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Artsiomchuk TA. (2012). Congenital cytomegalovirus infection. Silent threat. Minsk: BSMU: 12. [Артемчик ТА. (2012). Врожденная цитомегаловирусная инфекция. Скрытая угроза. Минск: БГМУ: 12].
2. Voppana SB, Ross SA, Shimamura M, Palmer AL, Ahmed A, Michaels MG et al. (2011). Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. *N Engl J Med.* 364: 2111–2118. doi: 10.1056/NEJMoa1006561.
3. Britt WJ. (2017). Congenital Human Cytomegalovirus Infection and the Enigma of Maternal Immunity. *J Virol.* 91 (15): e02392-16. doi: 10.1128/JVI.02392-16.
4. Cantey JB. (2018). Neonatal Infections. Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Springer. 255. URL: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-90038-4>.
5. Coleman JL, Steele R. (2017). Preventing Congenital Cytomegalovirus Infection. *Clin Pediatr (Phila).* 12: 1085–1094. doi: 10.1177/0009922817724400.
6. Fesenko ME, Melashchenko EI. (2012). The morbidity, physical and neuropsychic development children with congenital cytomegalovirus infection. *Sovremennaja pedyatrija.* 3 (43): 42–44. [Фесенко МЕ, Мелашченко ОІ. (2012). Захворюваність, фізичний та нервово-психічний розвиток дітей з вродженою цитомегаловірусною інфекцією. *Современная педиатрия.* 3 (43): 42–44].
7. Forner G, Abate D, Mengoli C, Palu G, Gussetti N. (2015). High Cytomegalovirus (CMV) DNAemia Predicts CMV Sequelae in Asymptomatic Congenitally Infected Newborns Born to Women With Primary Infection During Pregnancy. *J Infect Dis.* 212: 67–71. doi: 10.1093/infdis/jiu627.
8. Kawai K, Itoh H. (2018). Congenital Cytomegalovirus Infection. *N Engl J Med.* 379 (13): 21. doi: 10.1056/NEJMicm1800262. PMID: 30257153.
9. Kimberlin DW, Jester PM, Sanchez PJ, Ahmed A, AravBoger R, Michaels MG et al. (2015). Valganciclovir for Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Disease. *N Engl J Med.* 372: 933–943. doi: 10.1056/NEJMoa1404599.
10. Compendium. (2021). Gantsiklovir-Farmeks. Farmeks Grupp. [Компендиум. (2021). Ганцикловир-Фармекс. Фармекс Групп]. URL: <https://compendium.com.ua/info/251962/gantsiklovir-farmeks/>.
11. Luck SE, Wieringa JW, Blazquez-Gamero D, Henneke P et al. (2017). ESPID Congenital CMV Group Meeting. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J Dec.* 36 (12): 1205–1213. doi: 10.1097/INF.0000000000001763.
12. Medzhidova MG. (2005). Vyjavlenie markerov citomegalovirusa u novorozhdennyh i detej rannego vozrasta. Razvitie apoptoza pri citomegalovirusnoj infekcii: avtoref. dis. kandidata biologicheskikh nauk. M: GU NII virusologii im. D.I. Ivanovskogo: 28.
13. Nigro G. (2017). Hyperimmune globulin in pregnancy for the prevention of congenital cytomegalovirus disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 15 (11): 977–986. URL: <https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1398081>.
14. Nishida K, Morioka I, Nakamachi Y, Kobayashi Y, Imanishi T, Kawano S et al. (2015). Neurological outcomes in symptomatic congenital cytomegalovirus-infected infants after introduction of newborn urine screening and antiviral treatment. *Brain Dev.* doi: 10.1016/j.braindev.2015.08.003.
15. Swanson EC, Schleiss MR. (2013). Congenital Cytomegalovirus Infection: New Prospects for Prevention and Therapy. *Pediatr Clin North Am.* 60 (2): 335–349.
16. Vossen A, de Vries J, van der Zeijst B. (2009). The 2008 congenital cytomegalovirus conference; 5–7 november, centers for disease control and prevention, Atlanta: Eurosurveillance: 1–2.
17. Yulish Yel. (2015). Cytomegalovirus infection in children: treatment approaches in different course of infection. *Child's health.* 4 (64): 11–18. [Юлиш ЕІ. (2015). Цитомегаловірусна інфекція у дітей: підходи к лечению при различном течении инфекционного процесса. *Здоровье ребенка.* 4 (64): 11–18].

Відомості про авторів:

Усачова Олена Віталієна — 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 ЗМР». Адреса: м. Запоріжжя, вул. Новгородська, 28А; тел. (061) 224-94-19.

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

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

Стаття надійшла до редакції 23.04.2021 р., прийнята до друку 06.09.2021 р.