

УДК 616.9 + 578.825.12

РЕАКТИВАЦИЯ ЛАТЕНТНОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ КАК ПРИЧИНА ВРОЖДЕННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

С. Х. Куюмчян¹, В. В. Васильев¹, М. В. Иванова², С. В. Сидоренко², Е. А. Мурина², А. С. Кветная²,
Ю. П. Васильева², Г. М. Ушакова², Г. А. Жанарстанова²

¹ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России»,
Санкт-Петербург, Россия

REACTIVATION OF LATENT CYTOMEGALOVIRUS INFECTION AS A CAUSE OF CONGENITAL DISEASES (CLINICAL CASE)

S. K. Kuyumchian¹, V. V. Vasiliev¹, M. V. Ivanova², S. V. Sidorenko², E. A. Murina², A. S. Kvetnaya²,
Yu. P. Vasilieva², G. M. Ushakova², G. A. Zhanarstanova²

¹North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

²Scientific and Research Institute of Children's Infections, Federal Medical and Biological Agency of Russia,
St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2013 г.

Принято считать, что риск развития врожденной цитомегаловирусной инфекции при ее реактивации у беременной не превышает 2–5%. По мнению некоторых авторов, до 75% детей, родившихся с этой патологией, заразились именно при реактивации латентной инфекции у матери. Приведенный клинический пример иллюстрирует такую ситуацию. Обращается внимание специалистов на необходимость тщательного изучения всей информации о риске врожденных инфекций у беременной и новорожденного.

Ключевые слова: беременность, врожденные инфекции, цитомегаловирусная инфекция, диагностика, лечение.

It is considered that the risk of congenital cytomegalovirus infection does not exceed 2–5% if it reactivates in pregnancy. According to some authors up to 75% of children born with this disease were infected as the result of reactivation of latent infection in the mother. The clinical case illustrates this situation. Attention is paid to the experts need to examine all the available information about the risk of congenital infection in pregnant women and newborns.

Keywords: pregnancy, congenital infections, cytomegalovirus infection, diagnosis, treatment.

Введение. Среди врожденных инфекций заболевание, вызываемое цитомегаловирусом (ЦМВ), наиболее распространено. Несмотря на отсутствие официальной статистики, встречаемость врожденной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) в США оценивается как один случай на 150 живых новорожденных, что приводит к стойкой инвалидизации каждого пятого ребенка с этим заболеванием [1].

Заражение плода может происходить антенатально (трансплацентарно) и интранатально (в период родов при наличии активного вирусного процесса в родовых путях). Антенатальная передача ЦМВ более характерна для женщин, зараженных в период беременности. С учетом широкой распространенности ЦМВ среди женщин репродуктивного возраста риск первичного инфицирова-

ния в период гестации оценивается в 1–4% [2], а частота передачи инфекции плоду (с развитием в большинстве случаев тяжелых последствий и летальных исходов) достигает 50% [3]. При реактивации во время беременности ранее приобретенной ЦМВИ частота передачи возбудителя плоду не превышает 5%, врожденная ЦМВИ в этой ситуации протекает бессимптомно, а ее клинически значимые признаки могут выявляться с 3-го месяца жизни ребенка [3, 4]. До 75% случаев врожденной ЦМВИ связано с заражением плода именно при реактивации латентной ЦМВИ у матери [4].

Широкая распространенность ЦМВ в популяции, относительно низкий риск первичного заражения во время беременности и передачи вируса при реактивации ЦМВИ у беременных, ограниченные возможности использования противови-

русских средств у беременных и детей первого года жизни, вероятно, объясняют тот факт, что скрининг беременных женщин на наличие этой инфекции как в развитых, так и в развивающихся странах отсутствует [5–7]. К сожалению, даже в тех случаях, когда такой скрининг проводится (по инициативе лечащего врача, во исполнение требований региональных нормативных актов или в рамках научного исследования), тактика дальнейшего ведения беременной и новорожденного остается неопределенной из-за отсутствия нормативной базы и общепринятых протоколов.

Все вышеперечисленное обуславливает значительные трудности в выработке оптимальных лечебно-диагностических и профилактических подходов в отношении врожденной ЦМВИ.

Приводим собственное наблюдение.

Пациентка 27 лет наблюдалась в женской консультации по поводу первой беременности, протекавшей без осложнений. При стандартном первичном обследовании в женской консультации на сроке гестации 10 недель маркеры врожденных инфекций не выявлены (исследования на вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекцию, сифилис, краснуху отрицательны, нормоценоз родовых путей). Первично пациентка была обследована на предмет выявления возможной внутриутробной инфекции на сроке гестации в 14 недель в связи с участием в научной программе НИИ детских инфекций (ФГБУ НИИДИ ФМБА России).

В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа выявлены IgG к *T. gondii* — 260 МЕ/мл (порог чувствительности реакции 40 МЕ/мл), цитомегаловирусу (единиц контроля — 0,1, исследуемой сыворотки — 2,04). Антител к вирусу краснухи, парвовирусу B19V не обнаружено, специфических IgM ко всем указанным микроорганизмам не выявлено. ДНК ЦМВ в качественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови, мазке со слизистой оболочки цервикального канала, ПЦР на парвовирус B19V (кровь) отрицательны. В родовых путях при бактериологическом исследовании — нормоценоз, методом ПЦР обнаружен ген *Myc. hominis*.

По результатам обследования вынесено заключение: «Латентный токсоплазмоз, ЦМВ-, ВПГ-инфекции» (лечение не требуется). В связи с отсутствием антител к вирусу краснухи, парвовирусу B19V даны советы по предупреждению заражения, лабораторному мониторингу. В мазках из родовых путей — ген микоплазмы, в посевах — нормоценоз. Рекомендована санация родовых путей в женской консультации, повторное обследование в сроках 24–26 недель гестации»¹.

Повторное обследование проведено на сроке гестации 22/23 недели. Течение беременности глад-

кое, проведена санация по поводу урогенитального микоплазмоза, контроль санации не проводился. УЗИ плода на сроке 20 недель без патологии. Специфические IgG к цитомегаловирусу (единиц контроля — 0,1, исследуемой сыворотки — 3,01). Специфических IgM не выявлено, ПЦР на цитомегаловирус (кровь, мазок со слизистой оболочки цервикального канала) отрицательна.

При исследовании мазков из родовых путей выявлены атипичные эпителиоциты в виде «свиного глаза», в реакции иммунофлюоресценции обнаружены антигены рода *Herpesviridae*. Учитывая результаты исследования микробиоценоза родовых путей (реактивация латентной ЦМВИ) рекомендовано провести местное лечение в женской консультации с применением противовирусных препаратов с контролем результата на сроке гестации 32–34 недели.

Третье обследование выполнено на сроке гестации 32/33 недели. Течение беременности гладкое, второй контроль санации родовых путей по поводу микоплазмоза — микоплазм не выявлено. Лечение по поводу ЦМВИ в женской консультации не проводилось. Специфические IgG к цитомегаловирусу (единиц контроля — 0,16, исследуемой сыворотки — 1,24), специфических IgM (ко всем указанным микроорганизмам) не выявлено.

ПЦР на цитомегаловирус в крови отрицательная, в мазке со слизистой оболочки цервикального канала — положительная. При исследовании мазков из родовых путей вновь выявлены атипичные эпителиоциты в виде «свиного глаза», резкое снижение местного неспецифического иммунитета (уровень общего неспецифического секреторного иммуноглобулина А в реакции непрямой иммунофлюоресценции — 8 Ig, норма — более 64 Ig).

С учетом результатов динамического наблюдения сформулировано предродовое заключение инфекциониста: «Риск врожденных инфекций связан с признаками обострения ЦМВ-инфекции в родовых путях при обследовании во II и III триместрах, отсутствием иммунитета к краснухе и парвовирусу. Настоятельно рекомендуется провести санацию родовых путей до родов в женской консультации, к местной терапии дополнительно назначить валтрекс 0,5 г 2 раза в день 10 дней. В родильном доме обратить внимание на возможные признаки врожденной ЦМВ-инфекции». Несмотря на рекомендации, терапия ЦМВ в женской консультации так и не была проведена.

Роды на 39-й неделе, ребенок клинически здоров, нейросонография на 4-е сутки жизни — без патологии.

При исследовании последа методом иммуногистохимии выявлен антиген цитомегаловируса в единичных клетках краевой зоны плаценты

¹При дальнейшем мониторинге беременной (и ребенка) антител к вирусу краснухи, парвовирусу так и не выявлено (заражения не произошло), с учетом анамнеза и величин антител к токсоплазмам дальнейший их мониторинг не проводился.

(в очаге некроза) и в отдельных лимфоцитах стволовых ворсин. В пуповинной крови антител к вирусу краснухи, парвовирусу не выявлено, специфические IgG к *T. gondii* — 130 МЕ/мл, цитомегаловирусу (единиц контроля — 0,1, исследуемой сыворотки — 1,34). Специфических IgM не выявлено, ПЦР на цитомегаловирус — положительная (кровь). Результаты исследований расценены как проявления субклинической формы врожденной ЦМВИ, сообщены в родильный дом с рекомендацией исследования крови ребенка, грудного молока на цитомегаловирус (ПЦР).

В возрасте 2 месяца 16 дней ребенок осмотрен инфекционистом, неврологом, гастроэнтерологом в НИИ детских инфекций: клинически здоров, физическое и психическое развитие соответствует возрасту. Выполнена нейросонография — без патологии. Взяты кровь, моча, соскоб со слизистой оболочки ротоглотки ребенка, материнское молоко для исследования на цитомегаловирус. В крови: IgM к цитомегаловирусу не обнаружены, IgG — 1,18 (единиц контроля — 0,12). ДНК ЦМВ выявлена во всех образцах, взятых у ребенка, и в молоке матери.

С учетом полученных результатов установлен диагноз субклиническая форма врожденной ЦМВИ, рекомендовано провести ребенку курс терапии неопцитотектом, матери — отказ от грудного вскармливания и лечение цитомегаловирусной инфекции. Курс специфической терапии откладывался дважды из-за ограниченной доступности препарата.

В возрасте 4 месяца у ребенка в крови выявлены IgM (образец — 0,98, контроль — 0,3), IgG с нарастанием (образец — 1,67, контроль — 0,12) к ЦМВ, ДНК ЦМВ в крови, слюне и моче; ДНК вируса в грудном молоке (от грудного вскармливания мать не отказывалась). Хотя клинически значимых проявлений ЦМВИ у ребенка не выявлено, учитывая сохраняющееся определение ДНК вируса, вновь было рекомендовано лечение и отказ от грудного вскармливания. В течение последующего месяца проведено лечение ребенка неопцитотектом, мать отказалась от грудного вскармливания (ей было проведено лечение валтрексом).

При обследовании в возрасте 6 месяцев (два месяца после проведения специфической иммунотерапии): ребенок клинически здоров, в развитии от сверстников не отстает, нарушений со стороны органов чувств не выявлено, нейросонография — без патологии, результаты исследования вызванных соматосенсорных потенциалов мозга, стволовых слуховых потенциалов, зрительных вызванных потенциалов мозга, дуплексное исследование сосудов головы и шеи — в пределах возрастной нормы. ПЦР на ЦМВ в крови, моче, слюне — отрицательная, IgM к ЦМВ в сыворотке крови — не выявлено (образец — 0,09, контроль — 0,12),

IgG в образце — 0,65 (контроль — 0,12). ПЦР на ЦМВ в грудном молоке — отрицательна.

При обследовании в возрасте 12 месяцев ребенок клинически здоров, развивается по возрасту, лабораторных признаков ЦМВИ не выявлено (ПЦР на ЦМВ в крови, моче, слюне — отрицательна, IgM, IgG к ЦМВ в сыворотке крови — отрицательны).

Обсуждение. Женщина, имевшая первую беременность, наблюдалась и обследовалась в женской консультации в соответствии с требованиями нормативных документов, в которых не предусмотрено обследование на маркеры ЦМВИ — самой частой врожденной инфекции в мире [1]. Провести такое обследование самостоятельно пациентке не предлагалось. Первичное обследование в рамках программы НИИДИ не вызывало тревоги в отношении риска передачи ЦМВ плоду. Лабораторный мониторинг беременных в широких масштабах не проводится нигде в мире, в отдельных странах существуют рекомендации по наблюдению за серонегативными беременными [2, 6].

При повторном обследовании на сроке гестации 22/23 недели выявлено повышение на 50% количества специфических IgG к ЦМВ (IgM не обнаружены), активный вирусный процесс в родовых путях (морфологически) при отрицательной ПЦР. Рекомендация провести санацию родовых путей с местным применением противогерпетических препаратов осталась невыполненной.

В динамике (к сроку гестации 32/33 недели) отмечалось достоверно значимое снижение количества специфических IgG к ЦМВ (при отсутствии IgM, отрицательной ПЦР на ЦМВ в крови и мазках), сохранялись признаки ЦМВ-поражения родовых путей в сочетании с резким снижением местной неспецифической резистентности. Полученные данные позволили расценить ситуацию как прямо связанную с риском врожденной ЦМВИ, рекомендовать системное и местное применение антигерпетических средств в дородовом периоде, обратить внимание специалистов родильного дома на возможные признаки ЦМВИ у новорожденного, исследовать пуповинную кровь и послед, направлять ребенка на углубленное обследование в возможно кратчайшие сроки.

Принято считать, что при локализации ЦМВ-процесса в родовых путях риск заражения плода существует только в интранатальном периоде [4]. Но в данном случае речь, вероятно, идет не только о местном процессе у беременной, но и о реактивации ЦМВИ на системном уровне во втором триместре. Об этом свидетельствует 50% рост количества специфических IgG (при реактивации ЦМВИ, в отличие от острой инфекции, 4-кратного нарастания титра, как правило, не наблюдается). Отрицательный результат ПЦР (кровь), вероятно, связан с отсутствием вирусемии в момент забора крови (так как специфических IgM тоже не вы-

явлено, от начала обострения до проведения забора проб прошло не менее двух недель), а в мазках — скорее всего, с дефектом забора, хранения и транспортировки образцов.

Результаты обследования в III триместре не противоречат этой гипотезе: количество специфических IgG значительно снизилось (системное обострение закончилось), ПЦР крови отрицательна, специфических IgM не выявлено. Однако сохраняющиеся в течение длительного времени явные признаки обострения ЦМВИ в родовых путях в отсутствие попыток санации заставили рекомендовать полноценную терапию, которая также не была проведена.

Учитывая, что беременная поступала на роды с заключениями и рекомендациями, приведенными ранее, выявление антигена ЦМВ в последе, положительная ПЦР на ЦМВ в пуповинной крови должны были бы привлечь большее внимание специалистов к данному ребенку. Конечно, антиген в последе может попасть при его прохождении через родовые пути, IgG — вероятно, материнские, а пуповинная кровь (так как ее собирают для лабораторных исследований) — есть смесь крови матери и ребенка. Однако наличие ДНК ЦМВ в этой смеси не позволяет связать контаминацию пуповинной крови в ходе родов. Хотя ребенок был клинически здоров, только ПЦР его собственной крови могло дать ответ, состоялось ли заражение или нет. Это исследование не было выполнено.

Результаты первичного обследования ребенка (положительная ПЦР в крови, слюне, моче) также не противоречат диагнозу врожденная ЦМВИ, а отсутствие клинически значимых проявлений заболевания позволяет говорить о субклинической

форме врожденной ЦМВИ. Это подтверждает известное положение о том, что при передаче ЦМВ плоду при реактивации ЦМВИ у беременной дети рождаются клинически здоровыми, а специфические IgM в первые 3–5 месяцев жизни, как правило, не выявляются. Целесообразность лечения таких детей определяется риском манифестации ЦМВИ в более старшем возрасте [4, 6, 7]. Учитывая, что в материнском молоке также выявляется ДНК ЦМВ, мать является постоянным источником поступления вируса в организм ребенка, что обуславливает рекомендацию по прекращению грудного вскармливания и лечению матери противовирусными препаратами.

В отсутствие такой терапии результаты обследования ребенка в 4-месячном возрасте свидетельствовали о продолжающемся у него инфекционном процессе (сохранение положительной ПЦР, появление специфических IgM). Высокая эффективность применения специфических иммуноглобулинов в лечении субклинических форм врожденной ЦМВИ была подтверждена и в данном случае: при обследовании через 2 месяца по окончании лечения ПЦР стала стойко отрицательной, перестали определяться IgM, а к году элиминировались и IgG.

Заключение. Приведенный клинический случай представляет интерес в первую очередь как пример необходимости соблюдения преемственности в оказании медицинской помощи. Возможно, если бы беременную наблюдал семейный врач, он обратил бы внимание на заключение специалистов в области инфекционной патологии и своевременно назначил лечение. В таком случае врожденная ЦМВИ была бы предотвращена.

Литература

1. Knowledge and practices of obstetricians and gynecologists regarding cytomegalovirus infection during pregnancy. United States, 2007 / Centers for Disease Control and Prevention (CDC) // MMWR (Morb. Mortal. Wkly. Rep.). — 2008. — Vol. 57. — № 3. — P. 65–68.
2. Buonsenso D., Serranti D., Gargiullo L. et al. Congenital cytomegalovirus infection: current strategies and future perspectives // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 2012. — Vol. 16. — № 7. — P. 919–935.
3. Yinon Y., Farine D., Yudin M. H. Screening, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in pregnancy // Obstet. Gynecol. Surv. — 2010. — Vol. 65. — № 11. — P. 736–743.
4. Wang C., Zhang X., Bialek S., Cannon M. J. Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection // Clin. Infect. Dis. — 2011. — Vol. 52. — № 2. — P. 11–13.
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10.02.2003 № 50 «О совершенствовании акушерско-гинекологической помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях» // <http://www.med-pravo.ru/PRICMZ/PricMZ2003/50/50.htm>.
6. Sampedro M. A., Martinez L. A., Teatino P. M., Rodriguez-Granger J. Diagnosis of congenital infection // Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. — 2011. — Vol. 29. — Suppl 5. — P. 15–20.
7. Coll O., Benoist G., Ville Y., Weisman L. E. et al. Guidelines on CMV congenital infection. WAPM Perinatal Infections Working Group // J. Perinat. Med. — 2009. — Vol. 37. — № 5. — P. 433–445.

Автор:

Куюмчян Софья Хидметовна, аспирант кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России

Адрес для контактов: sonya-shi@mail.ru