УДК 616.98:578.825.12]-053.1

В. М. Запорожан, *акад. АМН України, д-р мед. наук, проф.,*
І. Л. Бабій, *д-р мед. наук, проф.,*
В. Г. Марічереда, *канд. мед. наук, доц.,*
М. В. Дубковська

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ

Одеський державний медичний університет

Важливість проблеми внутрішньоутробного інфікування плода визначається тим, що інфекції негативно впливають на перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду та є досить частою причиною перинатальної патології — інфекційних захворювань плода, вад розвитку, гіпотрофії [19; 25]. Цитомегаловірусна інфекція (ЦМВІ) належить до широко розповсюджених захворювань, про що свідчить наявність специфічних антитіл у середньому у 70–90 % дорослих [11; 17]. Серопозитивними до цитомегаловірусу (ЦМВ) у розвинутих країнах є від 50 до 90 % дорослих жінок. В Україні позитивними до ЦМВ є більше ніж 80 % жінок фертильного віку, серед вагітних жінок ЦМВІ виявляється приблизно у 50–85 % випадків. Доведено передачу інфекції від матері до плода (пренатальна, перинатальна чи постнатальна). Сучасні світові дані свідчать, що 0,5–2,5 % новонароджених інфіковані ЦМВ, від 10 до 35 % дітей інфікуються ЦМВ протягом першого року життя. Однак ця ситуація є найбільш небезпечною щодо внутрішньоутробної передачі інфекції плоду. Особливістю цієї інфекції є те, що вона може передаватися від матері до плода, навіть якщо мати була інфікована багато місяців і навіть років тому [13; 20; 24].

Первинне інфікування жінки під час вагітності або активація латентної інфекції в організмі збільшують потенційну небезпеку трансплацентарної передачі вірусу плоду. Вирішальною умовою для цього є зниження імунологічної реактивності організму. Оскільки вагітність є станом фізіологічного імунодефіциту, всі вагітні жінки — носії цитомегаловірусу — повинні бути зараховані до групи ризику внутрішньоутробного інфікування плода [3; 13].

Етіологія

Цитомегаловірус належить до сімейства герпес-вірусів, термолабільний, від інших представників цього сімейства відрізняється меншою швидкістю репродукції та здатністю спричинювати збільшення розмірів клітин. Віріон вкритий глікопротеїнліпідною оболонкою, геном представлений двоспіральною ниткою ДНК, має слабку інтерферонпродукуючу активність і чутливість до деяких інтерферонів. Вірус має виражений тропізм до епітеліальних клітин, уражає лімфоцити, персистує у моноцитах і поліморфноядерних лейкоцитах, але особливо тропізм виражений щодо епітелію залоз, тому ураження слинних залоз спостерігається майже у 100 % випадків. Основним джерелом інфекції є хворий на гостру чи латентну форму цитомегалії. Шляхи передачі інфекції — контактний, гемотрансфузійний і трансплацентарний. Факторами передачі інфекції є слина, сеча, слізна рідина, кров, вагінальний і цервікальний секрети, грудне молоко, сперма [1; 4].

Проникнення ЦМВ до ембріона і плода здійснюється різними шляхами. Головний шлях інфікування плода — трансплацентарний, виникає за наявності віремії у вагітної, коли вірус проникає в судинну систему плода з подальшою дисемінацією в його органах. Інший можливий шлях — висхідний, або трансцервікальний. Плід може аспірувати інфіковані навколоплідні води. У післяпологовому періоді дитина інфікується через материнське молоко, адже вірус виділяється з молоком [4; 13].

Дані вітчизняних і зарубіжних учених переконливо свідчать, що вірус цитомегалії є однією з найчастіших причин розвитку патології вагітності та плода. Що менший гестаційний вік плода під час інфікування, то більш генералізованим є процес і значніші ушкодження [5; 28]. Перинатальним інфекцій-

ним ураженням сприяє незрілість ендокринної й імунної систем плода, низька хемотаксична та фагоцитарна активність лейкоцитів. Ця інфекція є частою причиною смертності новонароджених, захворюваності у перинатальному періоді та віддалених уражень різних органів і систем [15].

Клінічні прояви

Природжена форма ЦМВІ є найбільш небезпечною. Від 40 до 50 % новонароджених від матерів, первинно уражених ЦМВ, мають природжену інфекцію, з них у 5–18 % наявні клінічні симптоми при народженні. Смертність дітей цієї групи досягає 30 %. Приблизно 80 % із тих, хто залишилися живими, мають серйозні неврологічні захворювання [2]. Більшість дітей, інфікованих внутрішньоутробно, не мають клінічних симптомів інфікування при народженні, але 10–15 % із них у майбутньому матимуть наслідки у вигляді затримки нервово-психічного розвитку, ураження органів зору та слухових дефектів. Найбільш складний випадок, коли ЦМВ інфікує плід до 12 тиж. вагітності, що призводить до розвитку тяжкої інфекції, яка стає причиною внутрішньоутробної загибелі плода (невиношування, спонтанні аборти, мертвонародження) [26]. Доведено, що ЦМВ стає причиною багатоводдя та фетоплацентарної недостатності. Якщо плід був заражений внутрішньоутробно у більш тривалий термін вагітності, то він може народитися з проявами природженої ЦМВІ, серед яких — недорозвинений головний мозок, водянка головного мозку, гепатит, жовтяниця, збільшення розмірів печінки та селезінки, пневмонія, серцеві вади [28].

Згідно з даними літератури, внутрішньоутробне інфікування вірусом цитомегалії у 17 % вагітних закінчується мертвонародженням, у 2,8 % розвивається цироз печінки, у 26,3 % — ураження ЦНС, у 7,3 % — атрезія жовчних проток, у 6 % — захворювання легенів; 28 % дітей мають генералізовану форму внутрішньоутробної ЦМВ-інфекції. В інших випадках природжена ЦМВІ проявляється до 2–5-го року життя дитини у вигляді психомоторних порушень, сліпоти, відставання розумового розвитку.

Цитомегаловірус здатний уражати різні структури внутрішнього вуха, є однією з головних причин втрати слуху у дітей. Ураження слуху простежується у 5–11 % інфікованих новонароджених і може бути одно- або двобічним. Однією з характерних ознак природженої ЦМВІ є інтерстиціальна пневмонія з залученням до процесу дрібних бронхів і бронхіол. Природжена форма цитомегалії негативно впливає на подальший нервово-психічний розвиток дитини. Мікроцефалія, що виявляється у 50–70 % із клінічними ознаками ЦМВ, вказує на можливість відстрочених неврологічних розладів, частота яких становить близько 80 %. Про затримку розумового розвитку свідчать неврологічні відхилення (гіпотонія, сонливість, судоми, слабкий смоктальний рефлекс), які виявляються протягом першого року життя [16].

Ураження головного мозку у дітей при ЦМВІ виникають у внутрішньоутробному періоді або після народження, рідше — у дітей старшого віку. Специфічний менінгоенцефаліт розвивається у 25 % випадків. Серед вад розвитку головного мозку трапляються мікроцефалія, мікрогірія, поренцефалія, голопрозенцефалія, внутрішня гідроцефалія [12; 14].

Неврологічні симптоми при ЦМВ-енцефаліті з'являються чи збільшуються приблизно на 2–4-й день життя. Притаманні загальномозкові та вогнищеві ознаки ураження ЦНС — зниження рефлексів у новонародженого, м'язова гіпо- чи гіпертонія, судоми, косоокість, пірамідні ознаки, геміпарези, порушення свідомості. Морфологічні зміни ЦНС характеризуються розвитком гранулематозного чи гранулематозно-некротичного менінгоенцефаліту [23].

Як наслідок перенесеного ЦМВ-енцефаліту, у 40–90 % дітей розвиваються тяжкі неврологічні дефекти у вигляді розумової та фізичної відсталості, епілепсії, гідроцефалії, сенсорно-невральної глухоти, атрофії зорових нервів, хоріоретиніту. У більш легких випадках у 15–20 % дітей визначаються кохлеарні та вестибулярні порушення. Зниження слуху прогресує на 2–3-му році життя [4; 22].

Діагностика

У першу чергу необхідно звернути увагу на специфічний анамнез матері: обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез, перенесені у період вагітності мононуклеозоподібні захворювання, позитивна сероконверсія, а також виявлення клінічних ознак, які можуть вказувати на природжену ЦМВІ: недоношеність, затримка внутрішньоутробного розвитку, жовтяниця, гепатоспленомегалія, наявність неврологічних розладів, геморагічний синдром. З метою раннього виявлення групи ризику при встановленому ЦМВ-інфікуванні плода запропоновано визначити титр вірусу в амніотичній рідині кількісним методом полімеразної ланцюгової реакції. Як метод пренатальної діагностики внутрішньоутробної ЦМВІ рекомендується амніоцентез і дослідження навколоплідних вод [20].

Діагностика природженої ЦМВІ дуже складна. Обов'язково слід звертати увагу на наявність верифікованої ЦМВІ у матері, ознаки природженого енцефаліту, гепатиту, затримку внутрішньоутробного розвитку плода [6; 7].

Визначення діагнозу обов'язково має базуватися на даних лабораторного обстеження. Для діагностики ЦМВІ використовуються цитологічний, серологічний, молекулярно-біологіч-

ний і вірусологічний методи досліджень. Цитологічна діагностика грунтується на виявленні у різних біоптатах цитомегалічних клітин, у яких формується велике включення, що значно збільшує їх розміри. Утворення цитомегалічних клітин характерне тільки для ЦМВ, а їх виявлення має велике діагностичне значення. Характерне виявлення ЦМВ-інфікованих клітин типу «совине око» в зразках сечі, слини, молока й інших біоматеріалах після їх забарвлення за Романовським — Гімзою [19; 26].

Але основні методи діагностики ЦМВІ в сучасній перинатології — серологічні, вірусологічні та метод полімеразної ланцюгової реакції. Виділення вірусу — найбільш надійний доказ наявності ЦМВІ. Матеріал слід брати протягом 3–7 днів після народження, за даними інших авторів — протягом 3–4 тиж. Матеріалом може бути будь-яка біологічна рідина чи тканина — слина, сеча, епітелій ротоглотки, спинномозкова рідина, лімфоцити новонародженого. Доказом внутрішньоутробної ЦМВІ є виділення ЦМВ або ЦМВ-антигену в перші 2–4 тиж. життя [24].

Серологічні методи досліджень ЦМВІ спрямовані на виявлення специфічних антитіл різних класів до антигенів вірусу — імуноферментний аналіз (ІФА), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), лантанідний імуноферментний аналіз (ЛІФА). Маркерами імунної відповіді на ЦМВ є анти-ЦМВ IgG й анти-ЦМВ IgM. Титри антитіл у дітей протягом першого місяця життя, які менші або дорівнюють материнським, відображають пасивну передачу антитіл від матері до дитини. Переважання в 4 і більше разів IgG дитини над материнськими свідчить про активну ЦМВІ у новонародженого. При визначенні специфічних антитіл у сироватці крові плода та новонародженого має значення виявлення маркерів активної інфекції (IgM та IgA), які вказують на самостійну реакцію плода та новонародженого на інфекцію. В інфікованих новонароджених специфічні IgM визначаються дуже рідко, їх детекція стає можливою лише через місяць та пізніше. Метод визначення авідності анти-ЦМВ антитіл дозволяє виявити поточну чи нещодавно перенесену інфекцію. Про наявність первинної інфекції у матері свідчить наявність антитіл класу М і низькоавідних антитіл класу G [18].

Із молекулярно-біологічних методів використовується реакція ДНК-гібридизації та ланцюгова полімеразна реакція. За допомогою ДНК-гібридизації можна визначити навіть одну молекулу ДНК ЦМВ [27]. Ланцюгова полімеразна реакція — метод ампліфікації *in vitro,* за допомогою якого можна виділити та розмножити будь-який відрізок геному вірусу [15]. Особливо актуальна для діагностики ЦМВІ сучасна модифікація ПЛР у режимі реального часу (real-time PCR), яка дозволяє не тільки ідентифікувати вірус, але й визначити стартову кількість збудника в пробі. Це важливо для моніторингу перебігу захворювання й ефективності лікування [9; 21; 28].

Через складність діагностики ЦМВІ часто доводиться мати справу з наслідками шкідливого впливу цієї інфекції, які, як ми знаємо, тяжкі для самої вагітної, новонародженого та мають серйозні наслідки для дитини в майбутньому. Саме тому постає дуже важливе питання забезпечення ранньої пренатальної та перинатальної діагностики ЦМВІ, проведення необхідних лікувально-профілактичних заходів, за допомогою яких можна було б запобігти розвитку тяжких ускладнень.

Лікування

Лікування ЦМВІ можливе завдяки застосуванню в клінічній практиці антивірусних препаратів, таких як ганцикловір, фоскарнет, ацикловір [13]. Але противірусна терапія не забезпечує повної елімінації вірусу цитомегалії, не є досить ефективною, адже може реалізуватися лише у фазі реплікації вірусу. Крім того, противірусні препарати досить токсичні та не застосовуються для лікування неонатальної ЦМВІ. Найбільш перспективними в лікуванні вагітних і новонароджених дітей є препарати на основі анти-ЦМВ-глобулінів (протицитомегаловірусний гаммаглобулін) [8; 15].

Залишається важливим питання щодо годування материнським молоком новонароджених від матерів із підтвердженою ЦМВІ. Вірус цитомегалії термолабільний, тому деякі автори пропонують проводити пастеризацію молока перед годуванням. Інші, навпаки, стверджують, що ризик зараження новонароджених від матерів із гострою чи загостренням хронічної інфекції становить близько 60 %, тому годування слід заборонити [8; 10; 29].

У зв'язку з широким розповсюдженням ЦМВІ, її важливим значенням у структурі перинатальної та дитячої захворюваності та смертності, складністю детекції вірусу та невеликою ефективністю лікувальних заходів стає необхідним визначення патогенетичних особливостей внутрішньоутробної ЦМВІ, пошук і обгрунтування нових підходів до діагностики та лікування цієї патології, створення профілактичних заходів. Через відсутність у літературі чітких даних щодо інфікованості дітей і дорослого населення України ЦМВ необхідне більш детальне вивчення цієї проблеми.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Гурженко Ю. М.* Цитомегаловирус. Эпидемиология, этиология, клиника, диагностика, значение в репродуктологии, лечение и профилактика / Ю. М. Гурженко, А. Е. Нагорный // Здоровье мужчины. — 2008. — № 3. — С. 155-160.

2. *Крючко Д. С.* Кардиальные проявления цитомегаловирусной инфек-

ции у новорожденных / Д. С. Крючко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2006. — № 4. — С. 15-19.

3. *Кудашов Н. И.* Цитомегаловирусная инфекция у новорожденных / Н. И. Кудашов // Лечащий врач. — 2006. — № 3. — С. 73-76.

4. *Некоторые* инфекции TORCH-комплекса / Е. В. Екимова, С. М. Муллабаева, М. Л. Алексеева [и др.] // Проблемы репродукции. — 2007. — Т. 13, № 4. — С. 12-20.

5. *Орехов К. В.* Врожденная цитомегаловирусная инфекция / К. В. Орехов, М. В. Голубева, Л. Ю. Барычева // Детские инфекции. — 2004. — № 1. — С. 49-55.

6. *Пустотина О. А.* Диагностика внутриутробной инфекции (компоненты последа и амниотической жидкости) / О. А. Пустотина, Н. И. Бубнова // Акушерство и гинекология. — 1999. — № 4. — С. 3-5.

7. *Радзинский В. Е.* TORCH-комплекс и его роль в перинатологии / В. Е. Радзинский, М. Б. Чистякова // Акушерство и гинекология. — 1992. — № 8–12. — С. 4-7.

8. *Сидорова И. С.* Внутриутробные инфекции: хламидиоз, микоплазмоз, герпес, цитомегаловирус / И. С. Сидорова, И. Н. Черниенко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1998. — № 3. — С. 7-13.

9. *Чернышова Л. И.* Цитомегаловирусная инфекция / Л. И. Чернышова // Сучасні інфекції. — 1999. — № 2. — С. 52-54.

10. *Сравнительная* характеристика лабораторных методов диагностики инфекционной патологии в клинической практике / О. В. Москалец, А. Е. Машков, Е. З. Друзюк [и др.] // Педиатрия. — 2006. — № 5. — С. 33-35.

11. *Внутрішньоутробні* інфекції: епідеміологія, клініка, діагностика та сучасні принципи терапії цитомегалії та токсоплазмозу / Ю. П. Ткаченко, Г. О. Леженко, О. М. Гиря, А. В. Каменщик. — Запоріжжя, 2005. — 48 с.

12. *Глей А. І.* Цитомегаловірусна інфекція / А. І. Глей // Therapia (Український медичний вісник). — 2007. — № 4. — С. 26-28.

13. *Корчинська О. О.* Проблемні питання цитомегаловірусної інфекції у сучасній перинатології / О. О. Корчинська // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2008. — № 3. — С. 106-110.

14. *Перинатальні* аспекти цитомегаловірусної інфекції / О. І. Хлібовська, А. В. Бойчук, В. І. Коптах, В. С. Шадріна // Інфекційні хвороби. — 2007. — № 2. — С. 21-23.

15. *Смілянська М. В.* Лабораторна діагностика цитомегаловірусної інфекції / М. В. Смілянська // Інфекційні хвороби. — 1998. — № 2. — С. 50-52.

16. *Толкач С. М.* Вплив цитомегаловірусної та герпетичної інфекції на перебіг вагітності, пологів, стан плода та новонародженого / С. М. Толкач, С. П. Писарева, К. В. Курищук // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2001. — № 4. — С. 136-139.

17. *Ходак Л. А.* Сучасні погляди на герпесвірусні інфекції / Л. А. Ходак // Інфекційні хвороби. — 1997. — № 4. — С. 42-44.

18. *Усачова О. В.* Підходи до диференційної діагностики вродженої та набутої цитомегаловірусної інфекції у дітей першого року життя / О. В. Усачова // Інфекційні хвороби. — 2007. — № 3. — С. 58-60.

19. *Тетерін В. В.* Стан внутрішньоутробного плода у вагітних з цитомегаловірусною інфекцією / В. В. Тетерін, Г. О. Гребініченко // Акушерство та гінекологія. — 2001. — № 3. — С. 89-92.

20. *A serological* strategy for detecting neonates at risk for congenital cytomegalovirus infection / A. Naessens, A. Casteels, L. Decatte, W. Foulon // J. Pediatri. — 2005. — Vol. 146, N 2. — P. 194-197.

21. *Prenatal* indicators of congenital cytomegalovirus infection / T. Lazzarotto, S. Varani, R. Guerra [et al.] // J. Pediatr. — 2000. — Vol. 136. — P. 125-132.

22. *Lombardi G.* Congenital cytomegalovirus infection / G. Lombardi, M. Stronati // Minerva Pediatr. — 2005. — N 57 (5). — P. 213-227.

23. *Morris D. R.* Symptomatic congenital cytomegalovirus infection after maternal recurrent infection / D. R. Morris // Pediatr. Infect. Dis. J. — 1994. — Vol. 13, N 1. — P. 61-64.

24. *Neonatal* Cytomegalovirus and Risk of Sequelae in Symptomatic and Asymptomatic Congenitally Infected Newborns / M. Lanari, T. Lazzarotto, V. Venturi [et al.] // Pediatrics. — 2006. — Vol. 117, N 1. — P. 76-83.

25. *Numazaki K.* Cytomegalovirus-routes of transmission and their clinical significance / K. Numazaki // Nippon Rinsho-Japanese J. of Clin. Med. — 1998. — Vol. 56, N 1. — P. 179-183.

26. *Pattern* of the Epitope-Specific IgG Response Against CMV in PCR Positive and Negative Samples // The 2nd IAS Conference of the Pathogenesis and Treatment. — Paris, 2003.

27. *Prenatal* diagnosis of cytomegalovirus infection / T. Lazarotto, B. Guerra, S. Varani [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 1998. — Vol. 36. — P. 3540-3548.

28. *Rayner B. D.* Cytomegalovirus infection pregnancy / B. D. Rayner // Semin. Perinat. — 1993. — Vol. 17. — P. 394-402.

29. *Transmission* of cytomegalovirus to preterm infants through breast milk / M. Vochen, K. Hamprecht, G. Jahn, C. Speer // Pediatr. Infectious Disease J. — 1998. — Vol. 17, N 1. — P. 53-58.

УДК 616.98:578.825.12]-053.1

В. М. Запорожан, І. Л. Бабій, В. Г. Марічереда, М. В. Дубковська

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ

Цитомегаловірусна інфекція — одна з найактуальніших внутрішньоутробних інфекцій у педіатрії. Сьогодні вроджена форма цитомегалії є найчастішою причиною фетонеопатії, що є значною проблемою через можливість реалізації генералізованого процесу, вад розвитку і потенційного ризику розвитку хронічної патології. У статті проаналізовано дані щодо розповсюдження, клінічної симптоматики і діагностики цитомегаловірусної інфекції на сучасному етапі.

Ключові слова: цитомегаловірусна інфекція, діти, нервово-психічний розвиток, перинатальна діагностика.

UDC 616.98:578.825.12]-053.1

V. M. Zaporozhan, I. L. Babiy, V. G. Marichereda, M. V. Dubkovska

ACTUAL QUESTIONS OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN CHILDREN

Cytomegalovirus infection is one of the most important infections in pediatrics. Today congenital cytomegalovirus is a frequent reason of fetal damages leading to general infectious process, birth defects and risk of chronic pathology. Modern data on incidence, clinical symptoms and diagnostic methods of cytomegalovirus infection were analysed in the article.

Key words: cytomegalovirus infection, children, neuropsychic development, perinatal diagnosis.