

© О. А. Дробаченко¹,
В. Н. Тимченко¹, Т. В. Малашенко²

¹ Кафедра инфекционных заболеваний у детей им. М. Г. Данилевича. Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

² Отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Резюме. В работе представлены эпидемиологические данные цитомегаловирусной инфекции. Уточнены критерии диагностики манифестной и латентной форм цитомегаловирусной инфекции с повреждением центральной нервной системы у детей неонатального периода и раннего возраста. Приведены клинические примеры манифестной формы перинатальной цитомегаловирусной инфекции, подтвержденные современными методами диагностики и данными нейровидения.

Ключевые слова:

цитомегаловирусная инфекция; новорожденные; ультразвуковое исследование.

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Вирус цитомегалии (ЦМВ) — относится к подсемейству β -герпесвирусов. Отличительным признаком ЦМВ является цитопатическое действие с появлением гигантских клеток. Подобно другим вирусам семейства герпеса, ЦМВ, проникнув в организм хозяина, персистирует там на протяжении всей жизни. «Резервуарами» вируса являются клетки эндотелия и макрофаги моноцитарного происхождения. Вирус передается при тесном контакте, через кровь или препараты крови, перинатально. Около 50% беременных являются сероположительными к ЦМВ. Инфицированность ЦМВ составляет 40–60% детей в возрасте до 5 лет, однако только у 10–15% инфицированных детей отмечаются разнообразные формы задержки психомоторного развития.

Врожденная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) в среднем ежегодно выявляется у 0,3–2,45% новорожденных детей [9]. В неонатальном периоде ЦМВИ протекает бессимптомно в 90% случаев. Однако материнский иммунитет не обеспечивает полную защиту против текущей инфекции или передачи к плоду. Риск передачи инфекции при первичном заражении беременной составляет 30–40%, а при хронической — 0,2–1,8% [4]. По статистике, приведенной для североамериканских стран, ежегодно из 30–40 тысяч новорожденных с подтвержденной цитомегаловирусной инфекцией около 9 тысяч детей имеют неврологические нарушения. Нейротропизм ЦМВ подтверждается размножением его в клетках глиального, нейронального или эндотелиального ряда. Среди новорожденных с клинической манифестной симптоматикой ЦМВИ смертность достигает 30%, а у 70–80% выживших наблюдаются серьезные неврологические дефекты [8]. Ранние симптомы поражения ЦНС в неонатальный период включают: микроцефалию при рождении (в 53% случаев), летаргию (до 30%), снижение сосательного рефлекса (в 10%), судороги (10%), энцефалиты (10–15%). Ранние симптомы, демонстрирующие повреждение головного мозга, прогностически неблагоприятны в последующие периоды жизни. Микроцефалия, выявляемая при рождении — специфический неблагоприятный признак с высокой корреляцией между размерами головы при рождении и интеллектуальным развитием ребенка.

Иммунологическая диагностика ЦМВИ включает:

- 1) выявление специфических IgM сыворотки только у новорожденного (определяется у 70% новорожденных с подтвержденной инфекцией) (Revello et al., 1999);
- 2) выявление специфических IgM сыворотки новорожденного и матери;
- 3) нарастание титра специфических IgM только сыворотки матери;
- 4) нарастание специфических Ig G сыворотки в 2–4 раза как у матери, так и у новорожденного (Damato EG, 2002);
- 5) ПЦР с определением ДНК ЦМВ с количественным определением копий ДНК ЦМВ/мл.

Тип повреждения мозговых структур зависит от количества инфицирующего вируса и от защитных сил макроорганизма.

Церебральные нарушения при перинатальном инфицировании ЦМВ проявляются синдромом внутричерепной гипертензии, поли-

УДК: 616.83: 616.98-053.2

морфным судорожным синдромом (причиной которого могут быть кальцификаты мозговых сосудов), грубыми двигательными расстройствами [3].

Первичный менингоэнцефалит цитомегаловирусной этиологии протекает с выраженной клинической симптоматикой общеинфекционного процесса. Температурная кривая может носить волнообразный характер с субфебрильными значениями в течение недели. В ЦСЖ обнаруживаются неяркие изменения ликвора (умеренный плеоцитоз, незначительное увеличение белка, нормальный уровень глюкозы), выраженной вентрикулодilatацией и перивентрикулярными уплотнениями. Мозг является основным объектом поражения, характеризующимся диссеминированным либо локальным повреждением. Летальность составляет 10–20%. Патоморфологически выделено два типа ЦМВ — энцефалита: микроглиальный и некротический. Гистологическая картина варьирует соответственно от до микроглиальных узелков (глиоза) и разбросанных клеток-цитомегалов до фокальных паренхиматозных или перивентрикулярных некрозов. Микроглиальные узелки формируются вскоре после начала инфекции и являются проявлением локального и эффективного иммунологического противовирусного ответа. Напротив, некротические повреждения наблюдаются при определении большого количества вирусных частиц в мозге [7]. Некротические изменения на ранней стадии заболевания сопровождаются воспалительной инфильтрацией, состоящей из моноцитов. Данные экспериментов по формированию микроочагового или некротического процесса, были сходны с ЦМВ — энцефалитом при СПИДе. Тяжелые поражения ЦНС, обусловленные ранней вирусной диссеминацией, более часто возникают при инфицировании на ранних сроках беременности. Предполагают, что причиной является подверженность нейронов, проходящих дифференцировку, к репликации ЦМВ на протяжении первого триместра гестации в отличие от дифференцированных нейронов, более устойчивых к инфицированию ЦМВ.

Следует отметить, что при ультразвуковом исследовании мозга плода с врожденной ЦМВИ выявляются перивентрикулярные кальцификаты, вентрикуломегалия, микроцефалия, подтверждаемые данными КТ и МРТ. По данным Gullotta F. (1994) изменения макроструктуры головного мозга по данным СТ или НСГ-исследованиям выявляются интракраниальные кальцификаты и перивентрикулярные кисты, вентрикулодilatация — до 40% случаев среди новорожденных с симптоматической инфекцией. Наиболее частыми радиографически-

ми отклонениями, формирующимися в дальнейшем, являются: атипичный рисунок извилин коры в виде дисэнцефалии или полимикрогирии, гипоплазия мозжечка, атрофия коры мозга и задержка миелинизации.

Приводится клинический случай врожденной цитомегаловирусной инфекции с поражением головного мозга (менингоэнцефалит) у новорожденного ребенка с врожденным синдромом Пьера Робена.

Новорожденный ребенок от первой беременности (на фоне маловодия, кольпита, задержки внутриутробного развития и вентрикуломегалии, диагностированных с 30 недели беременности), преждевременных родов на 37 неделе. Оценка состояния при рождении по шкале Апгар 5/6 баллов. При рождении отмечались синдром угнетения ЦНС, нарушения дыхания, признаки синдрома Пьера-Робена. Ребенок переведен на ИВЛ. Длительное время находился на отделении реанимации. На 9 день жизни самостоятельное дыхание. В клиническом анализе крови выраженная анемия с первых дней жизни (содержание гемоглобина — 147 г/л), уровень тромбоцитов в пределах нормы. Отмечалась выраженная мышечная гипотония, синдром угнетения ЦНС (монотонный крик, снижение реакции на осмотр, низкие сегментарные и глубокие рефлексы, срыгивания). На 26 день жизни зарегистрированы генерализованные полифокальные клонические судороги с остановкой взгляда, длительностью до 1 минуты. Ребенок переведен на аппаратное дыхание. Для исключения инфекционного поражения головного мозга (менингоэнцефалит) проведена люмбальная пункция. На основании полученных результатов (белок — 2,74 г/л, цитоз 51/3 нейтрофильного характера, снижение содержания глюкозы ликвора — 1,6 ммоль/л, глюкоза крови составляла 5,8 ммоль/л) была диагностирована внутриутробная инфекция с поражением головного мозга (менингоэнцефалит). Были обнаружены методом качественного анализа сыворотки крови IgG к цитомегаловирусной инфекции. Исследование крови методом ПЦР в режиме реального времени (ННВ 5 ДНК) — положительный результат, исследование ликвора — отрицательный результат. Нейросонографическое исследование позволило определить выраженную гиперпродуктивную тривентрикуломегалию с уплотненными стенками желудочков, субependимальные многокамерные кисты, уплотнение перивентрикулярных зон (рис. 1).

По данным литературы ведущими нейросонографическими признаками ЦМВИ являются: кисты сосудистых сплетений (50%), вентрикуломегалия (79%),



Рис. 1. Больной В., 1 мес. Врожденная манифестная форма цитомегаловирусной инфекции с поражением ЦНС (менингоэнцефалит, тривентрикулодилатация)

уплотнение сплетений (55%). Кроме того, определяется расширение сплетений, деформация сплетений, уплотнение таламусов, уплотнение перивентрикулярных зон, ангиопатии, наличие перивентрикулярно расположенных кальцинатов в головном мозге, признаки острого внутрижелудочкового кровоизли-

яния. Таким образом, при ЦМВИ у детей раннего возраста чаще, чем при церебральной ишемии неинфекционного генеза развиваются кисты и уплотнения сосудистых сплетений, а также перивентрикулярно расположенные кальцинаты и ангиопатии сосудов головного мозга [2]. Приведенный клинический пример подтверждает данные проведенных исследований.

Ребенку назначено этиотропное лечение (ганцикловир 5 мг/кг 2 раза в день в течение 14 дней). На фоне проводимого лечения в динамике вентрикулодилатация у ребенка не нарастала, состояние нормализовалось. Данные настоящего наблюдения хорошо согласуются с результатами недавно опубликованных работ по применению ганцикловира у детей с врожденной манифестной формой ЦМВИ [1, 10, 11].

В приведенном клиническом примере врожденной манифестной цитомегаловирусной инфекции отмечались пренатальные симптомы внутриутробной инфекции — маловодие, задержка внутриутробного развития и вентрикуломегалия, выявленные на 30 недели беременности; симптомы инфекционного процесса при рождении — синдром угнетения нервной системы, выраженная мышечная гипотония, нарушения дыхания, потребовавшие ИВЛ (врожденная пневмония), ранняя анемия. Выраженные симптомы менингоэнцефалита появились только к концу первого месяца жизни. Отсутствие специфического IgM к ЦМВИ при обследовании крови новорожденного (к концу первого месяца жизни) свидетельствует о внутриутробно перенесенной инфекции с появлением второй волны инфекционного процесса к концу первого месяца жизни. Нейросонографические находки подтверждают внутриутробное повреждение головного мозга — внутриутробный энцефалит с последующей тривентрикулодилатацией.

Врожденная ЦМВИ с отсутствием клинически выраженной симптоматики в первые месяцы жизни может приводить к повреждению головного мозга в первые 2 года жизни с манифестацией в виде снижения слуха, задержкой психомоторного развития, моторного дефицита. Установлено, что ЦМВ размножается во внутреннем ухе и нейронах слухового ганглия и поэтому снижение слуха вплоть до глухоты может прогрессировать в течение нескольких лет. Со стороны глаз выявляется микрофтальмия, катаракта, ретинальный некроз, слепота, колобома радужки.

Даже при «асимптомном» начальном развитии ЦМВИ в дальнейшем на протяжении 2–3 лет у 10–15% инфицированных проявляются такие признаки, как микроцефалия, церебральный пара-

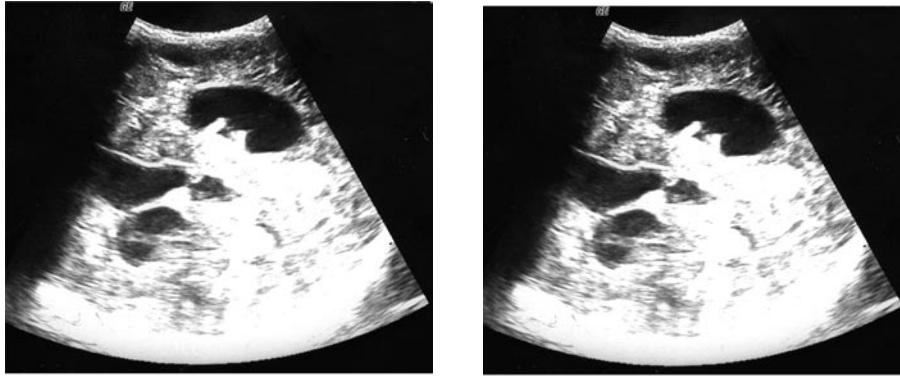


Рис. 2. Больной Ш. 4 мес. Врожденная цитомегаловирусная инфекция манифестная форма. Постгеморрагическая вентрикулодилатация

лич, хориоретинит, потеря слуха. Полагают, что эти поздние неврологические проявления могут возникнуть в результате сохранения вируса в мозге после эмбриональной инфекции [6].

Возможно также волнообразное течение врожденной ЦМВИ с периодами обострения инфекционного процесса на фоне выраженного неврологического дефицита.

Приводим пример клинического случая врожденной ЦМВИ манифестная форма с обострением инфекционного процесса в 11 месяцев. Ребенок от первой беременности на фоне постоянной угрозы прерывания, урогенитальной инфекции (уреаплазмоз, хламидиоз, микоплазмоз с лечением во время беременности). На 22 неделе беременности при ультразвуковом исследовании плода был выявлен порок развития головного мозга: агенезия мозолистого тела, межжелудочковой перегородки с МРТ подтверждением. Ребенок родился на сроке 42 неделе естественным путем. Масса при рождении 3770 грамм, Апгар 7/8 баллов. Ухудшение состояния наступило во второй половине первых суток: на фоне нарастающей дыхательной недостаточности отмечались генерализованные клонические судороги, которые быстро купировались. С 12 дня жизни наблюдалась симптоматика генерализованной инфекции: выраженная интоксикация, синдром угнетения ЦНС, срыгивания, иктеричность кожи, гепатоспленомегалия. Состояние ребенка расценивалось по результатам обследования как ДНК-вирусное (цитомегаловирусное) поражение ЦНС по типу васкулита и печени по типу холестатического гепатита. Проведено лечение пентоглобином и ацикловиром. В возрасте 7 месяцев на фоне общеинфекционного процесса (ОРВИ, бронхолит) были выделены IgG, IgM к цитомегаловирусу. Неврологическое обследование выявило грубую задержку психомоторного развития, выраженную мышечную гипотонию, частичную атрофию зрительных нервов по нисходящему типу.

При НСГ-исследовании выявлена постгеморрагическая вентрикулодилатация (рис. 2).

При определении нарушения макроструктуры головного мозга (по результатам НСГ-сканирования, СТ и МРТ исследований), вызванных врожденной ЦМВИ в последующем в 100% случаях наблюдается грубый моторный дефицит и выраженная умственная недостаточность.

Таким образом, на современном этапе изучения врожденной ЦМВИ (как манифестной, так и латентной формы) выработаны достаточные и необходимые критерии оценки тяжести заболевания и определен спектр лабораторных и инструментальных методов исследований, подтверждающих диагноз. Актуально информирование врачей многопрофильных детских учреждений и амбулаторного звена о современных подходах к диагностике и лечению цитомегаловирусной инфекции у детей, а не только специалистов узкого профиля. Кроме того, возникает необходимость выработки алгоритма тактики обследования и преемственности лечения детей с ЦМВИ на этапе родильный дом – стационар – амбулаторное звено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алямовская Г. А., Кешищян Е. С., Адуева С. М. и др. Выявление прямых маркеров цитомегаловируса и противовирусных антител у детей раннего возраста // Вопросы вирусологии. – 2005. – Т.50, №1. – С.14–19.
2. Баранова И. П., Керимова Ж. Н., Жеворченкова О. А. и др. Особенности течения цитомегаловирусной инфекции у детей первого года жизни // Инфекции и иммунитет. Достижения фармакотерапии. – 2008. – № 3 (28). – С.84–87.
3. Кудашов Н. И. Цитомегаловирусная инфекция у новорожденных: диагностика и лечение // Лечащий врач. – 2006. – № 3. – С.73–78.
4. Орехов К. В., Голубева М. В., Барычева Л. Ю. Врожденная цитомегаловирусная инфекция // Детские инфекции. – 2004. – № 1. – С.49–55.

5. *Логунов О. В., Алешкин В. А., Борисенко В. В. и др.* Цитомегаловирусная инфекция: этиология, клиническая картина, диагностика, эпидемиология // Вопросы практической педиатрии. – 2007. – Т.2, №2. – С.16–22.
6. *Скрипченко Н. В., Скоромец А. П., Сорокина М. Н.* Поражение нервной системы при врожденных инфекциях. – СПб., 2003. – 48 с.
7. *Сорокина М. Н., Скрипченко Н. В.* Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: Руководство для врачей. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004. – 416 с.
8. *Leslie L. B., Joseph J. V., Neil R.* The Neurological Manifestations of Pediatric Infectious Diseases // *Neurol Clin.* – 1994. – Vol.12. – P.641–564.
9. *Gaytant M. A., Steegers E. A., Semmekrot B. A. et al.* Congenital cytomegalovirus infection: review of the epidemiology and outcome. // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2002. – Vol.57. – P.245–256.
10. *Liberek A., Rytlevska M., Szalagatys-Sidorkiewicz A. et al.* Cytomegalovirus disease in neonates and infants – clinical presentation, diagnostic and therapeutic problems – own experience // *Med. Sci. Monit.* – 2002. – Vol.8. – P.CR815–CR820.
11. *Michaels M. G., Greenberg D. P., Sado D. L., Wald E. R.* Treatment of children with congenital cytomegalovirus infection with ganciclovir // *Pediatr. Infect. Dis.* – 2003. – Vol.22. – P.504–509.

CYTOMEGALOVIRUS INFECTION WITH PERINATAL LESIONS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM

O. A. Drobachenko, V. N. Timchenko, T. V. Malashenko

◆ **Resume:** The article presents epidemiological evidence of cytomegalovirus infection. Clarify the criteria for diagnosis of manifest and latent cytomegalovirus infection with central nervous system damage in children of the neonatal period and early age. We present clinical examples of manifest forms of perinatal cytomegalovirus infection, confirmed by modern methods of diagnosis and data neurovision.

◆ **Key words:** cytomegalovirus infection; newborns; ultrasound.

◆ Информация об авторах

Дробаченко Ольга Арнольдовна – к. м. н., доцент. Кафедра инфекционных заболеваний у детей им. М. Г. Данилевича. Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100. E-mail: detinfection@mail.ru.

Тимченко Владимир Николаевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой. Кафедра инфекционных заболеваний у детей им. М. Г. Данилевича. Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100. E-mail: detinfection@mail.ru.

Малашенко Татьяна Владимировна – врач-невролог высшей категории отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных. 5-е подразделение клинической больницы. Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100. E-mail: detinfection@mail.ru.

Drobachenko Olga Arnoldovna – MD, PhD, senior lecturer. M. G. Danilevich department of infectious diseases at children. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. Litovskaya street, 2, St.-Petersburg, 194100. E-mail: detinfection@mail.ru.

Timchenko Vladimir Nikolaevich – professor, head of the department. M. G. Danilevich department of infectious diseases at children. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. Litovskaya street, 2, St.-Petersburg, 194100. E-mail: detinfection@mail.ru.

Malashenko Tatyana Vladimirovna – MD. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. Litovskaya street, 2, St.-Petersburg, 194100. E-mail: detinfection@mail.ru.