

## **Современные подходы к терапии цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста**

*Р.В.Вартанян*

*ГУ НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского РАМН, Москва*

Анализ заболеваемости в мире, осуществленный Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), свидетельствует о значительном увеличении количества инфекционных заболеваний, которые создают существенные проблемы для развития здравоохранения на современном этапе. Причем наблюдается как «возврат» ранее известных инфекционных заболеваний, так и возникновение так называемых новых инфекций. Профилактика и терапия инфекционных заболеваний являются одними из приоритетных направлений лечебно-диагностической практики во всех странах мира. Как правило, они реализуются в сфере внебольничных служб здравоохранения. В Российской Федерации эта деятельность осуществляется на первоначальном этапе возникновения данной патологии в поликлинической сети, и это в немалой степени относится к педиатрическим учреждениям.

Большое значение придается профилактике и лечению инфекционной патологии детского возраста и особенно инфекциям, протекающим по латентному типу, которые трудно диагностируемы, так как их проявления весьма разнообразны и, как правило, протекают бессимптомно. Типичными представителями этой группы заболеваний является цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ).

Возбудитель *Cytomegalovirus hominis* – ДНК-содержащий вирус семейства *Herpesviridae*, подсемейства *Beta Herpesviridae*. Согласно классификации, предложенной Международным комитетом по таксономии вирусов, – цитомегаловирус (ЦМВ) относится к группе *Human Herpesvirus-5*. Несмотря на то что патология, обусловленная ЦМВ, существует более 100 лет, знания о роли ЦМВ в патологии детей и взрослых далеко неполные. Первые работы, посвященные цитомегалии в отечественной литературе, опубликованы в 1958 г., а в 1961 г. вирус был выделен из мочи, слюны и молока кормящих матерей [1, 2]. В Международную номенклатуру ВОЗ ЦМВИ вошла как нозологическая единица в 1967 г.

В таких странах, как Франция, ФРГ, Испания, 50–70% населения инфицированы ЦМВ. При этом отмечается зависимость от социально-экономических факторов и ряда других причин (трансплантология, гомосексуализм, ВИЧ-инфекция и т.д.). Хотя достоверных статистических данных о частоте инфицированности ЦМВ среди населения по России и Москве нет, в нашей стране цитомегалия имеет возрастающее значение в патологии человека, особенно среди беременных, детей раннего возраста и пациентов из групп риска [2–4]. Вместе с тем известно, что до 3% новорожденных детей рождаются

конгенитально инфицированными ЦМВ [3, 5–7], а 10% из заболевших в последующем страдают от ее осложнений – поражений центральной нервной системы – ЦНС (энцефалит, менингит, миелит), желудочно-кишечного тракта (стоматит, эзофалит, гастрит, гепатит, колит), глаз (хориоретинит, конъюнктивит, ретинит), легких (интерстициальная пневмония), сердца (миокардит, хордит), органов кроветворения (нейтропения, лимфаденопатия). У детей, инфицированных в ранние сроки – интранатально, в постнатальном периоде новорожденности, имеют место различные пороки развития (микроцефалия, гидроцефалия, гепатоспленомегалия, затянувшаяся желтуха, реже – потеря слуха, слепота, задержка развития речи, отставание в физическом развитии). Все это свидетельствует о несомненной актуальности более ранней диагностики и адекватной терапии данной патологии в педиатрической практике.

В течение последних 3–4 лет проводились клиничко-лабораторные исследования, посвященные лечебно-профилактическим мероприятиям и изучению эффективности различных терапевтических подходов при ЦМВ у детей клинического отдела НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского РАМН на базе инфекционной клинической больницы №1 [4, 8]. В этих исследованиях особое значение придавалось лабораторному изучению различных маркеров ЦМВИ, так как в отличие от других вирусных заболеваний клинический диагноз цитомегалии невозможно установить без соответствующего лабораторного подтверждения. Корректная интерпретация лабораторных показателей, определение формы и типа течения болезни способствуют выбору оптимальной терапии. Эти предпосылки были использованы при определении эффективности применения препаратов иммуноглобулина (Ig) человека в терапии ЦМВИ у детей.

## Материалы и методы

У 122 детей в возрасте от 3 мес до 7 лет с подтвержденным диагнозом ЦМВИ лечение проводилось в трех режимах в зависимости от клинических проявлений и лабораторных показателей, свидетельствующих об остроте патологического процесса (острая, хроническая, латентная, реактивированная форма). В табл. 1 представлены результаты обследования детей на маркеры ЦМВИ. Обнаружение у детей анти-IgM-ЦМВ и анти-IgG-ЦМВ одновременно, а также выявление антигена ЦМВ в крови и моче свидетельствуют о том, что имеет место острая или реактивированная форма ЦМВИ. В клинической картине наиболее часто у этой группы больных наблюдали длительный субфебрилитет, лимфаденопатию, синдром нейтропении (большая часть пациентов – специально подобранная группа), затянувшуюся желтуху, гепатолиенальный синдром.

При изучении клеточного и гуморального иммунитета у 80% детей с ЦМВИ выявляли дисбаланс иммунокомпетентных клеток, а также наличие такого

патогенетического механизма, как слабая продукция интерферона. Анализ клинико-лабораторных показателей исследуемой группы больных привел к необходимости применения комбинированной терапии с одновременным использованием противцитомегаловирусного Ig, интерферонов или индукторов интерферона и иммуномодулирующих препаратов.

## Результаты

Специфический Ig человека против ЦМВ (Цитотект), содержащий не менее 50 МЕ/мл антител к ЦМВ, для внутривенного введения получили 24 ребенка с активной формой ЦМВИ. Суточная доза препарата – 2 мл/кг/сут, курс – 3–5 введений (интервал в 48 ч). Восемь детей получали специфический (гипериммунный) Ig для внутривенного введения – Неоцитотект, содержащий не менее 100 ЕД/мл антител к вирусу цитомегалии, в дозе 2 мл/кг/сут (3 введения, через 48 ч). Комплексная терапия предполагала введение гипериммунного Ig Цитотекта, Неоцитотекта и интерферонов (Виферон) или индукторов интерферона (Циклоферон – детям с 4 лет), иммуномодуляторов (Тактивин, Рибомунил). Терапевтический эффект определяли по нормализации температуры тела (на 7-е сутки), уменьшению величины лимфатических узлов, нормализации показателей гемограммы, а также по исчезновению маркеров ЦМВИ, свидетельствовавших об активной форме цитомегалии у 29 детей через 4 нед после проведенного курса лечения. У 2 детей сохранялся антиген ЦМВ в крови (они получили минимальную дозу Цитотекта – 2 мл/кг/сут, всего 2 вливания), и у 1 ребенка с врожденным пороком сердца, готовящегося к операции, антиген ЦМВ сохранялся в крови и моче в течение 4 мес. Таким образом, у 3 детей не отмечалось выраженного терапевтического эффекта и улучшения лабораторных показателей, по-видимому, из-за низкой дозы Ig (2 мл/кг/сут, всего 2 дозы). В дальнейшем, после дополнительного введения Цитотекта (3 дозы), у этих пациентов отмечалась стойкая положительная динамика.

Двадцать детей получали Интраглобин – стандартный поливалентный IgG – препарат в виде готового 5% раствора для внутривенного введения в дозе 4–8 мл/кг/сут от 3 до 5 вливаний. Характерным для этой группы больных было выявление маркеров герпес-вирусов, вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) и острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) в сочетании с ЦМВИ. С учетом особенностей патологических проявлений в комбинированную терапию были введены противовирусные препараты (Ацикловир, Вальтрекс, Арбидол), а также Виферон или Циклоферон, а у отдельных больных (4 человека) – Тактивин по 1,0 мл подкожно 2 раза в неделю в течение 2 мес. У 15 детей после проведенного курса лечения отмечалась положительная динамика. С целью сравнительного изучения эффективности разных терапевтических подходов 60 детей с реактивированной формой ЦМВИ получали отечественный нормальный Ig человека с повышенным титром анти-ЦМВ-

IgG в иммуноферментном анализе в дозе 3,0 мл (2 дозы) 1 раз внутримышечно в течение 5 сут (на курс лечения 15 мл Ig). Новорожденным детям или детям с низкой массой тела вводили 1,5 мл (1 доза) 1 раз в течение 10 сут (общая дозировка на курс лечения – 15 мл), в 30% случаев терапия была малоэффективной, что частично объясняется низким титром анти-ЦМВ-IgG и методом введения препарата. В этих случаях назначался повторный курс комплексной терапии. Из 122 обследуемых с ЦМВИ и микстинфекцией (ЦМВИ + герпес-вирусная инфекция, ВЭБ, ОРВИ) 80 больных также получали препарат «Виусид» (Catalysis, S.L.) – биологически активную добавку, в состав которой входит комплекс натуральных веществ, аминокислот, витаминов и минералов, биологическая активность которых резко повышена за счет дополнительной молекулярной активации, обеспечивающий ярко выраженный иммунокорригирующий, противовирусный, противовоспалительный и антиоксидантный эффекты, так как известно, что у этой группы больных выявлен вторичный иммунодефицит. Все пациенты отмечали хорошую переносимость (за исключением 2 детей – аллергическая реакция в виде дерматита). В качестве примера использования Ig для внутривенного введения представляем следующее клиническое наблюдение.

### **Клинический пример**

Больной Б., 2 года 2 мес, впервые госпитализирован в 3-е отделение 17 декабря 2008 г. с жалобами на повышение температуры, кашель, насморк. Ребенок болен в течение 2 мес. Периодически повышалась температура до 38°C, усиливался кашель, затем присоединилась экспираторная одышка. Получал симптоматическую терапию. Из анамнеза жизни известно, что мальчик от 5-й беременности (1-я – медицинский аборт, 2-я – здоровый ребенок, 3-я – медицинский аборт, 4-я – медицинский аборт, 5 – настоящая), протекавшая без токсикоза. Отмечалось преждевременное излитие околоплодных вод на 33-й неделе. Роды в течение 56 ч. Родился через естественные родовые пути в головном предлежании. Масса тела при рождении 2000 г, рост – 44 см. Закричал сразу. По шкале Апгар – 7–8 баллов. Ребенок находился в 13-й больнице на выхаживании 2 нед. Выписан домой в удовлетворительном состоянии с последствиями перинатального поражения ЦНС, конъюгационной желтухой, сохранявшейся в течение 2–3 мес. На грудном вскармливании 3 мес (сцеженное молоко), с 3 мес – на искусственном. Прикорм введен в 5 мес, аллергических реакций не было. Прибавка в массе тела по 800 г ежемесячно. Впервые заболел в 3 мес – беспокоил кашель, насморк, период выздоровления растянут во времени. С этого возраста болеет часто, в основном бронхолегочными заболеваниями. Первая пневмония с бронхообструктивным синдромом – в мае 2008 г., купировалась гормональными препаратами, массивной антибактериальной терапией в сочетании с ингаляторным введением преднизолона. Через

1,5 мес после заболевания вновь появился кашель, субфебрильная температура. С сентября 2008 г. – частые ОРВИ, пневмонии, бронхообструктивный синдром.

При поступлении в стационар состояние средней тяжести, температура 38°C. Катаральные явления выражены. Кашель сухой, навязчивый, одышка экспираторного характера. В зеве – гиперемия всех отделов ротоглотки. Периферические лимфоузлы крупные, спаяны в конгломерат, не смещаются, безболезненные. Аускультативно – дыхание жесткое, в нижних отделах ослабленно выслушиваются сухие и непостоянные крепитирующие влажные хрипы. Тоны сердца громкие, ритмичны, частота сердечных сокращений – до 40 уд/мин. Живот мягкий безболезненный, печень +1,0см, пальпируется нижний край селезенки. Предварительный диагноз ОРВИ, двусторонняя пневмония, бронхообструктивный синдром II степени. Данные лабораторных анализов представлены в табл. 2, 3. ИФА к гриппу, парагриппу положительно. Рентген грудной клетки: нагрузка суммарная 100мкЗв. Билатерально, в нижнемедиальном отделе определяется равномерная слабоинтенсивная инфильтрация без четких границ. Корни расширены с обеих сторон. Сердце широко прилежит к диафрагме. При дополнительном обследовании в крови обнаружены высокие титры анти-CMV – IgG. В мазках со слизистой оболочки полости носа иммуноферментным методом выявлен антиген вирусов гриппа и парагриппа. Клинический диагноз: смешанная респираторно-вирусная инфекция (грипп, парагрипп), двусторонняя сегментарная пневмония, бронхообструктивный синдром II степени. ЦМВИ, латентная форма. Лечение: ингаляции с раствором эуфиллина, преднизолоном, АЦЦ; Супрастин по 1/3 – 2 раза, капли в нос, цефтриаксон по 3000 мг 2 раза 5 дней, азитромицин по 5-дневной схеме; Ацепол по 1 капсуле 2 раза 7 дней; Аскорутин; Ig по 1 дозе через день. На фоне проводимой терапии состояние ребенка улучшилось, одышки нет, аппетит хороший. В легких дыхание пуэрильное, хрипов нет. Кашель редко. Был выписан домой под наблюдение педиатра по месту жительства. Однако через 6 дней вновь появился кашель, насморк, температура повысилась до 39°C. 21.01.2009 г. ребенок повторно госпитализирован в наше отделение. Клинический диагноз: RS-вирусная инфекция, левосторонняя нижнедолевая пневмония, бронхообструктивный синдром I степени. Пневмония подтверждена рентгенологически. Ребенок получал антибактериальную терапию (Тиенам по 50 мг 3 раза в течение 7 дней), Беротек по одному вдоху через чамбер, ингаляторную терапию. При повторном исследовании на маркеры к ЦМВ в крови обнаружены антиген ЦМВ и анти-ЦМВ IgM, анти-CMV IgG, свидетельствующие об активной форме ЦМВИ. При исследовании клеточного и гуморального иммунитета выявлен дисбаланс иммунорегуляторных клеток. Начато лечение Ig человека нормальным для внутривенного введения в дозе по 25 мл 3 раза внутривенно, Виферон в свечах. После проведенного лечения через 2 мес при контрольном обследовании в крови сохранялись антиген ЦМВ (10% клеток),

высокие титры анти-ЦМВ IgG. Анти-ЦМВ IgM не выявлены. Решено провести лечение Ig человека с повышенным содержанием антител к ЦМВ (Неоцитотект по 10 мл через 48 ч 3-кратно). Пациент дополнительно получал препарат Виусид. После введения Неоцитотекта состояние ребенка улучшилось, отмечен длительный (1,5 года) период ремиссии. За этот промежуток времени ребенок не болел, рос и развивался по возрасту, были сделаны прививки по календарю. При диспансерном наблюдении маркеры ЦМВ в крови и моче не выявлены. Таким образом, у больного отмечены значительные положительные клинические и лабораторный эффекты, достигнутый в результате комплексной терапии, включавшей использование гипериммунного, специфического Ig Неоцитотекта и биологически активной добавки Виусида, обладающего выраженными иммунокорректирующими и противовирусными эффектами.

### **Заключение**

Исследование показало, что терапия ЦМВИ у детей эффективна при применении Ig в комплексе с иммуномодуляторами, индукторами интерферона или препаратами интерферона. Внутривенное введение гипериммунного Ig Цитотекта и Неоцитотекта обеспечивало высокую терапевтическую эффективность. При этом отмечалась хорошая переносимость данного метода терапии. Преимущества внутривенных специфических Ig отмечают и другие авторы: показано, что для достижения одинакового эффекта пациенту с ЦМВИ требуется ввести дозу стандартного Ig, более чем в 11 раз превышающую дозу Цитотекта [9, 10].

В комплексной терапии целесообразно применение биологически активной добавки Виусид, что способствует субъективному улучшению состояния больных.

Стандартный поливалентный Ig Интраглобин показан при смешанной вирусно-вирусной инфекции (ЦМВИ + герпес-вирусная инфекция I—II, ЦМВИ + ОРВИ) в сочетании с индукторами интерферона, противовирусными препаратами, иммуномодуляторами.

Необходимо отметить, что в рамках данного исследования комплексная терапия использовалась как в стационарных, так и в поликлинических условиях, и это обусловлено ситуацией, когда больший объем лечебных мероприятий осуществляется на поликлиническом уровне, что целесообразно как с экономической точки зрения, так и с учетом психологических факторов пребывания ребенка в стационаре. Таковы современные подходы оптимизации соотношения стационарных и поликлинических служб здравоохранения. Разработанные стандарты комплексной терапии могут быть рекомендованы к широкому применению в педиатрической практике.

## Литература

1. Демидова С.А., Семенова Е.И., Жданов В.М. и др. Цитомегаловирусная инфекция человека. М., 1976.
2. Фарбер Н.А. Цитомегаловирусная инфекция в клинической медицине. Тер. арх. 1989; 11: 6–11.
3. Чешик С.Г., Малышев Н.А., Досев С.Д. и др. Внутриутробное инфицирование плода вирусами цитомегалии и субклиническая форма инфекции у новорожденных. Рос. вестн. перинатол. и педиат. 1995; 2 (40): 20–4.
4. Вартамян Р.В. Природа. 2003; 4: 54–9.5. Ершов Ф.И., Касьянова Н.В. Инфекции и антимикробная терапия. 2002; 4 (4): 116–9.
6. Самохин Н.А. Цитомегаловирусная инфекция у детей. М.: Медицина, 1987.
7. Вартамян Р.В. Врач. 2002; 3: 26–8.
8. Вартамян Р.В., Малышев Н.А., Радостина Е.В. Организация лечебно-профилактической помощи при цитомегаловирусной инфекции в поликлинических условиях. Справ. поликлин. врача. 2005; 72–7.
9. Шнепф Ф. Использование препаратов иммуноглобулина для внутривенного введения в неонатологии и акушерстве. Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. 2002; 1 (1): 12–22.
10. Nigro G et al. Passive immunization alluring pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. New Eng J Med 2005; 353: 1350–62.