

Возможно ли предупредить последствия врожденной цитомегаловирусной инфекции? (взгляд акушера-гинеколога, инфекциониста и неонатолога)

Профессор А.Л. Заплатников^{1,2}, к.м.н. В.И. Шахгильдян³, профессор Н.М. Подзолкова¹, профессор М.С. Ефимов¹, к.м.н. О.Ю. Шипулина³, Л.Н. Карасева², к.м.н. В.Н. Подкопаев^{1,2}, к.м.н. Э.А. Домонова³, к.м.н. А.А. Дементьев¹, к.м.н. Ж.Л. Чабайдзе¹

¹ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

² ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ», Москва

³ ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

РЕЗЮМЕ

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) характеризуется широким распространением в популяции и разнообразием клинических форм. Если при постнатальной инфицировании тяжелое течение заболевания отмечается только на фоне выраженных дисфункций иммунитета, то при врожденной ЦМВИ существует высокий риск повреждений плода с возможным развитием неблагоприятных исходов, а у выживших — различных нарушений состояния здоровья. Врожденная ЦМВИ является одной из наиболее частых внутриутробных инфекций в мире. Источником инфекции для плода практически всегда является мать, переносщая во время беременности ЦМВИ. В статье представлены литературные данные, свидетельствующие о безопасности, эффективности и высокой профилактической результативности гипериммунного антицитомегаловирусного иммуноглобулина для внутривенного введения (анти-ЦМВ-ИГВВ) при его использовании в лечении беременных женщин с ЦМВИ. В России данный препарат зарегистрирован под торговым названием НеоЦитотект. Применение гипериммунного анти-ЦМВ-ИГВВ при активной ЦМВИ у беременных позволяет существенно снизить трансплацентарную трансмиссию ЦМВ и развитие врожденной ЦМВИ. Также возможно применение анти-ЦМВ-ИГВВ в качестве этиотропного препарата для лечения врожденной ЦМВИ у детей раннего возраста, что позволяет существенно снизить вероятность осложнений, особенно при использовании в комбинации с противовирусными препаратами.

Ключевые слова: цитомегаловирус, цитомегаловирусная инфекция, внутриутробная инфекция, антицитомегаловирусный иммуноглобулин, НеоЦитотект, антенатальная профилактика.

Для цитирования: Заплатников А.Л., Шахгильдян В.И., Подзолкова Н.М. и др. Возможно ли предупредить последствия врожденной цитомегаловирусной инфекции? (взгляд акушера-гинеколога, инфекциониста и неонатолога) // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 10. С. 45–50.

ABSTRACT

Is it possible to prevent the consequences of congenital cytomegalovirus infection? (the opinion of the obstetrician-gynecologist, neonatologist and infectiologist)

A.L. Zaplatnikov^{1,2}, V.I. Shakhgildyan³, N.M. Podzolkova¹, M.S. Efimov¹, O.Yu. Shipulina³, L.N. Karaseva², V. N. Podkopaev^{1,2}, E.A. Domonova³, A.A. Dementiev¹, Zh.L. Chabaidze¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Training

² Bashlyeva Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow

³ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow

Cytomegalovirus infection (CMVi) is characterized by a wide distribution in the population and a variety of clinical forms. If during postnatal infection a severe course of the disease is observed only against the background of pronounced immunity dysfunctions, then with congenital CMVi there is a high risk of fetal damage with possible adverse events, and in survived there are various health disorders. Congenital CMVi is one of the most frequent intrauterine infections in the world. A source of infection for the fetus is almost always a mother who carries CMVi during pregnancy. The article presents literature data indicating the safety, efficacy, and high prophylactic performance of a hyperimmune anti-cytomegalovirus immunoglobulin for intravenous administration (anti-CMV-IGIV) when used in the treatment of pregnant women with CMVi. In Russia, this drug is registered under the trade name NeoCytotect. An application of hyperimmune anti-CMV-IGIV with active CMVi in pregnant women can significantly reduce the transplacental transmission of CMV and the development of congenital CMVi (antenatal prophylaxis). It is also possible to use anti-CMV-IGIV as an etiotropic drug for treating congenital CMVi in young children, which can significantly reduce the likelihood of complications, especially when used in combination with antiviral drugs.

Key words: cytomegalovirus, cytomegalovirus infection, intrauterine infection, anti-cytomegalovirus immunoglobulin, NeoCytotect, antenatal prophylaxis.

For citation: Zaplatnikov A.L., Shakhgildyan V.I., Podzolkova N.M. et al. Is it possible to prevent the consequences of congenital cytomegalovirus infection? (the opinion of the obstetrician-gynecologist, neonatologist and infectiologist) // RMJ. Medical Review. 2018. № 10. P. 45–50.

ВВЕДЕНИЕ

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — хроническая антропонозная инфекционная болезнь, характеризующаяся разнообразием клинических форм и очень широко распространенным в человеческой популяции. При этом в разных странах уровень серопозитивности населения к цитомегаловирусу (косвенный признак уровня инфицированности) в зависимости от возраста, социального статуса, уровня материального благополучия и сексуальной активности составляет от 20 до 98%. Широкому распространению ЦМВИ в человеческой популяции способствуют разнообразие механизмов и путей передачи, а также преобладание субклинических и легких форм заболевания [1–5]. При этом отмечено, что если в случае постнатального инфицирования тяжелое течение заболевания отмечается только на фоне выраженных дисфункций иммунитета (первичные иммунодефициты, ВИЧ-инфекция, иммуносупрессивная терапия у онкогематологических пациентов и при трансплантации внутренних органов или костного мозга, длительная туберкулоостатическая или кортикостероидная терапия и др.), то при врожденной ЦМВИ существует высокий риск повреждений плода с возможным развитием неблагоприятных исходов, а у выживших — различных нарушений состояния здоровья [1–3, 6–17].

Врожденная ЦМВИ и ее последствия

Врожденная ЦМВИ является одной из наиболее частых внутриутробных инфекций в мире и встречается в среднем у 0,2–2,5% живорожденных, а в развитых странах — у 0,6–0,7% новорожденных детей [7, 10–17]. Источником инфекции для плода при этом практически всегда является мать, переносящая ЦМВИ во время беременности. Исключения составляют те крайне редкие случаи, когда имеет место трансфузионная передача цитомегаловируса (ЦМВ) при внутриутробном введении плоду препаратов крови, инфицированных ЦМВ. Внутриутробная ЦМВИ развивается в результате пре- или интранатального инфицирования. При пренатальном инфицировании плода имеет место трансплацентарный путь передачи ЦМВ. При интранатальном — вирус попадает в организм ребенка при аспирации или заглатывании инфицированных околоплодных вод и/или инфицированных секретов родовых путей матери [7, 10–17].

Наибольший риск внутриутробного ЦМВ-инфицирования плода и развития тяжелых форм заболевания отмечается в тех случаях, когда беременная женщина переносит первичную ЦМВИ [11–13, 15–19]. ЦМВИ считается первичной в том случае, если инфицирование ЦМВ и развитие инфекционного процесса происходят у ранее серонегативной женщины. Лабораторными маркерами первичной ЦМВИ являются:

- вирусемия (обнаружение ЦМВ в крови);
- антигенемия (обнаружение антигена pp-65 в крови);
- ДНК-емия (обнаружение ДНК ЦМВ в крови);
- обнаружение в сыворотке крови Анти-ЦМВ-IgM;
- четырехкратная позитивная сероконверсия в парных сыворотках (четырёхкратное нарастание титра низкоавидных анти-ЦМВ-IgG).

Отсутствие напряженного специфического гуморального иммунитета на начальных этапах заболевания и низкая функциональная активность клеточных иммунных механизмов не могут сдерживать активную репликацию

и вирусемии возбудителя. Вирусемия, особенно при состояниях, приводящих к нарушению плацентарного барьера, способствует трансплацентарной передаче ЦМВ. Поступивший в организм плода вирус активно реплицируется и распространяется в организме, т. к. не встречается должного иммунного сопротивления. Степень поражения плода при этом зависит от интенсивности размножения вируса и периода гестации, в который происходит развитие инфекции. При этом возможны как минимальные проявления заболевания (бессимптомные, субклинические формы), так и тяжелые поражения — эмбрио- и фетопатии с генерализованными воспалительными изменениями. Таким образом, первичная ЦМВИ, развившаяся у женщины во время беременности, потенциально опасна для плода [1, 7, 10–13, 15–19].

Установлено, что при первичной ЦМВИ во время беременности уровень внутриутробной трансмиссии ЦМВ достигает 30–55% (в среднем — 40%). При этом у 5–18% живорожденных ЦМВ-инфицированных детей это приводит к развитию тяжелых форм врожденной ЦМВИ с высоким риском неблагоприятного исхода, а у выживших — к частому (до 80–90%) развитию соматических и психоневрологических осложнений [11–13, 15–19]. Так, проведенный нами ранее анализ причин госпитальной летальности среди младенцев за десятилетний период в одной из крупнейших многопрофильных детских больниц г. Москвы (ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ, бывшая Тушинская), показал, что на врожденную ЦМВИ приходится 5,3% [20]. При этом было отмечено, что летальный исход врожденной ЦМВИ наиболее часто (в 66,4%) отмечался в возрасте 3–6 мес. В клинической картине при этом преобладали симптомы поражения центральной нервной системы (76,5%), трофические нарушения (70,2%), гепато- или гепатоспленомегалия (41,2%). У 29,3% детей имели место гематологические изменения (анемия, тромбоцитопения), а у 23,4% — гипербилирубинемия. Поражение мочевой системы с развитием нефротического синдрома было отмечено у 11,8% детей. Особо следует отметить, что у подавляющего большинства больных (94,1%) развивались сочетанные поражения различных органов и систем. Это нашло подтверждение при секционном исследовании детей, умерших от врожденной ЦМВИ, результаты которого свидетельствовали о длительном полиорганном инфекционно-воспалительном процессе с наличием признаков эмбрио- и фетопатий [20]. Особо следует отметить, что даже при первичной ЦМВИ во время беременности значительно чаще у детей имеет место бессимптомное течение врожденной ЦМВИ [13, 15–19]. Коварство этой формы заключается в том, что при отсутствии ярких симптомов заболевания продолжается течение инфекционно-воспалительного процесса с развитием поражения нейронов, весьма чувствительных к ЦМВ. В результате этого у 17–20% детей с бессимптомной врожденной ЦМВИ впоследствии выявляются нейросенсорная тугоухость, задержка психомоторного развития, малая мозговая дисфункция и другие неврологические нарушения [11–13, 15–19].

Установлено, что в случае вторичной ЦМВИ, т. е. реактивации латентной ЦМВИ или реинфекции новым штаммом ЦМВ, у матери в период беременности риск инфицирования плода существенно ниже и не превышает 2–8% (при реактивации) и 20% (при реинфекции), а манифестные формы врожденной ЦМВИ вообще встречаются в редких случаях [15–19]. Это объясняется тем, что реплика-

ция ЦМВ при вторичной инфекции происходит в условиях эффективного иммунологического сдерживания, т. к. в организме серопозитивной беременной уже имеются факторы специфического противцитомегаловирусного иммунитета, как гуморального, так и клеточного. В результате этого интенсивность репликации возбудителя и степень выраженности виремии существенно сдерживаются. Это и определяет значительно меньший риск передачи ЦМВ плоду при вторичной инфекции. В тех случаях, когда вторичная ЦМВИ у беременных все же сопровождается внутриутробным инфицированием, заболевание у плода и новорожденного, как правило, протекает легко, без выраженной клинической манифестации. Это связано с тем, что инфицированный плод одновременно с ЦМВ получает от серопозитивной матери и антитела к ЦМВ, которые препятствуют активной репликации вируса и ограничивают его распространение. Все это сдерживает интенсивность ЦМВ-инфекционного процесса. Доказано, что в подавляющем большинстве случаев врожденная ЦМВИ, развившаяся в результате вторичной инфекции у матери во время беременности, характеризуется бессимптомным течением. Хотя о возможности заражения плода ЦМВ и развития тяжелой патологии у ребенка даже в случае наличия у беременной высокоavidных антител нельзя забывать.

Даже при бессимптомном течении врожденной ЦМВИ у каждого пятого ребенка в дальнейшем могут быть выявлены различные патологические изменения, чаще всего в виде нарушения слуха, зрения и психомоторного развития. Так, установлено, что в развитых странах врожденная ЦМВИ является основной причиной приобретенной нейросенсорной тугоухости, задержки психического и умственного развития у детей раннего возраста, не имеющих хромосомных нарушений [12, 19, 21, 22].

Возможности диагностики и терапии врожденной ЦМВИ

Учитывая изложенное выше, следует сделать вывод, что перенесенная женщиной в период беременности ЦМВИ (как первичная, так и вторичная) характеризуется высоким риском неблагоприятного воздействия на плод и последующее развитие ребенка. Особо при этом необходимо отметить, что в подавляющем большинстве случаев ЦМВИ в период беременности остается нераспознанной, т. к. нередко протекает субклинически [18, 19, 21–24]. В связи с этим активно обсуждается необходимость проведения скрининга беременных женщин для раннего выявления у них ЦМВИ [18, 25]. При этом в ряде стран Европы, а также в Австралии, Израиле и в некоторых штатах США скрининг, проводимый в рамках популяционных исследований или локальных протоколов, показал высокую эффективность [18, 26–28]. В то же время существует мнение экспертов о необязательности рутинного обследования женщин на ЦМВИ в период беременности [29]. При этом в качестве аргумента указанной рекомендации представлен факт отсутствия общепризнанных способов эффективного и безопасного лечения ЦМВИ во время беременности, однако имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о безопасности, эффективности и высокой профилактической результативности гипериммунного антицитомегаловирусного иммуноглобулина для внутривенного введения (анти-ЦМВ-ИГВВ) при его использовании в лечении беременных женщин с ЦМВИ [30–34]. Во всех

указанных случаях был использован гипериммунный анти-ЦМВ-ИГВВ, который в нашей стране зарегистрирован под торговым названием **НеоЦитотект** [35].

НеоЦитотект является гипериммунным анти-ЦМВ-ИГВВ, который изготовлен из плазмы доноров с высоким титром антител против возбудителя ЦМВИ. В 1 мл препарата содержится 50 мг белков плазмы человека, которые не менее чем на 96% представлены IgG. При этом распределение подклассов IgG соответствует их распределению в плазме здоровых доноров. Антицитомегаловирусная активность 1 мл препарата соответствует 100 анти-ЦМВ единиц (определено по эталонному препарату Института Пауля Эрлиха, Германия) [36]. Высокая эффективность гипериммунного анти-ЦМВ-ИГВВ отмечена как при профилактическом его назначении (у пациентов после трансплантации органов, с подавленным иммунитетом и др.), так и при лечении активной ЦМВИ. При этом было отмечено, что для достижения аналогичного эффекта доза стандартного иммуноглобулина должна превышать дозу НеоЦитотекта более чем в 11 раз [37].

Установлено, что применение гипериммунного анти-ЦМВ-ИГВВ в случаях выявления активной ЦМВИ у женщин во время беременности позволяет существенно снизить трансплацентарную трансмиссию ЦМВ и развитие врожденной ЦМВИ [30–34]. Особый интерес представляют результаты исследований G. Nigro et al. (2005) и K.O. Kagan et al. (2018) [30, 34]. Так, G. Nigro et al. (2005) наблюдали за 181 беременной женщиной с верифицированной первичной ЦМВИ, которым для снижения риска внутриутробного инфицирования плода и развития врожденной ЦМВИ была предложена терапия гипериммунным анти-ЦМВ-ИГВВ [30]. Добровольное информированное согласие на лечение было получено у 68 женщин, которые составили основную группу. В группу сравнения вошли беременные женщины с первичной ЦМВИ, отказавшиеся от терапии (n=58) (рис. 1).

Анализ эффективности гипериммунного анти-ЦМВ-ИГВВ проводили на основании результатов сравнения ча-

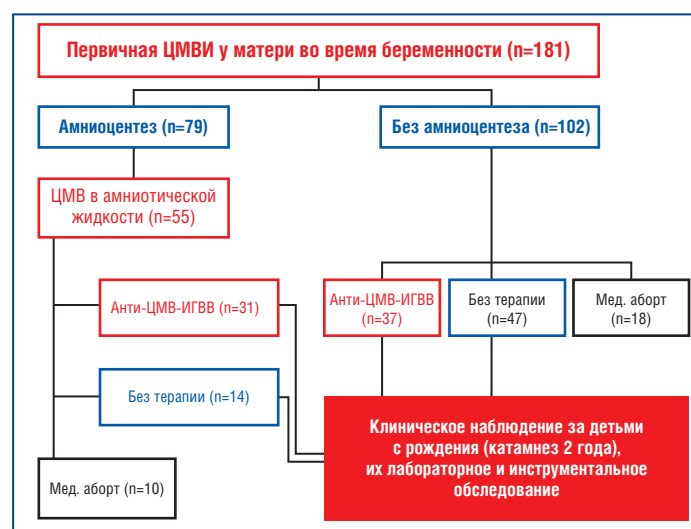


Рис. 1. Дизайн исследования по изучению эффективности гипериммунного анти-ЦМВ-ИГВВ у беременных с первичной ЦМВИ для антенатальной профилактики врожденной ЦМВИ [30]

Примечание: ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция, ЦМВ – цитомегаловирус, анти-ЦМВ-ИГВВ – гипериммунный антицитомегаловирусный иммуноглобулин для внутривенного введения

стоты внутриутробной ЦМВИ у детей, рожденных в исследуемых группах. Катамнез наблюдения за детьми составил 2 года. Оказалось, что применение гипериммунного анти-ЦМВ-ИГВВ позволило в целом более чем в 5 раз снизить частоту врожденной ЦМВИ ($p < 0,05$). Особый интерес при этом вызывал анализ данных, полученных при изучении эффективности препарата в тех случаях, когда у беременных использовали не только стандартный объем обследования на ЦМВИ, но и амниоцентез с проведением ПЦР-исследования в амниотической жидкости на ДНК возбудителя. При этом геном ЦМВ в амниотической жидкости был обнаружен у 55 из 79 обследованных беременных с первичной ЦМВИ. Из них 31 женщина была пролечена гипериммунным анти-ЦМВ-ИГВВ (основная группа), 14 беременных отказались от терапии (группа сравнения), 10 — решили беременность не сохранять. За детьми от матерей основной группы и группы сравнения с момента рождения и до 24 мес. жизни устанавливали клиничко-лабораторное наблюдение. Анализ полученных данных позволил сделать вывод, что применение гипериммунного анти-ЦМВ-ИГВВ существенно снижает частоту врожденной ЦМВИ. Так, если при использовании препарата врожденная ЦМВИ реализовалась лишь у 1 ребенка из 37 детей, то в группе сравнения — у 7 из 14 ($p < 0,01$). Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что использование гипериммунного анти-ЦМВ-ИГВВ при первичной ЦМВИ у беременных достоверно уменьшает риск развития врожденной ЦМВИ [30].

Особый интерес представляют также результаты исследования, проведенного под руководством К.О. Kagan (2018). Авторы установили, что максимальная профилактическая эффективность гипериммунного анти-ЦМВ-ИГВВ при первичной ЦМВИ у беременных женщин достигается в тех случаях, когда терапия проводится в I триместре гестации [34]. Дизайн исследования предполагал обязательное проведение скрининга женщин на ЦМВИ на ранних сроках беременности (рис. 2).



Рис. 2. Дизайн исследования по изучению эффективности применения на ранних сроках беременности гипериммунного анти-ЦМВ-ИГВВ у женщин с первичной ЦМВИ [34]

Примечание: ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция, анти-ЦМВ-ИГВВ – гипериммунный антицитомегаловирусный иммуноглобулин для внутривенного введения; «без терапии» – группа сравнения (женщины на I триместре гестации, инфицированные цитомегаловирусной инфекцией, не получавшие лечение, но перенесшие амниоцентез на 20-й нед. гестации для подтверждения трансмиссии цитомегаловируса от матери к плоду)

Скрининг выполняли в среднем на 9,6 нед. гестации (5,1–14,3 нед.). Благодаря проведенному скринингу у 148 беременных женщин выявили первичную ЦМВИ. Из них 40 женщинам сразу после установления диагноза назначали гипериммунный анти-ЦМВ-ИГВВ. Режим дозирования препарата при этом соответствовал 2 мл/кг на введение с интервалом 2 нед. Терапия проводилась до 20 нед. гестации или до достижения концентрации anti-CMV-IgG в сыворотке крови не ниже 100 ЕД/мл, при условии, что последнее введение препарата было проведено не менее 7 дней назад. После этого на 20 нед. беременности исследовали амниотическую жидкость для выявления в ней ЦМВ. Кроме этого, сразу после рождения детей проводили их обследование на врожденную ЦМВИ, используя ПЦР или ускоренный культуральный тест для обнаружения возбудителя в пуповинной крови, моче и слюне. В группу сравнения («историческую когорту») включили 108 беременных женщин, в I триместре инфицированных ЦМВ, не получавших лечение и на 20 нед. перенесших амниоцентез для подтверждения трансмиссии ЦМВ от матери к плоду (информация была ретроспективно получена из базы данных Университета Лёвена, Бельгия). Авторы установили, что введение гипериммунного анти-ЦМВ-ИГВВ на ранних сроках беременности (начало терапии — до 14 нед. гестации) женщинам с первичной ЦМВИ позволяет существенно снизить риск внутриутробного инфицирования. Так, при раннем начале лечения беременных женщин гипериммунным анти-ЦМВ-ИГВВ (не позже 14 нед.) ЦМВ был обнаружен в амниотической жидкости только в 1 случае из 40. Еще 2 детей оказались ЦМВ-инфицированными при обследовании сразу после рождения. Также авторы отметили, что проведение скрининга на ранних сроках беременности позволяет своевременно верифицировать первичную ЦМВИ и незамедлительно назначить специфическую иммунотерапию гипериммунным анти-ЦМВ-ИГВВ. При этом применение препарата в строгом соответствии с рекомендованным режимом дозирования (2 мл/кг на введение, интервал между введением — 2 нед.) позволяет достичь и поддерживать в сыворотке крови эффективную концентрацию anti-CMV-IgG. Благодаря этому существенно снижается риск реализации врожденной ЦМВИ. Так, если в основной группе врожденная ЦМВИ встречалась у 7,5% [95% ДИ: 1,6–20,4%] новорожденных детей, то в группе сравнения ее частота составляла 35,2% [95% ДИ: 26,2–45%] ($p < 0,01$). Подводя итоги своего исследования, К.О. Kagan et al. делают вывод о целесообразности скрининга беременных женщин на ЦМВИ. При этом авторы подчеркивают, что скрининг необходимо проводить на ранних сроках, чтобы выявлять активную инфекцию не позже I триместра беременности. Именно это позволяет своевременно (до 14 нед. гестации) назначить гипериммунный анти-ЦМВ-ИГВВ в полной курсовой дозе, что и определяет максимальный профилактический эффект в снижении риска врожденной ЦМВИ [34].

В случаях, когда скрининг беременных на первичную ЦМВИ не проводился и/или результаты его были неверно трактованы, что привело к отсутствию своевременного назначения гипериммунного анти-ЦМВ-ИГВВ, существует высокий риск развития врожденной ЦМВИ. При этом клиническими проявлениями манифестной врожденной ЦМВИ являются тромбоцитопения с геморрагическим синдромом (76%), желтуха (67%), гепатоспленомегалия (60%), микроцефалия (53%), задержка внутриутробного развития (50%), недоношенность (34%), гепатит (20%), энцефалит

(истинная частота не установлена), хориоретинит (истинная частота не установлена) [7, 10–17]. При этом необходимо подчеркнуть, что манифестные формы врожденной ЦМВИ встречаются редко, преобладает бессимптомное течение инфекции. В то же время, как уже было отмечено выше, даже при бессимптомной форме заболевания в 1 из 5 случаев через 2–5 лет у детей будут выявляться различные нарушения здоровья (нейросенсорная тугоухость, поражение органов зрения, задержка психомоторного развития и др.) [7, 10–17]. В связи с этим обследование новорожденных и детей первых месяцев жизни на врожденную ЦМВИ необходимо проводить даже в тех случаях, когда имеются только анамнестические факторы риска внутриутробной ЦМВИ:

- мононуклеозоподобные или гриппоподобные заболевания, перенесенные матерью в период беременности;
- выявление у матери во время беременности положительной сероконверсии к ЦМВ (обнаружение anti-CMV-IgM или четырехкратное нарастание титра низкоавидных anti-CMV-G);
- выявление у матери во время беременности маркеров активной репликации ЦМВ (ДНК-емия, виремия);
- отягощенный акушерско-гинекологический анамнез матери (выкидыши и мертворождения);
- патологическое течение настоящей беременности (угроза выкидыша, фетоплацентарная недостаточность, плацентит, хориоамнионит и т. д.);
- недоношенность;
- задержка внутриутробного развития.

«Золотым стандартом» лабораторной диагностики внутриутробной инфекции считается комбинация «прямых» и «непрямых» методов диагностики. При этом наиболее часто из «прямых» методов используют полимеразную цепную реакцию (ПЦР), а из «непрямых» — иммуноферментный анализ (ИФА). Применяя ПЦР, целесообразно использовать современные методики количественного определения ДНК ЦМВ, основанные на амплификации с гибридно-флуоресцентной детекцией продуктов анализа в режиме реального времени. Используя ИФА, необходимо не только количественно (титр, концентрация) определять специфические IgM (anti-CMV-IgM) и IgG (anti-CMV-IgG), но и уточнять авидность anti-CMV-IgG. При этом критериями врожденной ЦМВИ у новорожденных детей являются не только выявление анти-ЦМВ-IgM в крови, но и обнаружение ДНК или антигенов вируса (pp-65 и др.) в крови, моче или соскобе со слизистой ротовой полости в первые 14 дней жизни ребенка [15, 17, 38, 39].

С учетом высокой частоты развития различных нарушений здоровья у детей с врожденной ЦМВИ в настоящее время достигнут консенсус в вопросе о возможности применения ганцикловира и валганцикловира у новорожденных и детей первых месяцев жизни [17, 25]. Препаратом выбора при среднетяжелых и тяжелых вариантах манифестной врожденной ЦМВИ является валганцикловир (32 мг/кг/сут — в 2 приема, курс — 6 мес.). Парентеральное применение ганцикловира (12 мг/кг/сут — в 2 приема, курс — 6 нед.) возможно, согласно существующим рекомендациям, только у детей с тяжелой манифестной врожденной ЦМВИ, если пероральный прием валганцикловира за-

Назначенный вовремя

НеоЦитотект® иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный

– доказанная профилактика врожденной ЦМВИ*



From Nature for Life



Медипал
Онко

*Ultrasound Obstet. Gynecol. 2018 June doi: 10.1002/uog.19164. [Epub ahead of print]

В 1 мл Неоцитотекта содержится не менее 100Е антител цитомегаловируса. **Режим дозирования:** 1 мл/кг через 2-3 недели не менее 6 раз. Перед использованием ознакомиться с подробной инструкцией по применению. РУ ЛС-002341

На территории России и СНГ продвижением препаратов «Биотест» занимается компания «МЕДИПАЛ-ОНКО».

ООО «МЕДИПАЛ-ОНКО» 115230, Москва, Варшавское шоссе, д. 47, корп. 4
Тел.: +7(495) 662-84-94, факс +7(495) 662-84-95, e-mail: public@medipal-onko.ru

труднен. При этом использование указанных препаратов определяет необходимость обязательного динамического контроля за клиническим и биохимическим анализами крови из-за высокой частоты серьезных побочных эффектов [17, 25]. Следует отметить, что в России детские формы валганцикловира (суспензия, сироп) не зарегистрированы, а имеющиеся на отечественном фармацевтическом рынке таблетированные препараты не могут быть использованы из-за невозможности корректного их дозирования. Использование ганцикловира у детей первых лет жизни в России также остается «off-label», что определяет необходимость в каждом конкретном случае принимать индивидуальное решение и оформлять его в виде консилиума с получением добровольного информированного согласия законных представителей ребенка.

Следует отметить, что наибольший терапевтический эффект при лечении ЦМВИ достигается в тех случаях, когда противовирусные препараты (ганцикловир или валганцикловир) применяются в комбинации с гипериммунным анти-ЦМВ-ИГВВ (НеоЦитотект). Учитывая, что в России ганцикловир и валганцикловир до настоящего времени официально не разрешены для использования у детей раннего возраста, нередко при лечении врожденной ЦМВИ в качестве этиотропного препарата применяется только НеоЦитотект. При этом накопленный опыт свидетельствует о его высокой терапевтической эффективности (прежде всего при активной бессимптомной форме инфекции или минимальных клинических проявлениях ЦМВИ), характеризующейся снижением активности инфекционного процесса и уменьшением риска развития осложнений [15, 20, 40–44]. Для лечения врожденной ЦМВИ препарат НеоЦитотект рекомендуется использовать в следующем режиме дозирования: 1 мл на кг массы тела на 1 введение с интервалом в 48 ч. Кратность введения при этом определяется регрессом клинических проявлений инфекции и динамикой снижения концентрации ДНК ЦМВ в клетках крови и плазме [15, 44]. При этом установлено, что для достижения указанного выше клинико-лабораторного эффекта в среднем требуется 6 инфузий [44]. Следует особо отметить, что НеоЦитотект должен вводиться с использованием инфузионного насоса, т. к. необходимо строго соблюдать рекомендации по скорости введения препарата. Так, в течение первых 10 мин введения скорость инфузии не должна превышать 0,08 мл/кг/ч. При отсутствии клинических проявлений анафилаксии скорость введения постепенно увеличивают до 0,8 мл/кг/ч [36]. Противопоказаниями к назначению НеоЦитотека являются состояния, сопровождающиеся дефицитом в крови IgA, наличием антител к IgA, а также повышенная чувствительность пациента к Ig человека и другим компонентам препарата [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время врожденная ЦМВИ остается одной из актуальных проблем перинатологии, решение которой возможно только при междисциплинарном подходе и совместной работе специалистов-медиков различных профилей (акушеры-гинекологи, инфекционисты, неонатологи, эпидемиологи). Учитывая имеющиеся в арсенале отечественного здравоохранения современные методы диагностики инфекционных заболеваний (ПЦР, ИФА), целесообразно активно внедрять их в практику, используя в качестве скрининга беременных для выявления актив-

ной ЦМВИ на ранних сроках (в I триместре), что позволит, своевременно назначив гипериммунный анти-ЦМВ-ИГВВ (НеоЦитотект), существенно снизить риск врожденной ЦМВИ. В свою очередь, применение препарата НеоЦитотект у детей с врожденной ЦМВИ позволяет уменьшить вероятность осложнений и отдаленных последствий инфекции. При этом максимальный терапевтический эффект при лечении манифестных форм ЦМВИ достигается при использовании НеоЦитотека в комбинации с противовирусными препаратами (ганцикловир, валганцикловир), что определяет необходимость регистрации в России их лекарственных форм, разрешенных в детской практике.

Литература

1. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 816 с. [Pokrovskiy V.I., Pak S.G., Briko N.I., Danilkin B.K. Infektsionnyye bolezni i epidemiologiya. M.: GEOTAR-Media, 2007. 816 s. (in Russian)].
2. Шахгильдян В.И. Цитомегаловирусная инфекция. В кн.: Лекции по инфекционным болезням: в 2 т. / Юшук Н.Д., Венгеров Ю.Я. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. Т. 2. 592 с. [Shakhgil'dyan V.I. Tsitomegalovirusnaya infektsiya. V kn.: Lektsii po infektsionnym boleznyam: v 2 t. / Yushchuk N.D., Vengerov Yu.Ya. 4-ye izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2016. T. 2. 592 s. (in Russian)].
3. Шахгильдян В.И. Цитомегаловирусная инфекция // Вирусные болезни: учебное пособие / под ред. Юшук Н.Д. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 540 с. [Shakhgil'dyan V.I. Tsitomegalovirusnaya infektsiya // Virusnyye bolezni: uchebnoye posobiye / pod red. Yushchuka. N.D. M.: GEOTAR-Media, 2016. 540 s. (in Russian)].
4. Bate S.L., Dollard S.C., Cannon M.J. Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys, 1988–2004. Clin. Infect. Dis. 2010. Vol. 50(11). P. 1439–1447. DOI: 10.1086/652438.
5. Voigt S., Schaffrath Rosario A., Mankertz A. Cytomegalovirus seroprevalence among children and adolescents in Germany: data from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS), 2003–2006. Open Forum Infect Dis. 2016 [Электронный ресурс]. URL: <https://www.semanticscholar.org/paper/Cytomegalovirus-Seroprevalence-Among-Children-and-Voigt-Rosario/d17515a4b49b181587704418a26b5a406c89092c> (дата обращения: 05.11.2018).
6. Eddleston M., Peacock S., Juniper M. et al. Severe cytomegalovirus infection in immunocompetent patients // Clin. Infect. Dis. 1997. Vol. 24(1). P. 52–56.
7. Textbook of Pediatric Infectious Diseases / Ed. Cherry J.D., Seventh Edition, New York-London: Feigin and Cherry's, 2009. P. 265.
8. Colomba C., Lalicata F., Siracusa L. et al. Cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. Clinical and immunological considerations // Infez. Med. 2012. Vol. 20(1). P. 12–15.
9. De Vlioger G., Meersseman W., Lagrou K. et al. Cytomegalovirus serostatus and outcome in nonimmunocompromised critically ill patients // Crit Care Med. 2012. Vol. 40 (1). P. 36–42. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182b250ae.
10. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Чебуркина А.В., Захарова И.Н. Цитомегаловирусная инфекция у детей раннего возраста (клиника, диагностика, современные возможности терапии): Пособие для врачей. М.: Посад, 1999. 56 с. [Korovina N.A., Zaplatnikov A.L., Cheburkin A.V., Zakharova I.N. Tsitomegalovirusnaya infektsiya u detey rannego vozrasta (klinika, diagnostika, sovremennyye vozmozhnosti terapii): Posobiye dlya vrachey. M.: Posad, 1999. 56 s. (in Russian)].
11. Шабалов Н.П. Внутриутробные инфекции: Неонатология в 2 т. / под ред. Шабалова Н.П. М.: МЕДпресс-информ, 2004. Т. 2. С. 61–108 [Shabalov N.P. Vnutriutrobnyye infektsii: Neonatologiya v 2 t. / pod red. Shabalova N.P. M.: MEDpress-inform, 2004. T. 2. S. 61–108 (in Russian)].
12. Kenneson A., Cannon M.J. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection // Rev. Med. Virol. 2007. Vol. 17(4). P. 253–276.
13. 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. DOI: 10.1515/JPM.2009.127.
14. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 688 с. [Uchaykin V.F., Nisevich N.I., Shamsheva O.V. Infektsionnyye bolezni u detey. M.: GEOTAR-Media, 2013. 688 s. (in Russian)].
15. Дегтярев Д.Н., Заплатников А.Л. Внутриутробные инфекции. Цитомегаловирусная инфекция // Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Володина Н.Н. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 725–731 [Degtyarev D.N., Zaplatnikov A.L. Vnutriutrobnyye infektsii. Tsitomegalovirusnaya infektsiya. V kn.: Neonatologiya. Natsional'noye rukovodstvo. Kratkoye izdaniye / pod red. Volodina N.N. M.: GEOTAR-media, 2013. S. 725–731 (in Russian)].
16. Manicklal S., Emery V.C., Lazzarotto T., Boppana S.B., Gupta R.K. The «silent» global burden of congenital cytomegalovirus // Clin. Microbiol. Rev. 2013. Vol. 26(1). P. 86–102. DOI: 10.1128/CMR.00062-12.
17. Cytomegalovirus Infection. Red Book: 2018. Report of the Committee on Infection Diseases. 31th ed., Ed. Kimberlin D.W., Brady M.T., Jackson M.A., Long S.S. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, 2018. P. 310–317.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>