

**О.Г. Шадрін<sup>1</sup>, А.П. Волоха<sup>2</sup>, Н.Г. Чумаченко<sup>1</sup>, В.М. Фисун<sup>1</sup>, В.В. Заєць<sup>1</sup>**  
**Сучасні підходи до діагностики  
та лікування вродженої цитомегаловірусної  
інфекції: клінічний випадок**

<sup>1</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

<sup>2</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020. 4(84): 48-54; doi 10.15574/PP.2020.84.48

**For citation:** Shadrin H, Volokha AP, Chumachenko NH, Fysun VM, Zaiets VV. (2020). Modern diagnostic and treatment approaches of congenital cytomegalovirus infection: a clinical case. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(84): 48-54. doi 10.15574/PP.2020.84.48

Цитомегаловірусна інфекція — одна з найчастіших причин внутрішньоутробного інфікування плода.

Останніми роками внутрішньоутробні інфекції, за даними різних авторів, зумовлюють від 11% до 45% перинатальних втрат і вважаються, однією з найімовірніших причин природжених вад розвитку, які призводять до інвалідизації дітей раннього віку та знижують якість життя. Клінічна картина ЦМВ-інфекції дуже різноманітна, маскується під інші захворювання. Оскільки вірус має тропність до різних органів та тканин, то клінічно можуть бути прояви як генералізованої інфекції, так і ушкодження окремих органів. Своєчасна діагностика та лікування є запорукою успішної терапії навіть тяжких маніфестних форм вродженої ЦМВ-інфекції в дитині раннього віку. Застосування противірусних препаратів може бути достатньо обґрунтованим у хворих із тяжким перебігом інфекції і дає змогу попередити ускладнення.

Наведено клінічний випадок маніфестної форми вродженої ЦМВ-інфекції з тяжким перебігом гепатиту в дитини раннього віку; показано терапевтичну ефективність і безпечність противірусних препаратів ганцикловіру та валганцикловіру.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти раннього віку, вроджена цитомегаловірусна інфекція, ганцикловір, валганцикловір, клінічний випадок.

**Modern diagnostic and treatment approaches of congenital cytomegalovirus infection: a clinical case**

**O.H. Shadrin<sup>1</sup>, A.P. Volokha<sup>2</sup>, N.H. Chumachenko<sup>1</sup>, V.M. Fysun<sup>1</sup>, V.V. Zaiets<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>SI «Institute of Pediatrics Obstetrics and Gynecology named after academical O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

<sup>2</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Cytomegalovirus infection (CMV) is one of the most common causes of fetal infection. Recently fetal infections cause from 11% to 45% of perinatal losses, according to various authors, and are considered to be one of the most likely causes of congenital malformations, which lead to infants disability and reduce quality of life. CMV-infection clinical picture is very diverse, disguised as other diseases. There may be clinical manifestations of both generalized infection and single organ damage, because the virus has tropism to various organs and tissues. Timely diagnosis and treatment are the key to successful therapy of even severe manifestations of congenital CMV-infection in infants. Antiviral drugs usage can be sufficiently justified in patients with severe infection and can prevent complications. A clinical case of a manifest form of cytomegalovirus infection with severe hepatitis in an infant is presented and the therapeutic efficacy and safety of the ganciclovir and valganciclovir antiviral drugs are shown.

The study is performed in accordance with principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the article. Informed consent of parents was obtained for the research. The authors declare no conflict of interest.

**Key words:** infants, congenital cytomegalovirus infection, ganciclovir, valganciclovir, clinical case.

**Современные подходы к диагностике и лечению врожденной цитомегаловирусной инфекции:  
клинический случай**

**О.Г. Шадрин<sup>1</sup>, А.П. Волоха<sup>2</sup>, Н.Г. Чумаченко<sup>1</sup>, В.М. Фисун<sup>1</sup>, В.В. Заец<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

<sup>2</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Цитомегаловирусная инфекция — одна из наиболее частых причин внутриутробного инфицирования плода. В последние годы внутриутробная инфекция, по данным разных авторов, обуславливают от 11% до 45% перинатальных потерь, и считается одной из наиболее вероятных причин врожденных пороков развития, которые приводят к инвалидизации детей раннего возраста и снижают качество жизни. Клиническая картина ЦМВ-инфекции очень разнообразна, маскируется под другие заболевания. Поскольку вирус имеет тропность к различным органам и тканям, то клинически могут быть проявления как генерализованной инфекции, так и повреждения отдельных органов. Своевременная диагностика и лечение является залогом успешной терапии даже тяжелых манифестных форм врожденной ЦМВ-инфекции у детей раннего возраста. Использование противовирусных препаратов может быть достаточно обоснованным у больных с тяжелым течением инфекции и дает возможность предупредить осложнения.

Представлен клинический случай манифестной формы врожденной ЦМВ-инфекции с тяжелым течением гепатита у ребенка раннего возраста; показана терапевтическая эффективность и безопасность противовирусных препаратов ганцикловира и валганцикловира.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанного в работе учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие родителей ребёнка.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** дети раннего возраста, врожденная цитомегаловирусная инфекция, ганцикловір, валганцикловір, клинический случай.

Внутрішньоутробна інфекція (ВУІ) посідає одне з провідних місць у структурі перинатальної захворюваності і смертності. Останніми роками ВУІ, викликана вірусами, бактеріями, паразитами, за даними різних авторів, зумовлює від 11% до 45% перинатальних втрат і вважається однією з найімовірніших причин природжених вад розвитку, які призводять до інвалідизації дітей раннього віку та знижують якість життя [4,9]. Актуальність проблеми постійно зростає на тлі зниження репродуктивного потенціалу населення та демографічної ситуації в країні.

У 1971 р. Всесвітня організація охорони здоров'я запропонувала поняття «TORCH-синдром», яке складається з перших букв латинських назв найчастіших вроджених інфекцій: Т — токсоплазмоз, О — інші (сифіліс), R — краснуха, С — цитомегаловірус (ЦМВ), Н — герпес. Пізніше запропоновано розширення етіології TORCH-інфекцій за рахунок ентеровірусів, вірусу *varicella-zoster*, парвовірусу B19 та вірусу Зіка.

На сьогодні реальний рівень поширеності ВУІ не відомий, оскільки немає єдиних підходів до їх діагностики і статистичного обліку. За даними багатьох авторів, частота ВУІ коливається від 10% до 30%, причому все частіше автори відмічають випадки мікст-інфекції (лабораторно ідентифіковані два і більше збудників) [4,8].

Значний рівень поширеності ЦМВ-інфекції в популяції у вигляді латентно-персистуючого перебігу сприяє тому, що саме вона є однією з найчастіших ВУІ. За даними епідеміологічних досліджень, відсоток серопозитивних осіб варіює в межах 20–60% у дітей та 40–95% у дорослих із різних соціально-економічних груп і різних регіонів. Частота інфікованих ЦМВ серед вагітних становить 40–90%, у немовлят частота вродженого ЦМВ зустрічається у 0,5–2,5%. Ураження плода внутрішньоутробно відбувається переважно при первинній ЦМВ-інфекції в жінки під час вагітності, загроза інфікування плода сягає 40%. Однак передача інфекції до плода можлива також за реактивації персистуючої ЦМВ-інфекції в матері або реінфекції іншим штамом вірусу, що трапляється в 1–2% інфікованих ЦМВ вагітних жінок.

Безсимптомний перебіг ЦМВ-інфекції в більшості новонароджених спричиняє багато труднощів у своєчасній діагностиці. За даними різних авторів, частота маніфестних вроджених

форм ЦМВ-інфекції тяжкого перебігу зустрічається тільки у 5–18% інфікованих дітей. Під час гістологічного дослідження немовлят, які померли від різних причин, інколи ЦМВ виявляється в різних тканинах.

Вірус належить до ДНК-вмісного роду *Cytomegalovirus* із родини *Herpesviridae*. Назву отримав за здатність утворювати характерні гігантські клітини діаметром 24–40 мкм із внутрішньоядерними включеннями (*cytomegalia*), які під мікроскопом нагадують «око сови». Особливістю цього вірусу є великий ДНК-геном (капсиди в діаметрі 120–180 нм), повільна реплікація без пошкодження клітин, низька вірулентність.

Джерелом ЦМВ-інфекції є носій вірусу або хворий. Збудник міститься у всіх біологічних рідинах, тому передача інфекції можлива повітряно-крапельним, контактно-побутовим, парентеральним і статевим шляхом. У новонароджених та дітей раннього віку значна частка (понад 60%) інфікування виникає через грудне молоко від інфікованої матері. Діти раннього та дошкільного віку часто хворіють безсимптомно, контакт з їхньою слиною або сечею — основна причина ЦМВ-інфекції у вагітних жінок (до 30% сероконверсія у матерів, що мають дітей до 2 років) [6,7].

Цитомегаловірус після проникнення в кров репродукується в моноцитах і довічно персистує в макрофагах лімфоїдних органів, де він захищений від впливу специфічних циркулюючих антитіл та інтерферону. Вірус взаємодіє з молекулами мембрани клітин, проникає в цитоплазму, де відбувається реплікація і утворюються так звані «цитомегали». Вірус цитомегалії викликає порушення в системі регуляції імунної відповіді. Він пригнічує синтез інтерлейкінів, молекул головного комплексу гістосумісності, функцію натуральних кілерів, блокує апоптоз клітин. Це дає змогу йому уникати імунної відповіді і персистувати довічно в організмі людини. За первинної ЦМВ-інфекції формується відповідь В-клітинної ланки імунної системи у вигляді продукції специфічних антитіл до антигенів вірусу. Але основний контроль за ЦМВ в організмі довічно здійснює Т-клітинна ланка імунної системи: специфічні до вірусних антигенів CD4- та CD8-Т-лімфоцити пам'яті. Завдяки імунній пам'яті ЦМВ швидко знищується за умови реактивації латентної інфекції. Однак у разі порушення Т-клітинної імунної відповіді в осіб із первинними та вторинними імунодефіцитами відбу-

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

вається реактивація вірусу і розвиток тяжких клінічних форм. Це можливо у хворих після трансплантації, в осіб із ВІЛ-асоційованою імуносупресією, на тлі хіміотерапії онкологічних захворювань, у дітей з природженими комбінованими імунodefіцитами [4].

Клінічна картина ЦМВ-інфекції дуже різноманітна, маскується під інші захворювання. Тяжкість клінічних проявів суттєво різниться в імункомпетентних та імуноскомпрометованих осіб. Оскільки вірус має тропність до різних органів та тканин, то клінічно можуть бути прояви як генералізованої інфекції, так і ушкодження окремих органів: слинні залози, печінка, легені, головний мозок, серце, сечостатеві органи, слизова шлунково-кишкового тракту та інші. Ураження різних органів та прояви генералізованої інфекції характерні для осіб із тяжким ураженням Т-клітинної ланки імунної системи (вродженим або набутим). За латентної форми вірус виявляється тільки в слині, тому ЦМВ-інфекція отримала назву «хвороби поцілунків» [3].

Відповідно до Міжнародної класифікації захворювань (МКХ-10), виділяють вроджені та набуті форми ЦМВ-інфекції. Набута ЦМВ-інфекція часто перебігає безсимптомно в імункомпетентних осіб. Також можливий перебіг набутої ЦМВ-інфекції у вигляді грипоподібного захворювання, мононуклеозоподібного синдрому (8% усіх випадків мононуклеозу). У разі інфікування дітей раннього віку інколи розвивається гепатит, анемія, тромбоцитопенія.

В імуноскомпрометованих осіб ЦМВ поводитья як опортуністичний збудник. У пацієнтів із дефектами Т-клітинної ланки імунної системи ЦМВ-інфекція перебігає у вигляді інтерстиційної пневмонії, енцефаліту, виразкового стоматиту, гемоколіту, гепатиту, панкреатиту, хоріоретиніту, тромбоцитопенії, ураження наднирників. За клінічними проявами виділяють латентну та клінічну (маніфестну) форми.

Вроджена ЦМВ-інфекція є наслідком внутрішньоутробного інфікування плода, може перебігати в новонародженого як безсимптомно, так і з клінічними проявами різного ступеня тяжкості. Для тяжкої та середньотяжкої форми вродженої ЦМВ-інфекції характерні поліорганні ураження: тромбоцитопенія, петехії, гепатоспленомегалія, затримка внутрішньоутробного розвитку, гепатит, кардит, пневмонія або ураження нервової системи (мікроцефалія, вентрикуломегалія, кальцинати, мальформації

кори та мозочка), хоріоретиніт, сенсоневральна глухота. Легкі форми вродженої ЦМВ-інфекції проявляються одним або двома ізольованими клінічними синдромами, помірною гепатомегалією або тромбоцитопенією, підвищенням рівня трансаміназ. Інфікування передчасно народжених дітей ЦМВ у постнатальному періоді може приводити до розвитку тяжких форм ЦМВ-інфекції. Сенсоневральна втрата слуху є найпоширенішим наслідком вродженої ЦМВ-інфекції і виявляється при народженні приблизно у третини немовлят із клінічно маніфестними формами захворювання. Багато немовлят із вродженою ЦМВ-інфекцією виявляються виключно на підставі порушення слуху новонародженого. Перинатальна ЦМВ-інфекція інколи може бути причиною холестатичного гепатиту в малюків [10].

У дітей, які перенесли маніфестну форму вродженої ЦМВ-інфекції, відмічаються різноманітні наслідки ураження органів та систем (мікроцефалія, природжені вади центральної нервової системи, приглухуватість, атрофія зорового нерва), а у 5–17% дітей із безсимптомною формою захворювання можливі в майбутньому віддалені наслідки у вигляді нейросенсорної приглухуватості, рідко — гепатиту, затримки психомоторного розвитку [5].

Діагностика ЦМВ-інфекції досі є складним завданням, оскільки клінічні прояви в більшості випадків неспецифічні. Основними маркерами гостроти інфекційного процесу є: вірусемія, виявлення ДНК-вірусу в крові методом ПЛР, антигенемія. Незважаючи на те, що вірусологічне дослідження є «золотим» стандартом діагностики, виконують його дуже рідко через трудомісткість і тривалість методики. Перевагу надають методикам на основі полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), за допомогою якої можна якісно та кількісно виявити ДНК-збудник у біологічних рідинах і тканинах організму.

Непрямими маркерами активності інфекційного процесу є сероконверсія (поява специфічних анти-ЦМВ IgM або низькоавідних IgG у серонегативних осіб), 4-кратне і більше підвищення IgG у парних сироватках.

Критерії діагностики вродженої ЦМВ-інфекції: виділення ДНК вірусу зі слини або сечі (або крові) в перші 3 тижні після народження, найбільш інформативні — одразу при народженні.

Лікування хворих дітей на вроджену ЦМВ-інфекцію, а також імуноскомпрометованих осіб передбачає призначення противірусних препа-

ратів, інколи — імунотерапію. Специфічну протівірусну терапію проводять тільки в період активної реплікації вірусу особам із первинними та вторинними імунодефіцитами, підтвердженої клінічними та лабораторними дослідженнями. Протівірусні препарати (ганцикловір, валганцикловір та інші) через небажані побічні явища і в дитячому віці застосовують дуже рідко — якщо потенційна користь вища за можливий ризик [2].

Відповідно до рекомендацій Міжнародної робочої групи з вродженої ЦМВ-інфекції (ICCRG), новонародженим із тяжкими та середньотяжкими формами ЦМВ-інфекції на 1-му місяці життя призначають валганцикловір 16 мг/кг 2 рази/добу або ганцикловір внутрішньовенно 6 мг/кг кожні 12 год. Лікування протівірусними препаратами рекомендують проводити впродовж 6 місяців. У разі початку лікування вродженої ЦМВ-інфекції ганцикловіром його застосовують протягом 6 тижнів, а потім продовжують терапію валганцикловіром [7].

З метою пасивної імунізації передчасно народженим дітям, насамперед від серопозитивних матерів, можна рекомендувати гіперімумний ЦМВ-імуноглобулін, який містить високий титр віруснейтралізуючих анти-ЦМВ IgG.

Особливості перебігу та складності діагностики ЦМВ показано на прикладі наведеного нами **клінічного випадку** вродженої ЦМВ-інфекції. *Хлопчика Г.* переведено до клініки ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (ДУ «ІПАГ») з дитячої обласної лікарні з діагнозом «Вроджена ЦМВ-інфекція, гепатит високого ступеня активності, гепатоспленомегалія. Перинатальне гіпоксично-ішемічне пошкодження центральної нервової системи, синдром пригнічення. Білково-енергетична недостатність I–II ступеня».

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

З анамнезу відомо, що дитина народилася від I вагітності, I термінових пологів, із масою тіла 3040,0 г, довжиною 49,0 см. Вагітність перебігала на тлі токсикозу, був епізод гострої респіраторної інфекції. Матір обстежено на TORCH-інфекції (ЦМВ, герпес, токсоплазмоз,

краснуха, хламідія, уреоплазма — до всіх перерахованих збудників виявлено IgG, а IgM не виявлено). У батька дитини встановлено синдром Жильбера. Зі слів матері, жовтуватість шкіри в дитини з'явилася на 3-тю добу від народження. Хлопчику призначено фототерапію, на 6-ту добу його виписано додому, відмічено поганий набір маси тіла. У віці майже 2 місяці дитину госпіталізовано до обласної дитячої лікарні в тяжкому стані за рахунок інтоксикації та патологічної неврологічної симптоматики. Під час первинного огляду дитини виявлено таке: шкіра жовтувата із сіро-зеленим відтінком, помірний периоральний та периорбітальний ціаноз, велике тім'ячко 1,5x1,0, гіперрефлексія, гіпотонія, дитина млява. У легенях при аускультатії пуерильне дихання проводиться симетрично, хрипів немає. Тони серця ритмічні приглушені. Живіт збільшений у розмірах за рахунок гепатоспленомегалії (печінка +3,5 см, селезінка +1,5 см). На передній поверхні черевної стінки виражена венозна сітка. Випорожнення світле, сеча темно-коричнева.

У біохімічному аналізі крові встановлено підвищені показники печінкових проб: загальний білірубін — 158 ммоль/л, прямий — 85 ммоль/л, АЛТ — 241 МО/л, АСТ — 607 МО/л. У дитини виявлено IgG до ЦМВ 2,21 та ДНК ЦМВ у крові методом ПЛР 1,62–102 копій.

Дитині призначено антибактеріальну терапію, гепатопротектори, глюкокортикостероїди, імунологічні препарати, симптоматичну терапію. Оскільки ефекту від лікування не відмічено, а клінічний стан дитини та лабораторні показники поступово погіршувалися, дитину переведено на лікування до ДУ «ІПАГ».

На момент госпіталізації до клініки молодшого дитинства ДУ «ІПАГ» загальний стан дитини був дуже тяжким за рахунок прогресування інфекційного процесу. Дитина в'яла, рефлекси пригнічені. Шкіра та слизові жовтого кольору з бронзовим відтінком. Тургор тканин знижений. У легенях ослаблене дихання з обох боків, хрипів немає, кашель відсутній. Тони серця ритмічні приглушені. Особливу увагу звертає різко збільшений живіт за рахунок гепатоспленомегалії (печінка +6,0 см, селезінка +2,5 см) та виражений венозний малюнок на передній черевній стінці. Випорожнення ахолічне, сеча темного кольору. У гемограмі: лейкоцитоз —  $19 \times 10^9$ , лімфоцитоз — 79%, прискорена ШОЕ — 19 мм/год, анемія легкого ступеня —  $103 \times 10^{12}$ . У біохімічних показниках вира-

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

жена гіперферментемія: АЛТ — 1255 МО/л, АСТ — 1150 МО/л, жовчні кислоти — 214 мкмоль/л, лужна фосфатаза — 570 МО/л; гіпербілірубінемія з превалюванням прямої фракції: загальний білірубін — 136 ммоль/л, прямий — 90 ммоль/л. У коагулограмі, протеїнограмі та ліпидограмі суттєвих відхилень не було. У копрограмі виявлено ферментативні порушення. Під час імуноферментного дослідження: IgM — 3,5 S/CO (0,47 — позитивний) до ЦМВ та IgG — 8,95 S/CO (1,1 — позитивний), IgG авідність — 32% (до 40% — низька авідність). У вірусологічному дослідженні сироватки крові методом ПЛР виявлено ДНК ЦМВ 9600 копій/мл (референсне значення — менше 400 копій/мл).

Під час ультразвукового дослідження органів черевної порожнини виявлено ознаки

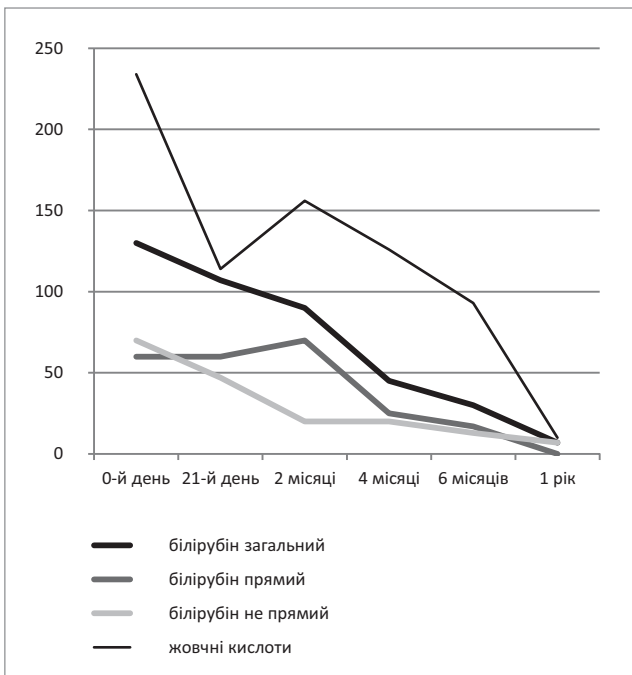


Рис. 1. Динаміка білірубіну та його фракцій на тлі лікування

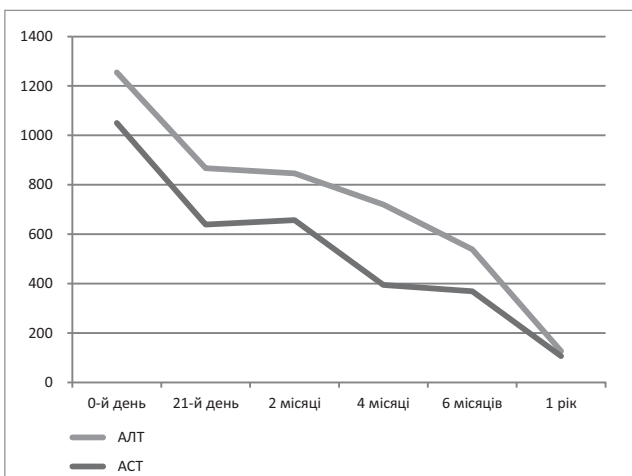


Рис. 2. Динаміка печінкових трансаміназ на тлі лікування

дифузного захворювання печінки, гепатоспленомегалію. Об'ємне утворення ділянки воріт печінки. Печінка збільшена у розмірах: ПЗР правої частини — 70 мм, лівої частини — 37 мм, край гострий, контури рівні, чіткі; ехогенність паренхіми незначно підвищена, помірне потовщення стінок внутрішньопечінкових протоків жовчних ходів. Портальна вена — 4,2 мм, без особливостей. У воротах печінки — лімфатичні вузли розміром до 10 мм, звичайної структури. В гепатодуоденальній зв'язці, тісно біля тіла підшлункової залози, — гіпоехогенне утворення, овальної форми з чіткими, рівними контурами, однорідної структури, розміром 17,9x11,0 мм (імовірно лімфатичний вузол). Жовчний міхур овальної форми, не збільшений у розмірах, стінка ущільнена, має шаруватий характер, вміст анехогенний. Підшлункова залоза повністю не візуалізується. Селезінка збільшена у розмірах — 60x28мм. У воротах селезінки — лімфатичний вузол розміром до 8 мм, звичайної структури. УЗ-ознаки дифузного захворювання печінки, гепатоспленомегалія. Об'ємне утворення ділянки воріт печінки.

За допомогою нейросонографії виявлено ознаки перенесеного субепендимального крововиливу в стадії псевдокісти. Під час ультразвукового дослідження вилочкової залози встановлено УЗ-ознаки гіпоплазії вилочкової залози. На рентгенограмі органів грудної порожнини — набряк інтерстиціальної тканини.

Комп'ютерна томографія органів черевної порожнини з контрастуванням — гепатоспленомегалія, лімфаденопатія. Даних про новоутворення не виявлено.

Диференційну діагностику проведено з іншими захворюваннями, при яких уражується печінка. Виключено інші інфекції TORCH-комплексу: вірус простого герпесу, токсоплазмоз. Під час вірусологічного дослідження виворотки крові методом ПЛР не виявлено збудників вірусного гепатиту С, вірусного гепатиту В, вірусу Епштейна—Барр, також не виявлено антитіл IgM до цих збудників шляхом імуноферментного аналізу.

У дитини також виключено: вроджену недостатність легеневих протеаз альфа-1-антитрипсину (норма — 1,77 ммоль/л), муковісцидоз (рівень хлоридів поту — 32 мекв/л).

За даними імунологічного обстеження виявлено імуноглобуліни сироватки крові та субпопуляції лімфоцитів у межах вікової норми. Сироваткові імуноглобуліни: IgM —

2,95 г/л, IgG — 5,45 г/л, IgA — 0,26 г/л. Показники клітинного імунітету: лейкоцити — 27813 клітин/мм<sup>3</sup>, гранулоцити — 43% (12068 клітин/мм<sup>3</sup>), моноцити — 5,8% (1624 клітин/мм<sup>3</sup>), лімфоцити — 50% (14121 клітин/мм<sup>3</sup>), CD3+Т-лімфоцити — 69% (9872 клітин/мм<sup>3</sup>), активовані — 9,3% (917 клітин/мм<sup>3</sup>), NKT — 0,5% (54), CD4+Т-лімфоцити — 47,5% (6710 клітин/мм<sup>3</sup>), активовані — 8,7% (383), CD8+Т-лімфоцити — 23,38% (3301 клітин/мм<sup>3</sup>), активовані — 27,9% (923), CD4/CD8=2,03, В-лімфоцити — 8,49% (1199 клітин/мм<sup>3</sup>), NK-клітини — 15,84% (2237 клітин/мм<sup>3</sup>). Активність фагоцитозу — НСТ-тест у нормі: спонтанний — 28%, стимульований — 44%, функціональний резерв — 16%, активність фагоцитозу — 62%, інтенсивність 11%.

У дитини не виявлено антифосфоліпідних та антинуклеарних антитіл (антикарділіпінові — 2 МО/мл, антифосфатидилсериніві — 2 МО/мл, антифосфатидилетаноламінів — 2 МО/мл), а також антитіл до одноланцюгової ДНК — 0,2 МО/мл, антитіл до дволанцюгової ДНК — 0,2 МО/мл, ЦІК — 0,036 г/л. Відмічено високий рівень альфафетопротеїну — 10721 нг/мл (норма — 64,7 нг/мл).

На основі клініко-лабораторних даних встановлено діагноз: «Вроджена ЦМВ-інфекція, маніфестна форма, тяжкий перебіг. Гепатит високого ступеня активності. Двобічна інтерстиціальна пневмонія. Перинатальне гіпоксично-ішемічне пошкодження центральної нервової системи, синдром пригнічення. Білково-енергетична недостатність середнього ступеня».

Враховуючи наявність у дитини вродженої ЦМВ-інфекції з гепатитом високого ступеня активності та негативну клініко-лабораторну динаміку на тлі проведеного лікування, а також беручи до уваги серйозні побічні явища та високу токсичність препарату, на консиліумі, за життєвими показаннями, з дозволу місцевого незалежного етичного комітету та після отримання інформованої згоди батьків дитині призначено курс ганцикловіру (цимевен) із розрахунку 6 мг/кг 2 рази/добу протягом 21 доби внутрішньовенно, потім — валганцикловір по 16 мг/кг 2 рази/добу впродовж 6 місяців.

На тлі противірусної терапії виявлено чітку позитивну динаміку, як клінічну, так і лабораторну. Відзначено чітку тенденцію до зниження рівнів біохімічних показників. Після стабілізації стану дитину виписано додому під нагляд інфекціоніста з рекомендаціями щодо подальшого застосування валганцикловіру під контро-

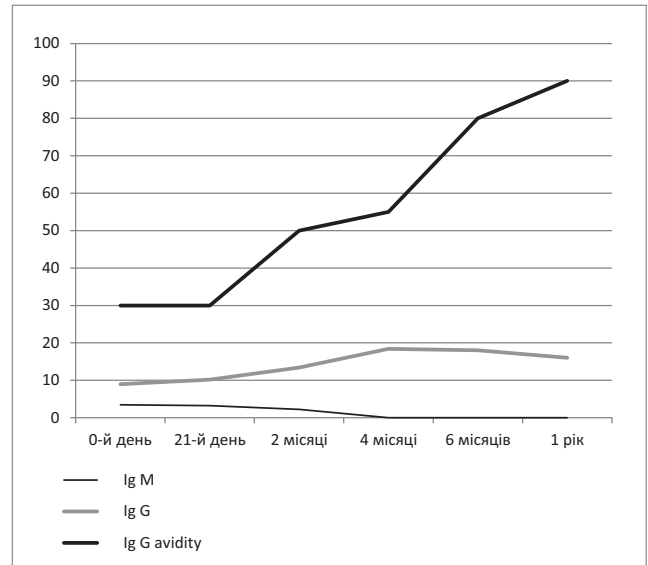


Рис. 3. Динаміка рівнів імуноглобулінів у крові на тлі лікування

лем біохімічних показників і загального аналізу крові 1 раз на 2 тижні в комплексі з гепатопротекторами, пробіотиками та вітамінами. Дані клініко-лабораторного обстеження в динаміці лікування і в катамнезі наведено на рисунку 1.

За даними рисунку 1, у дитини на тлі противірусної терапії знижувалися показники білірубину та його фракцій. Рівень жовчних кислот поступово зменшувався, але до віку 4 місяців віку не досягнув норми.

На рисунку 2 рівні печінкових трансаміназ мали чітку тенденцію до зниження на тлі противірусного лікування. Спостерігалось незначне плато в період між 21-ю добою і 2-м місяцем лікування, що, імовірно, зумовлене зміною форми противірусного препарату (з парентеральної на ентеральну). Не відмічалось зниження трансаміназ до норми.

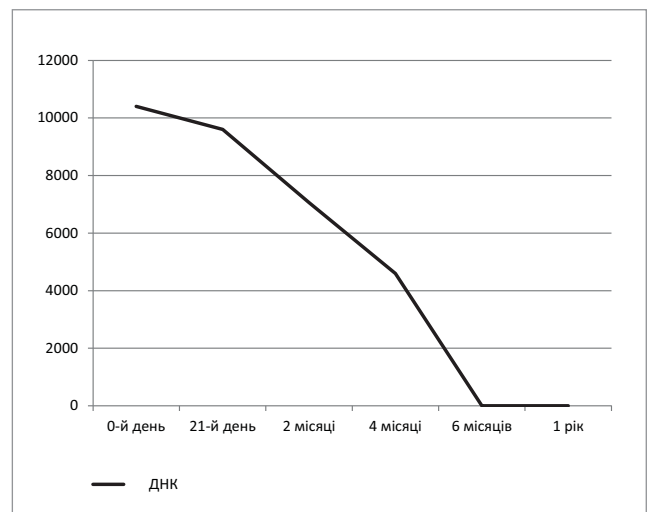


Рис. 4. Динаміка рівнів копій ДНК цитомегаловірусу у крові на тлі лікування

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Щодо динаміки рівнів імуноглобулінів і ДНК вірусу: рівень специфічних IgM поступово знижувався, а потім вони зникли з крові і повторно не виявлялися (рис. 3). Кількість специфічних IgG поступово збільшувалася, а їх авідність зростала.

Кількість копій ДНК вірусу в крові на тлі лікування поступово зменшувалася і повністю не визначалася в крові ДНК ЦМВ після проведеного лікування (рис. 4).

На сьогодні дитина перебуває під постійним наглядом лікарів. У біохімічних аналізах зберігається незначне підвищення печінкових трансаміназ у межах 2–3 норм, рівні білірубину — у межах норми, в імунологічному профілі не відмічено реактивації інфекції. Слід зазначити,

що в дитини немає токсичних проявів протівірусних препаратів (нейтропенія та нефротоксичність).

Таким чином, незважаючи на значну кількість досліджень щодо діагностики та лікування вродженої ЦМВ-інфекції, тактика ведення таких хворих залишається складним завданням для лікаря. Своєчасна діагностика та лікування є запорукою успішної терапії навіть тяжких маніфестних форм вродженої ЦМВ інфекції в дітей раннього віку. Застосування протівірусних препаратів може бути достатньо обґрунтованим у хворих із тяжким перебігом інфекції і дає змогу попередити ускладнення.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Belyaeva IA, Bombardirova EP, Potehina TV, Gurskaya AS. (2018). Tsitomegalovirusnaya infektsiya u detey pervykh mesyatshev zhizni: varianty techeniya, sovremennyye podhody k terapii (klinicheskie sluchai). *Pediatricheskaya farmakologiya*. 15: 2. [Беляева ИА, Бомбардинова ЕП, Потехина ТВ, Гурская АС. (2018). Цитомегаловирусная инфекция у детей первых месяцев жизни: варианты течения, современные подходы к терапии (клинические случаи). *Педиатрическая фармакология*. 15: 2].
- Blazquez-Gamero D, Galindo Izquierdo A, Del Rosal T et al. (2017). Prevention and treatment of fetal cytomegalovirus infection with cytomegalovirus hyperimmune globulin: a multicenter study in Madrid. *J Matern Fetal Neonatal Med*: 1–9. doi: 10.1080/14767058.2017.1387890.
- Capretti MG, Marsico C, Guidelli Guidi S et al. (2017). Neonatal and long-term ophthalmological findings in infants with symptomatic and asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol*. 97: 59–63. doi: 10.1016/j.jcv.2017.11.001.
- Chernyshova LI, Volokha AP, Bondarenko AV ta in. (2016). Infektsiini khvoroby u ditei. *Pidruchnyk. Za red Chernyshovoi LI*. Kyiv: VSV «Medytsyna». 2: 1016+6. [Чернишова ЛІ, Волоха АП, Бондаренко АВ та ін. (2016). Інфекційні хвороби у дітей. Підручник. За ред ЛІ. Чернишової Київ: ВСВ «Медицина». 2: 1016+6]. ISBN: 978–617–505–458–1.
- Gantt S, Dionne F, Kozak FK et al. (2016). Cost-effectiveness of Universal and Targeted Newborn Screening for Congenital Cytomegalovirus Infection. *JAMA Pediatr*. 170 (12): 1173–1180. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.2016.
- Petrova GV, Shahgildyan VI, Chistozvonova EA i dr. (2016). Opyit primeneniya protivovirusnoy terapii vrozhdennoy generalizovannoy tsitomegalovirusnoy infektsii. *Detskie infektsii*. 2: 61–68. [Петрова ГВ, Шахгильдян ВИ, Чистозвонова ЕА и др. (2016). Опыт применения противовирусной терапии врожденной генерализованной цитомегаловирусной инфекции. *Детские инфекции*. 2: 61–68].
- Rawlinson W et al. (2017). Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis*. 17: e177–188.
- Scherbina NA, Vyigovskaya LA. (2017). Etiologicheskaya struktura vnutritrobnih infektsiy u beremennyih i novorozhdennyih s oslozhnennym techeniem rannego neonatalnogo perioda. *Scientific Journal ScienceRise: Medical Science*. 10 (18): 48–54. [Щербина НА, Выговская ЛА. (2017). Этиологическая структура внутриутробных инфекций у беременных и новорожденных с осложненным течением раннего неонатального периода. *Scientific Journal ScienceRise: Medical Science*. 10 (18): 48–54].
- Vasilev VV, Volodin NN, Gorlanov IA, Gorshkov DA i dr. (2018). Klinicheskie rekomendatsii [proekt] po diagnostike, lecheniyu i profilaktike vrozhdennoi tsitomegalovirusnoy infektsii. [Васильев ВВ, Володин НН, Горланов ИА, Горшков ДА и др. (2018). Клинические рекомендации [проект] по диагностике, лечению и профилактике врожденной цитомегаловирусной инфекции]. URL: <http://www.raspm.ru/files/CMVI.pdf>.
- Yulish EI. (2015). Tsitomegalovirusnaya infektsiya u detey: podhody k lecheniyu pri razlichnom techenii infektsionnogo protsessa. *Zdorove rebenka*. 4 (64): 11–18. [Юлиш ЕИ. (2015). Цитомегаловирусная инфекция у детей: подходы к лечению при различном течении инфекционного процесса. *Здоровье ребенка*. 4 (64): 11–18].

## Відомості про авторів:

**Шадрін Олег Геннадійович** — д.мед.н., проф., зав. відділенням проблем харчування та соматичних захворювань у дітей раннього віку ДУ «ПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-92-73. <http://orcid.org/0000-0002-5901-7013>.

**Волоха Алла Петрівна** — д.мед.н., проф. зав. каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шуплика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька 9; тел. (044) 201-32-04. <https://orcid.org/0000-0003-3092-2228>.

**Чумаченко Ніна Григорівна** — к.мед.н., заст. гол. лікаря з лікувальної роботи ДУ «ПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-92-73.

**Фисун Валентина Миколаївна** — засл. лікар України, зав. педіатричним інфекційно-боксованим відділенням ДУ «ПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-92-73.

**Заєць Вікторія Володимирівна** — к.мед.н., лікар-педіатр педіатричного інфекційно-боксованого відділення ДУ «ПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-92-73.

Стаття надійшла до редакції 27.07.2019 р.; прийнята до друку 07.12.2020 р.