

Л.А. Балыкова<sup>1</sup>, В.С. Верещагина<sup>1</sup>, Л.В. Ледяйкина<sup>1</sup>, Г.С. Голосная<sup>2</sup>, О.А. Чиркова<sup>1</sup><sup>1</sup> Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, Саранск, Российская Федерация<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

# Клинический случай: врожденная цитомегаловирусная инфекция

**Автор, ответственный за переписку:**

Ледяйкина Людмила Викторовна, доктор медицинских наук, главный внештатный неонатолог МЗ РМ, профессор кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»

430005, Саранск, ул. Большевикская, д. 68, ledlv@list.ru, +7 (8342) 35-30-02

**Аннотация.**

**Обоснование.** В статье представлен обзор данных литературы о способах своевременной диагностики и терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у новорожденных. В последние годы ЦМВИ является предметом многочисленных исследований мирового масштаба. Повышенный интерес объясняется тем, что последствия врожденной ЦМВИ являются социально значимыми. **Описание клинического случая.** Рассмотрен клинический случай врожденной цитомегаловирусной инфекции в манифестной форме. У ребенка данная болезнь диагностирована на 10-е сутки жизни. Начато комплексное лечение согласно протоколам ведения врожденной ЦМВИ. Достигнута положительная динамика. **Заключение.** На данный момент разработан алгоритм по выявлению и лечению ЦМВИ, который дает положительные результаты. Однако не стоит забывать об отдаленных последствиях ЦМВИ, уделять большое внимание диспансеризации данных пациентов.

**Ключевые слова:** новорожденные, цитомегаловирусная инфекция, стриарная васкулопатия**Для цитирования:** Балыкова Л.А., Верещагина В.С., Ледяйкина Л.В., Голосная Г.С., Чиркова О.А. Клинический случай: врожденная цитомегаловирусная инфекция. *Российский педиатрический журнал*. 2020; 1 (3): 37–41. doi: 10.15690/rpj.v1i3.2173**ОБОСНОВАНИЕ**

Врожденная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — наиболее часто встречающаяся внутриутробная инфекция [1]. ЦМВИ отличается многообразием клинической картины от субклинических до тяжелых генерализованных форм [2], распространена широко. Частота серопозитивности (обнаружения специфических антител иммуноглобулинов G (IgG)) у взрослого населения РФ

составляет от 50 до 90%, что чаще всего свидетельствует о латентно перенесенной инфекции [1, 2].

Врожденная ЦМВИ является результатом либо трансплацентарного заражения, либо интранатального (реже) [2, 3]. Данная форма имеет место в том случае, если во время беременности происходит первичное заражение цитомегаловирусом (ЦМВ) или реактивация латентной инфекции [2, 4]. Вероятность инфицирования плода при

Larisa A. Balykova<sup>1</sup>, Veronika S. Vereshchagina<sup>1</sup>, Ludmila V. Ledyaykina<sup>1</sup>, Galina S. Golosnaya<sup>2</sup>, O.A. Chirkova<sup>1</sup><sup>1</sup> N.P. Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

## Case report: congenital cytomegalovirus infection

**Abstract.**

**Background.** This review article surveys literature data on the methods of timely diagnosis and treatment of congenital cytomegalovirus infection (CMVI) in newborn infants. In recent years CMVI has become a subject of numerous global-scale studies. Such increased interest in CMVI is due to the fact that the consequences of congenital CMVI have a social impact. **Description of clinical case.** A clinical case of congenital manifest cytomegalovirus infection is described. The infant was diagnosed with CMVI on the 10th day of life. Complex therapy was prescribed in accordance with the protocol of management of congenital CMVI which led to positive dynamics. **Conclusion.** By today, an algorithm for detection and treatment of CMVI which brings positive results has been worked out. However, it is essential to keep in mind the long-term sequelae of CMVI and devote close attention to dispensary follow-up of such patients.

**Keywords:** newborn infants, cytomegalovirus infection, striatal vasculopathy**For citation:** Balykova Larisa A., Vereshchagina Veronika S., Ledyaykina Ludmila V., Golosnaya Galina S., Chirkova O.A. Case report: congenital cytomegalovirus infection. *Rossiiskij pediatričeskij žurnal — Russian Pediatric Journal*. 2020; 1 (3): 37–41. doi: 10.15690/rpj.v1i3.2173

этом не превышает 50% [1, 2]. Считается, что примерно у 5% беременных женщин происходит реактивация латентной ЦМВИ, но число новорожденных с клиническими признаками врожденной инфекции не превышает 3% [2, 5]. Это объясняется наличием высокого уровня специфических антител у беременной, которые либо предотвращают возникновение ЦМВИ у новорожденных, либо инфекция протекает в бессимптомной форме [5, 6, 7].

Определенное значение имеет срок инфицирования, определяющий характер поражения плода и новорожденного. Инфицирование в 1-м триместре чревато формированием пороков развития центральной нервной системы (ЦНС), хориоретинитов, нарушений проводимости сердца [1, 8]. На более поздних сроках ЦМВИ может привести к развитию геморрагического синдрома, прогрессированию и затяжному течению желтухи, гепатоспленомегалии, пневмонии. Как итог, у таких детей велика вероятность развития нарушений слуха, эпилепсии, задержки психомоторного и умственного развития, нарушения зрения в виде атрофии зрительного нерва [5, 9].

Манифестная форма врожденной ЦМВИ возникает при инфицировании плода во 2–3-м триместре [2]. Наиболее неблагоприятное течение характерно для так называемого «цитомегаловирусного заболевания с включениями», при котором идет поражение костного мозга, ЦНС, печени, органов желудочно-кишечного тракта [1, 2, 10].

В клинической картине выявляются следующие симптомы и синдромы [2, 5, 11]:

- петехии или пурпура — выявляются в первые часы жизни, исчезают в течение нескольких недель;
- желтуха — появляется в течение первых суток жизни, имеет затяжное течение;
- увеличение печени и селезенки;
- сниженная масса тела при рождении относительно гестационного возраста, микроцефалия (масса тела и окружность головы при рождении менее –2 SD при грудном вскармливании);
- неврологическая симптоматика — угнетение сознания вплоть до комы, снижение нервно-рефлекторной возбудимости, судорожный синдром.

Лабораторно-инструментальные показатели при врожденной ЦМВИ [2, 5]:

- анемия, тромбоцитопения (чаще выявляется на 1-й нед жизни, спонтанно разрешается в течение нескольких недель), лейкопения, изолированная нейтропения;
- повышение уровня трансаминаз, гипербилирубинемия за счет конъюгированной фракции;
- изменения на нейросонографии (НСГ) — кальцификаты, перивентрикулярные и субэпендимальные кисты, дилатация желудочков, аномалии белого вещества, атрофия коры, нарушение миграции серого и белого вещества, гипоплазия мозжечка и мозолистого тела, гиперэхогенность таламусов, лентикулостриарная васкулопатия.

При субклинической форме врожденной ЦМВИ у новорожденного отсутствуют специфические клинические и инструментальные признаки заболевания [2, 6]. Диагноз устанавливается на основании данных лабораторных методов исследования и наблюдения в динамике [2]. Однако у значительной части таких детей к полугодовому возрасту постепенно формируются задержка психомоторного развития, нарушение слуха и зрения [4, 5, 10].

Этиологическая верификация диагноза проводится путем определения ДНК ЦМВ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и исследования сыворотки крови на наличие специфических антител методом иммунофер-

ментного анализа (ИФА). Для определения частиц ДНК ЦМВ используют слюну, кровь и мочу новорожденного, взятые в первые 3 нед жизни [2, 12]. После 3-недельного возраста при выделении вируса в данных средах уже нельзя исключать интранатального либо постнатального инфицирования. Наиболее специфичным и чувствительным материалом для исследования ПЦР является слюна (буккальный соскоб) [10].

С целью предотвращения ложноположительных результатов у детей, находящихся на грудном вскармливании, следует исключить возможность попадания в образец грудного молока, поэтому его взятие производят через 90 мин после кормления [2, 5, 8].

Параллельно проводят серологическую диагностику. Наличие специфических анти-СМВ-антител — иммуноглобулинов М (IgM) в первые дни жизни свидетельствует о трансплацентарном пути заражения новорожденного, однако у части детей с врожденной ЦМВИ антитела могут не выявляться. Специфические анти-СМВ-IgG у новорожденных нередко обнаруживаются в высоком титре, но после 3-недельного возраста имеет место его снижение. Отсутствие снижения и/или нарастание титра антител (IgG) является критерием диагностики врожденной ЦМВИ [2, 6, 13].

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### О пациенте

Новорожденный мальчик переведен в ГБУЗ РМ «ДРКБ» на обследование и лечение по поводу вентрикуломегалии.

Из анамнеза: ребенок от I беременности, протекавшей на фоне нейроциркуляторной дистонии по гипотоническому типу, острого респираторного заболевания на поздних сроках беременности, плацентарных нарушений, истинного узла пуповины. Маме ребенка 30 лет, специфические антитела классов М и G к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типа, ЦМВ во время беременности не обнаружены. Роды в срок, естественным путем, на фоне первичной слабости родовой деятельности, амниотомии, родовозбуждения. Состояние при рождении средней степени тяжести. Масса тела — 2880 г, длина тела — 50 см, окружность головы — 33 см, оценка по APGAR — 7/8 баллов. Закричал после тактильной стимуляции. Мышечный тонус снижен. Слизистые розовые, чистые. Голова округлой формы. Большой родничок 1,0 × 1,0 см. В легких дыхание проводится по всем полям, частота дыхательных движений (ЧДД) — 46 в минуту. Тоны сердца ритмичные, кожные покровы на 1-й мин бледно-розовые, на 5-й мин — розовые, чистые. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 140 в мин. Рефлексы вызываются, нечеткие. Живот мягкий. По данным НСГ, признаки умеренного повышения эхогенности в перивентрикулярных областях, вентрикуломегалия затылочных рогов боковых желудочков справа — 23 мм, слева — 24 мм, передние рога — 3 мм. На 5-е сут ребенок переведен в отделение патологии новорожденных ГБУЗ РМ «ДРКБ».

### Физикальная диагностика

Состояние средней степени тяжести. Сосет вяловато, самостоятельно, удерживает. Кожные покровы иктеричные, цианоз носогубного треугольника в покое, на коже лица, лба — петехиальная сыпь, не исчезающая при надавливании. На осмотре беспокоится, но быстро успокаивается. При беспокойстве отмечается тремор подбородка, ручек. Рефлексы нечеткие, спонтанный рефлекс Моро. По внутренним органам без особенностей. Стул желтый, после каждого кормления. Мочится достаточно.

### Предварительный диагноз

Основной: церебральная ишемия 1–2-й степени, синдром гипервозбудимости.

Сопутствующий: неонатальная желтуха.

### Динамика и исходы

В 1-е сут госпитализации были проведены лабораторно-инструментальные исследования. В анализах крови выявлены: анемия (гемоглобин — 146 г/л с последующим его снижением до 129 г/л); уровень тромбоцитов при поступлении на нижней границе нормы — 195 тыс.; гипербилирубинемия — до 146 мкмоль/л с последующим снижением до 79 мкмоль/л.

По НСГ (5-е сут жизни): признаки легкой дилатации (рис. 1) боковых желудочков (передние рога слева/справа — 4/4 мм, глубина тел слева/справа — 4/5 мм, затылочные рога слева/справа — 20/20 мм, височные рога слева/справа — 1,5/2 мм), умеренного повышения эхогенности в перивентрикулярных областях, множественных субэпендимальных псевдокист с обеих сторон (размерами 20 × 9, 20 × 8 мм), множественных кальцинатов в проекции подкорковых ядер перивентрикулярных областей, незрелости структур.

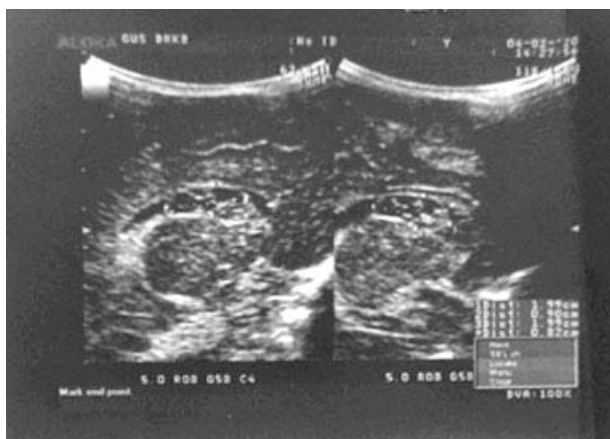
При ультразвуковом исследовании (УЗИ) сердца (5-е сут жизни) выявлена умеренная легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии — 35 мм рт. ст.), вероятнее всего, постгипоксического генеза. По данным УЗИ органов брюшной полости и почек патологии выявлено не было. Ребенок консультирован отоларингологом (слух в пределах нормы) и офтальмологом (OU — ангиопатия сетчатки, ангиоспазм).

Учитывая неврологическую симптоматику и данные НСГ, решено обследовать ребенка на ЦМВИ. Выполнено обследование методом ПЦР в возрасте 5 и 7 сут (субстрат — моча и буккальный соскоб), получены двукратные положительные результаты. ИФА выявил анти-CMV-антитела IgG (авидность — 46,58%) и анти-CMV IgM (коэффициент позитивности — 1,95).

На основании клинко-лабораторных и инструментальных данных выставлен клинический диагноз (10-е сут жизни): врожденная ЦМВИ, манифестная форма. Сопутствующие диагнозы: церебральная ишемия 1–2-й степени, синдром гипервозбудимости, неонатальная желтуха, перинатальное поражение сердечно-сосудистой системы (транзиторная неонатальная легочная гипертензия).

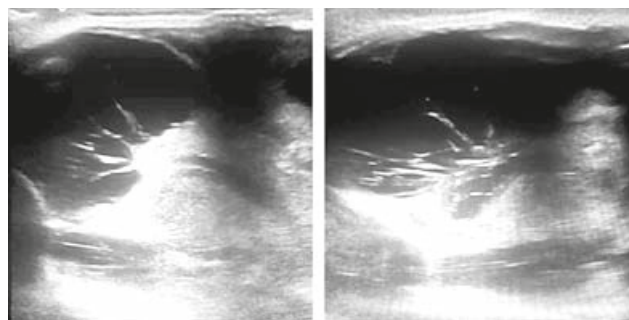
После получения разрешения Локального этического комитета на использование по жизненным показаниям,

**Рис. 1.** Дилатация боковых желудочков по данным НСГ  
**Fig. 1.** Dilatation of the lateral ventricles as revealed by NSG



**Рис. 2.** УЗ-картина стриарной васкулопатии

**Fig. 2.** Ultrasound image of striatal vasculopathy



вне рамок зарегистрированных показаний, препарата «Ганцикловир» и оформления матерью информированного согласия на лечение ребенка проведено этиотропное и патогенетическое лечение этим препаратом из расчета 6 мг/кг/сут внутривенно, курс лечения составил 20 дней. Также был проведен курс из 5 введений противоици-томегаловирусного иммуноглобулина из расчета 1 мг/кг внутривенно каждые 48 ч. Было продолжено симптоматическое лечение. По данным НСГ на начало лечения: УЗ-признаки легкой дилатации затылочных рогов (слева/справа — 18/18 мм), слабого повышения эхогенности и кальцинатов в перивентрикулярных областях, субэпендимальных псевдокист с обеих сторон, стриарной васкулопатии до степени кальцинатов (рис. 2).

На фоне комплексной терапии удалось добиться положительной динамики: исчезла неврологическая симптоматика; по данным НСГ, сохранялась лишь картина слабого повышения эхогенности и кальцинатов в перивентрикулярных областях, субэпендимальных псевдокист с обеих сторон, стриарной васкулопатии до степени кальцинатов. Ребенок был выписан через 1 мес домой на амбулаторно-поликлинический этап наблюдения с рекомендациями.

Амбулаторно, в возрасте 2,5 мес, мальчик повторно осмотрен офтальмологом (OU — ангиопатия сетчатки) и оториноларингологом (здоров). Была проведена НСГ: признаки минимальной дилатации передних рогов (передние рога слева/справа — 4,5/4,3 мм, глубина тел слева/справа — 4,5/4,3 мм, затылочные рога слева/справа — 17/17 мм), небольшого расширения межполушарной щели на всем протяжении (до 5,5 мм), единичных мелких кальцинатов в проекции подкорковых ядер и перивентрикулярных областей.

### Прогноз

Прогноз для здоровья, социальной адаптации, жизни пациента относительно благоприятный. Необходимо амбулаторно наблюдать за состоянием слуха, контролировать зрение (регулярный мониторинг).

**Временная шкала** (см. рис. 3)

### ОБСУЖДЕНИЕ

В данном наблюдении инфицирование ребенка произошло внутриутробно; инфекционный процесс у новорожденного носил манифестный характер (умеренная желтуха, изменения на НСГ, кожные проявления). Выявление специфических антител к ЦМВ в крови, а также выделение вируса из буккального соскоба, мочи методом ПЦР позволили установить врожденный характер заболевания. Раннее начало комплексного лечения позволило добиться положительных результатов. Однако не стоит

**Рис. 3.** Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз  
**Fig. 3.** History of disease development, key events and prognosis



забывать, что ЦМВИ чревато развитием осложнений, которые имеют место у 40–90% больных врожденной ЦМВИ в манифестной форме [1, 4, 13].

Наиболее часто при манифестной форме врожденной ЦМВИ развивается нарушение слуха [9]. Снижение слуха обнаруживается примерно у 50–60% детей с врожденной ЦМВИ, при этом у 15% отмечается ухудшение в младенческом возрасте [9]. Лишь у 20% детей с врожденной ЦМВИ до полугодовалого возраста обнаруживается патология слуха, но данный показатель увеличивается до 50% в течение первых 3 лет жизни [9]. Стоит отметить, что прогрессирующая и отсроченная тугоухость не выявляется при рутинном обследовании новорожденных [2, 8, 9]. До 90% детей с врожденной ЦМВИ имеют неврологические нарушения в виде задержки психоречевого и умственного развития, формирования судорожного синдрома, в том числе эпилепсии [1, 10]. В отдаленном периоде у детей с ЦМВИ встречаются нарушение остроты зрения, нистагм, косоглазие, экзофтальм [1, 4]. Приблизительно у 15% детей регистрируется частичная атрофия зрительного нерва, а у 9% — полная слепота [1, 2, 13]. Не стоит забывать о других последствиях ЦМВИ, таких как дефекты зубов, поражение почек, печени, легких [1, 3].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, врожденная ЦМВИ остается актуальной проблемой в неонатологии. На данный момент разработан алгоритм по выявлению и лечению данной инфекции, который дает положительные результаты. Однако не стоит забывать об отдаленных последствиях ЦМВИ, уделять большое внимание диспансеризации данных пациентов.

#### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От мамы пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 01.04.2020).

#### INFORMED CONSENT

Patient's mother provided a written informed consent for publication of the description of the case report in a medical journal including its electronic version (date of signature: April 1, 2020).

#### ВКЛАД АВТОРОВ

Л.В. Ледяйкина, Г.С. Голосная, О.А. Чиркова — сбор и обработка материала.

Л.В. Ледяйкина, О.А. Чиркова — написание текста.

Л.И. Балыкова, Л.В. Ледяйкина, В.С. Верещагина — редактирование.

#### AUTHORS' CONTRIBUTION

Ludmila V. Ledyaikina, Galina S. Golosnaya, O.A. Chirkova — literature data collection and handling.

Ludmila V. Ledyaikina, O.A. Chirkova — writing the manuscript.

Larisa A. Balykova, Ludmila V. Ledyaikina, Veronika S. Vereschagina — text editing.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

#### FINANCING SOURCE

Not specified.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

#### ORCID

Л.А. Балыкова

<https://orcid.org/0000-0002-2290-0013>

Л.В. Ледяйкина

<https://orcid.org/0000-0001-6015-5686>

В.С. Верещагина

<https://orcid.org/0000-0003-2927-3224>

О.А. Чиркова

<https://orcid.org/0000-0002-1768-7844>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Илунина Л.М., Савенко И.Л., Перегудова О.П. Врожденная цитомегаловирусная инфекция у детей // *Прикладные информационные аспекты медицины*. — 2017. — Т. 20. — № 3. — С. 56–59. [Ilunina LM, Savenko IL, Peregudova OP. Vrozhdannaja citomegalovirusnaja infekcija u detej. *Prikladnye informacionnye aspekty mediciny*. 2017;20(3):56–59. (In Russ).]
2. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике врожденной цитомегаловирусной инфекции (проект), 2019. [Klinicheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniju i profilaktike vrozhdennoj citomegalovirusnoj infekcii (proekt). (In Russ).] Доступно по: <http://www.raspm.ru/files/CMVI1.pdf>. Ссылка активна на 24.04.2020.
3. Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection. *Semin Perinatol*. 2018;42(3):149–154. doi: 10.1053/j.semperi.2018.02.002.
4. Бегайдарова Р.Х., Турлибекова С.С., Юхневич Е.А. и др. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: варианты клинического течения и иммунологические особенности // *Успехи современного естествознания*. — 2015. — № 2. — С. 9–13. [Begaydarova RK, Turlibekova SS, Yukhnovich EA, et al. Congenital cytomegalovirus infection: the clinical and immunological features. *Advances in current natural sciences*. 2015;(2):9–13. (In Russ).]
5. Рогозина Н.В., Васильев В.В., Гринева А.А. и др. Ante- и постнатальная диагностика и комплексное лечение врожденной цитомегаловирусной инфекции // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2019. — Т. 64. — № 6. — С. 89–93. [Rogozina NV, Vasilev VV, Grineva AA, et al. Ante- and postnatal diagnostics and complex treatment of congenital cytomegalovirus infection. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(3):89–93. (In Russ).]
6. Баранова И.П., Карнеева Ж.Н., Коннова О.А. О рабочей классификации и структуре диагноза цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста // *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. — 2016 — № 3(16). — С. 42–48. [Baranova IP, Karneeva ZhN, Konnova OA. Working on the classification and structure diagnosis of cytomegalovirus infection in children of early age. *Infectious diseases. News, Opinions, Training*. 2016;(3):42–48. (In Russ).]
7. Bale JF Jr. Congenital cytomegalovirus infection. *Handb Clin Neurol*. 2014;123:319–26. doi: 10.1016/B978-0-444-53488-0.00015-8.
8. Britt WJ. Congenital Human Cytomegalovirus Infection and the Enigma of Maternal Immunity. *J Virol*. 2017;91(15): e02392–16. doi: 10.1128/JVI.02392-16.
9. Вихнина С.М., Бобошко М.Ю. Нарушение слуха у детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией // *Российская оториноларингология*. — 2016. — № 3(82). — С. 54–58. [Vikhnina SM, Boboshko MYu. Hearing impairment in children with congenital cytomegalovirus infection. *Russian Otorhinolaryngology*. 2016;3(82):54–58. (In Russ).]
10. Баранова И.П. Структура поражений нервной системы у детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией и их динамика на фоне противовирусной терапии // *The unity of science: international scientific periodical journal*. — 2017. — № 2. — С. 111–113. [Baranova IP. The structure of the damage to the nervous system in children with congenital cytomegalovirus infection and their dynamics on the background of antiviral therapy. *The unity of science: international scientific periodical journal*. 2017;(2):111–113. (In Russ).]
11. Заплатников А.Л., Садова Н.В., Шипулина О.Ю. и др. Этиотропная терапия врожденной цитомегаловирусной инфекции: современные достижения и повседневная практика // *Медицинский совет*. — 2016. — № 7. — С. 136–139. [Zaplatnikov AL, Sadova NV, Shipulina OY, et al. Causal treatment of congenital cytomegalovirus infection: current achievements and routine practice. *Medical Council*. 2016;(7):136–139. (In Russ).]
12. Coleman JL, Steele RW. Preventing Congenital Cytomegalovirus Infection. *Clin Pediatr (Phila)*. 2017;56(12):1085–1094. doi: 10.1177/0009922817724400.
13. Kawai K, Itoh H. Congenital Cytomegalovirus Infection. *N Engl J Med*. 2018;379(13): e21. doi: 10.1056/NEJMicm1800262. PMID: 30257153.

Статья поступила 24.04.2020, принята к печати 31.07.2020

The article was submitted 24/04/2020, accepted for publication 31/07/2020