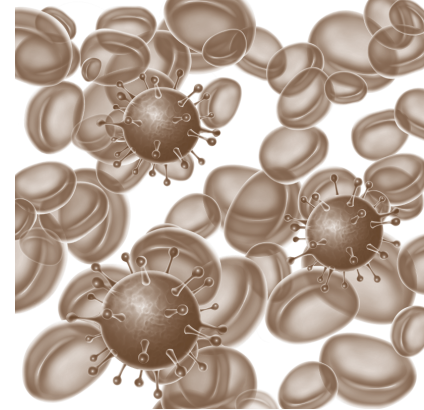


Поражения органов и систем у детей, родившихся от матерей с острой цитомегаловирусной инфекцией



Рогозина Н.В.^{1, 2},
Васильев В.В.^{1, 3},
Иванова Р.А.^{1, 4},
Ушакова Г.М.¹,
Безверхая Н.С.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства России, 197022, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 194100, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

В ходе исследования проведены анализ соматического и неврологического статуса новорожденных, клинико-лабораторный и инструментальный мониторинг детей на первом году жизни с реализацией и без реализации врожденного инфекционного заболевания (ВИЗ).

Цель исследования – оценка клинико-лабораторной характеристики поражения органов и систем у детей, родившихся от матерей с острой цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ).

Материал и методы. С 1 января по 30 сентября 2021 г. наблюдались 30 беременных. *Критериями включения* были беременные с ОРВИ-подобными заболеваниями (ринит, фарингит, трахеит) на сроке с 28-й недели беременности и положительными антителами класса IgM и IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ), отсутствие у них маркеров ВИЧ-инфекции.

Критериями исключения из исследования было отсутствие ОРВИ-подобных заболеваний (ринит, фарингит, трахеит) у женщин на сроке с 28-й недели беременности и/или положительных антител класса IgM и IgG к ЦМВ либо выявление у них ВИЧ-инфекции и/или сочетанных инфекций, включенных в TORCH-комплекс.

Катамнестически наблюдали 30 детей, рожденных от данной группы матерей (20 – с подтвержденным ВИЗ, 10 – без симптомов ВИЗ). Диагноз ВИЗ подтверждали согласно клиническим рекомендациям «Врожденная цитомегаловирусная инфекция» (2022 г.).

Результаты. В результате проведенного исследования у 40% ($n=12$) наблюдаемых беременных с ОРВИ-подобными заболеваниями была подтверждена острая ЦМВИ, что, по-видимому, связано с критериями включения пациентов в исследование и малой выборкой. В группе детей с ВИЗ при рождении тяжелое состояние регистрировалось в 30% случаев, средней тяжести – в 50%, удовлетворительное состояние – в 20%. Антропометрические данные при рождении соответствовали гестационному возрасту только у 11 (55,5%) новорожденных с симптомами ВИЗ, в то время как при отсутствии симптомов ВИЗ – у 8 (80%). У детей с неврологической симптоматикой ВИЗ менингоэнцефалит был зарегистрирован у 2 (10%), легкое и среднетяжелое ишемическое повреждение центральной нервной системы (ЦНС) – у 14 (70%), внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) отмечали у 12 (60%) детей.

Ключевые слова:
цитомегаловирус;
беременные;
новорожденные;
диагностика

У детей с ВИЗ на первом году жизни поражение ЦНС встречалось в 13 (65%) случаях, нейтропения почти в половине случаев (45%), хориоретинит, гепатит, бронхолегочная дисплазия (БЛД), анемия, врожденные пороки развития, нейросенсорная тугоухость (НСТ), встречались с частотой 20; 15 (гепатит и БЛД) и 5% (анемия, врожденные пороки развития, глухота). При анализе структуры соматической патологии достоверно чаще наблюдалось лишь поражение ЦНС у детей с ВИЗ ($\phi=0,0067$; $p<0,05$).

Заключение. У новорожденных вне зависимости от наличия ВИЗ достоверных различий ($p>0,05$) в частоте регистрации респираторного дистресс-синдрома, пневмонии, менингоэнцефалита, ВЖК I, II, III степени и церебральной ишемии I, II, III степени не выявлено.

В большинстве случаев дети с ВИЗ во втором полугодии жизни имели средние показатели физического развития, однако в структуре соматической патологии у детей 1-го года жизни достоверно чаще имело место поражение ЦНС (65%), другие проявления ВИЗ отмечались не более чем в 50% случаев: в 45% – нейтропения, в 20% – хориоретинит, в 15% – гепатит и БЛД, в 5% – анемия, врожденные пороки развития, НСТ.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования – Рогозина Н.В., Васильев В.В.; сбор и обработка материала – Рогозина Н.В., Иванова Р.А., Ушакова Г.М.; статистическая обработка данных – Безверхая Н.С.; сбор данных литературы, написание текста, редактирование – Рогозина Н.В., Безверхая Н.С.

Для цитирования: Рогозина Н.В., Васильев В.В., Иванова Р.А., Ушакова Г.М., Безверхая Н.С. Поражения органов и систем у детей, родившихся от матерей с острой цитомегаловирусной инфекцией // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 2. С. 57–64. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-2-57-64>

Статья поступила в редакцию 21.10.2022. **Принята в печать** 28.03.2023.

Lesions of organs and systems in children born from mothers with acute cytomegalovirus infection

Rogozina N.V.^{1,2},
Vasil'ev V.V.^{1,3},
Ivanova R.A.^{1,4},
Ushakova G.M.¹,
Bezverkhaya N.S.¹

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Federal Medical and Biological Agency, 197022, Saint Petersburg, Russian Federation
²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 194100, Saint Petersburg, Russian Federation
³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 191015, Saint Petersburg, Russian Federation
⁴Saint Petersburg First Pavlov State Medical University, 197022, Saint Petersburg, Russian Federation

The study analyzed the somatic and neurological status of newborns at birth, clinical, laboratory and instrumental monitoring of children during the first year of life with and without the presentation of congenital infections.

The aim of the study is to give a clinical and laboratory characteristic of organ and system damage in children born from mothers with acute cytomegalovirus infection (CMVI).

Material and methods. In the period from January 1, 2021 to September 30, 2021, 30 pregnant women were examined. The inclusion criteria were pregnant women with mononucleosis-like presentation (rhinitis, pharyngitis, tracheitis) from the 28th week of pregnancy and positive IgM and IgG antibodies to cytomegalovirus (CMV), their absence of Human immunodeficiency virus (HIV) infection markers.

The exclusion criteria from the study were the absence of acute respiratory viral infections (ARVI) like diseases (rhinitis, pharyngitis, tracheitis) in women from the 28th week of pregnancy and/or positive IgM and IgG antibodies to CMV and/or detection of HIV infection and/or combined infections included in the TORCH (toxoplasmosis, other infections, rubella, cytomegalovirus infection, herpes) complex.

30 children born from this group of mothers were observed with follow-up (20 with confirmed congenital infections, 10 without congenital infection symptoms). Confirmation of the diagnosis of HIV was carried out according to the clinical guidelines "Congenital cytomegalovirus infection", 2022.

Results. As a result of the study, acute CMVI was confirmed in 40% ($n=12$) of the observed pregnant women with mononucleosis-like presentation which, apparently, is due to the criteria for including patients in the study and a small sample. At birth, in the group of children with the implementation of congenital infections, severe condition was registered in 30% of cases, moderate severity – in 50%, satisfactory condition –

Keywords:
cytomegalovirus;
pregnant women;
newborns;
diagnostics

in 20%. Anthropometric data at birth corresponded to gestational age only in 55.5% (11) of newborns with confirmed congenital infections and in 80% (8) – without congenital infection symptoms. In children with neurological symptoms, meningoencephalitis was registered in 2 (10%), mild and moderate ischemic damage to the central nervous system (CNS) in 14 (70%) children, intraventricular hemorrhages were noted in 12 (60%) children.

In children with the implementation of congenital infections in the first year of life, CNS damage was found in 13 (65%), neutropenia in almost half of cases (45%), diseases such as chorioretinitis, hepatitis, bronchopulmonary dysplasia (BPD), anemia, congenital malformations, sensorineural hearing loss occurred with a frequency of 20%, 15% (hepatitis and BPD) and 5% (anemia, congenital malformations, deafness). After the analysis of the structure of somatic pathology it was noticed that only CNS damage was significantly more often observed in children with congenital infection ($\phi=0.0067$; $p<0.05$).

Conclusion. In newborns, regardless of the implementation of congenital infections, there were no significant differences ($p>0.05$) in the frequency of registration of respiratory distress syndrome, pneumonia, meningoencephalitis, grade I, II, III intraventricular hemorrhages and grade I, II, III cerebral ischemia.

In most cases, children with the implementation of congenital infections in the second half of life had average indicators of physical development, however, in the structure of somatic pathology in children of the first year of life, CNS damage was significantly more frequent (65%), other manifestations of congenital infections were noted in no more than 50% of cases: in 45% – neutropenia, in 20% – chorioretinitis, in 15% – hepatitis and BPD, in 5% – anemia, congenital malformations, sensorineural hearing loss.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Contribution. The concept and design of the study – Rogozina N.V., Vasil'ev V.V.; collection and processing of material – Rogozina N.V., Ivanova R.A., Ushakova G.M.; statistical data processing – Bezverkhaya N.S.; collection of literature data, writing text, editing – Rogozina N.V., Bezverkhaya N.S.

For citation: Rogozina N.V., Vasil'ev V.V., Ivanova R.A., Ushakova G.M., Bezverkhaya N.S. Lesions of organs and systems in children born from mothers with acute cytomegalovirus infection. *Infeksionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (2): 57–64. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-2-57-64> (in Russian)

Received 21.10.2022. **Accepted** 28.03.2023.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) представляет значительный интерес ввиду широкого распространения и отсутствия методов специфической профилактики [1, 2]. Проблема своевременного предотвращения реализации врожденных инфекционных заболеваний (ВИЗ) в настоящее время остается одной из самых актуальных во всем мире.

Частота встречаемости различных ВИЗ варьирует, по данным различных источников, от 0,2 до 10% и выше от числа живорожденных детей в зависимости от изучаемой группы и применяемых методов [1, 3]. Развитие врожденной патологии плода и новорожденного неразрывно связано с наличием инфекционного агента в организме матери, что обуславливает необходимость оценки состояния здоровья женщины во время беременности с целью выявления потенциальной угрозы трансмиссии инфекционных агентов от матери к ребенку.

По результатам проведенного в Санкт-Петербурге в 2019 г. обследования 1993 беременных установлено, что серопревалентность к ЦМВ составила 81,9%, иммуноглобулины класса IgM к ЦМВ были выявлены у 1,3% ($n=26$) [4].

В мире, по разным оценкам, от 30 до 100% женщин репродуктивного возраста серопозитивны к ЦМВ в зависимости от обследованной группы [5–7]. Дети с врожденной ЦМВИ чаще выявляются в группах матерей с высокой серопревалентностью [5, 6].

По данным разных источников, от 25 до 55% случаев врожденной ЦМВИ происходит при первичном инфицировании беременных, около 20% – при повторном заражении матери, от 2 до 8% – при реактивации вируса [8, 9]. Также есть сведения, что частота повторного заражения и реактивации вируса суммарно составляет от 70 до 75% [8]. Авторы сообщают, что степень тяжести заболевания и частота осложнений не коррелируют с фактом первичного или повторного инфицирования матери ЦМВ [8]. Летальный исход при развитии врожденной инфекции составляет около 4–5% [6, 9].

Согласно клиническим рекомендациям «Нормальная беременность», принятым в Российской Федерации, беременную рекомендовано обследовать только на вирус иммунодефицита человека-1/2 (ВИЧ), вирус гепатита В, С при 1-м визите и в III триместре беременности, а на вирус краснухи однократно при 1-м визите в I или II триместре беременности. Повторное обследование беременных проводят лишь по показаниям, что не позволяет оценить степень риска развития инфекционного заболевания у них и у детей [10].

Для диагностики ВИЗ в антенатальный период используют лабораторные исследования крови, мочи, слюны беременной для выявления генетического материала вирусов и их антигенов или маркеров иммунного ответа (специфические антитела, авидность), методы визуализации [чаще всего ультразвуковое исследование (УЗИ) плода, редко – магнитно-

резонансную томографию (МРТ)]. Полученные результаты позволяют предположить течение инфекционного заболевания у матери и оценить состояние плода.

Для подтверждения ВИЗ у плода с 21-й недели беременности могут выполняться инвазивные процедуры (амнио-, кордоцентез), полученный от плода биоматериал исследуется, как правило, молекулярно-генетическими методами [11].

По оценкам экспертов, стоимость лечения врожденной ЦМВИ в Великобритании в 2016 г. составила 732 млн фунтов стерлингов, из них ~40% относились к прямым расходам, понесенным государством на медицинские, социальные и образовательные услуги, а 60% были косвенными издержками [7].

Цель исследования – оценка клиничко-лабораторной характеристики поражения органов и систем у детей, родившихся от матерей с острой ЦМВ-инфекцией.

Материал и методы

С 1 января по 30 сентября 2021 г. в различных родовспомогательных учреждениях Санкт-Петербурга наблюдали 30 беременных.

Критерии включения в исследование: беременные с ОРВИ-подобными заболеваниями (ринит, фарингит, трахеит) на сроке с 28-й недели беременности с положительными результатами определения антител классов IgM и IgG к ЦМВ и отсутствием маркеров ВИЧ-инфекции.

Критерии исключения из исследования: отсутствие ОРВИ-подобных заболеваний (ринит, фарингит, трахеит) у женщин на сроке с 28-й недели беременности и/или положительных антител класса IgM и IgG к ЦМВ либо выявление у них ВИЧ-инфекции и/или сочетанных инфекций, включенных в TORCH-комплекс.

Все беременные ($n=30$) проходили первый скрининг на сроке 11–14 нед, были осмотрены гинекологом, им выполняли УЗИ плода, лабораторное обследование в объеме, рекомендованном клиническими рекомендациями «Нормальная беременность». По результатам УЗИ плода у 8 беременных были выявлены нарушения на сроке 30–34 нед гестации в виде фетоплацентарной недостаточности III степени ($n=2$), отека плода ($n=2$), гидроцефалии ($n=5$), микроцефалии ($n=1$). Из них 2 беременные с подтвержденной острой ЦМВИ подписали добровольное информированное согласие и получали противовирусную терапию (валганцикловир) off-table; двум проведено внутривенное переливание крови плоду из-за развития интерстициального отека – неиммунной водянки плода, 4 беременных отказались от проведения противовирусной терапии. В течение беременности 20 женщинам, включая прошедших курс противовирусной, патогенетической терапии и отказавшихся от нее, выполняли УЗИ плода 1 раз в 2 нед для исключения развивающейся патологии. Несмотря на подтверждение диагноза острой ЦМВИ, у 10 беременных динамическое наблюдение с применением УЗИ плода и доплерометрии не проводили.

В период с 10 февраля 2021 г. по 30 сентября 2022 г. в катанезе наблюдали 30 детей, рожденных от женщин с ОРВИ-подобными заболеваниями во время беременно-

сти и положительными антителами класса IgM и IgG к ЦМВ. Группу с признаками ВИЗ, такими как малая масса тела для гестационного срока, микроцефалия, желтуха, гепато- и/или спленомегалия, неврологические симптомы, нейросенсорная тугоухость (НСТ), хориоретинит, изменения в ликворе с выявлением ДНК ЦМВ, составили 20 детей и без симптомов ВИЗ – 10 детей. Подтверждение диагноза ВИЗ проводилось согласно клиническим рекомендациям «Врожденная цитомегаловирусная инфекция» (2022 г.).

Наблюдаемые дети в течение первого года жизни осматривались специалистами: неонатологом, педиатром, инфекционистом, неврологом, хирургом, офтальмологом, оториноларингологом, ортопедом и стоматологом. Проведены: УЗИ внутренних органов и головного мозга в 1 мес жизни новорожденного; исследование сыворотки крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) на антитела классов IgM и IgG к антигенам вируса простого герпеса (ВПГ) 1, 2-го типа, вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ), ЦМВ, парвовируса; определение ДНК ЦМВ и парвовируса в крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

В возрасте 3, 6, 12 мес у детей определяли антитела классов IgM и IgG к антигенам ЦМВ методом ИФА и ДНК ЦМВ методом ПЦР.

Выявление антител класса IgM, IgG к ЦМВ, ВПГ 1, 2-го типа, ВГЧ 6-го типа в сыворотке крови осуществляли методом ИФА с использованием сертифицированного набора реагентов АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия); для определения антител класса IgM и IgG к парвовирусу методом ИФА применяли диагностический набор DRG Diagnostics ELISAS (Германия). ИФА проводили согласно инструкции производителей. ПЦР крови на ЦМВ, ВПГ 1, 2-го типа, ВГЧ 6-го типа, парвовирус осуществляли методом ПЦР в реальном времени с использованием наборов реагентов АмплиСенс® HSV I, II-FL, АмплиСенс® HHV6-скрин-титр-FL, АмплиСенс® CMV-скрин/монитор-FL, АмплиСенс® Parvovirus V19-FL (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия).

Статистический анализ выполнен с помощью методов дескриптивной статистики, сравнения частоты встречаемости признаков с использованием Microsoft Excel, пакета программ статистической обработки данных StatSoft Statistica 7.0.

Для определения достоверности различий применяли точный критерий Фишера.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования у 12 (40%) наблюдаемых беременных с ОРВИ-подобными заболеваниями была подтверждена острая ЦМВИ, что, по-видимому, связано с критериями включения пациентов и малой выборкой. У 8 (40%) матерей детей с ВИЗ беременность сопровождалась хронической фетоплацентарной недостаточностью начиная с 28-й недели гестации. Патологическое течение беременности в этой группе женщин могло быть связано как с острым инфекционным процессом, так и с хроническими заболеваниями репродуктивных органов, но срок обнаружения говорит в пользу инфекционного процесса.

Экстренное родоразрешение проведено у 2 пациентов (по одной из обеих групп) вследствие развития острой гипоксии плода в связи с фетоплацентарной недостаточностью III степени. Во 2-й группе (10 детей без признаков ВИЗ) фетоплацентарная недостаточность была выявлена у 1 матери (10%).

В группе детей с ВИЗ при рождении тяжелое состояние регистрировалось в 30% случаев, средней тяжести – в 50%, удовлетворительное состояние – в 20%. У 1 ребенка с ВИЗ, рожденного путем кесарева сечения, тяжесть состояния была обусловлена течением заболевания и морфофункциональной незрелостью. Состояние средней тяжести детей без признаков ВИЗ отмечено у 30% ($p>0,05$), удовлетворительное – у 70% ($p>0,05$). Ребенок без ВИЗ после оперативного родоразрешения – в состоянии средней тяжести за счет недоношенности и морфофункциональной незрелости.

Тяжесть состояния детей преимущественно была обусловлена острой дыхательной недостаточностью на фоне респираторного дистресс-синдрома (РДС), гемодинамических нарушений и неврологической симптоматики.

Известно, что ЦМВ способен поражать центральную нервную систему (ЦНС), а также другие органы, но особенно тропен к ретикулоэндотелиальной системе. Частыми клиническими проявлениями манифестной формы ЦМВИ (10–15% всех случаев врожденной ЦМВИ) являются петехиальная сыпь, желтуха, гепато-, сплено-, гепатоспленомегалия, хориоретинит и микроцефалия [8, 9, 12–14]. Лабораторно при манифестной форме врожденной ЦМВИ выявляют признаки поражения гепатобилиарной и ретикулоэндотелиальной систем, включающие прямую гипербилирубинемию, тромбоцитопению и повышение уровня печеночных трансаминаз более чем у половины пациентов [9, 12–14]. При проведении нейровизуализации примерно у 50–70% новорожденных с манифестной формой обнаруживают патологические изменения, из которых наиболее распространенными являются внутримозговые кальцификаты [12, 14, 15].

Структура поражений органов и систем новорожденных при ВИЗ в данном исследовании представлена в табл. 1.

Для новорожденных с врожденной ЦМВИ характерен синдром задержки внутриутробного роста плода [15]. Антропометрические данные при рождении соответствовали гестационному возрасту только у 11 (55,5%) новорожденных с симптомами ВИЗ, в то время как при отсутствии симптомов ВИЗ – у 8 (80%).

Дыхательные нарушения, обусловленные РДС, наблюдали у 3 (15%) новорожденных, пневмония диагностирована у 4 (20%) детей с ВИЗ. Среди детей без реализации ВИЗ только у 1 (10%) ребенка была отмечена интерстициальная пневмония, подтвержденная рентгенологически.

У детей с неврологической симптоматикой ВИЗ менингоэнцефалит был зарегистрирован у 2 (10%), легкое и среднетяжелое ишемическое повреждение ЦНС у 14 (70%) детей, внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) отмечали у 12 (60%) детей. У детей без признаков ВИЗ регистрировали легкую церебральную ишемию у 2 (20%), ВЖК легкой степени тяжести – у 2 детей (20%). По данным многих исследований в области неонатологии, основной антенатальной причиной ВЖК являются ВИЗ, хотя и отмечают, что в подав-

ляющем большинстве случаев ВЖК является постнатальным феноменом, а основные неблагоприятные прогностические факторы – недоношенность с гестационным сроком до 34 нед. В группе детей с ВИЗ диагноз ВЖК подтверждался в 1–2-е сутки жизни, что позволяет предполагать инфекционную этиологию ВЖК [16, 17].

Анализ полученных данных не выявил достоверных различий в частоте регистрации таких патологий, как РДС ($\phi=0,5320$; $p>0,05$), пневмония ($\phi=0,6400$; $p>0,05$), менингоэнцефалит ($\phi=0,5402$; $p>0,05$), ВЖК I степени ($\phi=1,0000$; $p>0,05$), ВЖК II степени ($\phi=0,0741$; $p>0,05$), ВЖК III степени ($\phi=0,5402$; $p>0,05$), церебральная ишемия I–II степени ($\phi=0,1193$; $p>0,05$), церебральная ишемия III степени ($\phi=0,5320$; $p>0,05$) с наличием или отсутствием ВИЗ у новорожденных. Таким образом, согласно полученным данным и результатам проведенных исследований в мире, у большинства новорожденных (около 90%) отсутствуют патогномичные признаки врожденной ЦМВИ, что затрудняет своевременное проведение диагностики и терапии, не позволяя предупредить развитие осложнений, в том числе НСТ и нарушения развития ЦНС, однако большинство из них имеют отсроченные последствия [8, 9, 12–14, 18, 19].

При наблюдении за детьми в течение 1 года параметры физического развития у детей без симптомов ВИЗ в подавляющем большинстве были средними гармоничными (8 из 10, 80%), такие же показатели отмечены у 13 из 20 (65%) детей с признаками ВИЗ. Дисгармоничное развитие с реализацией ВИЗ отмечено у четверти детей (25%) и лишь у 1 (10%) ребенка в группе сравнения. Развитие выше среднего наблюдалось у 10% детей в обеих группах (табл. 2).

Анализ показателей физического развития: среднее гармоничное ($\phi=0,6749$; $p>0,05$), выше среднего ($\phi=1,0000$; $p>0,05$), дисгармоничное ($\phi=0,6328$; $p>0,05$) не выявил достоверных различий в частоте этого признака у детей с ВИЗ или без ВИЗ.

В структуре соматической патологии у детей с ВИЗ поражение ЦНС встречалось у 13 (65%) и почти в половине слу-

Таблица 1. Структура поражений органов и систем в неонатальном периоде, абс. (%)

Патология	Дети с ВИЗ (n=20)	Дети без ВИЗ (n=10)
Респираторный дистресс-синдром	3 (15,0)	0
Пневмония	4 (20,0)	1 (10)
Менингоэнцефалит	2 (10,0)	0
Внутрижелудочковое кровоизлияние:		
I степени	4 (20,0)	2 (20)
II степени	6 (30,0)	0
III степени	2 (10,0)	0
Церебральная ишемия:		
I–II степени	11 (55,0)	2 (20)
III степени	3 (15,0)	0

Здесь и в табл. 2, 3: ВИЗ – врожденное инфекционное заболевание.

Таблица 2. Физическое развитие детей групп наблюдения в возрасте до 1 года, абс. (%)

Показатель физического развития	Дети с ВИЗ (n=20)	Дети без ВИЗ (n=10)
Среднее гармоничное	13 (65)	8 (80)
Выше среднего, гармоничное	2 (10)	1 (10)
Дисгармоничное (дефицит массы тела)	5 (25)	1 (10)

чаев (45%) нейтропения, тогда как в группе сравнения обе патологии выявлялись у 1 (10%) ребенка (табл. 3). Такие заболевания, как хориоретинит, гепатит, бронхолегочная дисплазия (БЛД), анемия, врожденные пороки развития, НСТ, встречались только у детей с ВИЗ соответственно с частотой 20; 15 (гепатит и БЛД) и 5% (анемия, врожденные пороки развития, глухота). У детей с ВИЗ достоверно чаще регистрировалось поражение ЦНС ($\phi=0,0067$; $p<0,05$).

Последствиями врожденной ЦМВИ могут быть НСТ, нарушения зрения, когнитивные расстройства, умственная отсталость, задержка психомоторного развития, детский церебральный паралич (ДЦП), эпилепсия, поведенческие расстройства, синдром дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ), расстройства аутистического спектра (РАС) [7–9, 12]. У детей с манифестной формой ЦМВИ данные осложнения наблюдаются в 40–60% случаев, нарушение зрения – с частотой 22–58% [15].

Врожденная ЦМВИ является одной из ведущих причин НСТ (около 25% всех случаев), ее частота у новорожденных с манифестной формой ЦМВИ варьирует от 22 до 65%, а при инаппарантной форме – от 6 до 23% [7, 8, 12–14, 18, 19]. У детей с инаппарантной формой заболевания риск развития НСТ составляет в среднем 10–15% в основном в течение первых 2–5 лет жизни, при этом у половины наблюдается двустороннее снижение слуха от легкой степени до полной глухоты, часто с прогрессирующим течением и/или отсроченным началом [8, 12, 18].

Патология органов зрения выявляется на первом году жизни примерно у 10% детей с манифестной формой врожденной ЦМВИ, чаще это хориоретинит и/или атрофия зрительного нерва [14].

В большинстве случаев дети с ВИЗ во втором полугодии жизни имели средние показатели физического развития, при этом у них сохранялись неврологическая симптоматика, остаточные явления хориоретинита, поражения других органов и систем, включая нейтропению и НСТ, требующую оперативного лечения и наблюдения сурдологом.

При выявлении неиммунного отека плода и ЦМВИ у беременных после проведения внутриутробной трансфузии компонентов крови плоду отмечался регресс отека, что позволяло сохранить беременность. Дети родились до срока, на 32-й неделе гестации, при обследовании у них была диагностирована среднетяжелая форма врожденной ЦМВИ (ДНК ЦМВ выявлена в крови, слюне, моче и ликворе), что потребовало проведения противовирусной терапии, однако исход заболевания к 1 году жизни был благоприятным.

Валганцикловир получали беременные с подтвержденной ЦМВИ без признаков неиммунного отека плода, в то же время регистрировалась угроза развития менингоэнцефалита (признаки гидроцефалии). В результате данного курса лечения дети рождались в срок с признаками врожденной ЦМВИ, к 1 году психомоторное развитие детей соответствовало норме.

Заключение

По результатам проведенного исследования в структуре соматической патологии у детей с ВИЗ достоверно чаще диагностировали поражение ЦНС (65%), другие проявления ВИЗ отмечались не более чем в 50% случаев: в 45% случаев – нейтропения, в 20% – хориоретинит, в 15% – гепатит и БЛД, в 5% – анемия, врожденные пороки развития, НСТ.

Для исключения ЦМВ у беременных с ОРВИ-подобным заболеванием рекомендуется проводить лабораторную диагностику и УЗ-скрининг, а при наличии показаний – инвазивную диагностику (амнио-, кордоцентез). При подтверждении острой ЦМВИ решается вопрос о необходимости противовирусной терапии. В случае развития неиммунной водянки плода требуется переливание крови плоду. Данное обследование и своевременное назначение противовирусной и патогенетической терапии направлено на предотвращение рождения детей с тяжелыми органическими нарушениями и улучшение исходов ВИЗ.

Таблица 3. Структура соматической патологии детей наблюдаемых групп, абс. (%)

Патология (синдромы)	Дети с ВИЗ (n=20)	Дети без ВИЗ (n=10)
Гепатит (холестатический, цитолитический)	3 (15)	0
Патология нервной системы (гидроцефалия)	13 (65)	1 (10)
Рахит	4 (20)	5 (50)
Бронхолегочная дисплазия	3 (15)	0
Анемия	1 (5)	1 (10)
Аллергический дерматит	7 (35)	3 (30)
Врожденные пороки развития (микроцефалия)	1 (5)	0
Хориоретинит	4 (20)	0
Нейросенсорная тугоухость	1 (5)	0
Нейтропения	9 (45)	1 (10)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рогозина Наталия Васильевна (Natalia V. Rogozina)* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела врожденных инфекционных заболеваний ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФГБОУ ВО СПбГМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: lelekin96@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0968-6291>

Васильев Валерий Викторович (Valeriy V. Vasil'ev) – доктор медицинских наук, руководитель научно-исследовательского отдела врожденных инфекционных заболеваний ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: vcubed@ya.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7336-8805>

Иванова Регина Анатольевна (Regina A. Ivanova) – кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательского отдела врожденных инфекционных заболеваний ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: reg-iv@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1809-9443>

Ушакова Галина Михайловна (Galina M. Ushakova) – кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательского отдела врожденных инфекционных заболеваний ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: galaush@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1055-0917>

Безверхая Надежда Сергеевна (Nadezhda S. Bezverkhaya) – младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела врожденных инфекционных заболеваний ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: bns1902@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4609-3567>

ЛИТЕРАТУРА

1. Ванькова О.Е., Бруснигина Н.Ф. Генетическое разнообразие цитомегаловирусов // Журнал инфектологии. 2017. Т. 9, № 2. С. 5–12. DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-2-5-12>
2. Лобзин Ю.В. и др. Актуальные аспекты врожденных инфекций в России // Журнал инфектологии. 2010. Т. 2, № 2. С. 14–24. DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2010-2-2-14-24>
3. Куюмчян С.Х., Васильев В.В., Алексеева Н.П. Факторы риска и прогноз развития некоторых актуальных врожденных (внутриутробных) инфекций // Журнал инфектологии. 2016. Т. 8, № 1. С. 38–44.
4. Рогозина Н.В., Маркин И.В., Васильев В.В. Некоторые серологические маркеры возбудителей TORCH-комплекса у беременных в Санкт-Петербурге // Материалы VIII конгресса Евро-Азиатского Общества по Инфекционным Болезням. Санкт-Петербург, 2022. С. 101–102.
5. de Vries J.J.C., van Zwet E.W., Dekker F.W., Kroes A.C.M. The apparent paradox of maternal seropositivity as a risk factor for congenital cytomegalovirus infection: A population-based prediction model // Rev. Med. Virol. 2013. Vol. 23, N 4. P. 241–249. DOI: <https://doi.org/10.1002/rmv.1744>
6. Manicklal S., Emery V.C., Lazzarotto T., Voppana S.B., Gupta R.K. The «silent» global burden of congenital cytomegalovirus // Clin. Microbiol. Rev. 2013. Vol. 26, N 1. P. 86–102. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00062-12>
7. Retzler J., Hex N., Bartlett C. et al. Economic cost of congenital CMV in the UK // Arch. Dis. Child. 2018. Vol. 104, N 6. P. 559–563. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-316010>
8. Nagano N., Morioka I. Congenital cytomegalovirus infection: epidemiology, prediction, diagnosis, and emerging treatment options for symptomatic infants // Expert Opin. Orphan Drugs. 2020. Vol. 8. P. 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1080/21678707.2020.1709441>
9. Заплатников А.А. и др. Возможно ли предупредить последствия врожденной цитомегаловирусной инфекции? (Взгляд акушера-гинеколога, инфекциониста и неонатолога) // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. Т. 2, № 10. С. 45–50.
10. Клинические рекомендации «Нормальная беременность», год утверждения (частота пересмотра): 2020. Профессиональные ассоциации: Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ).
11. Васильев В.В. и др. Антенатальная диагностика врожденных вирусных инфекционных заболеваний : учебное пособие. Санкт-Петербург, 2021. 31 с.
12. Maltezos P.-G., Kourlaba G., Kourkouni E., Luck S. et al. Maternal type of CMV infection and sequelae in infants with congenital CMV: Systematic review and meta-analysis // J. Clin. Virol. 2020. Vol. 129. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104518>
13. Mussi-Pinhata M.M., Yamamoto A.Y. Natural history of congenital cytomegalovirus infection in highly seropositive populations // J. Infect. Dis. 2020. Vol. 221, N 1. P. S15–S22. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz443>
14. Whitley R.J. Commentary: development of therapeutics for congenital cytomegalovirus infection // Antiviral Ther. 2022. Vol. 27, N 1. P. 1–7. DOI: <https://doi.org/10.1177/13596535211060968>
15. Pass R.F., Arav-Boger R. Maternal and fetal cytomegalovirus infection: diagnosis, management, and prevention [version 1; referees: 3 approved] // F1000Res. 2018. Vol. 7 (F1000 Faculty Rev). P. 255. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.12517.1>
16. Леонова Е.Ю., Сержан Т.А., Артюшевская М.В., Чура А.Н. Алгоритм прогнозирования и диагностики внутрижелудочковых кровоизлияний у доношенных новорожденных детей // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2017. Т. 6, № 2. С. 174–183.
17. Кирилочев О.К., Сергиенко Д.Ф., Кибирова А.И. Клинические особенности TORCH-синдрома при врожденной цитомегаловирусной инфекции у новорожденных детей в зависимости от массы тела при рождении // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021. Т. 66, № 1. С. 66–72. DOI: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-1-66-72>
18. Rawlinson W.D., Palasanthirac P., Halla B., Yazidic L.A. et al. Neonates with congenital cytomegalovirus and hearing loss identified via the universal newborn hearing screening program // J. Clin. Virol. 2018. Vol. 102. P. 110–115. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.03.006>
19. Grosse S.D., Leung J., Lanzieri T.M. Identification of congenital CMV cases in administrative databases and implications for monitoring prevalence, health-care utilization, and costs // Curr. Med. Res. Opin. 2021. Vol. 37, N 5. P. 769–779. DOI: <https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1890556>

* Автор для корреспонденции.

REFERENCES

1. Van'kova O.E., Brusnigina N.F. Cytomegalovirus genetic diversity. *Zhurnal infektologii* [Journal of Infectology]. 2017; 9 (2): 5–12. DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-2-5-12> (in Russian)
2. Lobzin Yu.V., et al. Urgent aspects of congenital infections in Russia. *Zhurnal infektologii* [Journal of Infectology]. 2010; 2 (2): 14–24. DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2010-2-2-14-24> (in Russian)
3. Kyumch'yan S.Kh., Vasil'ev V.V., Alekseeva N.P. Risk factors and prognosis of some actual congenital infections. *Zhurnal infektologii* [Journal of Infectology]. 2016; 8 (1): 38–44. (in Russian)
4. Rogozina N.V., Markin I.V., Vasil'ev V.V. Some serological markers of TORCH-complex pathogens in pregnant women in St. Petersburg. In: Materials of the VIII Congress of the Euro-Asian Society for Infectious Diseases. Saint Petersburg, 2022: 101–2. (in Russian)
5. de Vries J.J.C., van Zwet E.W., Dekker F.W., Kroes A.C.M. The apparent paradox of maternal seropositivity as a risk factor for congenital cytomegalovirus infection: A population-based prediction model. *Rev Med Virol.* 2013; 23 (4): 241–9. DOI: <https://doi.org/10.1002/rmv.1744>
6. Manicklal S., Emery V.C., Lazzarotto T., Boppana S.B., Gupta R.K. The «silent» global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev.* 2013; 26 (1): 86–102. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00062-12>
7. Retzler J., Hex N., Bartlett C. et al. Economic cost of congenital CMV in the UK. *Arch Dis Child.* 2018; 104 (6): 559–63. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-316010>
8. Nagano N., Morioka I. Congenital cytomegalovirus infection: epidemiology, prediction, diagnosis, and emerging treatment options for symptomatic infants. *Expert Opin Orphan Drugs.* 2020; 8: 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1080/21678707.2020.1709441>
9. Zaplatnikov A.L., et al. Is it possible to prevent the consequences of congenital cytomegalovirus infection? (The opinion of the obstetrician-gynecologist, neonatologist and infectiologist). *RMZh. Meditsinskoe obozrenie* [RMJ. Medical Review]. 2018; 2 (10): 45–50. (in Russian)
10. Clinical recommendations «Normal pregnancy», year of approval (frequency of revision): 2020. Professional associations: Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. (in Russian)
11. Vasil'ev V.V., et al. Antenatal diagnostics of congenital viral infectious diseases: Textbook. Saint Petersburg, 2021: 31 p. (in Russian)
12. Maltezou P.-G., Kourlaba G., Kourkouni E., Luck S., et al. Maternal type of CMV infection and sequelae in infants with congenital CMV: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol.* 2020; 129. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104518>
13. Mussi-Pinhata M.M., Yamamoto A.Y. Natural history of congenital cytomegalovirus infection in highly seropositive populations. *J Infect Dis.* 2020; 221 (1): S15–22. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz443>
14. Whitley R.J. Commentary: development of therapeutics for congenital cytomegalovirus infection. *Antiviral Ther.* 2022; 27 (1): 1–7. DOI: <https://doi.org/10.1177/13596535211060968>
15. Pass R.F., Arav-Boger R. Maternal and fetal cytomegalovirus infection: diagnosis, management, and prevention [version 1; referees: 3 approved]. *F1000Res.* 2018; 7 (F1000 Faculty Rev): 255. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.12517.1>
16. Leonova E.Yu., Serzhan T.A., Artsusheuskaya M.V., Chura A.N. A new choice in the diagnostics of intraventricular hemorrhage in full-term infants. *Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Evropa* [Laboratory Diagnostics. Eastern Europe]. 2017; 6 (2): 174–83. (in Russian)
17. Kirilochev O.K., Sergienko D.F., Kibirova A.I. Clinical features of the TORCH syndrome in newborns with congenital cytomegalovirus infection depending on birth body weight. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]. 2021; 66 (1): 66–72. DOI: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-1-66-72> (in Russian)
18. Rawlinson W.D., Palasanthiranc P., Halla B., Yazidic L.A., et al. Neonates with congenital cytomegalovirus and hearing loss identified via the universal newborn hearing screening program. *J Clin Virol.* 2018; 102: 110–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.03.006>
19. Grosse S.D., Leung J., Lanzieri T.M. Identification of congenital CMV cases in administrative databases and implications for monitoring prevalence, healthcare utilization, and costs. *Curr Med Res Opin.* 2021; 37 (5): 769–79. DOI: <https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1890556>