

Всероссийское общество неврологов

Российское общество психиатров

Издательство «Медиа Сфера»

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ИМЕНИ С.С.КОРСАКОВА

Выпуск 2.

Том 112

Детская неврология

7.2012

"Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова" — рецензируемый научно-практический журнал.

Основан в 1901 году

А.Я. Кожевниковым.

Выпускается 12 раз в год.

"Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова" индексируется в следующих электронных поисковых системах/базах данных:

РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Google Scholar, PubMed/Medline, Scopus/EMBASE, Web of Science (Science Citation Index)

"Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova" is a peer reviewed journal referenced in RISC, Google Scholar, PubMed/Medline, Scopus/EMBASE, Web of Science (Science Citation Index) Founded in 1901. "Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova" is published 12 times a year by MEDIA SPHERA Publishing Group

Издательство МЕДИА СФЕРА:
127238 Москва,
Дмитровское ш., 46, корп. 2, этаж 4.
Тел.: (495) 482-4329, (495) 952-8966
Факс: (495) 482-4312
Отдел рекламы: (495) 482-0604
Отдел подписки: (495) 482-5336
Факс: (495) 482-4312
E-mail: mediasph@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru
Адрес для корреспонденции:
127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера

АДРЕС РЕДАКЦИИ:
117152 Москва,
Загородное шоссе, 2, корп. 3
НЦ психического здоровья РАМН
Тел.: (495) 952-8861; (495) 952-8966;
(495) 482-4329
E-mail: pravsh@mail.ru,
a_migonova@mail.ru
Зав. редакцией Н.Н. Павщенко
Научн. редактор к.м.н. Е.А. Ковражкина

Оригинал-макет изготовлен
издательством МЕДИА СФЕРА
Компьютерный набор и верстка:
С.В. Олефир, М.Л.Калужнин

Индекс 71438
для индивидуальных подписчиков
Индекс 71439
для предприятий и организаций

Формат 60×90 1/8; тираж 4000 экз.
Усл.печ.л. 12. Заказ 1731
Отпечатано в ООО «Типография Мосполиграф»

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор Е.И. Гусев, акад. РАМН
Зам. гл. редактора Д.Д. Орловская, д.м.н., проф.
Зам. гл. редактора В.И. Скворцова, член-корр. РАМН
Отв. секретарь А.В. Горюнов, к.м.н.
Отв. секретарь П.Р. Камчатнов, д.м.н., проф.

А.С. Аведисова, д.м.н., проф.	С.А. Овсянников, д.м.н., проф.
О.Н. Воскресенская, д.м.н., проф.	А.Г. Санадзе, д.м.н., проф.
А.Б. Гехт, д.м.н., проф.	И.И. Сергеев, д.м.н., проф.
В.Л. Голубев, д.м.н., проф.	А.А. Скоромец, акад. РАМН
Ф.Е. Горбунов, д.м.н., проф.	И.Д. Стулин, д.м.н., проф.
Н.Н. Иванец, член-корр. РАМН	А.С. Тиганов, акад. РАМН
Л.А. Калашникова, д.м.н., проф.	Ю.М. Филатов, член-корр. РАМН
В.Н. Краснов, д.м.н., проф.	Д.Ф. Хритинин, член-корр. РАМН
В.В. Крылов, акад. РАМН	Б.Д. Цыганков, д.м.н., проф.
О.С. Левин, д.м.н., проф.	В.С. Ястребов, д.м.н., проф.
М.Ю. Мартынов, д.м.н., проф.	Н.Н. Яхно, акад. РАМН

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Н.М. Жариков — председатель (Москва)	А.А. Михайленко (Санкт-Петербург)
Г.Н. Авакян (Москва)	А.В. Мусаев (Баку)
И.П. Антонов (Минск)	К.Ю. Мухин (Москва)
О.Л. Бадалян (Москва)	Л.Б. Новикова (Уфа)
Т.Т. Батышева (Москва)	М.М. Одинак (Санкт-Петербург)
Н.Н. Боголепов (Москва)	М.А. Пирадов (Москва)
Э.И. Богданов (Казань)	В.А. Руднев (Красноярск)
А.Н. Бойко (Москва)	Ю.Н. Савченко (Омск)
Лорд Волтон (Оксфорд, Великобритания)	Е. Салганик (Гутерслоу, ФРГ)
П. Вольф (Белифельд, ФРГ)	Н. Сарториус (Женева, Швейцария)
Ш.А. Гамкредидзе (Тбилиси)	В.Я. Семке (Томск)
Б.Г. Гафуров (Ташкент)	Ю.П. Сиволап (Москва)
Д.Г. Герман (Кишинев)	З.А. Суслина (Москва)
Н.В. Говорин (Чита)	В.Д. Трошин (Нижний Новгород)
С.А. Громов (Санкт-Петербург)	Д. Тул (Уинстон-Салем, США)
А.А. Дембинскас (Вильнюс)	Ю.С. Тунян (Ереван)
Е.Г. Дубенко (Харьков)	А. Хаас (Хомбург, ФРГ)
Н.Н. Заваленко (Москва)	Г. Шазо (Лион, Франция)
С.К. Евтушенко (Донецк)	Р.Р. Шакаришвили (Тбилиси)
А.П. Иерусалимский (Новосибирск)	К. Шимригк (Хомбург, ФРГ)
М.Ф. Исмагилов (Казань)	В.И. Шмырев (Москва)
П. Кальвах (Прага)	В.В. Шпрах (Иркутск)
В.А. Карлов (Москва)	А.А. Шугов (Пермь)
М.А. Луцкий (Воронеж)	Г.И. Энина (Рига)
В.В. Марилов (Москва)	

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

Перинатальное поражение центральной нервной системы у детей первого года жизни цитомегаловирусной инфекцией

Т.Т. БАТЫШЕВА^{1*}, И.Н. ПАСХИНА¹, И.А. ПШЕМСКАЯ¹, А.Л. КУРЕНКОВ¹, Э.А. ДОМОНОВА²,
О.Ю. СИЛЬВЕЙСТРОВА², О.Ю. ШИПУЛИНА²

¹Научно-практический центр детской психоневрологии; ²Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва

Cytomegalovirus infection in infants with perinatal damage of the central nervous system

T.T. BATYSHEVA, I.N. PASKHINA, I.A. PSHEMYSKAYA, A.L. KURENKOV, E.A. DOMONOVA, O.Yu. SILVEYSTROVA,
O.Yu. SHYPULINA

Research and Clinical Centre of Pediatric Psychoneurology; Central Research Institute of Epidemiology, Moscow

Обследовали 90 детей в возрасте от 7 дней до 12 мес с перинатальным поражением ЦНС. У 18,9% была обнаружена персистенция ДНК цитомегаловируса (ЦМВ) в крови, моче и в мазках из ротовой полости и в 14,4% — только в мазках из ротовой полости и в моче. В ряде случаев тяжесть неврологической симптоматики и отсутствие положительной динамики при реабилитационной терапии могли быть обусловлены активностью ЦМВ инфекции, наличием ДНК вируса в крови и повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера. Авторы подчеркивают, что при подозрении на ЦМВ инфекцию группе пациентов-носителей рекомендовано проводить комплексное обследование с использованием иммунологических и молекулярно-биологических методов лабораторной диагностики. При положительных реакциях необходимо проведение специфической противовирусной терапии. Описаны 3 клинических наблюдения.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, цитомегаловирус (ЦМВ), перинатальное поражение ЦНС, новорожденные и дети раннего возраста, ELISA, полимеразная цепная реакция.

Ninety children, aged from 7 days to 12 months, with perinatal damage of the central nervous system (CNS) were virologically tested. The persistence of cytomegalovirus (CMV) DNA in the blood, urine and oropharyngeal swabs was identified in 18.9% of children. In 14.4% of children, CMV DNA was found only in oropharyngeal swabs and urine samples. In some cases, the severity of neurologic symptoms and absence of positive changes in the restoration treatment could be caused by the activity of CMV infection, blood CMV DNA and the increase in blood-brain barrier permeability. The authors recommend performance of a comprehensive immunological and molecular-biological survey in patients with suspected CMV infection. In case of positive reactions, a specific antiviral treatment should be started. Three clinical cases are reported.

Key words: cytomegalovirus infection (CMVI), cytomegalovirus (CMV), perinatal CNS damage, infants, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), polymerase chain reaction (PCR).

Известно, что в этиологии внутриутробного и постнатального поражения ЦНС большая роль принадлежит вирусным инфекциям [1, 2]. Наиболее часто среди врожденных инфекций встречается цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция, для которой характерно не только развитие острых тяжелых форм заболевания, но и стертое течение у новорожденных и детей первого года жизни, с потенциальным риском формирования прогностически неблагоприятных последствий [3, 5, 10, 11, 13, 15].

Инфицированность (серопозитивность) населения ЦМВ выявляется в 20—95% случаев в разных странах мира. Среди беременных женщин она составляет 42,6—94,5%, что предопределяет потенциально высокую частоту внутриутробного инфицирования [11, 13].

Заражение ребенка ЦМВ происходит в результате ante-, intra- или постнатального инфицирова-

ния. Пути заражения: воздушно-капельный, контактный, алиментарный, парентеральный, трансплацентарный. ЦМВ обладает цитопатическим действием, тропен к секреторному эпителию слюнных желез, способен инфицировать практически все клетки организма [11]. Репликация вируса происходит в лейкоцитах, клетках системы мононуклеарных фагоцитов, при этом морфологические изменения всегда выявляются в нескольких органах. При завершившемся процессе изменения в органах характеризуются развитием фиброза и множественными кальцинатами [13].

Источником внутриутробного инфицирования практически всегда является мать, переносящая в период беременности ЦМВ инфекцию [6, 9—12, 14]. Наибольший риск внутриутробного инфицирования плода ЦМВ и развития тяжелых форм заболевания отмечается при первичной инфекции беремен-

ных. При вторичной инфекции риск инфицирования плода, развития тяжелых форм врожденной инфекции существенно ниже. В этих случаях речь идет в основном о врожденной ЦМВ инфекции, которая протекает преимущественно бессимптомно, манифестные формы практически не встречаются [6, 10, 11, 13]. Инфицирование в родах происходит за счет аспирации или заглатывания инфицированных околоплодных вод и/или секретов родовых путей матери [9, 11, 12, 13]. Постнатальное инфицирование ЦМВ возможно при грудном вскармливании [4, 9, 11, 13].

Наиболее типичными симптомокомплексами врожденной ЦМВ инфекции являются недоношенность, низкая масса тела при рождении, персистирующая желтуха, гепатоспленомегалия, геморрагическая сыпь, поражение ЦНС (в том числе микроцефалия), хориоретинит, интерстициальный нефрит, тромбоцитопения, анемия, лимфоаденопатии [3, 10, 11, 13, 14]. Кроме того, внутриутробное инфицирование плода ЦМВ создает предпосылки для развития иммунологической толерантности к этому возбудителю с формированием длительной его персистенции и реактивации в постнатальном периоде [9, 13]. Течение ЦМВ инфекции определяется особенностями пренатального состояния ребенка (зрелость, доношенность, перинатальные поражения, характер вскармливания, сопутствующие заболевания, особенности иммунного статуса и т.д.). При этом у детей, перенесших тяжелую форму внутриутробной инфекции, в дальнейшем почти в 90% случаев отмечаются разнообразные соматические и неврологические дефекты развития, серьезные осложнения, приводящие к инвалидизации и значительному снижению качества жизни [2, 10, 11, 13]. При бессимптомном течении внутриутробной инфекции у 5—17% детей выявляются нейросенсорная тугоухость, задержка психомоторного развития, минимальные мозговые дисфункции, аутизм и другие психоневрологические изменения [6, 7, 9, 10, 12, 13, 15].

Манифестное течение ЦМВ инфекции у детей первого года жизни встречается редко и связано либо с реактивацией внутриутробно приобретенной инфекции, находившейся в латентном состоянии, либо обусловлено первичным инфицированием. Обязательным условием для реактивации находившейся в латентном состоянии инфекции, а также для интенсивной репликации вируса с клиническим манифестным течением заболевания при первичном инфицировании является снижение функциональной активности иммунитета [9, 11, 13, 15]. Постнатально приобретенная ЦМВ инфекция в подавляющем большинстве случаев протекает бессимптомно или в виде нетяжелого катара верхних дыхательных путей, или в форме мононуклеозоподобного синдрома [3, 11, 13].

Учитывая преобладание неспецифических симптомов над специфическими, высокую частоту латентного течения инфекции, возможность развития соматических и неврологических осложнений, особое значение приобретает своевременная лабораторная диагностика, направленная на поиск этиологического агента с помощью иммуноферментных и молекулярно-биологических методик.

Цель настоящей работы — изучение особенностей течения и диагностики ЦМВ инфекции у детей первого года жизни.

Материал и методы

С февраля 2011 г. по январь 2012 г. обследовали 90 детей в возрасте от 7 дней до 12 мес с перинатальными поражениями ЦНС, проходивших стационарное лечение.

Обследование включало клиническое наблюдение, общее лабораторное исследование (общий клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови), методы нейровизуализации (нейросонография, компьютерная рентгеновская и магнитно-резонансная томография — КТ и МРТ — головного мозга), УЗИ органов брюшной полости и динамическое специфическое лабораторное обследование пар мать—ребенок с использованием иммунологических и молекулярно-биологических методов диагностики.

Иммунологические исследования, направленные на выявление в сыворотке крови специфических антител к антигенам ЦМВ классов IgM, IgG с определением авидности выполняли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с применением наборов реагентов производства «BCM Diagnostics LLC» (США) и «Euroimmun» (AG, ФРГ). Постановку ИФА, последующий анализ полученных результатов проводили, используя автоматический иммуноферментный анализатор «NexGen Four» («Adaltis Italia S.p.A», Италия) и спектрофотометр «Anthos Zenyth-340st» («Anthos Labtec Instruments GmbH», Австрия), руководствуясь инструкциями производителей. Количественное определение ДНК ЦМВ в образцах цельной периферической крови, мазках из ротоглотки, моче осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией результатов анализа в режиме «реального времени» при помощи набора реагентов «Ампли-Сенс EBV/CMV/HHV6-скрин-FL» (Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора), используя прибор Rotor-Gene 6000 («CorbettResearch», Австралия) в соответствии с инструкциями производителей. Сбор, хранение и транспортировку клинического материала проводили согласно методическому указанию «Организация работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеино-

вых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I—IV групп патогенности» [8].

Установление формы и активности ЦМВ инфекции основывалось на сопоставлении результатов иммунологических и молекулярно-биологических тестов. Выявление вирусспецифических антител класса IgM, увеличения концентрации IgG при исследовании парных образцов сыворотки периферической крови, взятых с интервалом 14 дней [10, 11], и обнаружение ДНК ЦМВ в крови, мазках из ротоглотки, моче свидетельствовало об остром инфекционном процессе. Учитывая, что у детей с внутриутробной инфекцией возможен неадекватный иммунный ответ (неэффективный синтез антител и трансплацентарный перенос вирусспецифических антител класса IgG от матери к ребенку), подтверждением активной репликации вируса считали выявление ДНК ЦМВ в крови, мазках из ротоглотки, моче. Обнаружение только вирусспецифических антител класса IgG без увеличения уровня и ДНК ЦМВ в мазках из ротоглотки и моче указывало на латентную форму инфекции. Оценить сроки давности развития инфекционного процесса и провести дифференциацию острой инфекции от рецидивирующей позволяло определение авидности вирусспецифических антител класса IgG [5]. Низкоавидные антитела (индекс авидности — ИА < 40%) свидетельствовали о первичной инфекции, пограничный результат (ИА 40—60%) указывал на позднюю стадию первичной инфекции или на недавно перенесенную инфекцию, высокоавидные антитела (ИА > 60%) исключали возможность протекания первичной инфекции, являясь показателем давнего инфицирования и ранее перенесенной инфекции.

Этиотропную противовирусную терапию ЦМВ инфекции проводили согласно режиму дозирования препаратов, регламентированному инструкциями производителей. Об эффективности проводимой терапии судили по исчезновению ДНК ЦМВ или снижению ее концентрации в крови и других локусах.

Результаты

По результатам обследования 90 пар мать—ребенок, в которых дети имели перинатальное поражение ЦНС, были выделены 3 группы пациентов.

У 17 (18,9%) детей первой группы ДНК ЦМВ была выявлена во всех трех обследованных локусах: крови, мазке из ротоглотки и моче. При этом вирусспецифические антитела класса IgM были обнаружены у 11 (12,2%) человек; IgG с ИА 40—60% (пограничный результат) — у 9 (10%), высокоавидные — у 8 (8,9%). Концентрация вирусспецифических антител класса IgG варьировала от 3,2 до 15,3 МЕ. У детей этой группы нельзя было исключить возможное влияние ЦМВ на развитие патологии ЦНС при

повышении у них проницаемости гематоэнцефалического барьера.

У 13 (14,4%) детей второй группы ДНК ЦМВ не была выявлена в крови, но обнаруживалась в мазке из ротоглотки и моче. Вирусспецифические антитела класса IgM не были обнаружены; IgG — с пограничным результатом у 4 (4,4%) человек, высокоавидные — у 9 (10%). Концентрация вирусспецифических антител класса IgG составила 2,3—13,6 МЕ. Эти дети могли относиться к группе риска реализации ЦМВ инфекции в случае ослабления иммунного ответа.

У 60 (66,7%) детей третьей группы ДНК ЦМВ не была выявлена ни в одном из трех обследованных локусов. Вирусспецифические антитела класса IgM не были обнаружены; высокоавидные IgG выявили у 28 (31,1%) человек. Концентрация вирусспецифических антител класса IgG составила 1,3—15,8 МЕ. Эти дети не относились к группе риска по реализации ЦМВ инфекции на момент проводимого обследования.

Ниже приводим клиническое описание 3 случаев, относящихся к 1-й группе.

Наблюдение 1.

Ребенок Л., впервые был обследован в возрасте 5 мес. Предварительный диагноз: органическое поражение головного мозга (наружно-внутренняя гидроцефалия), синдром двигательных нарушений, выраженная задержка психомоторного развития. Аплазия левой почки. Атопический дерматит. Хронический рецидивирующий двусторонний средний отит, рецидивирующий околоушный свищ.

Мальчик был рожден матерью 24 лет от 4-й беременности, ранее лабораторно на ЦМВ не обследованной. Здоровые дети родились от 1-й и 2-й беременностей; 3-я — выкидыш на сроке 12 нед. Настоящая беременность протекала с токсикозом, с угрозой прерывания, хронической внутриутробной гипоксией плода, фетоплацентарной недостаточностью; роды были преждевременными на 36-й неделе, неосложненными. Ребенок родился с массой тела 3300 г, ростом 54 см, окружность головы 34 см, оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов. Выписан домой на 4-е сутки в относительно удовлетворительном состоянии с диагнозом «церебральная ишемия I степени», терапии не получал.

В возрасте 5 мес при неврологическом обследовании было отмечено, что ребенок диспластичного телосложения, множественные стигмы дисэмбриогенеза, выраженная задержка психомоторного развития, мышечная гипотония с сохраняющимся влиянием тонических рефлексов, голову не удерживает, самостоятельно не переворачивается, при тракции за руки не группируется, опоры на руки на животе нет. Выраженная задержка доречевого развития и мотивационно-познавательной сферы. При компьютерной томографии (КТ) головного мозга выяв-

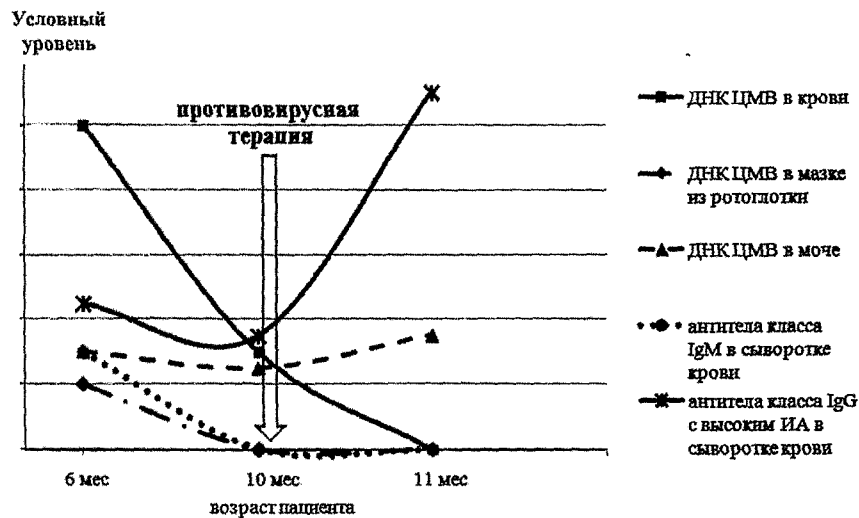


Рис. 1. Динамика выявления ДНК ЦМВ в различном клиническом материале и маркеров ЦМВ инфекции в сыворотке периферической крови пациента А.

лена наружно-внутренняя гидроцефалия; на ЭЭГ отмечено наличие патологических острых волн.

При лабораторном обследовании была выявлена гипохромная анемия с уровнем гемоглобина 107—108 г/л и снижением сывороточного железа до 6,0 мкмоль/л. В результате совместного обследования пары мать—ребенок на наличие ЦМВ инфекции у ребенка методом ПЦР обнаружена ДНК ЦМВ в крови ($2,93 \lg$ копий ДНК/ 10^5 клеток крови), мазке из ротоглотки ($1,6 \cdot 10^6$ копий/мл), моче ($4,3 \cdot 10^6$ копий/мл); методом ИФА в сыворотке крови к ЦМВ были обнаружены специфические антитела класса IgM и высокоавидные IgG (7,7 МЕ/мл, ИА 65%). У матери лабораторно подтверждена латентная ЦМВ инфекция: в мазке из ротоглотки обнаружена ДНК ЦМВ ($1,9 \cdot 10^3$ копий/мл); в сыворотке периферической крови — вирусспецифические высокоавидные антитела класса IgG (11,9 МЕ/мл, ИА 95%) без увеличения уровня в динамике.

Ребенку был назначен курс нейрореабилитации (ЛФК, массаж, физиотерапия, медикаментозная терапия); специфическая противовирусная терапия не проводилась.

К 9 мес (повторная госпитализация) у ребенка появилась речь на уровне голосовых реакций, нечеткая стабилизация головы, опора на руки, ребенок начал самостоятельно переворачиваться со спины на живот, неустойчиво сидеть. В лабораторных анализах сохранялась гипохромная анемия (96—104 г/л), стойкая тенденция к лейкоцитозу ($11,9 \cdot 10^9$ /л). При повторном специфическом лабораторном обследовании: сохранялось наличие ДНК ЦМВ в образцах крови ($1 \lg$ копий ДНК/ 10^5 клеток крови), мазке из ротоглотки ($3,8 \cdot 10^6$ копий/мл) и моче ($4,4 \cdot 10^4$ копий/мл); вирусспецифические вы-

сокоавидные антитела класса IgG (7,2 МЕ/мл, ИА 83%), IgM обнаружены не были.

Ребенку были проведены восстановительное лечение и комплексная этиотропная противовирусная терапия, включающая внутривенные инфузии иммуномодулирующего специфического противовирусного препарата НеоЦитотект и ректальное введение противовирусного иммуномодулирующего антипролиферативного препарата виферон в суппозиториях. На фоне проведенного лечения в состоянии ребенка была отмечена отчетливая положительная динамика: улучшился мышечный тонус, ребенок стал уверенно группироваться при тракции за руки, держать голову, сидеть с опорой на руки, появилась хорошая опора на ноги, на четвереньки. улучшилась функция охвата в кистях рук. Значительная положительная динамика отмечалась и в психоречевом развитии в виде появления игровой мотивации, социальной и речевой активности.

При лабораторном обследовании ребенка в возрасте 11 мес: ДНК ЦМВ в крови выявлена не была, однако сохранялась в мазке из ротоглотки ($7,2 \cdot 10^4$ копий/мл) и моче ($8,5 \cdot 10^6$ копий/мл), в сыворотке периферической крови специфические антитела к ЦМВ класса IgM обнаружены не были, IgG — 10,5 МЕ/мл, высокоавидные (ИА 68%) (рис. 1).

Наблюдение 2

Ребенок О. в возрасте 7 мес поступил на лечение с диагнозом: последствия внутричерепного кровоизлияния: спастический тетрапарез с выраженным нарушением двигательных функций, задержка моторного и психоречевого развития. Аффективно-респираторные пароксизмы.

Из анамнеза известно, что ребенок родился от матери 29 лет с вирусоносительством ЦМВ, выяв-

ленным и пролеченным при планировании беременности. Ребенок был рожден от первой, нормально протекавшей беременности, в срочных родах. Родился с массой тела 3360 г, длиной 50 см, оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. До возраста 1 мес развивался без особенностей.

В возрасте 1 мес после забора периферической крови кровотечение из места прокола крови продолжалось более суток. Через несколько дней ребенок был экстренно госпитализирован в отделение реанимации одной из детских больниц с диагнозом «спонтанное нетравматическое внутричерепное кровоизлияние (субарахноидальное, внутрижелудочковое, паренхиматозное). Поздняя форма геморрагической болезни новорожденных. Персистирующая ЦМВ инфекция, неактивная фаза. Обнаруженные при обследовании в эти сроки вирусспецифические антитела класса IgM свидетельствовали об активности процесса. Противовирусная терапия проводилась только препаратом виферон (суппозитории) ректально.

При проведении в возрасте 2 мес МРТ и в возрасте 5 мес КТ были выявлены кистозно-атрофические изменения в правой затылочной области и атрофические изменения в теменных и левой височной областях головного мозга.

В возрасте 5 мес в неврологическом статусе отмечалась грубая мышечная дистония с гипертонусом сгибателей, сохранялось выраженное влияние тонических рефлексов. Голову ребенок держал неуверенно, переворачивался из облегченного положения блоком. Функция рук была не сформирована, опора на руки кратковременна, кисти не раскрывал. Лицо осмысленное, интерес к игрушкам проявлял, эмоциональные реакции были живые. Речь — голосовые реакции, гуление. При плаче отмечались аффективно-респираторные пароксизмы. В общем клиническом анализе крови выявлялись стойкие изменения: лимфоцитоз, тромбоцитоз, незначительная тенденция к повышению количества лейкоцитов и СОЭ. Ребенку проведен курс нейрореабилитации с незначительной положительной динамикой.

При лабораторном обследовании у ребенка методом ПЦР выявлена ДНК ЦМВ во всех трех видах исследуемого материала: в крови ($1,431 \times 10^5$ копий ДНК/ 10^5 клеток), мазке из ротоглотки ($1,3 \cdot 10^6$ копий/мл) и моче ($6,2 \cdot 10^6$ копий/мл); методом ИФА в сыворотке крови обнаружены вирусспецифические высокоавидные антитела класса IgG (6,9 МЕ/мл, ИА 62%), IgM не обнаружены. У матери: подтверждена латентная инфекция выявлением в сыворотке периферической крови вирусспецифических высокоавидных антител класса IgG (11,5 МЕ/мл, ИА 85%) без увеличения уровня в динамике, при этом ДНК ЦМВ не обнаружена ни в одном из исследуемых локусов.

На основании результатов обследования ребенка было проведено комплексное лечение с использо-

ванием препаратов НеоЦитотект и виферон суппозитории. После лечения в возрасте 10 мес мальчик прошел повторный курс восстановительного лечения (ЛФК, массаж, физиотерапия, бальнеолечение, медикаментозная и логопедическая коррекция) со значительно более выраженной положительной динамикой: стал активно переворачиваться со спины набок, уверенно лежать на животе с опорой на предплечья, лучше держать голову, стала формироваться опора на руки, начал тянуться к игрушкам, улучшился вынос бедра, уменьшился перекрест при вертикализации, лучше захватывает игрушки, удерживает. Уменьшилась эквинусная установка стоп при вертикализации. Аффективно-респираторные приступы стали значительно реже. Была отмечена положительная динамика в эмоциональной сфере: появились ответное гуление, интерес к игрушкам.

При лабораторном обследовании в возрасте 11 мес ДНК ЦМВ в крови обнаружена не была, но выявлялась в мазке из ротоглотки ($3,3 \cdot 10^4$ копий/мл) и моче ($1,8 \cdot 10^6$ копий/мл); при иммунологическом обследовании: в сыворотке периферической крови вирусспецифические антитела класса IgM обнаружены не были, IgG — высокоавидные (8,7 МЕ/мл, ИА 74%). На рис. 2 приведена динамика соответствующих изменений.

Наблюдение 3

Ребенок С., 9 мес. Поступил в стационар с диагнозом: последствия перинатального поражения ЦНС, синдром двигательных нарушений, дистонический синдром. Задержка психомоторного развития.

Из анамнеза известно, что ребенок родился от протекавшей без особенностей 3-й беременности у матери 24 лет. Родился с массой тела 3070 г, длиной 53 см, оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. До 2-месячного возраста отмечалась затяжная желтуха, которую связывали исключительно с грудным вскармливанием. С возраста 4 мес ребенок наблюдался у невролога: отмечались мышечная дистония, дистонические атаки, нечеткая стабилизация головы, сгибательно-пронаторная установка рук, отсутствие функций охвата и опоры. В ногах мышечный тонус был ниже, чем в руках, отмечались единичные шаговые движения. Были назначены медикаментозная терапия и массаж. У ребенка периодически отмечались подъемы температуры до $37,6$ — $37,8$ °С без катаральных явлений. Клинические анализы крови и мочи патологических отклонений не обнаруживали. При проведении биохимического анализа крови было выявлено снижение уровня железа до $5,6$ мкмоль/л, повышение АсАТ до $45,4$ МЕ/л. По данным МРТ головного мозга: расширение оболочечных пространств, в перивентрикулярном белом веществе симметричные зоны измененного сигнала до 12 мм, в центре которых — участки по типу мелких кист до 1,5 мм.

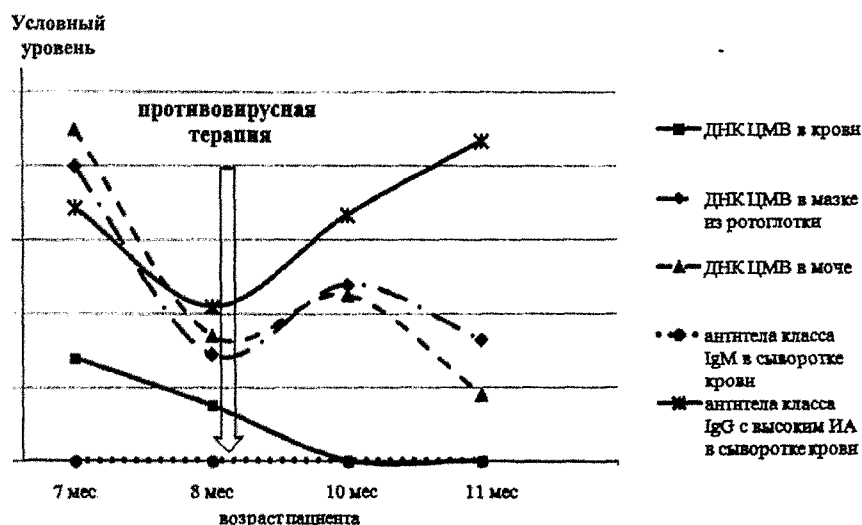


Рис. 2. Динамика выявления ДНК ЦМВ в различном клиническом материале и маркеров ЦМВ инфекции в сыворотке периферической крови пациента О.

В результате совместного обследования пары мать—ребенок у ребенка методом ПЦР была выявлена ДНК ЦМВ в крови ($0,9 \lg$ копий ДНК/ 10^5 клеток), мазке из ротоглотки ($1,1 \cdot 10^7$ копий/мл) и моче ($7,3 \cdot 10^4$ копий/мл). В сыворотке крови вирусспецифические антитела класса IgM обнаружены не были, IgG — высокоavidные ($11,9$ МЕ/мл, ИА 63%). У матери была подтверждена латентная инфекция: методом ПЦР ДНК ЦМВ не была обнаружена ни в одном из видов клинического материала; при проведении иммунологических исследований в образцах сыворотки крови к ЦМВ специфические антитела класса IgM не были обнаружены, IgG — высокоavidные ($10,1$ МЕ/мл, ИА 89%).

В результате восстановительного лечения у ребенка была достигнута минимальная положительная динамика в виде улучшения функции охвата в руках и более продолжительной стабилизации головы. В дальнейшем было проведено стационарное лечение с применением комплексной противовирусной терапии препаратами изопринозин и виферон (суппозитории).

При повторной госпитализации в возрасте 1 года в неврологическом статусе обращала внимание выраженность дистонических явлений в руках, со сменой через день — в один день преобладают сгибатели с приведением рук к груди (в эти дни двигательная активность низкая), в другой день — разгибатели (ребенок самостоятельно переворачивается на живот, тянется и пытается взять игрушки, передвигается по-пластунски). Стал удерживать голову и сидячую позу. Подъемов температуры после противовирусного лечения не было.

В повторном лабораторном обследовании ребенка в возрасте 12 мес методом ПЦР ДНК ЦМВ в крови

обнаружена не была, но выявлялась в мазке из ротоглотки ($4,0 \cdot 10^5$ копий/мл) и моче ($3,9 \cdot 10^5$ копий/мл); методом ИФА в сыворотке крови специфические антитела класса IgM обнаружены не были, IgG — высокоavidные ($10,9$ МЕ/мл, ИА 70%) (рис. 3).

После повторного курса реабилитационного лечения отмечалась незначительная положительная динамика в виде удлинения периодов превалирования тонуса мышц-разгибателей в руках и соответственно более активного двигательного поведения ребенка.

Обсуждение

Во всех 3 описанных наблюдениях лабораторно диагноз цитомегаловирусной инфекции был подтвержден. Это послужило основанием для проведения курса не только нейрореабилитации, но и активной противовирусной терапии. У 2 больных было использовано внутривенное введение иммуномодулирующего специфического противовирусного препарата НеоЦитотект и ректальное введение противовирусного иммуномодулирующего антипролиферативного препарата виферон (суппозитории), у третьего пациента было использовано пероральное иммуностимулирующее средство изопринозин и виферон (суппозитории). После проведенного лечения при лабораторном обследовании у всех 3 детей ДНК ЦМВ в крови не выявлялась. Этому соответствовало уменьшение выраженности неврологической симптоматики.

В результате проведенного комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования детей с перинатальным поражением ЦНС было выявлено, что в ряде случаев тяжесть неврологи-

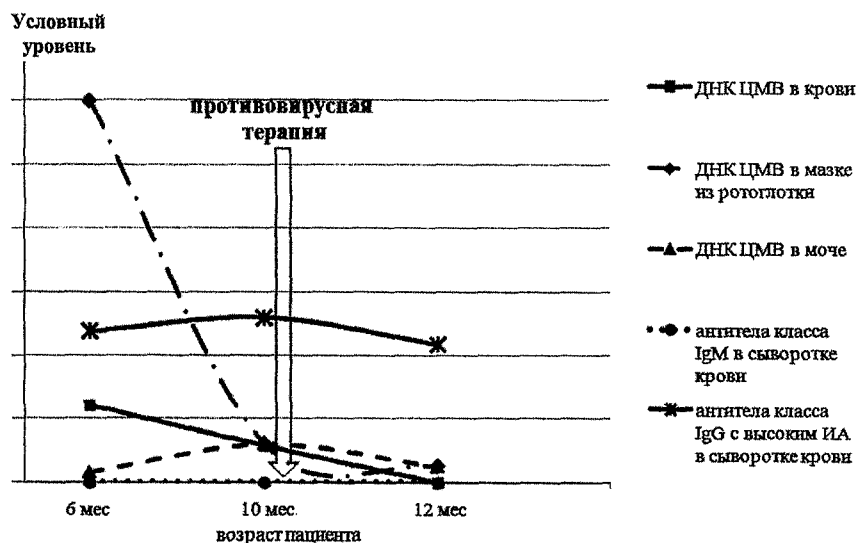


Рис. 3. Динамика выявления ДНК ЦМВ в различном клиническом материале и маркеров ЦМВ инфекции в сыворотке периферической крови пациента С.

ческой симптоматики и отсутствие положительной динамики при реабилитационной терапии могут быть обусловлены активностью ЦМВ инфекции, наличием ДНК вируса в крови и повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера. Обратим внимание на то, что клиническая картина заболевания может быть неспецифичной для рассматриваемой инфекции и протекать без выраженной интоксикации, гипертермии и других признаков острой инфекции, но при этом достаточно типичны сочетанные поражения различных паренхиматозных органов и систем, включая поражение нервной системы различной степени тяжести. Иногда встре-

чается затяжная желтуха новорожденных с гепатомегалией и стойкими изменениями в гемограмме (лимфоцитоз, нейтропения, тромбоцитоз).

При подозрении на ЦМВ инфекцию данной группе пациентов необходимо проводить соответствующее обследование с использованием иммунологических и молекулярно-биологических диагностических методов. При обнаружении ДНК ЦМВ в крови целесообразно проводить комплексную этиотропную противовирусную терапию (в том числе с использованием специфического антицитомегаловирусного иммуноглобулина человека), что позволяет снизить тяжесть поражения ЦНС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К. Современное состояние проблемы перинатальных инфекций. Вестник Рос ассоц акуш-гин 1995; 2: 3—11.
2. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. М 2001; 638.
3. Безрукова Н.Д. Эпидемиология и диагностические критерии цитомегаловирусной инфекции у новорожденных детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 1992; 25.
4. Бутабаева Ж.Б. Прогностическая значимость иммунобиологического и микроэлементного состава грудного молока при цитомегаловирусной инфекции в формировании здоровья и способы коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург 2006; 149.
5. Долгих Т.И. Современная лаборатория: диагностический потенциал и мониторинг актуальных инфекционных заболеваний. Пособие для врачей. Омск 2010; 57.
6. Кулаков В.И., Гуртовой Б.Л., Орджоникидзе Н.В., Тютюник В.Л. Цитомегаловирусная инфекция в акушерстве. М: ГЭОТАР-мед 2001; 32.
7. Кулаков В.И., Орджоникидзе Н.В., Тютюник В.Л. Плацентарная недостаточность и инфекция. Руководство для врачей. М 2004; 494.
8. Организация работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I—IV групп патогенности: Методические указания. МУ 1.3.2569-09. М: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации 2010; 31.
9. Поletaев А.Б., Будыкина Т.С., Морозов С.Г. и др. Инфекция матери как причина патологии плода и новорожденного (профилактика нарушений с точки зрения иммунолога). Аллергология и иммунология 2001; 2: 1: 110—116.
10. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей. Издание 2-е, переработанное и дополненное. М: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ 2002; 104.
11. Цитомегаловирусная инфекция. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Методическое пособие. М 2001; 31.
12. Чешик С.Г., Малышев Н.А., Досев С.Д. и др. Цитомегаловирусная инфекция у рожениц и внутриутробное инфицирование плода. Педиатрия 1995; 3: 33—36.
13. Яцык Г.В., Одинаева Н.Д., Беляева И.А. Цитомегаловирусная инфекция. Практика педиатра. В помощь врачу 2009; 5—12.
14. Bondagij N., Manning F.A., Martel J. et al. Complete resolution of CMV-associated acute hydrops by single large volume reduction amniocentesis and maternal inidomethacin. A case report Fetal Diagn Ther 1996; 11: 5: 345—347.
15. Hagay Z.J., Biran G., Ornoy A. et al. Congenital cytomegalovirus infection: a long-standing problem still seeking a solution. Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 1.1: 241—245.