

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра детских инфекционных болезней

Поражение печени при цитомегаловирусной инфекции у детей

Медведева Виктория Валерьевна
Донецк 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

- Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) – наиболее частая и не распознанная причина врожденных пороков развития у детей.
- Определяет показатель перинатальной смертности, заболеваемости и последующей инвалидизации.
- Основная инфекционная причина хронических гепатитов, атрезии желчевыводящих путей, нейросенсорной тугоухости и отклонений в нервно-психическом развитии у детей раннего и более старшего возраста.

Современная характеристика цитомегаловирусной инфекции

- Встречается у 80-100% населения.
- Многообразие клинических форм.
- Пожизненная персистенция вируса.
- Индукция вторичной иммуносупрессии.
- Ведет к формированию соматической патологии: хронического гепатита, фиброза печени, аутоиммунных заболеваний, вирус-индуцированных нефритов и панкреатитов.
- Смертность от генерализованной формы цитомегаловирусной инфекции во всем мире занимает второе место после смертности от гриппа.

Факторы риска ЦМВИ

- Первичная инфекция во время беременности
- Подростковый возраст и возрастная беременность
- Низкий социальный статус
- Первичный иммунодефицит
- Мононуклеозоподобное заболевание
- Контакт беременной с детьми до 2 – 3 лет, посещающими детские коллективы
- Работа беременной женщины в детских дошкольных учреждениях, стационарах, контакты с детьми раннего возраста
- Реактивация ЦМВИ во время беременности

Проблемы терапии ЦМВИ

- *На сегодняшний день в педиатрической практике нет противовирусных препаратов, гарантированно подавляющих ЦМВ (ацикловир и его аналоги не эффективны).*
- *ЦМВИ приводит к развитию вторичной иммунной недостаточности, поэтому применение индукторов ИФН у лиц с активной ЦМВ-инфекцией не обосновано в связи с отсутствием исследований, доказывающих их эффективность.*
- *Состояние иммуносупрессии способствует активной персистенции ЦМВИ, частому осложненному и затяжному течению рекуррентных заболеваний.*
- *Формирование соматической патологии на фоне хронической ЦМВИ.*

Международные консенсусные рекомендации по специфическому противовирусному лечению ЦМВИ

Детям с генерализованной формой ЦМВИ:

Валганцикловир (вальцид) – предшественник ганцикловира, ингибирующим ДНК-полимеразу.

Внутри – 16 мг/кг на прием x 2 р. в день. Курс – не менее 6 недель и не более 6 месяцев.

Ганцикловир (цимевен) в дозе 6-12 мг/кг в сутки в/в (14-21 день), затем – переход на **валганцикловир** с продолжительностью лечения до 6 месяцев.

Международная группа экспертов в области врожденной ЦМВИ

- *Противовирусные препараты подавляют репликацию вируса, но они обладают высокой токсичностью.*
- *Важно учитывать побочное и токсическое действие специфической этиотропной терапии, соотнося пользу и риск, особенно у новорожденных.*
- *Следует взвесить потенциальную пользу с известными (нейтропенией) и возможными рисками (дисгенезией гонад, канцерогенностью).*

Лечение активной ЦМВИ у детей

- **Неоцитотект** (в 1 мл 100 МЕ нейтрализующей активности) – в/в по 1 мл/кг через 1 день или 4 мл/кг каждые 4 дня до обратного развития симптомов заболевания (обычно не менее 6 введений).
- **Поликлональные иммуноглобулины** для в/в введения – **Пентаглобин** (в 1 мл 15-20 МЕ нейтрализующей активности), **Интраглобин**, **Октагам**, **Сигардис**.
- **Виферон** – детям со сроком гестации до 34 недель по 150 000 МЕ 2 раза в сутки в течение 5 суток, детям со сроком гестации более 34 недель - по 150 000 МЕ 3 раза в сутки в течение 5 суток. Рекомендованы 2-5 курсов терапии с интервалом между курсами в 5 суток.

Целью нашего исследования

было проанализировать клиническую и лабораторную эффективность стандартного алгоритма лечения ЦМВИ у детей с поражением печени, основанного на включении Валганцикловира (Вальцида) и специфического антицитомегаловирусного иммуноглобулина (Неоцитотекта).

Согласно собственным данным ретроспективного исследования

- У детей с различными формами ЦМВИ в возрасте от 3 месяцев до 17 лет за период с 2020 по 2022 гг. цитомегаловирусная инфекция была подтверждена у 36 пациентов обнаружением маркеров активности: анти-СМV IgM методом ИФА (37,7 %) и ДНК ЦМВ в крови, моче и слюне методом ПЦР (90,6%).
- По возрастному составу преобладали дети до 1 года - (40,7%), дошкольного возраста с 3 до 7 лет - (22,2%), детей от 1 года до 3 лет – (14,8%), с 7 лет до 14 лет – (11,1%), детей старше 14 лет было (7,4%).
- Среди детей преобладали мальчики (84,4%).

Собственные данные ДОНГМУ, каф. детских инфекционных болезней

Частота встречаемости клинических форм ЦМВИ

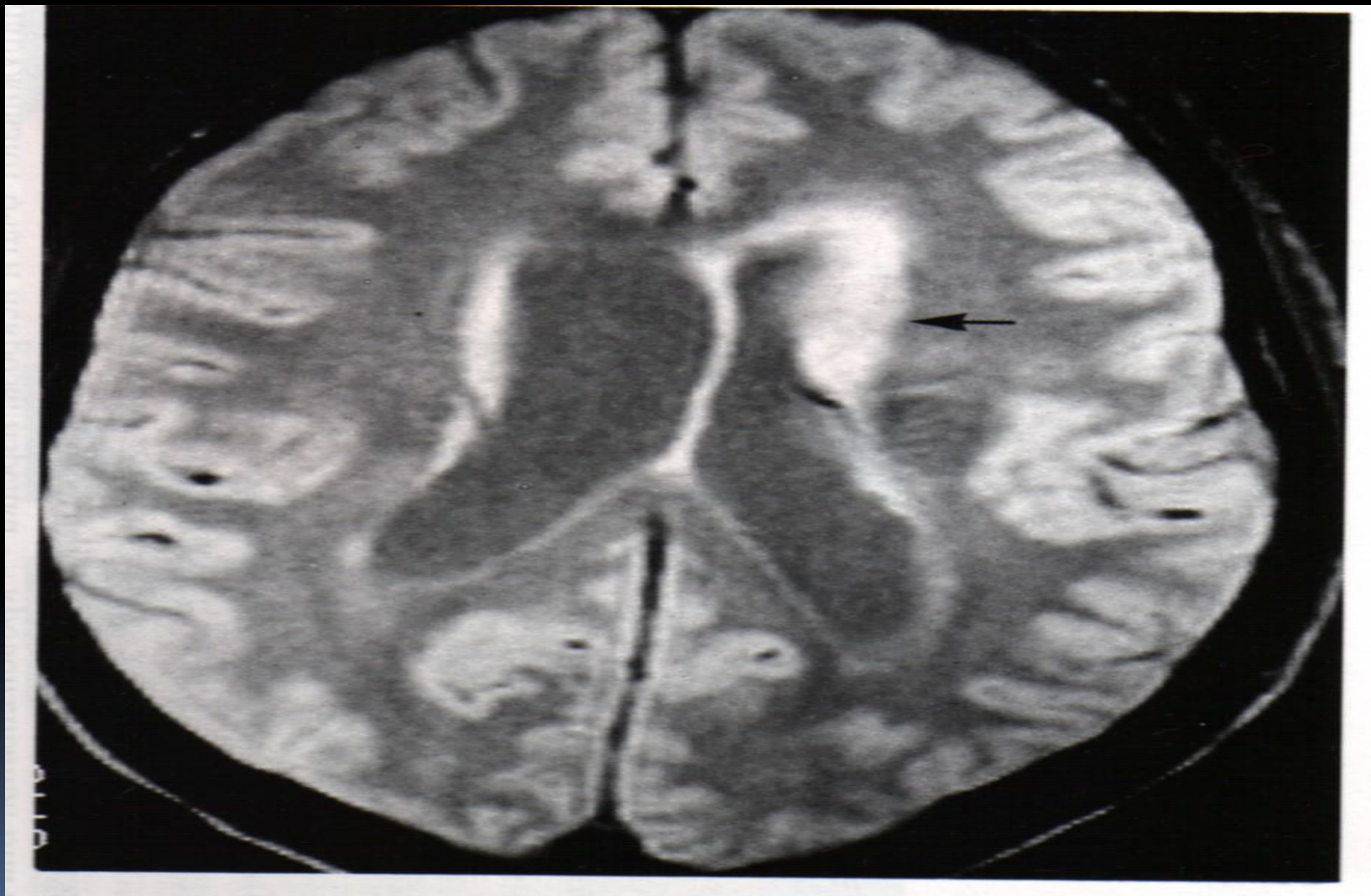
- гематологическая форма (31,1%)
- интерстициальная пневмония (22,2%)
- генерализованная форма ЦМВИ с поливисцеритами (22,2%)
- сиалоаденит (22,2%)
- гепатит (47,1%)
- энтероколит и панкреатит (7,4%)
- энцефалит (7,4%)
- мононуклеозоподобный синдром был частым проявлением ЦМВИ у старших детей (27,4%).

Инфицирование ЦМВ в антенатальном периоде, ввиду отсутствия специфического лечения, у 1 (3,7%) ребенка привело к летальному исходу. Патологоанатомический диагноз: Морфологические признаки врожденной генерализованной цитомегаловирусной инфекции в виде: цитомегалического энцефалита с хроническим продуктивным васкулитом, выраженным гигантоклеточным метаморфозом нейронов и эндотелиоцитов; цитомегалического тимита с выраженной инволюцией вилочковой железы; цитомегалического сиалоаденита с интерстициальным фиброзом. Гипоплазия коры надпочечника. Гнойная паренхиматозная пневмония.

Генерализованная форма ЦМВИ



ЦМВ-инфекция, энцефалит



Врожденная ЦМВИ являлась причиной развития пороков у детей

- ретинопатия – 22,2%,
- аномалии головного мозга – 11,1%,
- интерстициальный нефрит – 7,4%,
- поражение поджелудочной железы – 7,4%,
- эпилепсия – 7,4%,
- нейросенсорная тугоухость – 7,4%
- атрезия ЖВП, фиброз печени – 3,7%
- отставание в психомоторном развитии – 11,1%
- хориоретинит, атрофия зрительного нерва – 7,4%

Собственные данные ДОНГМУ, каф. детских инфекционных болезней

Врожденная ЦМВИ, катаракта



Клинический случай

Анамнез

- Ребенок К., 3 мес , от 3-й беременности, недоношенность (37 недель), вес – 2100, гипотрофия (дефицит 20 %) , морфо-функциональная незрелость
- Неонатальная желтуха
- Двусторонняя пиелозктазия, с-м сниженной рефлекторной возбудимости
- В 1,5 мес – кандидоз слизистых
- В 2 мес – анемия (эр $2,7 \times 10^{12}/л$, Нв 74 г/л), тромбоцитопения ($20 \times 10^9/л$), гипербилирубинемия, повышение трансаминаз (АЛТ и АСТ – 5 N), ПЦР крови – ДНК ЦМВ
- НСГ – перивентрикулярная инфильтрация в области боковых и затылочных рогов головного мозга
- Мать ВИЧ инфицирована, у ребенка – экспресс тест на ВИЧ отрицательный в роддоме

ЦМВ-инфекция, гепатит, тромбоцитопения



Объективно

- Состояние тяжелое.
- Вял, двигательная активность снижена, дистоничен, периодически беспокоен.
- Иктеричность кожи и слизистых.
- Единичная «синячковая» сыпь на коже.
- Периферические ЛУ по типу микрополиадении.
- Слизистая рта с белыми творожистыми налетами.
- Гепатоспленомегалия.
- Осмотр фтизиатра – интерстициальный пневмонит.
- Осмотр невролога – гидроцефалия.

ЦМВ инфекция, генерализованная форма
(гепатит, тромбоцитопения)



Клинический диагноз

Врожденная цитомегаловирусная инфекция, активная фаза, генерализованная форма с репликацией вируса (гепатит, анемия, тромбоцитопения, интерстициальная пневмония), врожденный иммунодефицит, кандидоз слизистых, врожденные пороки развития (ВПС, пиелоэктазия, панкреатопатия, гидроцефалия).

Ребенок получил лечение

- Поликомпонентный иммуноглобулин (иммуновенин) внутривенно № 5
- Ганцикловир (цимевен) 6 мг/кг 2 раза в сутки внутривенно – 14 дней, затем Валганцикловир (Вальцид) – внутрь – 16 мг/кг на прием x 2 раза в день – 6 недель.
- Антибактериальную терапию (бисептол, цефипим, клиндамицин поочередно)
- Антимикотики (флуконазол, амфотерицин В)
- Антиретровирусную терапию (ламивудин, лопенавир)
- Патогенетическую и посиндромную терапию (дексаметазон коротким курсом, альбумин, эссенциале, панкреатин, витамин Е, фолиевая кислота, актиферрин)

Динамика заболевания

- После проведенного лечения состояние ребенка улучшилось.
- Не лихорадит, аппетит и сон не нарушены. Кожа и слизистые чистые. В легких пуэрильное дыхание.
- Сердечные тоны ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Уменьшились размеры печени. Физ. опрвления в норме.
- Снизилось АЛТ, АСТ до 2 N, нормализовался билирубин, поднялись тромбоциты до 105×10^9 /л, повысился Hb до 100 г/л, улучшился аппетит, прибавка в весе ежедневная до 40 г, в неврологическом статусе положительная динамика.
- Масса при выписке 3850 г (+850).
- Выписан под наблюдение спидолога, невролога, гематолога, окулиста, сурдолога, инфекциониста.
- Скрининг ан. крови, мочи, печеночных проб (ч/з 1 мес), УЗИ ОБП (ч/з 3 мес), маркеры активности ЦМВИ (ч/з 6 мес).
- В катамнезе – в течение 12 месяцев – без ухудшения.

Мониторинг лечения

- Еженедельный контроль над абсолютным количеством нейтрофилов в течение первых 6 недель терапии, затем – в 8 недель, далее – 1 раз в месяц до окончания курса лечения.
- Ежемесячный контроль над концентрацией трансаминаз в сыворотке крови на протяжении всего курса лечения.
- Наблюдение в катамнезе: офтальмолога в начале лечения и в динамике, аудиологическое исследование – каждые 3 месяцев до 3-х летнего возраста, далее – 1 раз в год до 10-19 лет.
- Оценка физического и нервно-психического развития в динамике.

Была проанализирована клиническая и лабораторная эффективность стандартного алгоритма лечения ЦМВИ у детей

- Назначение **Неоцитотекта** совместно с **Валганцикловиром** детям с активной генерализованной ЦМВИ позволило добиться значительного клинико-лабораторного улучшения и сокращению длительности периода активности заболевания.
- Назначение противовирусной терапии детям с поражением печени и гематологическими изменениями на фоне активной ЦМВИ приводило к более быстрой нормализации показателей крови и печеночных проб.
- Латентная ЦМВ-инфекция активной противовирусной терапии не требует!

Критерии выздоровления

- Отсутствие клинической симптоматики.
- Отсутствие ДНК ЦМВ в крови и моче.
- Отсутствие анти-ЦМВ IgM и анти-ЦМВ IgG с низкой авидностью.
- Наличие анти-ЦМВ IgG с высокой авидностью.



Диспансерное наблюдение реконвалесцентов ЦМВ-инфекции

1. Осмотр педиатра-инфекциониста 1 раз в сроки 1, 3, 6 и 12 месяцев.
2. Выявление маркеров ЦМВ методом ИФА (IgM, IgG с определением авидности) через 6 месяцев и ПЦР (ДНК в слюне, моче, крови) ч/з 12 мес.
3. Иммунограмма по показаниям.
4. Консультация специалистов по показаниям (невропатолог, окулист, сурдолог, иммунолог).

Заключение

- Проведенное нами исследование выявило широкую инфицированность ЦМВ и преобладание печеночной формы.
- Исследование демонстрирует высокую клинико-лабораторную эффективность антицитомегаловирусного иммуноглобулина и валганцикловира в составе комплексной терапии активной генерализованной ЦМВИ у детей.
- Антицитомегаловирусный иммуноглобулин (неоцитотект) может быть применен как при субклинической, так и при манифестной формах ЦМВ-инфекции.
- Применение валганцикловира показано в случаях тяжелого течения генерализованной инфекции.

Заключение

- Анализируя морфологические изменения при цитомегаловирусной инфекции во внутренних органах, их тяжесть, многообразие и неблагоприятный исход для здоровья и жизни, а также настораживающую тенденцию к росту числа случаев врожденной инфекции, можно думать об обязательном обследовании беременных на ТОРСН-инфекции, включающих ЦМВ-инфекцию.
- При наличии поражения печени в раннем и позднем постнатальном периоде и в грудном возрасте следует задумываться о врожденной цитомегаловирусной инфекции.
- Своевременная диагностика и лечение позволит свести к минимуму риски осложнений и прогнозов для здоровья и жизни детей грудного возраста.

Спасибо за внимание!

