

Случай врожденной цитомегаловирусной инфекции у ребенка с синдромом Прадера–Вилли

Г.Р. Фаткуллина, В.А. Анохин, Г.Р. Хасанова

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

A case of congenital cytomegalovirus infection in a child with Prader–Willi syndrome

G.R. Fatkullina, V.A. Anokhin, G.R. Khasanova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Возможным проявлением внутриутробного инфицирования герпесвирусами может стать тяжелое поражение глаз. Различные нарушения органа зрения, имеющие негативные последствия, описаны при синдроме Прадера–Вилли. В статье дано описание двустороннего хориоретинита у ребенка с синдромом Прадера–Вилли, развившегося на фоне врожденной герпетической инфекции, обусловленной цитомегаловирусом.

Ключевые слова: дети, герпетические инфекции, герпесвирусы, внутриутробные инфекции, синдром Прадера–Вилли.

Для цитирования: Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Хасанова Г.Р. Случай врожденной цитомегаловирусной инфекции у ребенка с синдромом Прадера–Вилли. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69(5): 105–108. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-5-105-108

A possible manifestation of intrauterine infection with herpes viruses can be severe eye damage. Various visual disturbances with negative consequences have been described in Prader–Willi syndrome. The article describes bilateral chorioretinitis in a child with Prader–Willi syndrome, which developed against the background of congenital herpetic infection of CMV etiology.

Key words: children, herpetic infections, herpes viruses, intrauterine infections, Prader–Willi syndrome.

For citation: Fatkullina G.R., Anokhin V.A., Khasanova G.R. A case of congenital cytomegalovirus infection in a child with Prader–Willi syndrome. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2024; 69(5): 105–108 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-5-105-108

По прогнозам Всемирного банка информации, заболевания человека, вызываемые герпес-вирусами, в ближайшем будущем станут «глобальной проблемой человечества» [1]. В этом плане уже используется термин «герпетическая болезнь», подчеркивающий все многообразие клинических проявлений этих инфекций [1, 2]. «Особую статью» составляют вопросы внутриутробного инфицирования. По данным литературы, частота развития неонатального герпеса за последние 25 лет выросла в 15 раз, что вывело эту инфекцию в число ведущих причин перинатальной смертности [1, 3, 4].

В структуре внутриутробных инфекций лидером всего спектра причин остается цитомегаловирус [5–10]. Тяжелые эмбриопатии — результат заражения плода в первой половине беременности. Подавление процессов нейрональной миграции в структурах головного мозга ребенка в этот период нередко приводит к грубым, а в последующем и к тяжелым,

резидуальным изменениям [1, 8, 11, 12]. Не менее опасными становятся и другие органнне изменения (органов зрения, гемопоэза, печени).

Наибольший риск передачи вируса новорожденному имеется при первичной инфекции матери в периоде беременности. В последующем формирующийся иммунитет подавляет активность вирусемии, что, соответственно, снижает вероятность заражения плода. Однако на фоне высокой распространенности инфекции в популяции именно реактивация ее хронической формы под воздействием разного рода факторов формирует общий пул зараженных детей. Примерно 25% всех случаев врожденной цитомегаловирусной инфекции — результат первичной материнской инфекции [13–16]. Остальные случаи обусловлены инфицированием от матери с хронической (чаще даже с латентной) цитомегаловирусной инфекцией. В итоге все это пополняет спектр тяжелых остаточных явлений, нередко остающихся нераспознанными. Справедливости ради следует отметить, что тяжесть болезни ребенка и частота резидуальных явлений при заражении от серопозитивной матери по статистике несколько ниже [8, 9, 17]. Тем не менее высока вероятность реинфекции новым штаммом вируса с разворачиванием всего комплекса врожденной инфекции [18].

Синдром Прадера–Вилли — генетическое заболевание, при котором 7 генов (или некоторые их части) на отцовской хромосоме 15 (q 11–3) удалены либо нормально не функционируют (например, при частичной делеции хромосомы 15q). Частота развития синдрома

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Фаткуллина Гузель Роальдовна — к.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–1362–0183
e-mail: ftkguzel@mail.ru

Анохин Владимир Алексеевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–1050–9081

Хасанова Гульшат Рашатовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–1733–2576
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

составляет 1:10 000–1:25 000 живорожденных [18]. Для него характерны нарушения роста ребенка, ожирение из-за сочетания гиперфагии, гипотонии и низкой скорости метаболизма в состоянии покоя, последующие проблемы с обучением, умственная отсталость, патология органов дыхания, гипогонадизм [19, 20]. Возможны изменения также органов зрения [21]. Чаще всего формируется гиперметропический астигматизм, практически не поддающийся коррекции, анизометропия и сходящееся косоглазие. К возрасту 2 лет патология дополняется амблиопией, требующей многократной операционной коррекции, что в итоге приводит к потере зрения. В ряде случаев у ребенка наблюдают гипертелоризм, миндалевидный разрез глаз, врожденный эктропион, глаукому, гипопигментацию радужки и глазного дна, нистагм, дакриоцистит, преждевременную ретинопатию, микрофтальм [21–25]. Имеются сведения о гипоплазии зрительного нерва у пациентов с синдромом Прадера–Вилли [24]. Высокая распространенность патологии глаз при синдроме Прадера–Вилли влияет на простые действия, такие как ходьба, поддержание равновесия и физические упражнения. Более того, неисправленные нарушения рефракции служат одной из причин слепоты во всем мире [26].

Приводим описание находившегося под нашим наблюдением пациента с синдромом Прадера–Вилли и врожденной цитомегаловирусной инфекцией.

Клинический случай. Родители мальчика в возрасте 2 мес обратились за консультацией в клинко-

диагностическое отделение Государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканская клиническая инфекционная больница» (КДО ГАУЗ РКИБ) им. профессора А.Ф. Агафонова г. Казань в октябре 2022 г. У ребенка с врожденным вывихом бедра (находился в шине Фрейка с 1,5 мес), задержкой моторного развития, мышечной гипотонией, остеомиелитом (лечение к моменту обследования проведено), железодефицитной анемией, на сетчатке обоих глаз выявлены очаги диспигментации, диффузной инфильтрации с «взбирающимися» на нее разнокалиберными сосудами артериального русла и очагами кровоизлияний по типу языков пламени.

Анамнез жизни. Ребенок от первой беременности, полученной путем экстракорпорального оплодотворения (мужской фактор), протекавшей на фоне маловодия на 25–26-й неделе, задержки внутриутробного развития, фетоплацентарной недостаточности. В период беременности, во втором III мать перенесла новую коронавирусную инфекцию. Роды первые на сроке 38 нед, оперативные (тазовое предлежание), меконияльные околоплодные воды, рост/вес при рождении 50 см/2375 г, оценка по шкале Апгар 6/7 баллов, при рождении слабый плач. Двусторонний крипторхизм. Ребенок находился на зондовом питании в течение 1 мес. На 1-м месяце жизни у пациента были выявлены тромбоцитопения, гепатоспленомегалия при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости.

Таблица. Результаты исследований, проведенных в возрасте 1,5 мес

Table. The results of studies conducted at the age of 1.5 months

Наименование исследования	Результат
Клинический анализ крови	Лейкопения, абсолютный и относительный моноцитоз, относительная нейтропения, снижение гемоглобина
Биохимический анализ крови	Аспартатаминотрансфераза, лактат крови в 1,5 раза выше возрастной нормы; аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, билирубин общий и прямой, глюкоза — возрастная норма
Маркеры воспаления	Повышение С-реактивного белка в 3 раза выше нормы; антистрептолизин-О, ревматоидный фактор, ферритин — в пределах нормы
Мазок из носоглотки на РНК SARS-Cov-2	РНК SARS-Cov-2 не обнаружена
Кровь на ВИЧ, вирусные гепатиты, сифилис	Отрицательный
IgM к ВГЧ-6, ВПГ-1,2, к капсидному антигену ЭБВ (VCA EBV)	Отрицательный
IgM ЦМВ	Выявлены
IgG высокоавидные к ЦМВ*, ВПГ-1, 2, VCA EBV	Выявлены
ДНК ЦМВ, ЭБВ, ВГЧ-6, ВГЧ-7 в крови	Отрицательный
ДНК ЦМВ, ЭБВ, ВГЧ-6, ВГЧ-7 в соскобе эпителиальных клеток ротоглотки, моче	Выявлена ДНК цитомегаловируса
Нейросонография	Структуры головного мозга сформированы правильно, патологических очагов не выявлено, умеренное расширение наружных ликворных пространств

Примечание. * — антитела IgG к цитомегаловирусу были положительными у матери до беременности; ЦМВ — цитомегаловирус, ВПГ — вирус простого герпеса, ВГЧ-6 — вирус герпеса человека 6-го типа, ВГЧ-7 — вирус герпеса человека 7-го типа; ЭБВ — вирус Эпштейна–Барр.

Результаты исследований, проведенных до обращения в КДО РКИБ г. Казани (в возрасте 1,5 мес), представлены в таблице.

Объективный первичный осмотр: ребенок в сознании, голос слышит, движением глаз реагирует на звук, за предметами не следит. Малоэмоционален. Эпикант, бitemпоральное сужение черепа, крупные диспластичные ушные раковины, короткая шея с избытком кожи. Маленькие кисти и стопы. Кожа умеренной влажности, бледная, без сыпи, имеются гиперпигментированные участки кожи на спине и правой половине живота. Ноги согнуты в тазобедренных суставах, отведены кнаружи (находится в шине Фрейка). Умеренная диффузная мышечная гипотония. Видимые слизистые оболочки чистые, влажные, физиологической окраски. Носовое дыхание свободное. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание пуэрильное, тоны сердца ясные, сердцебиение ритмичное. Печень и селезенка не увеличены. Физиологические отправления не нарушены.

С учетом анамнеза жизни, выявленных изменений на глазном дне возникло подозрение на внутриутробную цитомегаловирусную инфекцию, в связи с чем были назначены дополнительные исследования. В сыворотке крови больного антител класса М, А, G к *Toxoplasma gondii* (антитела IgG к *T. gondii* были положительными у матери до беременности), а также антител класса М и G к *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* не выявлено. В мазке с конъюнктив обоих глаз ДНК вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов, вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловируса, вирусов герпеса человека 6-го и 7-го типов, а также *Ch. trachomatis*, *M. hominis*, *T. gondii* не выявлено. В соскобе эпителиальных клеток ротоглотки выявлена ДНК цитомегаловируса в количестве 560 копий на 10^5 клеток и 480 копий/мл в моче.

К моменту готовности результатов дополнительных исследований пациент заболел острой респираторной вирусной инфекцией (в последующем диагностирована новая коронавирусная инфекция), по поводу которой был госпитализирован в инфекционный стационар по месту жительства. В возрасте 3 мес 1 нед был проведен анализ авидности IgG к антигенам цитомегаловируса, в результате которого антитела обнаружены — показатели в диапазоне так назы-

ваемой «серой зоны». В возрасте 4 мес при оценке состояния ребенка обнаружено увеличение печени, которая выступала из-под края реберной дуги на 3 см, селезенка — на 1 см. При осмотре глазного дна обнаружены очаги диспигментации, диффузная инфильтрация, с выраженными очагами кровоизлияний по типу языков пламени (динамика отрицательная). При дополнительном исследовании в крови обнаружена ДНК цитомегаловируса 1500 копий в 10^5 клеток. С учетом отрицательной динамики принято решение о назначении валганцикловира. Мониторинг лечения валганцикловиrom показал стабилизацию процесса с последующей положительной динамикой, нежелательных явлений не отмечалось.

В общей сложности курс терапии валганцикловиrom составил 6 мес, маркеры активности цитомегаловирусной инфекции исчезли. По окончании терапии на глазном дне имелись очаги диспигментации с четкими ровными контурами без признаков воспаления и очагов кровоизлияний. Ребенок стал следить за предметами глазами. В возрасте 6 мес снята шина Фрейка, после чего стал делать попытки переворачиваться.

Ребенок в возрасте 1 года обследован в Медико-генетическом научном центре им. академика И.П. Бочкова. В результате проведенных исследований установлено аномальное метилирование критического района хромосомы 15q11 методом MPLA, определено гиперметилирование SNRPN, что позволило утвердиться в диагнозе синдром Прадера–Вилли — делеция 15q11.2 на хромосоме отца.

Выводы

1. При всем многообразии изменений, ассоциированных с синдромом Прадера–Вилли, признаки хориоретинита, типичного для цитомегаловирусной инфекции, сориентировали врачей на проведение противовирусной терапии, что позволило сохранить сетчатку и потенциальную возможность столь необходимого визуального восприятия, окружающего маленькому пациенту.

2. Клинический случай демонстрирует эффективность применения в качестве этиотропной терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции длительных курсов валганцикловира с учетом его биодоступности и особенностей вирусного процесса.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Кусельман А.И., Соловьева И.Л., Черданцев А.П. Герпесвирусные инфекции у детей. Руководство для врачей. Ульяновск, 2017; 279. [Kusel'man A.I., Solov'eva I.L., SCherdancev A.P. Herpesvirus infections in children. Guide for doctors. Ul'yanovsk, 2017; 279. (in Russ.)]
2. Самсыгина Г.А. Герпес-вирусные инфекции у детей. CONSILIUM MEDICUM. Педиатрия 2016; 2: 18–23. [Samsygina G.A. Herpes virus infections in children. Consilium Medicum. Pediatriya 2016; 2: 18–23. (in Russ.)]
3. Кукулина Л.В., Кравченко Е.Н. Роль внутриутробной инфекции в перинатальной смертности. Здравоохранение Российской Федерации. 2019; 63(5): 245–250. [Kuklina L.V., Kravchenko E.N. The role of intrauterine infection in perinatal mortality. Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii 2019; 63(5): 245–250. (in Russ.)] DOI: 10.18821/0044–197X-2019–63–5–245–250
4. Кравченко Е.Н., Кукулина Л.В. Внутриутробные инфекции в структуре ранней неонатальной смертности. Сибирское

- медицинское обозрение 2020; 3: 97–100. [Kravchenko E.N., Kuklina L.V. Intrauterine infections in the structure of early neonatal mortality. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie 2020; 3: 97–100. (in Russ.)] DOI: 10.20333/2500136–2020–3–97–100
5. Дроздова С.Г., Долгих Т.И., Белослюдцева Л.Н., Власенко Н.Ю., Кмито Н.Л., Парикина Е.И. и др. Внутриутробные инфекции в структуре заболеваемости новорожденных городского клинического перинатального центра. Детские инфекции 2004; 1: 60–62. [Drozdova S.G., Dolgih T.I., Beloslyudceva L.N., Vlasenko N.Yu., Kmito N.L., Parikina E.I. et al. Intrauterine infections in the structure of morbidity in newborns at the city clinical perinatal center. Detskie infektsii 2004; 1: 60–62. (in Russ.)]
 6. Emery V.C., Lazzarotto T. Cytomegalovirus in pregnancy and the neonate. F1000Res 2017; 6: 138. DOI: 10.12688/f1000research.10276.1
 7. Шахгильдян В.И. Диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции у беременных и новорожденных. Неонатология: новости, мнения, обучение 2017; 3: 70–82. [Shahgil'dyan V.I. Diagnosis and treatment of cytomegalovirus infection in pregnant women and newborns. Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye 2017; 3: 70–82. (in Russ.)]
 8. Никонов А.П., Асцатурова О.Р., Наumenко Н.С., Белова А.В. Цитомегаловирусная инфекция и беременность. Российский вестник акушера-гинеколога 2016; 6: 14–20. [Nikonov A.P., Ascaturova O.R., Naumenko N.S., Belova A.V. Cytomegalovirus infection and pregnancy. Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa 2016; 6: 14–20. (in Russ.)] DOI: 10.17116/rosakush201616614–20
 9. Guerra B., Simonazzi G., Banfi A., Lazzarotto T., Farina A., Lanari M., Rizzo N. Impact of diagnostic and confirmatory tests and prenatal counseling on the rate of pregnancy termination among women with positive cytomegalovirus immunoglobulin M antibody titers. Am J Obstet Gynecol 2007; 196: 221: e1–e221. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.08.039
 10. Карпова А.Л. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: диагностика, лечение, профилактика. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62: (1): 10–17. [Karpova A.L. Congenital cytomegalovirus infection: diagnosis, treatment, prevention. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2017; 62 (1): 10–17. (in Russ.)]
 11. Williams E.J., Gray J., Luck S., Atkinson C., Embleton N.D., Kadambari S. et al. First estimates of the potential cost and cost saving of protecting childhood hearing from damage caused by congenital CMV infection. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2015; 100(6): 501–506. DOI: 10.1136/archdischild-2014–306756
 12. Zavattoni M., Rustico M., Tassis B., Lombardi G., Furione M., Piralla A., Baldanti F. Risk of congenital disease in 46 infected fetuses according to gestational age of primary human cytomegalovirus infection in the mother. J Med Virol 2016; 88 (1): 120–126. DOI: 10.1002/jmv.24313
 13. Ross S.A., Novak Z., Pati S., Patro R.K., Blumenthal J., Danthuluri V.R. et al. Mixed infection and strain diversity in congenital cytomegalovirus infection. J Infect Dis 2011; 204 (7): 1003. DOI: 10.1093/infdis/jir457
 14. Першин Б.С., Масчан А.А., Смирнова А.Б., Мироненко О.Н. Классификация цитомегаловирусного ретинита, основанная на результатах полимеразной цепной реакции внутриглазной жидкости. Российская детская офтальмология 2024; 1: 5. [Pershin B.S., Maschan A.A., Smirnova A.B., Mironenko O.N. Classification of cytomegalovirus retinitis based on the results of polymerase chain reaction of intraocular fluid. Rossiiskaya detskaya oftalmologiya 2024; 1: 5 (in Russ.)] DOI: 10.25276/2307–6658–2024–1–5–11
 15. Picone O., Vauloup-Fellous C., Cordier A.G., Guittion S., Senat M.V., Fuchs F. et al. A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. Prenat Diagn 2013; 33(8): 751–758
 16. Wang C., Zhang X., Bialek S., Cannon M.J. Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection. Clin Infect Dis 2011; 52(2): e11 DOI: 10.1093/cid/ciq085
 17. Dollard S.C., Grosse S.D., Ross D.S. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. Rev Med Virol 2007; 17(5): 355–363. DOI: 10.1002/rmv.544
 18. Алексеева С.Н., Аргунова Е.Ф., Егорова В.Б., Афанасьева Н.А. Синдром Прадера–Вилли в практике врача неонатолога. Якутский медицинский журнал 2017; 1: 8–9. [Aleksееva S.N., Argunova E.F., Egorova V.B., Afanas'eva N.A. Prader–Willi syndrome in the practice of a neonatologist. Yakutskii meditsinskii zhurnal 2017; 1: 8–9. (in Russ.)]
 19. Heiden D., Saranchuk P. CMV retinitis in China and SE Asia: the way forward. BMC Infect Dis 2011; 11: 327. DOI: 10.1186/1471–2334–11–327
 20. Богова Е.А., Воеводз Н.Н. Синдром Прадера–Вилли: новые возможности в лечении детей. Проблемы эндокринологии 2013; 4: 33–40. [Bogova E.A., Volevodz N.N. Prader–Willi syndrome: new opportunities in the treatment of children. Problemy endokrinologii 2013; 4: 33–40. (in Russ.)]
 21. Bohonowych J.E., Vrana-Diaz C.J., Miller J.L., McCandless S.E., Strong T.V. Incidence of strabismus, strabismus surgeries, and other vision conditions in Prader–Willi syndrome: data from the Global Prader–Willi Syndrome Registry. BMC Ophthalmology 2021; 21: 296. DOI: 10.1186/s12886–021–02057–4
 22. Тозлиян Е.В. Синдром Прадера–Вилли в практике педиатра. Практика педиатра 2014; 2: 32–39. [Tozliyan E.V. Синдром Прадера–Вилли в практике педиатра. Praktika pediatria 2014; 2: 32–39. (in Russ.)]
 23. Рудник А.Ю. Некоторые системные диспластические заболевания соединительной ткани в офтальмологии. Российская детская офтальмология 2014; 3: 33. [Rudnik A.Yu. Some systemic dysplastic diseases of connective tissue in ophthalmology. Rossiiskaya detskaya oftalmologiya 2014; 3: 33. (in Russ.)]
 24. Сидоренко Е.Е., Омегова А.О. Случай офтальмопатологии при синдроме Прадера–Вилли. Российская детская офтальмология 2018; 2: 51–54. [Sidorenko E.E., Omeгова A.O. A case of ophthalmopathology in Prader–Willi syndrome. Rossiiskaya detskaya oftalmologiya 2018; 2: 51–54. (in Russ.)]
 25. Хименко Т.Н., Адаховская А.О. Синдром Прадера–Вилли в практике врача-педиатра, современные подходы в диагностике и лечении. Здоровье ребенка 2015; 4 (64): 118–123. [Himenko T.N., Adahovskaya A.O. Prader–Willi syndrome in the practice of a pediatrician, modern approaches to diagnosis and treatment. Zdorov'e rebenka 2015; 4 (64): 118–123. (in Russ.)]
 26. Bourne R.R.A., Stevens G.A., White R.A., Smith J.L., Flaxman S.R., Price H. et al. Vision Loss Expert Group. Causes of vision loss worldwide, 1990–2010: a systematic analysis. Lancet Glob Health 2013; 1(6): e339–349. DOI: 10.1016/S2214–109X(13)70113-X

Поступила: 05.07.24

Received on: 2024.07.05

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.