

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Цитомегаловирусная инфекция у детей.

2. Код протокола: Р - 010

3. Коды по МКБ-10:

Р 35.1 Врожденная цитомегаловирусная инфекция;

В 25 Приобретенная цитомегаловирусная инфекция;

В 25.0 Врожденная цитомегаловирусная инфекция + цитомегаловирусная пневмония;

В 25.1 Врожденная цитомегаловирусная инфекция + цитомегаловирусный гепатит;

В 25.2 Врожденная цитомегаловирусная инфекция + цитомегаловирусный панкреатит;

В 25.8 Другие формы цитомегаловирусной инфекции;

В 25.9 Цитомегаловирусная инфекция неуточненная.

В 27.1 Цитомегаловирусный мононуклеоз

4. Дата разработки протокола: 22.08. 2013

5. Сокращения, используемые в протоколе:

АлАТ — аланинаминотрансфераза

АсАТ — аспаратаминотрансфераза

ВПС- врожденный порок сердца

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно резонансная томография

МНО – международное нормализованное отношение

НСГ - нейросонография

ПЦР – полимеразная - цепная реакция

ПВ – протромбиновое время

РНИФ – реакция непрямой иммунофлюоресценции

СОЭ – скорость оседания эритроцитов;

ИФА – иммуноферментный анализ;

ЦМВИ (CMV) – цитомегаловирусная инфекция;

ЧБД – часто болеющие дети;

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦНС – центральная нервная система

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

IgG – иммуноглобулины класса G

IgM – иммуноглобулины класса M

6. Категория пациентов: дети, больные с цитомегаловирусной инфекцией, в возрасте от 0 до 18 лет, независимо от этапа оказания медицинской помощи (поликлиника, стационар).

7. Пользователи протокола: врачи общей практики, педиатры, детские инфекционисты

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ, ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Определение:

ЦМВИ - инфекция, вызываемая возбудителем из группы α -герпес – вирусом, характеризующаяся многообразными клиническими проявлениями - от бессимптомного до генерализованного (септического) течения с тяжёлым поражением ЦНС и других внутренних органов.

9. Клиническая классификация:

По характеру инфицирования

-Врожденная (внутриутробная)

-Постнатальная (приобретенная)

По течению

-Острое (до 3-х мес)

-Подострое (3-6 мес)

-Затяжное (6-12 мес)

-Хроническое (более 12 мес)

По клинической форме

1. Локализованная (сиалоаденит, гепатит, энцефалит, нефрит, пневмония, гастроэнтерит, панкреатит, экзантема, тромбоцитопения).

2. Распространенная:

2.1 смешанная (комбинированная)

2.2 генерализованная

2.3. моноклеозоподобная форма, вызванный ЦМВ

По характеру выявления маркеров ЦМВИ

1. С репликацией вируса

2. Без репликации вируса

По стадиям и периодам заболевания

I. Активная стадия:

1.1 стадия манифестации

1.2 стадия рецидива с периодом активации

II. Неактивная стадия:

2.1 стадия реконвалесценции

2.2 стадия ремиссии

Ассоциированные варианты ЦМВИ

- С врожденными пороками развития
- С бактериальными и грибковыми заболеваниями
- С другими герпесвирусными инфекциями
- У ВИЧ-инфицированных лиц и с другими иммунодефицитными состояниями.

Исходы ЦМВИ

1. Выздоровление
2. Трансформация в латентную форму
3. Врожденные аномалии (пороки) сердца, головного мозга, печени, почек, поджелудочной железы
4. Хронические воспалительные процессы в органах и системах (нейтропении, анемии, ЧБД, кардиомиопатии, гепатит и др.).

10. Показания для госпитализации:

Плановая: больные с врожденной и приобретенной формой ЦМВИ в период активности инфекционного процесса.

11. Перечень диагностических мероприятий:

- основные:

- 1) Сбор жалоб и анамнеза, в том числе акушерско-гинекологический анамнез матери.
- 2) Объективное обследование (физикальное, неврологическое и антропометрическое обследование, пальпация, перкуссия, аускультация, общая термометрия, частота пульса и дыхания, оценка мочевыделительной функции).
- 3) Общий анализ крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, лейкоцитарная формула, СОЭ).
- 4) Общий анализ мочи.
- 5) Микроскопия кала для обнаружения яиц гельминтов.

Исследования для установления этиологии болезни проводятся ИФА и ПЦР

6) ПЦР-диагностика ЦМВИ выявление вируса и его антигенов в крови, слюне моче, цереброспинальной жидкости и др.

7) ИФА – определение иммуноглобулинов класса М и G к цитомегаловирусу

Лабораторная диагностика ЦМВИ

Методы	РНИФ	ПЦР	Anti-CMV Ig M	Anti-CMV Ig G низкоavidные	Anti-CMV Ig G высокоavidные
Периоды					
Острая	+	+	+	+	-
Персистирующая вне активации	+	-	-	-	+
Персистирующая в стадии активации	+	+	+	+	-

Латентная	-	-	-	-	+
-----------	---	---	---	---	---

Принципы лабораторной диагностики ЦМВИ.

Для получения достоверных результатов серологического обследования и правильной их трактовки должны соблюдаться следующие правила:

- обследование должно проводиться до введения препаратов крови (плазма, иммуноглобулины и др.);
- обследование новорожденных и детей первых месяцев жизни должно проводиться с одновременным серологическим обследованием матерей (для уточнения генеза иммуноглобулинов – «материнские» или «собственные»);
- обследование должно проводиться методом «парных сывороток» с интервалом 14-21 день, которое выполняется одним и тем же методом в одном и том же диагностическом учреждении;

- дополнительные:

- 1) Биохимический анализ крови (общий билирубин, прямой билирубин, общий белок, белковые фракции, АлАТ, АсАТ);
- 2) Тромбоциты, МНО, ПВ – при наличии геморрагического синдрома;
- 3) Исследование цереброспинальной жидкости;
- 4) РНИФ
- 5) Определение avidности иммуноглобулина G

12. Диагностические критерии:

- 1) Жалобы и анамнез: постепенное развитие, длительная волнообразная лихорадка неправильного типа выше 38,5С, слабость, сонливость, утомляемость, снижение аппетита, артралгии, миалгии, частые ОРВИ, бронхиты в том числе и обструктивные, лимфоаденопатии, реже спленомегалия, гепатомегалия, гепатит. Врожденная ЦМВИ, острая форма.

Характер поражения зависит от сроков инфицирования.

- При инфицировании на ранних сроках (первые 4-6 недель) возможны гибель плода, самопроизвольный выкидыш или формирование системной патологии, сходной с генетическими заболеваниями.

- При инфицировании в первые 3 месяца беременности возможно тератогенное воздействие на плод.

- При инфицировании в более поздние сроки может быть врожденная ЦМВ-инфекция, не сопровождающаяся пороками развития.

- Рождение ребенка с клиническими проявлениями врожденной ЦМВИ указывает на пренатальный характер инфицирования и практически всегда свидетельствует о перенесенной матерью во время беременности первичной ЦМВ-инфекции.

- анамнез матери:

а) акушерская патология при предыдущей и настоящей беременности: преждевременные роды, выкидыши, угроза прерывания беременности, многоводие, гестоз, фетоплацентарная недостаточность.

б) экстрагенитальная патология: субфебрилитет, лимфоаденопатия, ОРЗ или мононуклеозоподобный синдром, гепатоспленомегалия.

2) Физикальное обследование

- Наиболее типичные симптомокомплексы клинической картины врожденной ЦМВИ: тромбоцитопеническая пурпура (76%), сенсоневральная тугоухость 70%, желтуха (67%), гепатоспленомегалия (60%), микроцефалия (53%), гипотрофия (50%), недоношенность (34%), гепатит (20%), энцефалит 20%, хориоретинит 20%. Их частота будет меняться в зависимости от времени исследования. При интранатальном инфицировании характер течения заболевания во многом определяется особенностями преморбидного состояния новорожденного, такими как зрелость, доношенность, перинатальные поражения, степень выраженности функциональных изменений в период адаптации, характер вскармливания, сопутствующие заболевания и т.д. У недоношенных, ослабленных детей с отягощенным перинатальным анамнезом клиническая манифестация ЦМВИ возможна уже к 3-5 недели жизни. Наиболее часто при этом отмечается интерстициальная пневмония, возможно развитие затяжной желтухи, гепатоспленомегалии, анемии и других гематологических расстройств.

Врождённая ЦМВИ, хроническая форма.

Волнообразное течение хронической формы внутриутробной ЦМВИ наблюдается у части, перенесших острую форму заболевания. При инфицировании в первые месяцы беременности степень выраженности патологических изменений широко варьирует. Часто при этом формируются врождённые пороки развития - косолопость, глухота, деформация нёба, микроцефалия. Поражение печени может протекать в виде хронического гепатита. Изменения в лёгких характеризуются развитием пневмосклероза и фиброза.

Приобретенная форма ЦМВИ

Приобретенная форма ЦМВИ характеризуется широким спектром клинко-патогенетических вариантов: инфекционный мононуклеоз, «ОРЗ»-подобные заболевания, ЧБД, длительный субфебрилитет, интерстициальная пневмония, плеврит, гепатит, панкреатит, интерстициальный нефрит (микропротеинурия, микрогематурия, абактериальная лейкоцитурия) редко – нефротический синдром, ретинит, иридоциклит, увеит (потеря зрения), энтероколит, васкулит, поражение ЦНС – венитрит, миелит, полинейропатии, полирадикулопатии, синдром Гийена-Барре (парезы и параличи демиелинизирующего генеза, миокардиты, кардиты, анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения (панцитопении на фоне поражения костного мозга).

Латентная форма не проявляется чёткими клиническими симптомами, иногда наблюдается легкие гриппоподобные заболевания, неясный субфебрилитет. Её диагностика основывается на данных лабораторных исследований.

3) Лабораторные исследования.

Общий анализ крови:

- лейкопения, при наслоении бактериальной флоры лейкоцитоз (нормальные показатели лейкоцитов в крови: $4-9 \cdot 10^9/\text{л}$);
- увеличение числа нейтрофильных гранулоцитов и атипичных мононуклеаров
- положительные результаты иммунофлюоресценции и нарастание титра специфических антител в 4 и более раз в серологических реакциях (в парных сыворотках).

- геморрагический синдром, тромбоцитопения, анемия с ретикулоцитозом
- биохимический анализ крови: гипербилирубинемия, увеличение трансаминаз (общий билирубин, прямой билирубин, общий белок, АлАТ, АсАТ)

4) Инструментальные исследования:

По показаниям: НСГ, КТ или МРТ головного мозга для выявления врожденных пороков развития ЦНС, бронхолегочной и мочевыделительной систем; ЭхоКГ с доплерографией – врожденные пороки развития сердца. Рентгенография органов дыхания

5) Показания для консультации специалистов:

- 1) Консультация кардиолога – при наличии ВПС.
- 2) Консультация врача-нейрохирурга при пороках развития ЦНС.
- 3) Консультация невропатолога для оценки неврологического развития.
- 4) Консультация гематолога при выраженных гематологических изменениях и геморрагическом синдроме.
- 5) По показаниям консультация генетика.
- 6) Консультация окулиста – исследование глазного дна.
- 7) Консультация отоларинголога - исследование центрального слуха.

12.6) Дифференциальный диагноз цитомегаловирусной инфекции:

Симптомы	ЦМВИ	Токсоплазмоз	Листериоз	Герпет. инфекция	Краснуха
Преждевременные роды	+	++	++	+	+
Гепатоспленомегалия	+	-	++	-	-
Желтуха	+	+	+	+	+
Экзантема	+	+	-	-	-
Тромбоцитопения	+	-	++	-	+
Эритробластоз	+	-	+	-	-
Интерстициальная пневмония	-	-	+	-	-
Внутричерепные кальцификаты	++	+	+	+	+
Врожденные пороки сердца	-	-	+	-	++
Хориоретинит	++	-	+	+	-
Катаракта	+	-	-	+	-
Геморрагический синдром	+	+	++	+	+
Пигментный ретинит	--	--	--	--	+-

13.Цели лечения:

1. купирование активности инфекционного процесса врожденной и приобретенной ЦМВИ.

14.Тактика лечения:

14.1.Немедикаментозное лечение:

- режим постельный на период лихорадки с последующим расширением по мере купирования активности процесса;
- высококалорийная возрастная диета и обильное питье;

14.2.Медикаментозное лечение [1,2,4,10]:

Противовирусные препараты: интерферон и индукторы синтеза интерферонов:

- Специфический антицитомегаловирусный иммуноглобулин – «Цитотект 2 мл/кг» (Неоцитотект в дозе 1мл/кг) с повышенным содержанием IgG 1-4 антител против вируса цитомегалии. При манифестных формах цитомегаловирусной инфекции Цитотект назначается: по 2 мл/кг/сутки с введением через 1 день, на курс – 3-5 введений или по 4 мл/кг/сутки введение через каждые 3 дня: в 1-й день терапии, на 5-й и на 9-й день терапии. В дальнейшем суточная доза снижается до 2 мл/кг/сутки и в зависимости от клинической симптоматики и активности инфекционного процесса Цитотект вводится еще 1-3 раза с тем же интервалом (Уровень В).

Цитотект является препаратом выбора у новорожденных и детей первого года жизни для лечения ЦМВ-инфекции.

- Ганцикловир (цимевен) – в/в 5-7,5 мг/кг/сутки в 2 приема с интервалом 12 часов (вводить медленно в течение часа), курс лечения 14-21 день (Уровень С).

- Интерферон рекомбинантный альфа-2в (виферон) суппозитории ректальные 150000 МЕ (до года), 500000 МЕ (от года до 3 лет), 1000000 МЕ (старше 3 лет) по 1 суппозитории 2 раза в сутки 10-14 дней и далее через день – от 3 недель до 3 месяцев в зависимости от клинической формы и течения заболевания (Уровень С).

- Индукторы интерферона:

- Циклоферон в таблетках: (в возрасте 4-6 лет - по 0,15 г (1 табл.), в возрасте 7-11 лет - по 0,3 г (2 табл.), старше 12 лет - по 0,45 г (3 табл.) на прием 1 раз в сутки per os по схеме 1,2,4,6,8,11,14,17,21,23 дни., В инъекциях: суточная терапевтическая доза составляет 6-10 мг/кг массы тела в/м или в/в 1 раз №10 (Уровень С).

-Патогенетическое и симптоматическое лечение – по показаниям:

– дезинтоксикационная терапия: при легких и средних степенях тяжести процесса больным назначается обильное питье в виде фруктовых и овощных соков, морсов, питьевой воды. В тяжелых случаях и в случаях, когда перорально не удается купировать явления интоксикации, требуется применение инфузионной терапии. С этой целью используют кристаллоиды (физиологический раствор, ацесоль, лактосоль, ди- и трисоль и т.п.) и коллоиды (реополиглюкин, растворы гидроксиэтилкрахмала, желатина).

- Перечень основных медикаментов:

Противовирусные препараты:

1 Виферон суппозитории ректальные 150 000 МЕ, 500 000 МЕ, 1 000 000 МЕ.

2. Ганцикловир (цимевен) – в/в 5-7,5 мг/кг/сутки в 2 приема, 14-21 дней.

3. Цитотект (Неоцитотект) 10% раствор - в дозе 2 мл/кг веса 1 раз в сутки в/в 1 раз в 3 дня

Перечень дополнительных медикаментов:

1. Циклоферон раствор для инъекций- 12,5%-2,0.
2. Дезинтоксикационные препараты:
 1. Глюкоза раствор для инфузий 5%, 10%.
 2. Натрия хлорид 0,9% раствор для инфузий.
 3. Рингера раствор
 4. Гидроксиэтилкрахмал (рефортан, стабизол) растворы для инфузий 6%, 10%.
 5. раствор реополиглюкина

14.3. Другие виды лечения: нет.

14.4. Хирургическое вмешательство:

При врожденных пороках развития внутренних органов и систем, требующих обязательной оперативной коррекции.

14.5. Профилактические мероприятия:

- обязательное обследование женщин на ЦМВ – при планировании беременности и в периоде беременности;
- осмотр детей детским инфекционистом в возрасте 1,3,6 и 12 месяцев;
- ограничение контактов с больными и вирусоносителями ЦМВИ;

15. Индикаторы эффективности лечения:

- Отсутствие клинической симптоматики;
- Отсутствие ЦМВ в крови (антиген или ДНК вируса);
- Отсутствие анти-ЦМВ IgM и анти-ЦМВ IgG с низкой авидностью;
- Наличие анти-ЦМВ IgG с высокой авидностью.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1. Куттыкожанова Г.Г - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней КАЗ НМУ им. Асфендиярова.
2. Эфендиев И.М – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой детских инфекционных болезней и фтизиатрии ГМУ г. Семей.
3. Аткенов Серик Биахметович - к.м.н., доцент, кафедры детских инфекционных болезней АО «Медицинский университет Астана»

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

18. Рецензенты:

1. Баяшева Д.А. - д.м.н., заведующая кафедрой детских инфекционных болезней АО «Медицинский университет Астана».

2. Кошерава Бахыт Нургалиевна проректор по клинической работе и непрерывному профессиональному развитию, д.м.н., профессор инфекционных болезней КарГМУ

19. Указание условий пересмотра протокола:

- изменения нормативно-правовой базы Республики Казахстан;
- пересмотр клинических рекомендаций ВОЗ;
- наличие публикаций с новыми данными, полученными в результате доказанных рандомизированных исследований.

20. Список использованной литературы:

1. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей (второе издание, переработанное и дополненное). Москва. ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. 2002 год.
2. Диагностика и лечение внутриутробных инфекций/ Метод.рекоменд. для врачей – неонатологов/ Под. ред. Володина Н.Н., Дегтярева Д.Н. - Москва, 1998.
3. Каражас Н.В. Цитомегаловирусная инфекция — типичный представитель оппортунистических инфекций/ Российские медицинские вести. -1997 . - № 2. - С. 35 — 38.
4. Козлова С.Н., Хрущева Н.А., Плеханов О.Б. и др. Проблемы диагностики torch-ассоциированного поражения почек у матери и ребенка и перспективы терапии цитотектом и гипериммунными иммуноглобулинами. Материалы конгресса “Современные методы диагностики и лечения нефро-урологических заболеваний у детей”.-М.-1998. - С.35.
5. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Чебуркин А.В., Захарова И.Н. Цитомегаловирусная инфекция у детей раннего возраста (клиника, диагностика, современные возможности терапии) - Руководство для врачей. – М.: Посад, 1999. – 56 с.
6. Столяренко Е.А., Вербицкий В.И., Чугунова О.Л. Заболевания почек в условиях инфицированности цитомегаловирусом. // Материалы конгресса “Современные методы диагностики и лечения нефро-урологических заболеваний у детей”. – М., 1998. - С.27.
7. Сидорова И. С., Черниенко И.Н. Внутриутробные инфекции: хламидиоз, микоплазмоз, герпес, цитомегалия / Российский вестник перинатологии и педиатрии. -1998 . - N 3. - С. 7 — 13.
8. Сидорова И. С., Черниенко И. Н., Сидоров А. А. Особенности течения и ведения беременности при внутриутробном инфицировании плода / Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1998. – 4. - С. 13- 18.
9. Zalel Y, Gilboa Y, Berkenshtat M, Yoeli R, Auslander R, Achiron R, et al. Secondary cytomegalovirus infection can cause severe fetal sequelae despite maternal preconceptional immunity. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008;31:417–20. The authors stated that there are no conflicts of interest regarding the publication of this article. Previously published online August 13, 2009.
10. Britt W.J. Human cytomegalovirus infection during pregnancy. Herpes; 1996; 3(2): 37-43.

IV. Приложение (таблицы кратности и вероятности применения основных и дополнительных методов диагностики и лечения при проведении процедуры/оперативного вмешательства):

1. Диагностические исследования

№	Основные диагностические исследования	Кратность применения	Вероятность применения
1	Общий анализ крови	2	100%
2	РНИФ	1	100%
3	ИФА	2	100%
4	ПЦР	1	100%
5	Общий анализ мочи	2	100%
7	Микроскопия кала для обнаружения яиц гельминтов	1	100%
№	Дополнительные диагностические исследования	Кратность применения	Вероятность применения
1	Тромбоциты, МНО, ПВ	2	70%
2	Исследование цереброспинальной жидкости	1	20%
3	Рентгенография органов дыхания	1	50%
4	Консультация невропатолога для оценки неврологического развития	1	30%
5	ЭКГ, ЭхоКГ и консультация кардиолога	2	30%
6	Консультация гематолога	1	10%
7	Консультация врача-нейрохирурга при пороках развития ЦНС.	1	50%
8	По показаниям консультация генетика	1	25%
9	Исследование глазного дна- консультация окулиста	1	25%
10	Исследование центрального слуха – консультация отоларинголога.	1	70%
11	КТ	1	50%
12	УЗИ органов брюшной полости	1	60%
13	МРТ	1	70%
14	Биохимический анализ крови (общий билирубин, прямой билирубин, общий белок, АлАТ, АсАТ)	2	70%

2. Изделия медицинского назначения и лекарственные средства

№	Основные	Количество в сутки	Длительность применения (дней)	Вероятность применения

1	Интерферон рекомбинантный альфа-2 (виферон) суппозитории ректальные - 150000 МЕ (до года), 500000 МЕ (от года до 3 лет), 1000000 МЕ (старше 3 лет), 3000000 МЕ (взрослым)	2 суппозитории	3 мес	80%
2	Цитотект (Неоцитотект) - специфический антицитомегаловирусный иммуноглобулин для внутривенного введения (10% раствор, в 1 мл 100 и 50 МЕ нейтрализующей активности соответственно)	1	Не менее 6 доз	80%
3	Ганцикловир (цимевен)	в/в 5-7,5 мг/кг/сутки в 2 приема	14-21	40%
№	Дополнительные	Количество в сутки	Длительность применения	Вероятность применения
1	Циклоферон 6-10 мг/кг веса 1 р/день в/м	1	по схеме 1,2,4,6,8,11,14,17, 21,23 дни	40%
2	Глюкоза раствор для инфузий 5%, 10%	200-400 мл	2	50%
3	Натрия хлорид растворы для инфузий	200-400 мл	2	50%
4	Гидроксиэтилкрахмал раствор для инфузий 6%, 10%	400 мл	2	50%
5	Р-р Рингера	200-400 мл	2	50%
6	Реополиглюкин	200-400 мл	2	50%