CITOMEGALO VIRUSINĖ INFEKCIJA NĖŠTUMO METU: ĮGIMTOS INFEKCIJOS DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO GALIMYBĖS

Gyd. Ugnė Matonytė
Vilniaus universiteto Infekcinių, krūtinės ligų, dermatovenerologijos ir alergologijos klinika

Įvadas

Citomegalo virusinė (CMV) infekcija yra viena dažniausių priežasčių, lemianti intrauterininę vaisiaus infekciją, kuri gali sukelti protinį, vaisiaus raidos vystymosi, klausos, regos sutrikimus. Yra 2 CMV infekcijos formos: pirminė ir antrinė. Infekcija vadinama pirmine, jei ja suserga asmenys, kurie anksčiau nebuvo užsikrėtę CMV (seroneigiami), o antrine, jei suserga antikūnų nuo CMV turėję asmenys, įvykus latentinės infekcijos aktyvacijai arba kito CMV potipiui patekus į organizmą. 40–80 proc. vaisingo amžiaus moterų nėštumo pradžioje nėra persirgusios CMV infekcija, t. y. jos nėštumo metu gali sirgti pirmine CMV infekcija, taip pat perduoti virusą vaisiui. Net 90 proc. nėščiųjų, sergančių pirmine CMV infekcija, liga nepasireiškia jokiais klinikiniais simptomais. Daugelyje Vakarų Europos šalių (Prancūzija, Belgija, Ispanija, Italija, Vokietija, Austrija, Portugalija, Nyderlandai) atliekami nėščiųjų planiniai serologiniai tyrimai, kuriais siekiama nustatyti, ar jos yra persirgusios CMV infekcija.

Nėštumo metu susirgus pirmine CMV infekcija rizika perduoti jį vaisiui svyruoja tarp 24 proc. ir 75 proc. (vidutiniškai apie 40 proc.). Išsivysčiusiose šalyse įgimtos CMV infekcijos dažnis tarp visų gimusių naujagimių siekia 0,3–2,4 proc. Viruso perdavimo rizika sergant antrine infekcija siekia tik 1–2,2 proc. Nepaisant to, daugėja įrodymų, kad antrinė CMV infekcija taip pat gali sukelti vaisiaus vystymosi ir raidos anomalijų. Šiuo metu žinoma, kad sergant antrine CMV infekcija, vaisiaus raidos defektus lemia ne viruso reaktyvacija motinos organizme, tačiau naujojo CMV potipio patekimas į motinos organizmą, su kuriuo motinos imuninė sistema iki tol nebuvo susidūrusi. Tik 10–15 proc. naujagimių, sergančių įgimta CMV infekcija, pasireiškia ligos požymiai: mažas naujagimio svoris, mikrocefalija, hepatosplenomegalija, petechijos, gelta, chorioretinitas, trombocitopenija, anemija. 20–30 proc. naujagimių miršta dėl koaguliopatijos, kepenų funkcijos nepakankamumo ar dėl antrinės bakterinės infekcijos. 85–90 proc. gimusių naujagimių neturi jokių infekcijos požymių, tačiau net 15 proc. jų vėliau išryškėja klausos, regos sutrikimai, psichomotorinės raidos atsilikimas.

Nėštumo metu įgimtą vaisiaus CMV infekciją galima nustatyti tik kompleksiškai: nustatant IgG serokonversiją motinos kraujo serume ir tradiciniais virusologiniais tyrimais aptikus virusą amniono skystyje.

Patogenezė

CMV priklauso *Herpesviridaes* šeimos grupei. Infekcija perduodama per šlapimą, seiles, kraują, spermą, gimdos kaklelio išskyras. Vertikaliai infekcija motinos vaikui perduodama 3 būdais: virusas patenka per placentą, gimdymo metu ar žindant kūdikį. 40–60 proc. nėščiųjų nėra persirgusios CMV infekcija, 1–4 proc. jų nėštumo metu gali susirgti CMV infekcija, o apie 40 proc. moterų nėštumo metu virusą perduos vaisiui, t. y vaisius sirgs įgimta CMV infekcija. Nėštumo metu mažiausia rizika užkrėsti vaisių yra pirmajame nėštumo trimestre, o vėliau didėja vaisiaus užsikrėtimo rizika ir trečiajame trimestre sieka iki 73 proc. Nepaisant to, didžiausias naujagimių ligotumas yra tuomet, kai jie užkrečiami pirmajame nėštumo trimestre.

Tyrimų metu nustatyta, kad pagrindinis patogenezinis veiksnys yra placentos uždegiminiai pakitimai, sukeliantys placentos kraujatakos sutrikimus ir lėtinę vaisiaus hipoksiją, o tiesioginis viruso poveikis vaisiui mažai reikšmingas.

Profilaktinis nėščiųjų tikrinimas

Profilaktinis nėščiųjų tyrimas gali padėti išvengti CMV infekcijos antikūnų CMV neturinčioms moterims, suteikiant informaciją, kaip saugotis nėštumo metu, vengti galimų infekcijos židinių ir, esant reikalui, atlikti prenatalinę diagnostiką. Profilaktiškai tiriant nėščiąsias pirmojo apsilankymo metu dėl CMV, galima nustatyti 82 proc. įgimtos CMV infekcijos atvejų. Nepaisant to, rutiniškai tikrinti visas nėščiąsias dėl CMV nerekomenduojama. Serologinius tyrimus rekomenduojama atlikti nėščiosioms, kurioms pasireiškė į gripą panašūs simptomai ar, tiriant ultragarsu, nustatomi pakitimai, būdingi CMV infekcijai. Seroneigiamoms nėščioms moterims, kurios dirba sveikatos ar vaikų ugdymo srityje, turi būti kartotinai atliekami serologiniai tyrimai, ypač dirbančiosioms su mažais vaikais.

Diagnostika

CMV infekcija nėštumo metu dažniausiai būna besimptomė. Tik mažiau nei 5 proc. nėščiųjų pasireiškia infekcijos simptomai ir tik mažiau nei 1 proc. – infekcinės mononukleozės sindromas. Dažniausi klinikiniai simptomai: silpnumas, karščiavimas, raumenų skausmas, kaklo limfadenopatija, retai – pneumonija ir hepatitas. Kraujo tyrimui būdinga santykinė limfocitozė esant atipiniams

limfocitams, nedaug padidėjusios kepenų transaminazės.

Diagnozė nustatoma serologiniais ir virusologiniais tyrimais. Pirminės CMV infekcijos diagnozė yra aiški, jei nustatoma serokonversija. Tačiau dokumentuota CMV serokonversija labai reta, nes moterims nėra rutiniškai nustatomi CMV antikūnai iki nėštumo. Nustačius anti-CMV IgM nėščiajai, diagnozė lieka neaiški, nes IgM ne visada koreliuoja su pirmine CMV infekcija. Nėščioji gali gaminti IgM klasės antikūnus dėl viruso reaktyvacijos ar dėl pakartotinės infekcijos. Be to, anti-CMV IgM kai kurioms moterims gali būti randami ir praėjus 6–9 mėnesiams po pirminės CMV infekcijos ūmios fazės, o klaidingai teigiami rezultatai galimi sergant ir kitomis virusinėmis ligomis (B17 virusas, EBV ir kt).

Patikimiausias tyrimas nustatyti pirminę CMV infekciją yra anti-CMV IgG nustatymas, kurio specifiškumas siekia 100 proc., o jautrumas – 94,3 proc. Palaipsnis, lėtas antikūnų kiekio serume didėjimas atspindi imuninį atsaką į virusą. Maži IgG klasės antikūnų titrai rodo ūminę ar buvusią infekciją. Maži anti-CMV IgG titrai nustatomi praėjus 18–20 savaičių po ūmios ligos. Iki 16–18 nėštumo savaitės atlikus serologinį tyrimą, anti-CMV IgG galima rasti visoms moterims, kurios gali perduoti virusą vaisiui / naujagimiui. Po 20 nėštumo savaitės šie antikūnai nustatomi tik 62,5 proc. tirtųjų. Dideli titrai pirmosiomis 12–16 nėštumo savaičių dažniausiai rodo buvusią infekciją (geras prognozuojamas rodmuo). Žema ar vidutinė IgM klasės antikūnų reikšmė diagnostiškai svarbi dėl galimos serokonversijos.

Virusologiniai tyrimai nustatant pirminę CMV infekciją nėščiosioms yra antraeiliai. Viruso nustatymas šlapime ar gimdos kaklelio išskyrose turi menką diagnostinę vertę ir nekoreliuoja su viruso perdavimo rizika vaisiui / naujagimiui ir organų pažeidimo laipsniu. CMV gali būti nustatomas izoliuotai kraujyje PGR metodu ar antigeniniais (viruso komponentų nustatymo) testais. Viruso radimas kraujyje PGR ar antigeniniais testais dažnai nekoreliuoja su klinikiniais simptomais ar / ir perdavimo rizika vaisiui, taip pat ir pažeidimu. Ištyrus moterų grupę, kurios 4–30 nėštumo savaitę užsikrėtė CMV, nustatyta, kad tiek antigenemija, tiek PGR testai mažai jautrūs (atitinkamai 14,3 proc. ir 47,6 proc.) nustatant vertikalaus viruso perdavimo riziką. Specifiškumas yra mažas, prognozuojamas rodiklis yra menkos vertės. Tyrimų rezultatai rodo, kad sergant pirmine CMV infekcija nėštumo metu, kraujyje virusas gali būti ir neaptinkamas, taigi viruso nustatymas nėra susijęs su didesne užkrėtimo rizika vaisiui.

Pirminė infekcija nustatoma radus aukštus IgG klasės antikūnų titrus prieš tai antikūnų CMV neturinčiai moteriai (serokonversija) arba nustačius anti-CMV IgM ir mažus anti-CMV IgG titrus. Pakartotinės infekcijos diagnozė turi būti grindžiama padidėjusiais IgG titrais su arba be anti-CMV IgM.

Atlikus serologinius tyrimus, atliekama vaisiaus echoskopija, gali būti nustatoma struktūrinių organų pakitimų ar augimo atsilikimas, tačiau jie mažai specifiški CMV infekcijai – pakitimų nustatoma tik mažiau nei 5 proc. infekuotų vaisių / naujagimių.

CMV infekcijai būdingi echoskopiniai pakitimai:

- Vaisiaus augimo atsilikimas.
- Smegenų skilvelių išsiplėtimas.
- Ascitas.
- Intrakranijiniai kalcifikatai.
- Nenormalus vaisiaus vandenų kiekis (dažniausiai oligohidranionas).
- Mikrocefalija.
- Hiperechogeniškas žarnynas.
- Vaisiaus vandenė.
- Skystis pleuros ertmėje.
- Kepenų kalcifikatai.

Įtarus įgimtą CMV infekciją, vaisiaus echoskopija kartojama kas 2–4 savaites. Auksinis standartas prenatalinei CMV infekcijai nustatyti laikomas viruso nustatymas amniono skystyje. Prenatalinė diagnostika rekomenduojama toms moterims, kurios pirmajame nėštumo trimestre sirgo pirmine ar nepatikslinta CMV infekcija ar nustačius vaisiaus vystymosi anomalijas. Kordocentezės atlikti nerekomenduojama, nes vaisius nespėja pagaminti anti-CMV IgM.

Naujagimiams, sergantiems įgimta CMV infekcija, būdingi šie simptomai:

- Centrinės nervų sistemos sutrikimai (intrakranijiniai kalcifikatai, ventrikulomegalija, mikrocefalija).
- Neišnešiotumas.
- Petechijos.
- Gelta (tiesioginio bilirubino sąskaita).
- Purpura.
- Hepatosplenomegalija (ALT aktyvumas didesnei nei 80 U/L).
- Trombocitopenija.
- Anemija.

Gydymas ir prevencija

Nepaisant pažangos diagnozuojant prenatalinę vaisiaus CMV infekciją, iki šiol veiksmingo specifinio gydymo nėra. Motinai gali būti skiriamas specifinis imunoglobulinas, kuris neutralizuoja virusą, mažina placentos uždegimą, keisdamas ląstelinio imuniteto atsaką mažina išskiriamų citokinų kiekį.

Atlikta daugiacentrė kohortinė studija, kurioje dalyvavo 157 nėščios moterys, sergančios patvirtinta pirmine CMV infekcija. Tirtas specifinio hiperimuninio globulino efektyvumas vaisiaus CMV infekcijai gydyti bei profilaktikai. Išskirtos 2 nėščiųjų grupės. Pirmąją grupę sudarė moterys, kurioms amniono skystyje nustatyta CMV ar CMV DNR. Joms buvo leidžiamas intraveninis hiperimuninis globulinas po 200 U/L kilogramui svorio. Antrąją grupę sudarė moterys, sergančios CMV infekcija iki 20 nėštumo savaitės, taip pat tos, kurios atsisakė amniocentezės – jos kas mėnesį vartojo hiperimuninį intraveninį globuliną po 100 U/L kilogramui svorio.

45 moterims, kurioms nustatyta pirminė CMV infekcija 6 savaites iki įtraukimo į tyrimą, rastas CMV amniono skystyje atlikus amniocentezę. Intraveninis globulinas skirtas 31 šios grupės moterų, 14 tiriamųjų atsisakė gydymo intraveniniu globulinu, iš jų 7 moterų kūdikiai (50 proc.) gimė turėdami įgimtos infekcijos požymius. Taikant gydymą globulinu, tik vienos moters naujagimiui pasireiškė klinikiniai CMV infekcijos požymiai, tačiau 15 moterų vaisiams echoskopijos metu nustatyti pakitimai, būdingi CMV. Antrojoje grupėje 37 moterys vartojo hiperimuninį intraveninį globuliną, 6 jų (16 proc.) susilaukė naujagimių, sergančių įgimta CMV infekcija, 19 iš 47 (40 proc.) moterų, kurios nevartojo intraveninio globulino, taip pat nustatyta naujagimių įgimta toksoplazmozė. Tyrimo metu jokių nepageidaujamų reakcijų į

hiperimuninį globuliną nestebėta.

Hiperimuninis globulinas turėtų būti skiriamas esant patvirtintai pirminei CMV infekcijai (serologiškai ir amnionocentezės metu nustačius CMV). Esant neatliktai amniocentezei ir mažiems anti-CMV IgG titrams, globulinas gali būti skiriamas 1 kartą per mėnesį.

Patvirtinta vaisiaus CMV infekcija gali būti gydoma geriamuoju valaciklovіru (8 g/d.), pasiekiant terapinę vaisto dozę vaisiaus kraujyje. Pastaruoju metu daug kalbama apie ganciklovіro veiksmingumą gydant vaisiaus CMV infekciją, tačiau vis dar trūksta patikimų klinikinių tyrimų duomenų.

Apibendrinimas

- CMV infekcija yra dažniausia įgimta vaisiaus infekcija. Tai dažniausia iš infekcinių ligų, sukelianti protinį atsilikimą, klausos sutrikimų.
- Rutininiai nėščiųjų serologiniai tyrimai nerekomenduojami. Tikslinga tirti nėščiąsias, kurioms stebimi į gripą panašūs simptomai ar echoskopiškai nustačius CMV infekcijai būdingus pakitimus.
- Nustačius motinos pirminę CMV infekciją, tikslinga atlikti amniocentezę.
- Prenatalinis konsultavimas vaisiaus infekcijos atveju yra sudėtingas, o prognozė neaiški.
- Gydymas hiperimuniniu globulinu, valaciklovіru ir ganciklovіru gali būti pagrįstas, tačiau reikalingi papildomi atsitiktinės imties, kontroliuojami klinikiniai tyrimai.

Literatūra:

1. *Cytomegalovirus infection in pregnancy*. Prieiga per internetą: <http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui240CPG1004E.pdf>.
2. *Screening for Cytomegalovirus during pregnancy*. Prieiga per internetą: <http://www.hindawi.com/journals/idog/2011/942937/>.
3. *Passive immunization during pregnancy for congenital Cytomegalovirus infection*. Prieiga per internetą: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa043337>.
4. *Cytomegalovirus infection in pregnancy: review of the literature*. Prieiga per internetą: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3279147/>.