

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Л. В. Крамарь, О. А. Карпухина

Кафедра детских инфекционных болезней ВолГМУ

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — широко распространенное вирусное заболевание, характеризующееся многообразными проявлениями от бессимптомного течения до тяжелых генерализованных форм с поражением внутренних органов и центральной нервной системы. Цитомегаловирус (CMV, ЦМВ) — один из представителей семейства герпесвирусов, патогенных для человека. Он содержит двухцепочечную ДНК, состоящую из 240000 пар оснований, кодирующую более чем 200 белков, функции большинство из которых неизвестны. Под воздействием вируса нормальные клетки превращаются в цитомегалические, диаметр которых достигает 25—40 мкм. В культуре тканей при этом не выявляется существенных нарушений хромосомного аппарата. Возможность онкогенного действия вируса окончательно не изучена. Имеются антигенные различия между отдельными штаммами. Вирус обладает свойствами, общими для всех представителей семейства *Herpesviridae*.

Цитомегаловирусом на протяжении жизни поражается вся популяция. Большинство жителей развивающихся стран заражаются уже в раннем детстве и к зрелому возрасту доля серопозитивных лиц достигает 100%. В развитых странах, напротив, в слоях со средним и высоким достатком серопозитивны лишь 50% молодых взрослых. Это существенно сказывается на эпидемиологии врожденной цитомегаловирусной инфекции, поскольку серонегативные женщины детородного возраста имеют самый высокий риск заражения во время беременности и рождения ребенка с врожденной CMV-инфекцией.

Инфицирование возможно в любом возрасте, в основном оно происходит при контакте с мочой или секретом ротоглотки. В зависимости от путей передачи воротами инфекции могут служить слизистые оболочки верхних отделов респираторного тракта, органов пищеварения и половых органов. Часто заражение происходит в периоде новорожденности. Возможна трансплacentарная передача вируса с внутриутробным поражением плода. Врожденную цитомегаловирусную инфекцию выявляют примерно у 1% новорожденных. Вирус имеет тропизм к ткани слюнных желез и при локализованных формах обнаруживается только в этих железах. Попав однажды в организм CMV персистирует в нем пожизненно.

Молекулярные механизмы повреждения тканей при CMV-инфекции, особенно врожденной, плохо изучены. У плода в наибольшей степени страдает ЦНС, хотя выделить вирус из спинномозговой жидкости удается не часто. В ответ на первичное внедрение развивается иммунная перестройка организма. Переход латентной цитомегаловирусной инфекции в клинически выраженные формы обычно провоцируется какими-либо ослабляющими факторами, например, интеркуррентными заболеваниями, назначением цитостатиков и других иммунодепрессантов.

В последние годы особенно актуальной стала проблема обострения цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц.

У беременных с латентной CMV-инфекцией плод поражается далеко не всегда. Необходимым условием для этого является обострение CMV у матери с развитием вирусемии и последующим заражением плода.

Вероятность внутриутробного заболевания будет значительно выше при инфицировании матери во время беременности. Во время фазы вирусемии при отсутствии антител у матери передача инфекции плоду осуществляется значительно легче, чем в иммунном организме.

Общепринятой классификации клинических форм цитомегалии не существует.

Выделяют следующие клинические формы заболевания:

А. Приобретенная цитомегалия:

* Иннапарантная или бессимптомное инфицирование.

* Острая мононуклеозоподобная форма.

* Латентная локализованная форма — персистирующая инфекция с периодами возможной реактивации.

* Генерализованная форма цитомегалии.

Б. Врожденная цитомегалия:

* Острая форма первичной инфекции, клинические проявления которой существуют в течение 3 месяцев с момента рождения.

* Затяжная — с клиническими проявлениями в течение 6 месяцев.

* Хроническая цитомегалия — клинические проявления длятся более 6 месяцев после рождения.

В. Цитомегалия у ВИЧ-инфицированных и других лиц с ослабленным иммунитетом.

ПРИБРЕТЕННАЯ ЦИТОМЕГАЛИЯ

Мононуклеозоподобный синдром

Обычно болеют молодые люди. Заражение возможно при переливании крови или трансплантации внутренних органов, чаще инфекция передается при непосредственном контакте с больным. Ведущие клинические симптомы — лихорадка и сильное недомогание. В крови обнаруживаются атипичные лимфоциты, может незначительно повышаться активность аминотрансфераз. Отличить заболевание по клинической картине от инфекционного мононуклеоза, вызванного Эпштейн-Барр вирусом, практически невозможно. Однако фарингит и спленомегалия обычно выражены слабее, а увеличение заднешейных лимфатических узлов больше. Как и при инфекционной мононуклеозе прием β-лактамов антибиотиков может вызвать генерализованную сыпь.

Первично латентная цитомегалия — самая частая форма инфекции. Частота обнаружения CMV у доноров достигает 63—68% от общего числа обследованных. Латентная цитомегаловирусная инфекция продолжается пожизненно

и клинически не проявляется, однако под влиянием каких-либо причин может активизироваться и переходить в манифестную клинически выраженную форму.

У части инфицированных сразу же развивается острая фаза, по стихании которой процесс переходит во *вторично-латентную цитомегалию*.

Острая форма приобретенной цитомегалии по своим клиническим проявлениям несколько напоминает инфекционный мононуклеоз. Эта форма может развиться после переливания крови или у сексуально активных молодых людей. Длительность инкубационного периода довольно велика — от 20 до 60 дней. Заболевание длится от 2 до 6 недель. Болезнь проявляется в повышении температуры тела и появлении признаков общей интоксикации. Температурная кривая неправильная, нередко отмечаются ознобы, отмечается слабость, головная боль, боли в мышцах. Возможно увеличение селезенки. При исследовании периферической крови отмечается относительный лимфоцитоз, с атипичными мононуклеарами более 10%. Количество лейкоцитов может быть нормальным, пониженным и реже несколько повышенным. В отличие от инфекционного мононуклеоза отсутствует тонзиллит, а также генерализованная лимфаденопатия.

Генерализованные формы цитомегалии протекают тяжело и обычно возникают на фоне какого-либо другого заболевания, резко снижающего иммунитет, таких как новообразования, лейкоemia, ВИЧ-инфекция. Нередко в этих случаях, кроме основного заболевания и генерализованной цитомегалии, наслаивается септическая бактериальная инфекция. Все это затрудняет четкое отграничение симптоматики, характерной только для цитомегалии. Можно отметить общую интоксикацию, лихорадку, увеличение печени, лимфаденопатию.

Типично появление своеобразной вяло текущей пневмонии, причем в мокроте удается обнаружить характерные для цитомегалии клетки. Генерализованные формы приобретенной цитомегалии встречаются редко.

ВРОЖДЕННАЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

По оценкам специалистов, только в США ежегодно рождается 30—40 тысяч детей с врожденной CMV-инфекцией, т. е. она далеко опережает по частоте и значимости все остальные врожденные инфекции. Характер поражения плода, как и при других инфекционных болезнях, зависит от сроков инфицирования. При первичной инфекции во время беременности частота заражения плода составляет в среднем 40%, и в большинстве случаев ребенок рождается с клиническими проявлениями инфекции. При рецидиве заболевания (на фоне имеющегося специфического иммунитета) риск заражения плода существенно ниже — от 0,5 до 1,5%. При инфицировании плода на ранних сроках беременности возможны гибель плода и самопроизвольные аборт, в первые 3 месяца беременности часто проявляется тератогенное действие цитомегаловируса. При заражении в более поздние сроки у ребенка может быть врожденная цитомегалия, не сопровождающаяся пороками развития. При данной форме симптомы болезни обнаруживаются с первых дней внеутробной жизни.

Для врожденной цитомегалии характерна внутриутробная задержка развития, желтуха, увеличение печени и селезенки, уменьшение числа тромбоцитов, иногда до $50 \times 10^9/\text{л}$, тромбогеморагический синдром, ретикулоцитоз и прогрессирующая анемия. Отмечается увеличение печени и селезенки, которые сохраняются иногда в течение года, тогда как геморагический синдром и тромбоцитопения исчезают через 2—3 нед. Интенсивность желтухи нарастает в течение первых 2 недель и затем медленно, иногда волнообразно снижается на протяжении 2—6 месяцев. Помимо желтухи и увеличения печени, отмечается повышение активности сывороточных ферментов — АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы. В биоптате печени можно обнаружить характерные цитомегалические клетки.

Самое тяжелое проявление данной формы — энцефалит, который практически не встречается при приобретенной цитомегаловирусной инфекции. Часто развиваются микроцефалия, расширение желудочков мозга, нейросенсорная тугоухость и хориоретинит. Очаги некроза с последующим образованием кальцинатов чаще располагаются в периваскулярных зонах больших полушарий. Они, как правило, обнаруживаются при КТ. Последствием внутриутробного энцефалита могут быть микроцефалия, гидроцефалия и др.

Изменения центральной нервной системы часто сочетаются с поражением глаз в виде хориоретинита, катаракты, атрофии зрительного нерва, и поражением почек. Значительно реже поражается сердечно-сосудистая система.

Важно отметить, что *врожденная цитомегаловирусная инфекция* всегда имеет *генерализованный характер*, тогда как приобретенная может быть локализованной с изолированным поражением слюнных желез.

При появлении признаков болезни через 3 и более месяцев после рождения, цитомегалию можно считать приобретенной. При этом заражение новорожденных может происходить во время родов, при переливании крови, 40—60% детей заражаются через грудное молоко серопозитивных матерей. В этих случаях симптомы болезни проявляются постепенно развивающейся анемией, лимфоцитозом, увеличением печени, часто выявляется интерстициальная пневмония, плохо прибывает масса тела. Однако целый ряд авторов рассматривают инфицирование через грудное молоко как вариант естественной первичной иммунизации. *Приобретенная CMV-инфекция никогда не приводит к неврологическим осложнениям и задержке психомоторного развития.*

ДИАГНОСТИКА

Диагноз цитомегаловирусной инфекции ставят на основании клинической картины, выделения вируса в культуре клеток или его выявления иммунохимическими методами.

Диагноз цитомегаловирусного ретинита устанавливают при выявлении типичных изменений сетчатки во время офтальмоскопии. Обязательным считается исключение других оппортунистических инфекций, сопровождающихся поражением сетчатки: токсоплазмоза, сифилиса, вызванных вирусом простого герпеса и *Pneumocystis carinii*.



Клинический диагноз СМV-инфекции ненадежен. Лучший способ подтверждения — выделение вируса в сочетании с не менее чем четырехкратным повышением титра или постоянно высоким титром антител. Вирус легко выделяется из крови и биологических жидкостей в однослойных культурах фибробластов человека. Если в исследуемом материале много вирусных частиц, как это часто бывает при генерализованной цитомегаловирусной инфекции, его цитопатическое действие проявляется уже через несколько дней. В других случаях, например при мононуклеозоподобном синдроме, цитопатическое действие можно выявить лишь через несколько недель.

Для ускорения диагностики многие лаборатории наносят вирус на однослойные культуры клеток, инкубируют в течение 12—24 ч, а затем окрашивают их моноклональными антителами к сверххраненному антигену цитомегаловируса.

Обнаружение цитомегаловируса в моче и слюне само по себе не подтверждает диагноза текущей инфекции, т. к. вирус выделяется в окружающую среду месяцы и годы после выздоровления, тогда как его присутствие в крови с большей вероятностью свидетельствует об инфекции. Для реципиентов внутренних органов и больных СПИДом важно поставить диагноз как можно быстрее. С этой целью используют определение в лейкоцитах сверххраненного антигена (pp65) цитомегаловируса и его ДНК, что позволяет ускорить получение результатов на несколько дней по сравнению с выделением в культуре клеток.

В диагностике цитомегаловирусного энцефалита и полирадикуллопатии используют определение ДНК вируса в спинномозговой жидкости с помощью ПЦР.

Из серологических методов применяют реакции связывания комплемента, методы непрямой гемагглютинации и иммунофлюоресценции, иммуноферментный тест (ИФА). Титр антител нередко повышается только через 4 недели после заражения и остается высоким на протяжении многих лет. Поэтому однократное серологическое исследование не позволяет отличить текущую инфекцию от перенесенной. Определение IgM-антител к цитомегаловирусу более информативно, но при наличии в крови ревматоидного фактора возможны ложноположительные результаты.

Новые молекулярно-генетические методы (в том числе ПЦР и определение концентрации антигена вируса в крови) позволяют не только диагностировать, но и отслеживать активность инфекции.

ЛЕЧЕНИЕ ПРИОБРЕТЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Лечение СМV-инфекции должно проводиться только в острый период. Оно включает в себя этиотропную и посиндромную терапию. Реализация патогенеза СМV-инфекции находится в тесной связи с состоянием защитных механизмов организма, при этом развитии заболевания всегда предшествует иммунодефицитное состояние, которое требует коррекции.

Решающее значение в лечении СМV-инфекции имеет этиотропная терапия, которая включает противовирусные препараты с доказанной клинической эффективностью — ганцикловир

и фоскарнет, а также специфический противцитомегаловирусный иммуноглобулин *Цитотект* — «*Citotect*».

Врачебная тактика зависит от формы и тяжести болезни. При интапаратных формах активная противовирусная терапия обычно не проводится.

Больным с тяжелыми и генерализованными формами ЦМВИ проводится комплексное лечение.

1. Ганцикловир применяют в виде внутривенных инфузий по 5 мг/кг массы тела в сутки в 2—3 приема, курс — 2—3 недели.

2. Фоскарнет назначается внутривенно в дозе 60 мг/кг массы тела 3 раза в сутки с медленным введением, продолжительность инфузий не менее 2 часов, курсом в течение 10—14 дней. Препарат не зарегистрирован в России.

Назначение противовирусных средств целесообразно сочетать с введением специфического иммуноглобулина — *Citotect* в дозе 2 мл/кг массы тела в сутки, внутривенно капельно, через 2 дня курсом из 5—10 вливаний.

В качестве патогенетических средств назначаются препараты интерферона:

1. Лейкинферон, роферон А, виферон в дозе по 500 тысяч МЕ три раза в неделю в течение 4 недель.

2. Индукторы интерферона: неовир, циклоферон в возрастных дозировках курсами до двух недель.

Лечение иммуномодулирующими препаратами должно проводиться под контролем показателей иммунологического статуса.

В качестве заместительной терапии возможно назначение нормального человеческого иммуноглобулина по 1,5—3 мл внутримышечно 1 раз в 2—3 дня курсом 3—5 инъекций.

Латентная форма СМV-инфекции

При латентной форме активная противовирусная терапия не проводится. Для предупреждения реактивации вируса возможно назначение Виферона в возрастных дозировках - 150 или 500 тыс. МЕ 2 раза в день курсом 5-10 дней.

Легкая форма СМV-инфекции или обострение хронической локализованной инфекции

1. Виферон в зависимости от возраста по 150 или 500 тыс. МЕ 2 раза в сутки курсом 10 дней.

2. Один из индукторов интерферона:

Циклоферон 6—10 мг/кг веса 1 раз в сутки в/м; или

Циклоферон в таблетках по схеме 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23 дни лечения; или

Неовир 4—6 мг/кг/сутки через день в течение 5 дней; или

Изопринозин 50—100 мг/кг/сутки в 3 приема, курс 7—10 дней.

В лечение добавляют сопроводительную терапию: витамины, пробиотики.

ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННОЙ СМV-ИНФЕКЦИИ

1. Противовирусная терапия — Ганцикловир, Цимивен.

Использование ганцикловира у детей возможно только в том случае, если польза от его применения превышает потенциальный риск. Основное показание для назначения ганцикловира — поражение ЦНС.

Ганцикловир вводится внутривенно капельно в дозе 5 мг/кг в течение не менее одного часа каждые 12 часов. Для этого лиофилизированный порошок ганцикловира растворяется путем введения во флакон 10 мл стерильной воды для инъекций, и затем осуществляется внутривенное капельное вливание. Продолжительность курса лечения от 14 до 21 дней. С целью выявления токсического действия препарата каждые 2 дня проводится общий анализ крови.

II. Иммуноterapia

Специфический антицитомегаловирусный иммуноглобулин Цитогект в виде 10%-го раствора, готового к применению, с высоким содержанием IgG против цитомегаловируса.

Схема введения:

1. По 2,0 мл/кг/сутки через день, курс — 3—5 введений. Эта дозировка расценивается как минимальная.

2. По 4 мл/кг/сутки через каждые 3 дня — в 1, 5 и 9 день лечения.

По показаниям курс может быть увеличен до 10 введений.

Дальнейшее применение препарата зависит от динамики клинических проявлений и активности инфекционного процесса, результатов вирусологического мониторинга. При необходимости, а это определяется клиническим течением болезни, можно провести повторный курс лечения со снижением дозы препарата в 2 раза.

При отсутствии специфического антицитомегаловирусного иммуноглобулина возможно введение нормального человеческого иммуноглобулина. Препарат вводится внутримышечно ежедневно по 3,0 мл в течение 5 дней, курсовая доза 15 мл в зависимости от веса тела.

Можно использовать нормальный иммуноглобулин человека для внутривенного введения. Режим его дозирования аналогичен таковому при использовании цитотекта.

Препараты иммуноглобулина целесообразно комбинировать с другими препаратами, обладающими иммуностимулирующим эффектом, особенно на Т-клеточное звено иммунитета, и оказывающими антивирусное действие. К таким препаратам относят Виферон.

Виферон-1 назначается ректально в дозе 150000 МЕ в свече 2 раза в сутки через 12 часов в течение 5 дней.

В последующие 3 недели виферон применяется по 1 свече 2 раза в сутки 3 раза в неделю через день.

Наблюдения за больными с ЦМВИ показывают, что комбинированная терапия из двух препаратов, обладающих разным механизмом действия, более эффективна, чем монотерапия иммуноглобулином. При более тяжелых формах ЦМВИ у детей в качестве стартовой терапии может быть использован виферон в сочетании с иммуноглобулином.

В периоде реконвалесценции всем больным назначают виферон в возрастных дозировках в течение 3—6 месяцев, индукторы интерферона циклоферон или неовир в возрастных дозах, поливитамины, пробиотики, растительные адаптогены, иммуномодуляторы.

В период ремиссии в случае, если у ребенка появляются признаки реактивации CMV, проявляющиеся появлением анти-IgM и/или CMV ПЦР в крови, проводят лечение по схеме острого периода.

Проблема лечения ЦМВИ, для которой характерна длительная персистенция вируса в настоящее время остается окончательно не решенной и требует дальнейшего изучения. В программу профилактики ЦМВИ необходимо включить задачи по разработке эффективной вакцины для всеобщей иммунизации населения.

ПРОФИЛАКТИКА

Большие надежды в профилактике ЦМВИ инфекции возлагаются на создание вакцины. Основная группа для целевой вакцинации — женщины детородного возраста. Ожидается, что она существенно снизит заболеваемость цитомегалией.

Так как вакцина до настоящего времени все еще не создана, основное в профилактике сводится к просветительной работе среди женщин. Группа наибольшего риска по заражению — женщины, работающие с детьми раннего возраста, особенно в детских дошкольных учреждениях. Всем им необходимо рекомендовать несложные правила поведения, такие как: не целовать детей, не пользоваться их столовыми приборами, тщательно мыть руки после смены пеленок.

Литература

1. Баранова И. П. и др. Клинические проявления цитомегаловирусной инфекции у детей первого года жизни // Детские инфекции. — 2008. — Т. 7. — № 2. — С. 29—32.
2. Быстрый культуральный метод диагностики герпесвирусных инфекций. Выявление маркеров вируса простого герпеса и цитомегаловируса в материалах аутопсии плодов и умерших новорожденных / А. А. Адиева, Л. Л. Нисевич, З. С. Гаджиева и др. // Детские инфекции. — 2009. — Т. 8. — № 3. — С. 16—21.
3. Еришов Ф. И. Антивирусные препараты // Справочник, 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 311 с.
4. Керимова Ж. Н. Прогнозирование риска развития и манифестации цитомегаловирусной инфекции у детей первого года жизни // Детские инфекции. — 2009. — Т. 8. — № 1. — С. 53—57.
5. Сорокина М. Н. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей / М. Н. Сорокина, Н. В. Скрипченко. — М., 2004. — 424 с.
6. Харламова Ф. С. и др. Вирусы семейства герпеса и иммунитет // Детские инфекции. — 2006. — Т. 5. — № 3. — С. 3—10.

