



# Cytomegalovirus

Diagnosis, efficacy and diversity of modern treatment methods. How to choose the most effective set of treatment for each patient. Modern treatment is not toxic, has no contraindications to repeat use. The drug was high compared with standard therapy.

## Цитомегаловирусная инфекция (цитомегалия)

Цитомегаловирусная инфекция – очень распространенное вирусное заболевание, проявляющееся в различных клинических формах, от бессимптомного течения до тяжелой генерализованной инфекции. Вирус может инфицировать плод трансплацентарно.

### Историческая справка.

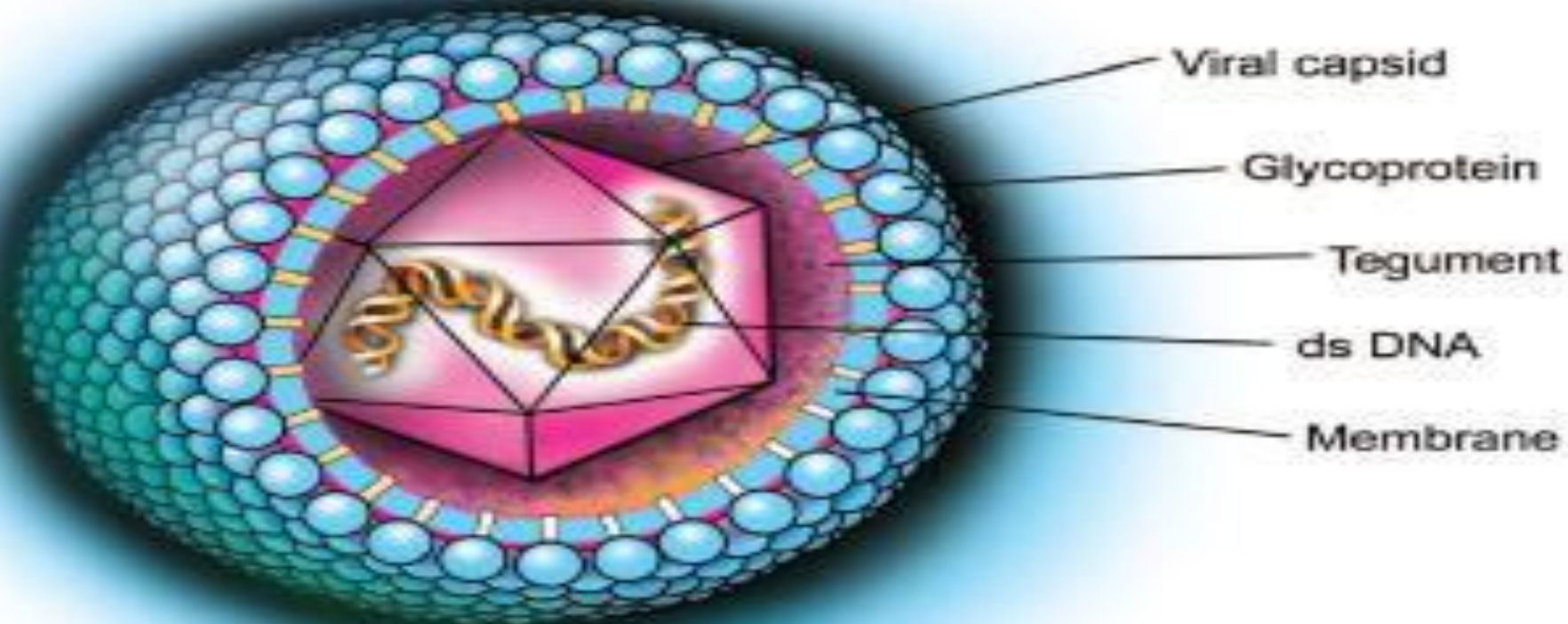
Cytomegalovirus hominis типа V, возбудитель ЦМВИ, относится к группе герпесвирусов. Его вывели Ройвр и др. (1956) из аденоидной ткани здоровых детей, Смит из слюнных желез и почек 2 детей, умерших от инфекции, Фарбер и Вольбах (1932) из поднижнечелюстных желез.

## Этиология.

Вирион имеет диаметр 180 нм и содержит ДНК. В органах и тканях превращается в круглые гигантские клетки. Ядро окружено яркой каймой, поэтому оно похоже на «совиный глаз». Ацидофильные производные находятся в цитоплазме клетки. Вирус реплицируется в культуре фибробластов человека. Из-за воздействия вируса размеры нормальных клеток увеличиваются. Онкогенный эффект не установлен. Существует антигенная разница между штаммами вируса AD<sub>169</sub>, Davis, Kerer.

## Эпидемиология.

Источником и резервуаром инфекции является человек. Вирус обнаруживается в слюне, молоке, моче, фекалиях, тканевом соке и цервикальном секрете. **Путь заражения** – воздушно-капельный, контактный («поцелуйная болезнь»), половой и трансплацентарный. Во время переливания крови могут быть переданы от доноров. Наличие антител у 50-80% пожилых людей свидетельствует о распространении заболевания. Во время беременности происходят физиологические изменения иммунной системы, клеточный иммунный фактор ослабевает, постепенно активируются гуморальные факторы. В этот период создаются условия для репликации вируса (при первичном заражении) и реактивации (при вторичном ПМВИ).

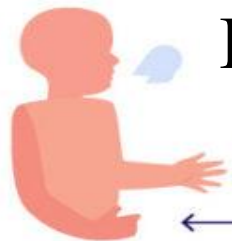


HCMV Human Cytomegalovirus

# Пути заражения ЦМВИ



ВОЗДУШНОКАПЕЛЬНЫЙ  
ПУТЬ (КАШЕЛЬ, ЧИХАНИЕ)



СЛЮНА



ВЕРТИКАЛЬНАЯ ПЕРЕДАЧА  
(ЧЕРЕЗ ПЛАЦЕНТУ И С ГРУДНЫМ  
МОЛОКОМ)

ПЕРЕЛИВАНИЕ  
КРОВИ



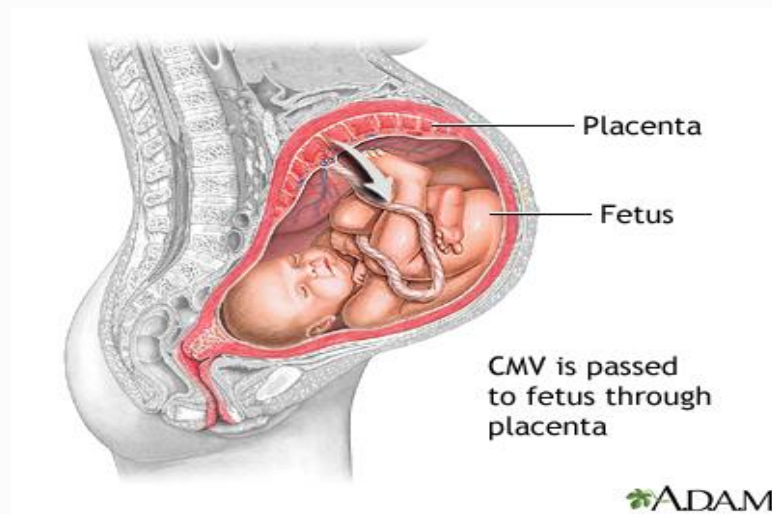
ПОЛОВЫЕ КОНТАКТЫ  
И СПЕРМА

МОЧА И ФЕКАЛИИ



ТРАНСПЛАНТАЦИЯ  
ОРГАНОВ

Передача вируса в виде латентной инфекции продолжается на протяжении всей жизни человека. До 1% новорожденных в США инфицированы ЦМВИ. У 5-15% новорожденных и детей, умерших в раннем возрасте, выявляют диссеминированную и 10-30% локальную ЦМВИ. Заражение плода происходит восходящим путём через родовые пути, преждевременное и раннее повреждение плодной оболочки, нисходящим путём - через хорион, а из брюшной полости – через маточные трубы. Заражение также может происходить через слюну, кожу, дыхательные пути и конъюнктиву. Иногда плод заражается вирусом интранатально при прохождении через родовые пути.



## Патогенез.

Вирус проникает через слизистые оболочки органов дыхания, желудочно-кишечного тракта и половых органов. Не создаёт локальных изменений. Из-за тропического характера слюнной железы вирус выявляется там только в местных формах. Первичная инфекция вызывает иммунные изменения. Поскольку вирус остается в организме навсегда, генерализация процесса обычно не вызывает побочных эффектов, т.е. интеркуррентная инфекция возникает во время лечения цитостатическими препаратами и другими иммунодепрессантами. **Латентная форма** – у беременных с цитомегалией плод не всегда болеет. Если мать инфицирована во время беременности или латентная инфекция переходит в острую, вероятность заболевания плода возрастает. Потому что в это время в крови матери нет антител против вируса. Вирус попадает в кровоток плода из плацентарной области и распространяется на внутренние органы. Также повреждается плодная часть плаценты. Всасывание вируса в амниотическую оболочку и заражение амниотической жидкости – даёт синдром «**инфекции амниотической жидкости**».

В результате усиления местного и общего иммунитета вируса, персистирующего в половых путях беременных, происходит самопроизвольное прерывание беременности - разрыв плода в виде аллотрансплантата. Персистенция ЦМВИ также опасна для плода и новорождённого. Воспалительные и иммунологические изменения плаценты и эндометрия вызывают плацентарную недостаточность и осложнения беременности и родов у половины беременных с ЦМВИ. Поэтому 30% детей рождаются с внутриутробной гипоксией и 30% с гипотрофией.



## Клиника.

Инкубационный период ЦМВИ неизвестен. Определить этот период сложно, так как заболевание протекает в виде латентной инфекции, а явные формы зависят от влияния дополнительных факторов.

Клинические формы ЦМВИ:

А. Приобретённая цитомегалия:

- 1) латентная (местная) форма
- 2) острая форма мононуклеоза
- 3) распространённая форма.

В. Врождённая цитомегалия:

- 1) острая форма
- 2) хроническая цитомегалия.

С. ЦМВИ у ВИЧ-инфицированных и лиц с ослабленным иммунитетом.

**Латентная форма** - очень распространена и встречается у 63-68% доноров. Чаще всего она первичная, а иногда формируется после других форм. Клинические формы ЦМВИ встречаются в виде первичной инфекции - острой, реинфекции и реактивации латентной инфекции. **Острая** - локальная форма цитомегалии напоминает грипп или инфекционный мононуклеоз у 5% пожилых людей. Реакции Пола-Баннеля, Ловрика, Гоффа и Бауэра, Ли-Дэвидсона отрицательные. Эта форма встречается у молодых людей, которым переливают кровь и ведут активную половую жизнь.

**Инкубационный период** 20-60 дней, болезнь длится 2-6 недель. С первых дней отмечают неравномерную кривую лихорадки, катаральные явления, озноб, слабость, головную и мышечную боль, отёк и боль шеи, подчелюстных, околоушных желез (салоаденит). Селезёнка также может быть увеличена. Относительный лимфоцитоз, в **периферической крови** обнаруживают более 10% атипичных мононуклеаров. Количество лейкоцитов изменяется мало. В отличие от инфекционного мононуклеоза, тонзиллита, лимфаденопатии (распространения) не возникает. **Осложнения** - интерстициальная или сегментарная пневмония, плеврит, миокардит, артрит, энцефалит, синдром Гийена-Барре встречаются редко. Иногда сохраняется длительное угнетение, вегето-сосудистые расстройства.

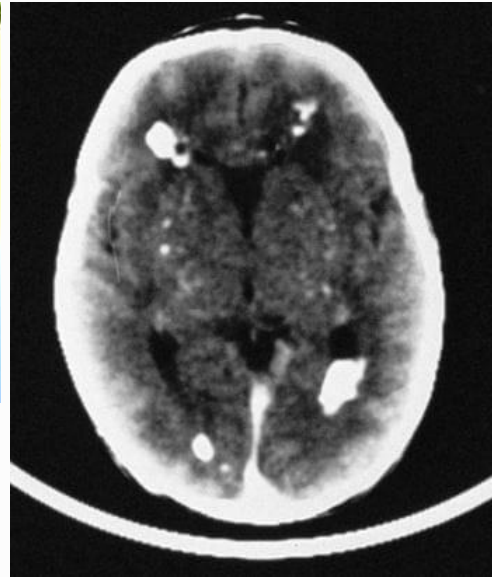
**Распространённая форма** цитомегалии – любое отсутствие иммуногенеза – очаговые опухоли развиваются на фоне лейкоза и становятся тяжёлыми. В большинстве случаев в процесс вовлекается и септическая бактериальная инфекция, при этом трудно выделить симптомы, характерные для цитомегалии. Основной симптом: лихорадка, общая интоксикация, увеличение печени и лимфатических узлов, вялотекущее течение пневмонии, обнаружение характерных клеток в мокроте. Однако диффузная цитомегалия встречается гораздо реже.

### **Врождённая ЦМВИ.**

Заболеваемость плода зависит от периода инфицирования. Заражение на ранних сроках беременности вызывает гибель плода и самопроизвольный аборт. В первые 3 месяца беременности вирус оказывает тератогенное действие. Позднее выявляются врождённая ЦМВИ и пороки развития плода. У ребенка, инфицированного при переливании крови, развивается анемия, лимфоцитоз, гепатомегалия, интерстициальная пневмония, вес увеличивается медленно.

Характерные признаки врожденной цитомегалии - желтуха, гепатоспленомегалия, тромбогеморрагический синдром, тромбоцитопения на фоне прогрессирующей анемии, ретикулоцитоз. С первых дней обнаруживают геморрагическую пурпуру на коже, кровоизлияния на слизистых оболочках, ангуляцию, мелену, кровотечение из пупка. В редких случаях также кровоточат мозг и другие органы. Тромбоцитопения протекает 2-3 нед, желтуха - 2-6 мес, гепатоспленомегалия - дольше. В крови повышается активность ферментов, в биоптатах печени обнаруживаются характерные клетки ЦМВИ, нередко вызывающие энцефалит. Очаги энцефалита располагаются в периваскулярных областях больших полушарий. Воспалительный процесс вызывает некротические изменения и кальцинаты. Результатом энцефалита иногда является микроцефалия или гидроцефалия. Заболевания ЦНС могут проявляться совместно с хориоретинитом, катарактой, атрофией зрительного нерва. У большей части больных обнаруживают пневмонию, поражаются почки и сравнительно немного сердечно-сосудистая система. Диффузная форма врожденной ЦМВИ встречается очень часто и обязательно воспаляются слюнные железы.

При цитомегалии процесс носит локальный характер и ограничивается изменениями в слюнных железах. Обнаружение ЦМВИ вирусного антигена в крови ребенка, рождённого от матери, начиная со 2-й недели и до 6-месячного возраста указывает на перинатальную инфекцию плода.

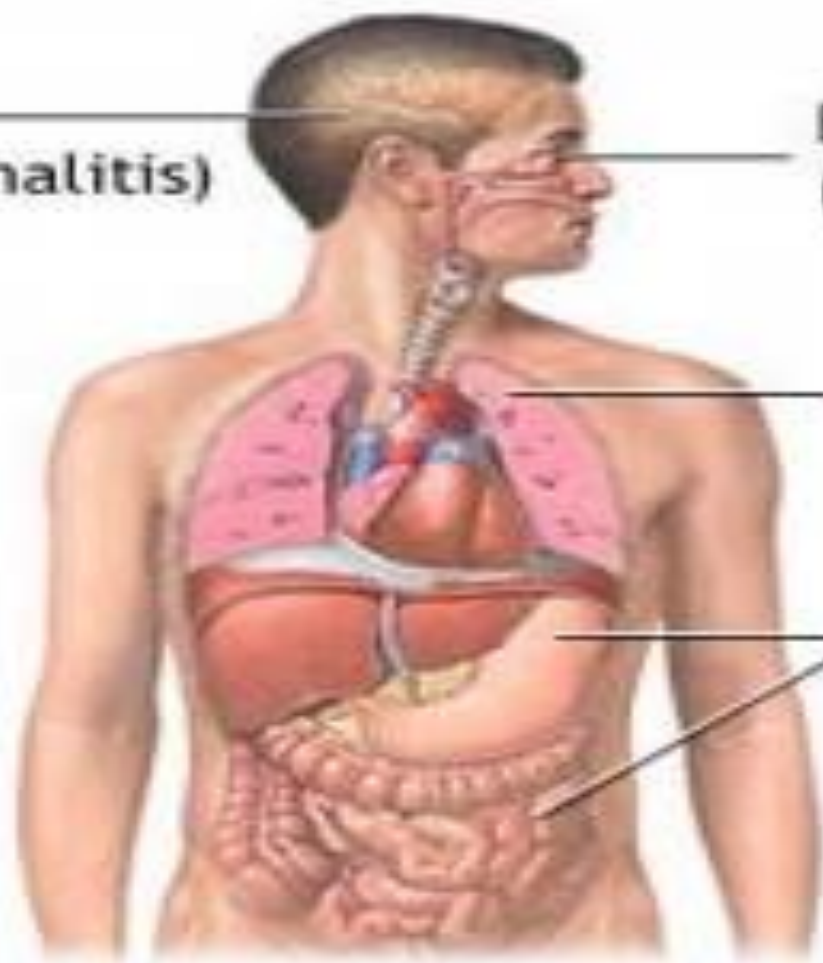


Brain  
(encephalitis)

Eye  
(retinitis)

Lung  
(pneumonia)

Stomach and  
intestines  
(gastroenteritis)



## Течение беременности у женщин с ЦМВИ.

Помимо изменения течения беременности, ЦМВИ поражает также плод и новорожденного. Здесь также играют роль хронические формы заболевания, показатели IgM и IgG к вирусу, материнские и гинекологические, общесоматические заболевания и факторы риска. Воспалительные гинекологические заболевания, эрозии шейки матки 23,1%, сальпингофориты 5,2% встречаются у 42,8% беременных с ЦМВИ. Среди экстрагенитальных заболеваний ЦМВИ наиболее часто встречается у лиц с патологией мочевыводящих путей - 10,9% и патологией дыхательных путей - 9,8%. Тяжёлый материнский и гинекологический анамнез и неблагоприятные исходы предыдущих беременностей встречаются у 83,6% больных с ЦМВИ: аборт - 54,3%, самопроизвольный аборт - 28%, преждевременные роды - 7,6%, замёршая беременность - 4,8%.

В первой половине 29,6% - ранний гестоз, 26,1% - угроза невынашивания беременности.

Во второй половине у 95,1% женщин возникают осложнения. У 25,8% из них поздний гестоз, у 25% - риск невынашивания беременности.

Наряду с этим выявляют многоводие - 9,8%, анемию - 10,3%, хроническую гипоксию плода - 14,1%, гипотрофию - 4,1%. Хотя исходы беременности, патологии плода и новорождённых различаются в зависимости от срока вынашивания:

В I триместре – самопроизвольный выкидыш и аменорея до 12 недель.

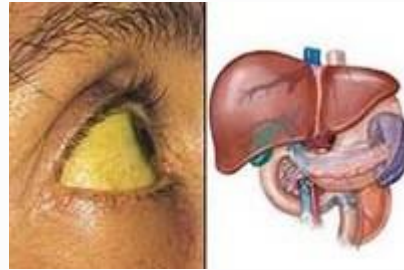
Во II триместре - 12-27 нед, пороки развития плода - 13,6%, самопроизвольный аборт - 10,1%, замёршая беременность - 5,4%.

В III триместре - 28-36 нед, антенатальная гибель плода - 10,9%, пороки развития - 7,6%, преждевременные роды - 7,3%.

Гибель новорождённых в первые 7 дней жизни: 14% - гипоксия, 4,2% - асфиксия, 2,8% - внутриутробная пневмония.



К признакам инфекции плода и новорождённого относятся гипоксия, гепатоспленомегалия, гемолитическая анемия и желтуха, стойкая плоская гипербилирубинемия, петехии, экхимозы, тромбоцитопения, микроцефалия, внутричерепные кальцинаты, нарушение слуха и психического развития, менингоэнцефалит, хориоретинит, пороки сердца, интерстициальная пневмония и др.



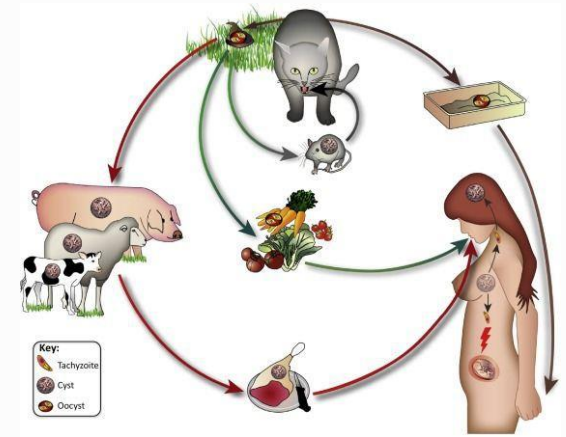
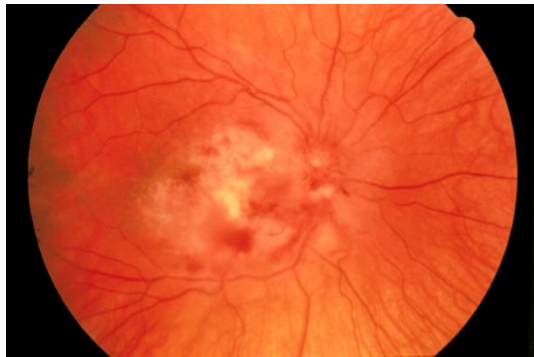
## ЦМВИ у ВИЧ-инфицированных и лиц с ослабленным иммунитетом

ЦМВИ всегда сопутствует ВИЧ-инфекции, и именно в результате её генерализации наступает смерть. У ВИЧ-инфицированных больных ЦМВИ начинается с длительной лихорадки, недомогания, анорексии, ночной потливости, миалгии и артралгии. Вскоре развивается тромбоцитопения, лейкопения, появляются атипичные мононуклеары, повреждается печень.

Часто сопровождается поражением органов дыхания, гиперемией, гипоксией, сухим кашлем. Рентгенологически выявляются интерстициальные, иногда инфильтративные изменения, локализующиеся в билатеральных и нижних отделах. Следует взять биопсию лёгкого, чтобы отличить поражения от других вирусов, пневмоцист и грибков (аспергиллы).

У ослабленных лиц ЦМВИ поражает желудочно-кишечный тракт, вызывая язвы в желудке, пищеводе и кишечнике, и даже осложняется кровотечением и перфоративным перитонитом.

У ВИЧ-инфицированных ЦМВИ вызывает хронический энцефалит, подострую энцефалопатию, постепенную апатию и деменцию. Ретинит приводит к слепоте, участки некроза в сетчатке постепенно расширяются. Патологию глаз следует отличать от изменений при токсоплазмозе, кандидозе и герпетической инфекции. Цитомегалия при трансплантации органов через 1-4 месяца после трансплантации может проявляться лихорадкой, лейкопенией, гепатитом, пневмонией, колитом, ретинитом. Обычно первичная инфекция протекает тяжелее, чем активация латентной цитомегалии. ЦМВИ-пневмония возникает у 20% реципиентов трансплантата костного мозга, и 80% из них умирают.



Максимальной продолжительностью болезни считается 5-13 недель после вмешательства. Пожилые люди болеют тяжелее. У реципиентов почечного трансплантата ЦМВИ может нарушать функцию органа.

**Прогноз.** При местных формах заболевания прогноз благоприятный, распространённая и врождённая ЦМВИ имеет тяжёлые последствия.

**Диагноз и дифференциальный диагноз.** По клиническим признакам врождённую ЦМВИ отличить очень сложно от гемолитической болезни, врождённого токсоплазмоза, листериоза, сифилиса, сепсиса и др. Диагноз подтверждается только приобретением вируса, увеличением титра антител в 4 раза и цитологическим исследованием. Для обнаружения вируса используют культуру эмбриональных фибробластов и культуру диплоидных клеток человека. Антитела КВР, ПРГ (патологическая реакция гемагглютинации), ИФА легко обнаруживаются. Обнаружение антител даже в высоком титре не может быть основанием для постановки диагноза, поскольку латентная форма заболевания широко распространена.

- ❖ Цитологическое исследование - обнаружение в слюне, моче и другом содержимом больного характерных гигантских клеток (глаз совы)
- ❖ Определение антигенов ЦМВИ методом иммунофлуоресценции
- ❖ Определение антител IgM к ЦМВИ
- ❖ Цепная полимеразная реакция
- Дополнительное обследование
- ❖ Нейросонография
- ❖ КТ
- ❖ Биохимическое исследование крови

Ранняя диагностика ЦМВИ у новорождённых основывается на обнаружении IgM-родственных антител. Обследования проводят до 15-й недели, 24-26 и 34-36 недель. Стандартные клинико-лабораторные исследования - кроме общего анализа крови и мочи, УЗИ, ЦМВИ, ПЦР ДНК, определение специфических IgM, IgG к ЦМВИ методом ИФА – подтверждают диагноз. IgM повышается в ранний период заболевания или при обострении процесса после длительного латентного периода. Первые 1,5 месяца инфекции дают высокие титры IgM. IgG увеличивается в более поздние сроки и остается в крови в относительно небольшом количестве на протяжении всей жизни больного. IgG важен для диагностики в 2 случаях:

1. Если его высокий титр обнаруживается вместе с клиническими симптомами заболевания
2. После перерыва в 1-2 недели в крови наблюдают повышение его титра. То есть, если титр IgG низкий или не повышается, заболевание отрицают.

Печень, другие органы брюшной полости и малый таз беременных должны подвергаться УЗИ (ультразвуковое лечение).

УЗЛ плода и плаценты проводят до 15-й недели беременности, 18-24 и 32-34 недель. При этом доплерометрическому исследованию подвергают плаценту и плод, маточно-плодовое кровообращение после 18-24 и 32-34 недель беременности.

### Лечение.

При этиотропном лечении в зависимости от тяжести заболевания ганцикловир вводят внутривенно по 5 мг/кг каждые 12 ч в течение 14 дней или по 40 мг/кг каждые 8 ч в течение 3 нед. Иногда вместе с ним назначают фоскарнет 60 мг/кг каждые 8 часов. Одновременно проводится противоопухолевое и патогенетическое лечение ВИЧ-инфекции. При возникновении цитомегалии у беременных проводят десенсибилизирующую и общеукрепляющую терапию, чтобы предотвратить её распространение и поражение плода. 6-12 мл человеческого нормального иммуноглобулина вводят внутримышечно каждые 2-3 недели в течение первых 3 месяцев беременности. Альфа-интерферон оказывает профилактическое действие при пересадке почки.

При наличии у беременных острых симптомов ЦМВИ следует вводить иммуноглобулины, содержащие высокие уровни анти-ЦМВ антител. Его вводят внутримышечно по 3 мл 5 раз каждые 3 дня. Инъекцию иммуноглобулина следует повторить 3 раза во время беременности. Перерыв между курсами должен составлять 2 недели. Кроме того, в мышцу вводят интраглобин-Г в дозе 4 мл/кг каждые 2 недели. Лечение проводят в 3 курса. С целью этиотропного лечения цитатек по 5 мл каждые 2 нед, виферон суппозиторий 500тыс-1млн. Применяют дозу МЕ 2 раза в сутки, ацикловир (зовиракс), валацикловир (валтрекс) – по 200 мг 5 раз в сутки – в течение 10 дней. 2 курса метаболической терапии для беременных продолжительностью 7 дней с интервалом в один месяц: 100 мг кокарбоксилазы 40% с 20 мл глюкозы, 5 мл ксофитола с 200 мл физиологического раствора капельно, 0,02 пиридоксальфосфата, 0,2 рибоксин, 0,0025 липоевой кислоты, по 1 таблетке калия ората, кальция пантотената по 0,2 3 раза в день, витамина Е по 100 мг 1 раз в день



Плазмаферез и внутрисосудистое лазерное облучение при беременности обеспечивают дезинтоксикацию, стимулируют клеточный и гуморальный иммунитет, вызывают ремиссию вирусной инфекции, снижают заболеваемость плода на 75%, повышают неспецифическую резистентность, нормализуют свёртываемость и агрегацию крови. Декарис 150 мг назначают через 3-5 дней после 14-16 недель беременности в период ремиссии хронической ЦМВИ. Обнаружение ДНК ЦМВИ и анти-ЦМВИ IgM в крови, снижение IgG являются показателями эффективного лечения ЦМВИ.

**Профилактика.** Специфической профилактики нет. Дезинфекцию проводят в очаге. Женщин с ЦМВИ госпитализируют для обследования, лечения и подготовки к родам. Новорождённым, лицам с иммунодефицитом и беременным вводят гипериммунный иммуноглобулин против ЦМВИ. Анти-ЦМВИ матери не могут кормить грудью. Для предотвращения распространения болезни в лечебных учреждениях достаточно соблюдать чистоту рук и принимать другие меры против заражения. Следует также учитывать распространение ЦМВИ при переливании крови.



***СПАСИБО ЗА  
ВАШЕ ВНИМАНИЕ!***