

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
**УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ПО МЕДИЦИНСКОМУ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМУ ОБРАЗОВАНИЮ
ВУЗОВ РИССИИ**
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕНЗЕНСКИЙ ИНСТИТУТ
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА
ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ»

И.П.БАРАНОВА, О.А.КОННОВА, Ж.Н.КЕРИМОВА,
О.Н.ЛЕСИНА, М.В.НИКОЛЬСКАЯ, Л.И.КРАСНОВА

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Учебное пособие для врачей
(послевузовское профессиональное образование)

Пенза 2008

УДК 616.98:578.825.12-08-036-07

ГОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Авторы:

зав.кафедрой инфекционных болезней д.м.н., профессор И.П. Баранова,
доцент кафедры инфекционных болезней к.м.н. О.А. Коннова, аспирант Ж.Н.Керимова, доцент кафедры
инфекционных болезней к.м.н. О.Н.Лесина, ассистенты кафедры инфекционных болезней к.м.н.
М.В.Никольская, к.м.н. Л.И.Краснова.

Рецензенты:

Д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней Самарского Государственного медицинского
университета А.А. Суздальцев
К.м.н., доцент, зав.кафедрой инфекционных болезней медицинского факультета ГОУ ВПО МГУ им. Н.П.
Огарева В.Ф. Павелкина

Учебное пособие предназначено для врачей-инфекционистов, педиатров, акушеров-гинекологов, неонатологов, семейных врачей, врачей-интернов. В представленном учебном пособии освещены вопросы патогенеза, клиники различных форм ЦМВИ, уделено большое внимание клиническими проявлениями инфекции у беременных, у детей с врожденной ЦМВИ, приведены различные варианты классификации врожденной инфекции, предложены схемы лечения, обследования как беременных, так и новорожденных.

Учебное пособие утверждено на Ученом совете института (протокол №12 от 27.11.2007).

Учебное пособие рассмотрено на Проблемной комиссии по инфекционным болезням 14.04.2008 и рекомендовано на присвоение грифа УМО: председатель – академик РАМН, профессор Н.Д. Ющук, секретарь – профессор Ю.В. Мартынов

«Рекомендовано Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для системы послевузовского профессионального образования врачей» от 27.05.08: зам.председателя УМО – профессор И.Н. Денисов.

Цитомегаловирусная инфекция
Учебное пособие для врачей
(послевузовское профессиональное образование)

Компьютерная графика: Коннова О.А.,
Керимова Ж.Н.

Сдано в набор 17.06.08

Подписано в печать 2.06.08

Формат 60x84 1/16

Заказ № 411

Тираж 100 экземпляров

ГОО ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Г. Пенза, ул. Стасова, 8а.

Введение

Цитомегаловирусная инфекция (синонимы: цитомегалия, вирусная болезнь слюнных желез, инклюзионная цитомегалия, болезнь с включениями; sallyvarygland virus disease - англ., speicheldrusenviruskrankheit - нем.) продолжает до настоящего времени оставаться одной из актуальных проблем инфекционной патологии.

Заболевание относится к числу самых распространенных вирусных инфекций и характеризуется многообразными проявлениями от бессимптомного латентного течения до генерализованных форм с тяжелыми поражениями внутренних органов, центральной нервной системы и в ряде случаев летальными исходами.

Понятие цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) охватывает также проблемы внутриутробного инфицирования, серонегативного мононуклеоза, гепатитов, болезней желудочно-кишечного тракта, посттрансфузионного синдрома, трансплантации органов и тканей, онкогенеза, ВИЧ-инфекции, поскольку ЦМВИ определена экспертами ВОЗ как СПИД-индикаторная болезнь.

Наиболее удачным представляется следующее определение этого заболевания: **«Цитомегаловирусная инфекция — широко распространенное вирусное заболевание, преимущественно у детей раннего возраста, характеризующееся большим многообразием клинических проявлений и стандартной двухкомпонентной морфологической картиной, включающей своеобразные, похожие на свиный глаз, цитомегалические клетки и лимфогистиоцитарные инфильтраты».**

Предлагаемое учебное пособие предназначено для повышения квалификации врачей в области диагностики, профилактики и лечения цитомегаловирусной инфекции как у детей, так и у взрослых.

Пособие подготовлено в форме аналитического обзора современных научно-практических сведений, опубликованных в медицинской литературе, в пособии представлены также результаты собственных исследований по проблеме цитомегаловирусной инфекции.

Методы диагностики, профилактики и лечения цитомегаловирусной инфекции, изложенные в настоящем учебном пособии, рекомендуются для внедрения в практике здравоохранения.

Препараты, предлагаемые для использования с целью профилактики и лечения ЦМВИ, входят в Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации и разрешены к применению в медицинской практике в установленном порядке, наличие противопоказаний изложены в соответствующих разделах, а также в инструкциях по применению препаратов.

Международная классификация болезней (МКБ-10):

B25. Цитомегаловирусная инфекция

R35.1. Врожденная цитомегаловирусная инфекция

B27.1. Цитомегаловирусный мононуклеоз

Исторические сведения

Впервые цитомегаловирусная инфекция была описана в 1881 г. немецким патологом М.Риббертом (Ribbert), который обнаружил цитомегалические клетки (ЦМК) в ткани почек мертворожденного ребенка и описал их как «клетки, похожие на совиный глаз» или «клетки, похожие на простейшие (протозооподобные клетки)»; само заболевание стало называться «болезнь, вызванная протозооподобными клетками».

Э. Гудпасчер (Goodpasture) и Ф. Тэлбот (Talbert) в 1921 г. предложили назвать эти клетки «цитомегалами» (клетками-гигантами), а само заболевание - «цитомегалия» (название используется и в настоящее время).

Ими же было высказано предположение о вирусной природе данного заболевания. Однако же сам вирус, вызывающий цитомегалию, был выделен только в 1956 году ученой Маргарет Гледис Смит (Smith) из мочи ребенка, больного цитомегалией. В 1957 году научная группа Веллера (Weller) выделила и приступила к исследованию этого вируса.

В 1960 году Веллер ввел название «цитомегаловирус» (ЦМВ). В 1967 г. цитомегаловирусная инфекция как нозологическая единица вошла в международную номенклатуру ВОЗ.

Эпидемиология

Цитомегаловирусная инфекция относится к числу наиболее распространенных заболеваний. К первому году жизни носителем ЦМВ является каждый пятый житель планеты, к 35 годам - около 40% населения, а к 59 годам - 90% людей. В среднем доля серопозитивных лиц колеблется от 40 до 100% в зависимости от географических и экономических условий. В развивающихся государствах специфические антитела имеются у 69% детей и у 100% взрослых.

Резервуаром цитомегаловируса в природе является только человек. Из зараженного организма вирус выделяется с мочой, слюной и слезной жидкостью. Наибольшую опасность для окружающих представляет человек в активной фазе первичного инфицирования или в период обострения инфекции.

Пути передачи инфекции многообразны: воздушно-капельный, половой, контактный, пероральный, парентеральный и внутриутробный. Характер инфицирования не сказывается на клинических проявлениях болезни. Передача инфекции осуществляется практически через все биологические жидкости и выделения организма - кровь (в том числе донорская), цервикальный и вагинальный секреты, моча, сперма, грудное молоко, слюна, спинномозговая жидкость, слизь из носоглотки, фекалии, амниотическая жидкость.

Заражение восприимчивого человека происходит при непосредственном контакте с источником инфекции (орально-оральный, сексуально-трансмиссионный пути) или опосредованно через контаминированную вирусом посуду, зубные щетки, игрушки. Кроме того, инфекция может передаваться вертикально - от матери к плоду.

Цитомегаловирусная инфекция плода и новорожденного занимает первое место среди инфекций с внутриутробным механизмом развития. Инфицированность женщин детородного возраста ЦМВ в настоящее время

составляет 80%. Инфицирование плода возможно как внутриутробно, при трансплацентарной передаче вируса от матери, так и во время родов, при прохождении по инфицированному родовому каналу.

В постнатальном периоде цитомегаловирус чаще всего передается новорожденному через грудное молоко или при гемотрансфузии. Частота внутриутробной передачи ЦМВ колеблется в пределах 0,2-2,2%, в среднем составляя 1% в популяции. Интранатальное и постнатальное инфицирование в течение первых 6 месяцев жизни встречается еще у 1-15% всех новорожденных.

Серьезной проблемой является заражение цитомегаловирусом реципиентов крови, являющееся одним из путей передачи инфекции. В нашей стране доноры пока не обследуются на ЦМВИ. В то же время известно, что при переливании крови от серопозитивных доноров заражается от 15 до 40% детей и 2-3% взрослых. Еще более сложные проблемы связаны с трансплантацией органов, поскольку фактором передачи инфекции может быть не только перелитая кровь, но и пересаженный орган.

В зависимости от путей передачи **воротами инфекции** могут служить слизистые оболочки верхних отделов респираторного тракта, органов пищеварения, половых органов и др. Проникая в кровь, ЦМВ репродуцируется в лейкоцитах и в системе мононуклеарных фагоцитов. Существует мнение, что вирус попадает в слюнные железы, где может длительно циркулировать, проходя своеобразную тренировку вирулентности. Эпителиальные клетки слюнных желез – хорошая питательная среда для вируса, в которой его активность, а значит, и способность проникать в клетки, достаточно высоки.

У иммунокомпетентных лиц после первичного инфицирования цитомегаловирус может находиться в организме пожизненно, а инфекция протекать в хронической латентной форме в виде бессимптомного вирусоносительства или в субклинической (инаппарантной) форме, не вызывая никаких видимых клинических проявлений заболевания.

Центральная роль в персистенции ЦМВ в организме принадлежит лимфоцитам, где вирус надежно защищен от действия специфических антител и интерферона.

Выделяют два периода жизни человека, наиболее уязвимые для инфицирования ЦМВ. Первый достигается к трехлетнему возрасту, второй приходится на период половой зрелости и половой активности (16–30 лет). В первом случае особое внимание уделяется пренатальной, перинатальной или постнатальной передаче инфекции, а также передаче инфекции в результате контактов ребенка с другими детьми, выделяющими вирус. Беременным принадлежит значительная роль в эпидемиологии ЦМВИ, которая обнаруживается у них в 2 раза чаще, чем краснуха. ЦМВ обладает высокой способностью проникать от женщины к плоду.

Не следует ставить знак равенства между инфицированностью (проникновением вируса в организм) и болезнью. При инфицировании плода ЦМВ возможно:

а) развитие внутриутробной бессимптомной инфекции без последствий для здоровья ребенка; рождение ребенка с низкой массой тела;

б) развитие тяжелой инфекции с внутриутробной гибелью плода (невынашивание, спонтанные аборт, мертворождаемость);

в) рождение ребенка с врожденной ЦМВИ, которая проявится сразу пороками развития (недоразвитием головного мозга, отложениями кальция, гидроцефалией, пороками сердца и др.), а также гепатитом, желтухой, увеличением печени и селезенки, пневмонией;

г) появление на свет ребенка с врожденной ЦМВИ, которая проявится не сразу, а на 2–5-м году жизни (слепотой, глухотой, речевым торможением, отставанием в умственном развитии, психомоторными нарушениями).

Пренатальная и перинатальная ЦМВИ рассматриваются как врожденная инфекция. Наиболее часто к инфицированию плода приводит трансплацентарная передача инфекции в результате первичного инфицирования матери во время беременности, либо реактивации латентной

инфекции, как результата физиологической иммунодепрессии, вызванной беременностью или перенесенным другим инфекционным заболеванием (грипп или ОРВИ). Было установлено, что в США около 0,2–2,4% всех рожденных детей инфицировано ЦМВ, генерализованная форма цитомегалии обнаруживается у 5–15% умерших новорожденных и детей раннего возраста, локализованная – у 10–30% к общему числу обследованных. В России 2,3–3,7% детей появляются на свет с врожденной ЦМВИ. В развивающихся странах этот процент еще выше. Инфицирование плода возможно в любом триместре беременности, но считают, что наибольшую опасность для плода представляет ЦМВИ в 1-й половине беременности. В передаче инфекции от матери к плоду значительную роль играет состояние ее иммунной системы, а именно титр материнских антител, а также локализация и вирулентность вируса. Материнский иммунитет не только ограничивает передачу инфекции, но и определяет течение инфекции у плода. У детей, рожденных от иммунокомпетентных матерей, клинические признаки заболевания проявляются редко. Заражение на ранних сроках беременности часто приводит к самопроизвольным выкидышам, мертворождению или развитию острой врожденной инфекции у плода. Статистически подтверждено, что до 60% матерей с привычным невынашиванием беременности заражены вирусом цитомегалии. Обнаружение у 1–1,7% здоровых новорожденных антител класса IgM подтверждает наличие у них острой врожденной бессимптомной ЦМВИ. Полагают, что при первичной инфекции, которая встречается у 0,7–6,8% беременных женщин, риск передачи вируса ребенку выше, чем при обострении хронической инфекции. При первичной инфекции, возникшей у матери в течение первых 20 недель беременности, последствия для плода наиболее тяжелые. У 24–50% детей, рожденных от матерей с первичной инфекцией имеет место врожденная ЦМВИ, при этом у большинства младенцев она носит бессимптомный характер. Согласно другим наблюдениям, у 90–95% женщин, перенесших первичную ЦМВИ в 1-й половине беременности, рождаются здоровые дети. У 8–10% детей,

рожденных от матерей с первичной инфекцией, проявления ЦМВИ колеблются от средней степени тяжести (гепатоспленомегалия, тромбоцитопения, петехии, микроцефалия, ретинит и гепатит) до серьезных поражений органов при генерализованной форме и с летальными исходами в 11–20% случаев. У беременных женщин наиболее часто происходит обострение хронической ЦМВИ, которая, как правило, не имеет явных клинических проявлений. Данные зарубежной литературы свидетельствуют о том, что реактивация хронической ЦМВИ у женщины во время беременности с развитием вирусемии является причиной рождения 10–50% детей с выраженными клиническими проявлениями врожденной ЦМВИ вплоть до генерализованной формы, которая заканчивается либо летальным исходом, либо поражением головного мозга с тяжелыми последствиями в дальнейшем.

Инфицирование во 2-й половине беременности приводит к хронической врожденной ЦМВИ, выражающейся в поражении центральной нервной системы, печени, потере слуха и нарушении зрения. Инфицирование 12,5–26% детей происходит непосредственно во время родов в момент прохождения плода по родовым путям. Постнатальная ЦМВИ в первые годы жизни ребенка широко распространена в мире. Ведущую роль в постнатальной передаче инфекции играет грудное вскармливание. В постнатальном периоде 40–60% детей заражаются ЦМВИ через материнское молоко от серопозитивных матерей. У 20% серопозитивных матерей ЦМВ обнаружен в грудном молоке, и 30% из них в течение 1 года после родов продолжают выделять вирус с грудным молоком. В развивающихся странах частота постнатального инфицирования достигает 42–55%, в некоторых развитых странах (Япония, Финляндия) – 35–56%. Для Англии и США характерна низкая частота постнатального инфицирования – 8–13%. Установлено, что интранатальная или ранняя постнатальная передача ЦМВИ происходит в 10 раз чаще, чем трансплацентарная. Перинатальная и постнатальная ЦМВИ у детей протекает всегда легко и, как правило, асимптомно. 25–80% детей заражаются ЦМВИ в детских учреждениях при

контакте с детьми, страдающими бессимптомной формой инфекции. После того, как инфицированный ЦМВ ребенок попадает в семью или небольшой коллектив, передача инфекции чувствительным лицам составляет 50% в течение 6 мес.

Авторами представленной работы проведен сравнительный анализ факторов риска цитомегаловирусной и других инфекций с внутриутробным механизмом развития у детей первого года жизни [31]. Было обследовано 360 детей первого года жизни с клиническими проявлениями заболеваний, причиной которых могло быть внутриутробное инфицирование. Обследование проведено в специализированном стационаре Пензенской областной детской клинической больницы им. Н.Ф.Филатова (отделение патологии детей раннего возраста), куда госпитализируются подобные больные из областного центра и районов области. Для подтверждения диагноза биологические жидкости больных детей (кровь, слюна, моча, ликвор) исследованы на наличие геномов цитомегаловируса, вирусов герпеса человека 1 и 2 типов, хламидий, микоплазм, уреоплазм, токсоплазм (методом ПЦР) и специфических антител класса IgM и низкоавидных антител класса IgG (методом ИФА). Также проводилось цитологическое исследование осадка мочи и соскобов со слизистой оболочки щек, позволяющее выявить гигантские клетки в виде «совиного глаза», характерные для цитомегаловирусной инфекции. У всех больных тщательно изучались анамнез, результаты объективного осмотра. Обследование включало изучение общего и акушерского статуса матерей, особенности акушерской и экстрагенитальной патологии, течения беременности и родов по 62 параметрам. Результаты проведенного мониторинга представлены в разделе «Факторы риска развития врожденной цитомегаловирусной инфекции. Сравнительные данные с другими внутриутробными инфекциями».

Вторым критическим периодом является возраст от 16 до 30 лет. В данной группе лиц основной путь передачи инфекции – половой, причем как при гетеро-, так и гомосексуальных контактах. В 3,5–20% и 30% случаев ЦМВ выделяют из урогенитального тракта женщин и мужчин, соответственно. Эрозии шейки матки, цервицит, эндометрит, воспаление яичников у женщин и ткани яичек у мужчин бывают вызваны цитомегаловирусом. Исследования гомосексуалистов показали, что в 100% случаев у них обнаруживают ЦМВ.

Выявлена зависимость между частотой распространенности ЦМВ среди населения, с одной стороны, и условиями и уровнем жизни, с другой. Так, антитела класса IgG выявляются чаще среди жителей городов, что обусловлено более высокой плотностью населения и большей долей лиц с иммунодепрессией среди городских жителей, а также среди населения с низким уровнем жизни. У последних в 40–60% случаев до 5 лет происходит инфицирование цитомегаловирусом, а к 15–19 годам уже у 50–88% обнаруживаются антитела к ЦМВ.

После переливания препаратов крови заражение происходит с частотой 0,14–10 % на единицу перелитой крови. До сих пор непонятно, является ли инфицирование реципиента результатом эндогенной реактивации вируса или реинфекцией. Исследования показали, что у наркоманов, пользующихся инъекционным введением наркотиков, в 32% случаев обнаруживают ЦМВИ.

Возможность онкогенного действия вируса окончательно не изучена. Полагают, что выделение вируса цитомегалии из опухоли больных саркомой Капоши, карциномы простаты, злокачественной лимфомы, рака шейки матки, аденокарциномы толстой кишки и др. является косвенным свидетельством этиологической роли отдельных штаммов ЦМВ человека в развитии онкологических заболеваний.

Вирус способен вызывать продуктивную, abortивную, а также латентную формы инфекции. Обладая тропизмом к ткани слюнных желез, ЦМВ при локализованных формах обнаруживается только в этих железах.

Этиология

Возбудителем цитомегаловирусной инфекции является цитомегаловирус человека (*Cytomegalovirus Hominis*) – условно-патогенный микроорганизм, относящийся к семейству герпесвирусов (*Herpes virus*), подсемейству β -герпесвирусов пятого типа. Семейство *Herpes viridae*, к которому принадлежит цитомегаловирус (HHV5, или *Cytomegalovirus*), объединяет около 70 вирусов и включает три подсемейства: *Alphaherpesvirinal*, куда входят вирусы простого герпеса человека, ветряной оспы и опоясывающего герпеса; *Gammaherpesvirinal*, к которому относится вирус Эпштейн-Барра;

Bethaherpesvirinal, включающее вирус цитомегалии человека и мышей.

Диаметр вирионов ЦМВ составляет 120–150 нм. Вирион покрыт гликопротеинолипидной оболочкой. Вирус

ЦМВ имеет вид иксаэдра, белковая оболочка которого (капсид) состоит из 162 расположенных симметрично капсомеров с шипиками на поверхности. Геном ЦМВ представлен двуспиральной ДНК с молекулярной массой 80–150·10⁶. Между капсидом и вирусной оболочкой расположен слой, размер которого значительно варьирует у разных вирусов. Молекулярная масса вирионов более 10·10⁸.

Пять гликопротеидов (oA, oB, oC, oD и oE) расположены на наружной поверхности липопротеидной оболочки. Ряд вирусных антигенов связан и с внутренними белками, и с гликопротеидами. Основные иммуногены – гликопротеиды (gB, gC, gD), которые индуцируют синтез антител, нейтрализующих вирус, и клеточный иммунный ответ организма. При развитии вируса в ядрах инфицированных клеток образуются включения.

Рис.1 Цитомегаловирус в электронном микроскопе

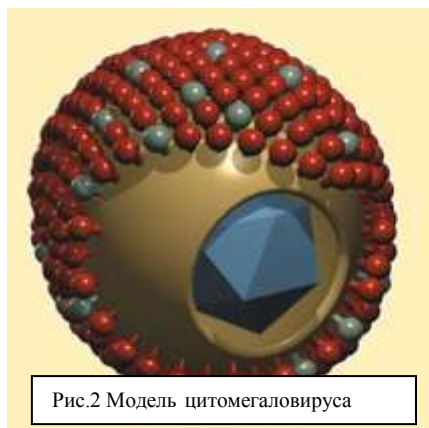


Рис.2 Модель цитомегаловируса

ЦМВ термолабилен, инактивируется при температуре +56°C, его оптимальный рН 7,2–8,0. В настоящее время выделено три штамма цитомегаловируса: Davis, AD 169, Kerr. Может развиваться на культурах фибробластов человека. В клетку проникают путем рецепторного эндоцитоза, обусловленного взаимодействием гликопротеидов вирусной оболочки с рецепторами клетки-мишени. В результате слияния плазматической, вирусной мембран и стенки эндоцитарной вакуоли липопротеидная мембрана вируса разрушается и нуклеокапсид достигает клеточного ядра. Вирус активирует синтез ряда клеточных ферментов, а также двух собственных. В инфицированных клетках образуется большое количество вирусспецифических белков, которые превращаются в структурные вирусные белки. Капсидные белки, проникшие в клеточное ядро, ассоциируются с вновь синтезированными геномами. Нуклеокапсиды соединяются с модифицированными участками ядерной мембраны, и вирусные частицы отпочковываются в околоядерное пространство. Затем они транспортируются в аппарат Гольджи и оттуда выносятся на поверхность плазматической мембраны. Для цитомегаловируса характерна медленная репликация, низкая вирулентность и способность подавлять клеточный иммунитет.

Различают три стадии репликации. Очень ранняя фаза продолжается первые 24 ч после инфицирования. В этот период образуются протеины, обеспечивающие начало вирусной репликации. Антигены аккумулируются в клеточном ядре и синтезируются в течение вирусной репликации. Ранняя фаза определяется от начала синтеза вирусной ДНК (спустя 2–4 ч от инфицирования) и длится 24–72 ч. На этом этапе возникают ферменты, необходимые для размножения ДНК – ДНК-полимеразы. Поздняя фаза начинается спустя 24–48 ч после инфицирования и заканчивается гибелью клетки. Вирус строится в ядре клетки, а затем вымывается через цитоплазму к поверхности клетки [1].

На электронно-микроскопических снимках цитоплазматические и внутриядерные вирусные частицы имеют различное строение. Чаще всего в ядрах вирусных клеток видны частицы в виде колечек, реже – кольцевидные двухконтурные частицы. Встречаются электронно-плотные образования округлой, овальной форм различной величины, часто в виде скоплений. Основной, наиболее типичный признак ЦМВ-поражения - появление гигантских цитомегалических (диаметром 35–65 мкм) клеток с ядерными и цитоплазматическими включениями, получившими название «совиный глаз».

Они имеют типичную структуру, разнообразную форму и размеры, зависящие от стадии метаморфоза. Обнаружение подобных клеток в моче, слюне и других выделениях позволяют поставить диагноз цитомегаловирусной инфекции. Морфологические изменения в органах и тканях проявляются в виде комплексов цитомегалических клеток и интерстициальной лимфогистиоцитарной инфильтрации. В культуре тканей не выявлено существенных нарушений хромосомного аппарата. Возможность онкогенного действия вируса окончательно не изучена.

Патогенез

В патогенезе ЦМВИ важная роль принадлежит системе клеточного иммунитета, а именно его Т-клеточного звена, так как достоверно установлено, что в ряде случаев клинически выраженное заболевание развивается в результате активации латентной инфекции на фоне снижения резистентности организма, связанной с иммунодефицитными состояниями, наблюдающимися в раннем детском возрасте, в период беременности, в результате ятрогенных вмешательств или приеме цитостатиков и иммунодепрессантов, у онкологических больных, особенно проходящих курс химиотерапии; при воздействии на организм неблагоприятных экологических факторов.



Рис.3 Цитомегалы

Лица с иммуносупрессией составляют группу высокого риска по заболеваемости цитомегаловирусной инфекцией. В первую очередь

к ним следует отнести новорожденных, пациентов после трансплантации органов или костного мозга/стволовых клеток, больных СПИДом, а также пациентов, подвергшихся переливанию крови. У данного контингента больных ЦМВИ представляет серьезную угрозу жизни, так как на фоне резкого снижения иммунитета могут поражаться практически все органы – центральная нервная система (энцефалит), почки (нефрит), легкие (пневмония), сердце (миокардит), селезенка, печень, кишечник. Заболевание нередко заканчивается летально.

Многолетние наблюдения за пациентами, инфицированными цитомегаловирусом, выявили дисбаланс иммунокомпетентных клеток (снижение субпопуляций хелперов-индукторов и увеличение супрессоров-киллеров, снижение соотношений хелперов-супрессоров $<1,0$ и активности естественных киллеров). У взрослого человека и ребенка старшего возраста благодаря высокой эффективности иммунного ответа значительно чаще наблюдается abortивное или латентное течение ЦМВИ. В то же время чем младше ребенок, тем чаще у него после заражения ЦМВ развиваются клинические признаки инфекционной болезни. Цитомегаловирусная инфекция наиболее часто поражает реципиентов трансплантируемых органов. У 38–96% пациентов после трансплантации встречается активная форма ЦМВИ, при которой каждый орган может быть вовлечен в инфекционный процесс. Имеются данные, подтвержденные при экспериментальной инфекции у животных, что у больных, перенесших пересадку сердца, ЦМВИ является одной из причин атеросклероза. Доказано, что сосудистые поражения почечного трансплантата с дисфункцией почки обусловлены ЦМВИ. В последние годы особенно актуальной стала проблема обострения цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц. ЦМВИ является одной из ведущих оппортунистических заболеваний при ВИЧ-инфекции. Необходимо помнить, что почти 100% больных СПИДом являются ЦМВ-серопозитивными и у них выявляется высокий риск реинфицирования. Активация латентной ЦМВИ

происходит, как правило, в В-стадии ВИЧ-инфекции вследствие Т-клеточной недостаточности. Доказано, что до 30% гепатитов неясной этиологии обусловлены поражением печени герпесвирусами, а именно цитомегаловирусом или вирусом простого герпеса.

Патологическая анатомия



Рис.4. Цитомегалы в выводных протоках слюнных желез

Характерный патоморфологический признак ЦМВ - гигантские клетки, выявляемые в тканях, слюне, мокроте, осадке мочи и цереброспинальной жидкости.

Клетки имеют внутриядерные и цитоплазматические включения и содержат размножающийся вирус. Изменения ядра клетки придают ей сходство с свиным глазом. Гигантские клетки локализуются преимущественно в эпителии выводных протоков слюнных желез, в эпителии дистальных отделов нефрона в почках, в эпителии желчных протоков в печени, в эпителии эндими желудка и головного мозга.

В ответ на воздействие ЦМВ в окружающей интерстициальной ткани возникают лимфогистиоцитарные инфильтраты, имеющие иногда характер узелков. При генерализованной форме чаще наблюдается поражение легких,



Рис.5. Интерстициальная ЦМВ-пневмония

почек и кишечника, реже - печени и других органов. Наряду с гигантскими клетками и лимфогистиоцитарными инфильтратами в легких обнаруживают картину интерстициальной пневмонии, в почках - интерстициального нефрита, в кишечнике - язвенного энтероколита,

в печени - холестатического гепатита. Врожденная генерализованная ЦМВИ характеризуется также геморрагическими высыпаниями на коже и слизистых оболочках, кровоизлияниями во внутренние органы и головной мозг, значительной анемией, развитием очагов миелоэритробластома в печени,

селезенке и почках. Отмечается также поражение глаз - увеит, помутнение хрусталика и субатрофия радужной оболочки.

Параметры иммунного статуса у детей с цитомегаловирусной инфекцией

Цитомегаловирусная инфекция относится к оппортунистическим инфекциям, клинические проявления которых становятся возможными лишь в условиях первичного или вторичного иммунодефицита. Общеизвестно, что среди всех факторов так называемой физиологической иммунодепрессии, способствующих распространению и реактивации ЦМВИ, первое место принадлежит беременности.

Цитомегаловирус способен блокировать и обходить многие уровни иммунной защиты, ускользая от иммунной атаки. Широкий тканевый тропизм, способность к персистенции и латенции в организме инфицированного человека являются уникальными биологическими свойствами всех герпесвирусов. Персистенция представляет собой способность герпесвирусов непрерывно или циклично размножаться (реплицироваться) в инфицированных клетках тропных тканей, что создает постоянную угрозу развития инфекционного процесса. Латенция герпесвирусов – это пожизненное сохранение вирусов в морфологически и иммунохимически видоизмененной форме. «Пожизненными» носителями цитомегаловируса являются лимфоциты крови, но он также может персистировать в моноцитах и полиморфноядерных лейкоцитах, в нервных клетках регионарных ганглиев чувствительных нервов, в клетках слюнных желез, почек и других органов. Персистенции ЦМВ способствует образование трансформированных цитомегалических клеток, которые формируют своеобразный биологический барьер между вирусными антигенами и иммунокомпетентными клетками. Длительная персистенция ЦМВ в организме способствует вторичному угнетению иммунной системы и развитию вирус-ассоциированных хронических заболеваний, чаще всего бактериальных суперинфекций. У детей раннего возраста процессы развития

и созревания иммунной системы находятся в состоянии функционального напряжения и легко могут нарушаться под действием различных вредных факторов. Это создаёт предпосылки для развития различных вторичных иммунодефицитных состояний, что в свою очередь может привести к реактивации латентно протекающей до этого времени внутриутробно приобретённой ЦМВИ (период латенции и/или персистенции ЦМВ сменяется фазой активной репликации вируса).

В формировании противцитомегаловирусного иммунитета принимают участие как неспецифические факторы, так и специфические иммунные механизмы. Неспецифические факторы защиты – система интерферона, комплемента, естественные (натуральные) киллеры (ЕК, НК) - на первых этапах инфекционного процесса замедляют скорость распространения возбудителя, а в дальнейшем потенцируют активность специфического иммунитета и препятствуют инфицированию непоражённых клеток.

Наиболее действенной защитой от ЦМВИ является формирование специфического иммунитета: образование специфических анти-ЦМВ-антител и специфических «клеток-киллеров» (специфических анти-ЦМВ Т-лимфоцитов CD8). ЦМВИ вызывает ЦМВ-специфический клеточно-опосредованный иммунный ответ, который является принципиальным фактором, контролирующим присутствие вируса в организме человека. Специфический иммунный ответ при первичном контакте с вирусом цитомегалии формируется в течение 14-28 дней. При первичном заражении вирусом в первые недели после инфицирования появляются и быстро нарастают специфические антитела - IgM, IgA и IgG-антитела выявляются в сыворотке вскоре после появления симптомов. В течение 2-3 недель титры этих антител постоянно повышаются. Начиная со 2-го месяца после инфицирования концентрация антител IgM постепенно снижается, IgM и IgA-антитела остаются в организме обычно 6-12 недель. Концентрация же IgG-антител сохраняется на высоком уровне неопределенно долго, в снижающихся титрах пожизненно.

В случае суперинфекции другим штаммом ЦМВ титр антител IgM может вновь на время повыситься. Однако антитела лишены протективных свойств, что проявляется, в частности, легким выделением вируса от инфицированных людей (несмотря на наличие антител). При повторном контакте организма с тем же штаммом вируса «защитный уровень» специфического иммунитета как антительного, так и цитотоксического формируется в более короткие сроки – до 7-14 дней. ЦМВ характеризуется значительным антигенным разнообразием. Поэтому при инфицировании серопозитивного человека другим штаммом ЦМВ формирование специфического иммунитета против данного возбудителя будет происходить, как и при первичном контакте. Нарботанные ранее тип- и группоспецифические анти-ЦМВ-АТ к другим штаммам ЦМВ будут сдерживать активную репликацию вируса.

Цельные вирионы являются слабым сигналом для иммунной системы, так как при этом основной набор антигенов возбудителя «спрятан» под вирусной оболочкой. Более эффективно иммунная система распознаёт антигены вируса, «обнажающиеся» при его разрушении. Антигены возбудителя презентуются (представляются) иммунной системе только при содружественном взаимодействии факторов неспецифической защиты и, в первую очередь, - фагоцитоза. В результате презентации лимфоцитам информации об антигенных особенностях возбудителя формируются клоны В-лимфоцитов (CD19), синтезирующие анти-ЦМВ-АТ, и клоны специфических Т-лимфоцитов (CD8), цитотоксическая активность которых направлена против конкретных антигенов вируса цитомегалии.

Предполагается, что в некоторых случаях внутриутробного инфицирования (в том числе и при ЦМВИ) иммунная система плода воспринимает антигенные детерминанты возбудителя как свои собственные, что сопровождается развитием к ним иммунологической толерантности. В то же время конкретные вопросы о возможности, вариантах и последствиях толерантности к возбудителям перинатальных инфекций, в том числе к ЦМВ,

находятся в стадии изучения. Есть основания считать, что иммуноадаптивный период, т.е. период формирования толерантности к антигенам ЦМВ в процессе созревания иммунологической реактивности, весьма длителен и продолжается также и в постнатальном периоде жизни ребёнка. Этот факт подтверждает обнаружение у ряда детей антигенов вируса без каких-либо показателей формирования специфического анти-ЦМВ-гуморального иммунитета. Подобные соотношения имеют место у 7-15% детей, обследуемых по поводу подозрения на внутриутробную инфекцию. Недостаточность иммунного ответа констатируют и в случаях одновременной персистенции вируса с незначительной динамикой нарастания титра анти-ЦМВ-АТ.

Существует тесная взаимосвязь состояния основных показателей гуморального и клеточного иммунитета плодов к моменту родов, детей в раннем неонатальном периоде и материнского организма независимо от срока гестации и наличия факторов риска внутриутробного инфицирования. При исследовании содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови новорожденных с внутриутробным инфицированием в одних работах выявлено достоверное повышение уровня IgM и IgA, содержание IgG оставалось в пределах нормы. В других исследованиях выявлено достоверное увеличение содержания IgM, IgA, IgG, причем внутриутробная инфекция вызывала повышение у новорожденных уровня IgG и IgA, а уровень IgM при этом достигал значений у взрослого. Нормализация показателей регистрировалась только в возрасте 1-3 лет. Уровень сывороточного IgG у новорожденных с цитомегаловирусной инфекцией оказался достоверно ниже, чем в контрольной группе. В дальнейшие периоды наблюдения значения IgG характеризовались выраженной динамикой нарастания показателей и превышали аналогичные параметры у здоровых детей. Низкие показатели IgG у новорожденных с цитомегалией, вероятно, обусловлены высоким процентом недоношенных детей, а также значительным потреблением материнских IgG, поступивших через плаценту. Показатели

сывороточного IgA при врожденной цитомегаловирусной инфекции были выше аналогичных параметров у здоровых детей в 1,5-2 раза. Быстрая динамика нарастания уровня иммуноглобулинов у инфицированных детей определялась ранней антигенной стимуляцией, а также большим количеством сопутствующих инфекций, развивавшихся постнатально.

Значительное увеличение содержания иммуноглобулинов в крови у новорожденного может быть маркером хронической инфекции в пренатальный период и повторной в постнатальный. Повышение концентрации в сыворотке пуповинной или периферической крови новорожденного ребенка специфических антител класса IgM выше 20 мг\дл позволяет заподозрить факт внутриутробного инфицирования. Однако существует мнение, что повышение уровня IgM в пуповинной крови не является показателем инфекционного процесса у новорожденного, а отражает антигенную стимуляцию плода в антенатальном периоде.

Низкий уровень IgG у новорожденных, родившихся у матерей группы риска по внутриутробному инфицированию плода, рассматривается лишь как свидетельство низкого уровня пассивного иммунитета у данной категории новорожденных, увеличивающего риск бактериальных осложнений в постнатальном периоде. Некоторые авторы выявили у новорожденных от матерей с инфекционной патологией гипо-G-иммуноглобулинемию, усиленный синтез собственных IgM и IgA как внутриутробно, так и в первые дни жизни. У 20% новорожденных после перенесенной внутриутробно антигенной стимуляции или в случаях развития гнойно-воспалительных заболеваний в раннем неонатальном периоде наблюдался усиленный синтез собственных IgG с первых дней жизни. Есть данные о повышении уровня IgM и снижении уровня IgG в пуповинной крови и на протяжении всего раннего неонатального периода. При этом достоверно более низкие значения IgG отмечаются в пуповинной крови у новорожденных с клиническими формами внутриутробных инфекций.

При ЦМВИ синтез иммуноглобулинов плодом активируется прежде всего за счет IgM, но иногда при внутриутробной инфекции очень резко активируется синтез IgG, IgA, и в этих случаях при длительном воздействии ЦМВ образуется обилие циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), которые повреждают ткани. У плода органом, в сосудах которого оседают эти комплексы и сам ЦМВ, является головной мозг, поэтому к типичным проявлениям внутриутробной инфекции относятся энцефалопатии и энцефалиты. Кроме того, при специальных исследованиях в клетках головного мозга часто определяются иммуноглобулины. Во внутриутробном периоде вирус может вызывать клональную элиминацию созревающих Т- и В-клеток, что нарушает развитие иммунного ответа на данный вирус. Преждевременная внутриутробная стимуляция иммунной системы может приводить к поликлональной активации В-лимфоцитов и формированию аутоантител и циркулирующих иммунных комплексов. Это является фоном для развития аутоиммунных и иммунокомплексных заболеваний. Длительно персистируя в организме ребенка, цитомегаловирус способствует поликлональной активации В-лимфоцитов, формированию аутоантител и иммунных комплексов, что реализуется в дальнейшем развитии аллергической и аутоиммунной патологии.

У детей с врождённой ЦМВИ наблюдаются нарушения гуморального и клеточного иммунитета, отмечается длительная экскреция ЦМВ и незначительные уровни специфических антител. Гуморальное звено иммунитета снижает вирулентность ЦМВ, но не позволяет полностью освободиться от вируса. Гуморальный иммунный ответ вырабатывается и при латентной инфекции – в сыворотках появляются комплементсвязывающие и вируснейтрализующие антитела.

На фоне активной ЦМВИ происходят существенные иммунные сдвиги. Особым свойством ЦМВ является способность вызывать депрессию практически всех звеньев иммунитета – вызывать дисфункцию макрофагов, резко подавлять активность продукции интерлейкинов, угнетать продукцию

интерферона. ЦМВ подавляет способность инфицированных иммунокомпетентных клеток синтезировать интерлейкины за счет избыточной продукции простагландинов, а также изменяются реакции клеток-мишеней на интерлейкин-1 и интерлейкин-2. Развивается вирусиндуцированная иммуносупрессия с резким угнетением функции естественных киллеров.

ЦМВ имеет сходство и обладает сильным повреждающим действием на Т-клетки. По повреждающему действию на Т-клетки цитомегаловирус уступает только ВИЧ. Наблюдается резкое подавление клеточного иммунитета со снижением CD4/CD8. Чем выраженнее экспрессия вируса, тем ниже уровень Т-лимфоцитов. Исследованиями последних лет показаны иммунодепрессивные свойства цитомегаловируса, способного индуцировать угнетение иммунных функций в результате снижения функциональной активности Т-лимфоцитов, естественных киллеров, макрофагов, продукции антител, интерлейкинов, интерферонов, активности цитотоксических Т-эффекторов. Вирус оказывает подавляющее действие на интерферонсинтезирующий механизм клетки за счет угнетения синтеза активирующих белков и протеинкиназы.

Воздействие на иммунную систему плода сопровождается более выраженной депрессией иммунитета, нежели воздействие инфекционного процесса на иммунную систему ребенка в период новорожденности. При этом наиболее уязвимым является клеточное звено иммунитета. Во многих исследованиях обнаружено снижение как абсолютного, так и относительного содержания Т-лимфоцитов, в то время как процентная и абсолютная пропорция активной популяции Т-лимфоцитов [Т_а-лимфоциты] остается повышенной. По-видимому, эти реакции можно рассматривать как проявление адекватной реакции иммунной системы на инфекционно-воспалительный процесс. При инфицировании плода установлено снижение общего количества Т-лимфоцитов за счет фракции Т-хелперов и снижение популяции зрелых Т-лимфоцитов. Соответственно было нарушено

соотношение между Т-хелперами и Т-супрессорами. Имеются данные о повышении функциональной активности Т-лимфоцитов при увеличенном содержании Т-лимфоцитов в пуповинной крови новорожденных, родившихся у матерей с гнойно-воспалительными заболеваниями.

Депрессия Т-хелперов может явиться следствием прямого избирательного воздействия вирусов и других микроорганизмов на клетки или служить тем исходным фоном, который предполагает инфицирование вирусами и бактериями. При внутриутробной инфекции изменяется не только содержание Т-хелперов, но и функциональная активность их рецепторного аппарата. Отмечено менее выраженное возрастание абсолютного и относительного количества В-лимфоцитов, повышен уровень натуральных киллеров. В другой работе обнаружено снижение уровня активных Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и фагоцитарной активности нейтрофилов.

Существует связь показателей клеточного иммунитета (уровень Т-лимфоцитов, Т-хелперов, активность функции естественных киллеров, реакции бласттрансформации) с экскрецией вируса и среднегеометрическими титрами антител. В период генерализации ЦМВИ отмечается снижение общего количества Т-лимфоцитов, ряд исследователей указывают на снижение количества Т4-лимфоцитов у детей при врожденной и приобретенной ЦМВИ. Снижается активность естественных киллеров. Снижается также пролиферативный ответ лимфоцитов в реакции бласттрансформации (РБТЛ) на неспецифические митогены. Отмечено достоверное увеличение эффекторной функции Т-лимфоцитов и снижение активности супрессорных механизмов в РБТЛ. Изменение гуморального иммунитета проявляется в снижении РБТЛ с PWM (митогены лаконоса). Отмечено, что дефект клеточного звена при ЦМВИ носит непостоянный характер. Сравнительный анализ уровня CD3 и CD4 популяций лимфоцитов при некоторых ВУИ показывает, что снижение количества CD3 и CD4 фракции Т-лимфоцитов наиболее выражено при ЦМВИ. Полученные данные

согласуются с данными других исследований, показывающих, что снижение CD8 и, особенно, CD4 субпопуляций Т-лимфоцитов характерно для внутриутробной ЦМВИ. Возможно, депрессия CD4 субпопуляции Т-лимфоцитов может быть следствием прямого избирательного действия ЦМВ на эти клетки или служить фоном, на котором происходит инфицирование ЦМВ. У инфицированных детей наблюдается дефицит Т-клеточного звена иммунитета. Вероятно, этот дефицит был сформирован антенатально и являлся результатом внутриутробного воздействия вируса цитомегалии. При исследовании Т-клеточного звена иммунитета отмечалось статистически значимое снижение относительного и абсолютного содержания клеток CD3+. При исследовании Т-цитотоксических клеток (CD8+) наблюдалось повышение их относительного содержания, сохранявшееся в течение 6 мес. При этом их абсолютное количество достоверно снижалось у детей всех возрастных групп. Относительное содержание клеток-естественных киллеров (CD16+) превышало аналогичные показатели в контроле. Относительное содержание В-лимфоцитов (CD19+) не отличалось от нормальных значений.

Проявлением клеточного иммунитета служит ярко выраженная гиперчувствительность замедленного типа, представленная в пораженных органах узелковыми лимфомоноцитарными инфильтратами. При сохраненной иммунной реактивности вирус постепенно инактивируется и элиминируется, цитомегалического метаморфоза клеток при этом не происходит. При наличии дефектов клеточного иммунитета его ответная реакция на вирусные антигены снижается, этому способствует и иммуносупрессивное действие самого вируса. Чем выше степень иммунодефицита, особенно клеточного, тем выраженнее цитомегалическая трансформация клеток и скуднее интерстициальные инфильтраты в пораженных органах.

На фоне ЦМВИ развивается вторичный иммунодефицит. Повреждение иммунной системы в период раннего онтогенетического развития может привести к возникновению врожденных иммунных дефектов.

Формирующаяся недостаточность системы иммунитета в раннем постнатальном периоде является условием для дальнейшей репродукции вируса и фоном для развития рецидивирующих заболеваний различной локализации. У инфицированных детей возрастает риск осложнений в виде суперинфекций органов дыхания, вызванных клебсиеллами, кандидами, синегнойной палочкой, легочного или катетеризационного сепсиса, генерализованного кандидоза. Последствиями этих нарушений являются также рецидивирующие заболевания различной локализации (вирусные, бактериальные, грибковые) с ранним формированием очагов хронической инфекции.

Результаты иммунологических исследований, в динамике свидетельствовали о значительном влиянии врожденной цитомегаловирусной инфекции на показатели иммунной системы инфицированных детей. У больных в сравнении с контрольной группой наблюдалось снижение уровня фагоцитоза, регистрируемое в 0-28 дней жизни, в 1-3 и 4-6 мес жизни. При определении кислородзависимой метаболической функции фагоцитов отмечалось повышение количества НСТ-позитивных клеток в спонтанных условиях. Высокие показатели НСТ-теста сохранялись во всех возрастных периодах, что, вероятно, было связано не только с основным процессом, но и с интеркуррентными инфекциями, часто развивающимися у инфицированных детей.

Как показывает обобщенный анализ иммунологических данных, у детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией наблюдаются признаки комбинированных иммунных нарушений в виде угнетения функциональной активности фагоцитирующих клеток; снижения показателей Т-клеточного звена иммунитета, с недостаточностью относительного и абсолютного содержания Т-лимфоцитов (CD3+) и Т-хелперов (CD4+), абсолютного содержания Т-цитотоксических клеток (CD8+) и клеток-естественных киллеров (CD16+).

Клиника цитомегаловирусной инфекции

Общепринятой (унифицированной) классификации клинических форм цитомегалии до сих пор не существует. Все предлагаемые классификации, существующие в настоящее время, представлены в приложении №1.

Согласно классификации Ю.В.Лобзина можно выделить следующие клинические формы ЦМВИ.

А. Приобретенная цитомегалия:

латентная (локализованная) форма;

острая мононуклеозная форма;

генерализованная форма цитомегалии.

Б. Врожденная цитомегалия:

острая форма;

хроническая цитомегалия.

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

Латентная (локализованная) приобретенная форма ЦМВИ. О широком распространении латентной ЦМВИ говорит факт наличия антител у здоровых лиц. Например, у доноров их обнаруживали у 63-68% к общему числу обследованных. Латентная ЦМВИ продолжается пожизненно, а клинические проявления вирусного заболевания отсутствуют. Однако под влиянием факторов, ослабляющих резистентность организма, инфекция активизируется и переходит в манифестные (клинически выраженные) формы. Чаще наблюдается первично-латентная ЦМВИ, но у части инфицированных развивается клинически выраженная острая фаза, в стихании которой процесс переходит во вторично-латентную цитомегалию.

Острая приобретенная мононуклеозная форма ЦМВИ. Клинически острая форма приобретенной цитомегалии протекает под маской

инфекционного мононуклеоза, но с отрицательными реакциями гетерогемагглютинации (реакции Пауля-Буннеля, ХД/ПБД, Ловрика, Гоффа и Бауэра, Ли-Давидсона). Около 10% всех случаев инфекционного мононуклеоза обусловлено ЦМВ. Эта форма заболевания чаще развивается после переливания крови или у сексуально активных молодых людей. Длительность инкубационного периода составляет от 20 до 60 дней. Продолжительность заболевания от 2 до 6 нед. Для ЦМВ-мононуклеоза характерна длительная высокая лихорадка, иногда с ознобом, признаками общей интоксикации, миалгии, спленомегалия, относительный лейкоцитоз с наличием более 10% атипичных лимфоцитов в периферической крови, умеренное повышение активности сывороточной АлАТ и щелочной фосфатазы. В отличие от инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна-Барр, отсутствует тонзиллит, а также генерализованная лимфаденопатия. Осложнения острой мононуклеозной фазы инфекции встречаются относительно редко и могут проявляться в виде интерстициальной или сегментарной пневмонии, плеврита, миокардита, артрита, энцефалита, синдрома Гийена-Барре.

Генерализованная приобретенная форма ЦМВИ.

Генерализованные формы приобретенной цитомегалии встречаются редко, обычно возникают на фоне заболеваний, которым сопутствует иммунодепрессия (новообразования, лейкемия и др.) и характеризуются тяжелым течением. Как правило, выявить генерализованную ЦМВИ на фоне основного заболевания бывает непросто. По статистике Всемирной Организации Здравоохранения генерализованная форма цитомегалии является причиной наибольшего количества летальных случаев в мире после гриппа и ОРВИ. При генерализованной форме болезни наблюдаются гепатит, поражение надпочечников, селезенки, поджелудочной железы, почек. Ей сопутствуют частые беспричинные пневмонии, поражение сосудов глаза, стенок кишечника, головного мозга и периферических нервов, увеличение околоушных и подчелюстных слюнных желез, воспаление

суставов, кожная сыпь, тромбоцитопения. В случае развития пневмонии обнаружение в мокроте типичных ЦМВ-клеток в сочетании с лихорадкой, лимфоаденопатией и гепатомегалией помогает диагностировать генерализованную форму ЦМВИ.

Течение цитомегаловирусной инфекции у беременных. Первичная ЦМВ-инфекция во время беременности, т.е. когда серонегативная беременная впервые инфицируется ЦМВ и происходит сероконверсия, встречается достаточно редко - в 0,7-4,1% случаев. Однако эта ситуация наиболее опасна в плане внутриутробной передачи инфекции плоду. Еще около 13-14% серопозитивных женщин подвержены во время беременности вторичной инфекции, которая может представлять собой как активацию латентной инфекции (рецидив), так и реинфекцию новым штаммом вируса.

В большинстве случаев (>90%) клинические проявления заболевания отсутствуют. Однако у некоторых пациенток возможно появление симптомов, характерных для инфекционного мононуклеоза (субфебрильная температура, слабость, головная боль, миалгия, кашель, боли в горле, тошнота, диарея, лимфаденопатия, редко гепатоспленомегалия и сыпь). При лабораторном обследовании крови отмечают незначительное повышение уровня печеночных трансаминаз, лимфопению или лимфоцитоз с атипичными лимфоцитами в мазке периферической крови, тромбоцитопению. Длительность проявлений составляет от 1-2 нед. при легком и до 6 нед. при тяжелом течении заболевания. В ряде случаев у беременных имеет место развитие воспаления шейки матки (цервицит). Заболевание протекает остро. Женщины жалуются на болевые ощущения и белесовато-голубоватые выделения из половых путей. Редко, при выраженной иммуносупрессии, возможно серьезные осложнения: интерстициальная пневмония, гепатит, менингоэнцефалит, миокардит, гемолитическая анемия.

Врожденная форма ЦМВИ. Общепринятой классификации врожденной ЦМВИ нет, чаще всех применяется классификация врожденной ЦМВИ Орехова К.В., 1991, 1998:

Клиническая форма	Течение
I Генерализованная	Острое (до 3 мес.) Подострое (3-6 мес.) Хроническое (более 6 мес.)
II Локализованная Церебральная Печеночная	
III Субклиническая	
IV Резидуальная (указать пороки развития)	

По степени тяжести заболевания ЦМВИ выявляют:

- легкую (в том числе стертые и субклинические формы инфекции), при которой поражения внутренних органов незначительны и не сопровождаются функциональными нарушениями (компенсация);

- среднетяжелую, при которой имеется поражение внутренних органов, сопровождаемое функциональными нарушениями различной степени (субкомпенсация);

- тяжелую, при которой резко выражена интоксикация и поражение внутренних органов сопровождается тяжелыми функциональными нарушениями (декомпенсация);

При тяжелом течении врожденной ЦМВИ смерть ребенка чаще наступает в первые дни и недели жизни; при легком - болезнь принимает волнообразное течение.

Следует отметить, что дети с врожденной или перинатальной активной цитомегалией чрезвычайно предрасположены к развитию бактериальных суперинфекций, что обусловлено в первую очередь иммунной недостаточностью.

Другие классификации представлены в приложении №1.

Наиболее часто (в 30-40% случаев) внутриутробное инфицирование плода происходит при первичной цитомегаловирусной инфекции у беременных. Однако ЦМВ в отличие от большинства других вирусов может передаваться от матери к плоду и при рецидивирующей инфекции (реактивация или реинфекция), хотя это происходит значительно реже - 1-2%.

ЦМВИ передается плоду трансплацентрано, при первичном инфицировании плацентарной ткани с последующим проникновением вируса в амниотические клетки. В дальнейшем плод заглатывает инфицированные околоплодные воды. Передача ЦМВ плоду возможна с одинаковой частотой в любом триместре беременности. Имеются предположения, что внутриутробная ЦМВИ может сопровождаться самопроизвольными выкидышами или антенатальной гибелью плода. Однако убедительных доказательств этого в настоящее время нет.

У абсолютного большинства (90-95%) новорожденных внутриутробная ЦМВИ протекает бессимптомно. Таким образом, клинические проявления при рождении имеются только у 5-10% внутриутробно инфицированных детей и чаще всего характеризуются гепатоспленомегалией (75%), петехиями (65-80%), задержкой роста (70%), желтухой (65%), микроцефалией (45-50%) и перивентрикулярной кальцификацией головного мозга (45%). Учитывая высокий тропизм ЦМВ к центральной нервной системе, у 70-90% таких детей в дальнейшем возможны очень серьезные отдаленные последствия - потеря слуха, нарушение зрения, задержка умственного развития и церебральный паралич. Вероятность развития тяжелых форм заболевания значительно возрастает при первичной ЦМВИ у матери, особенно если вирус попадает к плоду в первой половине беременности. Смертность при тяжелых формах заболевания составляет 30%.

Большинство бессимптомных детей, инфицированных ЦМВ внутриутробно, развиваются абсолютно нормально. Однако у 5-10% из них

впоследствии вероятны те или иные неврологические расстройства, среди которых наиболее распространена нейросенсорная тугоухость. К остальным отдаленным последствиям следует отнести церебральный паралич, эпилепсию, задержку психомоторного развития, хориоретинит. В то же время следует признать необходимость дальнейшего изучения этой инфекции у детей раннего возраста и прогнозирования её исходов.

Нейросенсорная тугоухость

Цитомегаловирус, способный повреждать различные структуры внутреннего уха, является одной из главных причин потери слуха у детей. Поражение слуха наблюдается у 5-11% инфицированных новорожденных и может быть одно- или двусторонним. Многие исследователи отмечают, что данное заболевание чаще встречается у пациентов с симптомным течением внутриутробной ЦМВИ - 23-58%, чем у бессимптомных детей - 4,0-15%. При этом в первой группе заболевание проявляется в более тяжелых формах.

Данные отдельных исследований свидетельствуют о том, что, к сожалению, скрининговое обследование слуха у новорожденных позволяет выявить меньше половины случаев нейросенсорной тугоухости, вызванной ЦМВ, поскольку это заболевание может проявляться и в более позднем возрасте. Более того, невозможно выявить среди новорожденных и группу риска по развитию поздней нейросенсорной тугоухости, так как у многих из них внутриутробная цитомегаловирусная инфекция протекает бессимптомно.

Хориоретинит

У 10-15% новорожденных с симптомным течением внутриутробной цитомегаловирусной инфекции развивается ретинит. У таких детей в будущем высока вероятность задержки умственного развития (почти 100%).

Микроцефалия

Микроцефалия, выявляемая у 50-70% симптомных новорожденных, также является прогностическим признаком отсроченных неврологических расстройств, хотя риск их развития не так высок, как при ретините.

Кроме того, о возможной задержке умственного развития могут свидетельствовать и другие неврологические отклонения (гипотония, сонливость, судороги, слабый сосательный рефлекс), обнаруживаемые у детей при обследовании в течение 1 года жизни, хотя их диагностическая ценность точно не установлена.

Перивентрикулярная кальцификация головного мозга

Перивентрикулярные кальцификаты в головном мозге, которые также характерны для внутриутробной ЦМВИ, выявляют при компьютерно-томографическом исследовании у 70% новорожденных с симптомным течением заболевания. Эти находки являются существенными, так как впоследствии у многих таких детей наблюдается потеря слуха или возможны проблемы при обучении в школе (IQ<70 - низкий индекс интеллектуальности при тестировании).

ЦМВ-инфекция у новорожденных (интра- и постнатальное инфицирование)

Как и врожденная, эта форма ЦМВИ чаще всего протекает бессимптомно и сопровождается длительным, в течение нескольких лет, выделением вируса. Основным источником инфицирования является грудное молоко, реже происходит интранатальное заражение при прохождении через

инфицированный родовой канал. Еще более редко (около 5%) наблюдается передача ЦМВ при переливании компонентов крови. Инкубационный период составляет 4-12 нед.

Интра- и постнатальная ЦМВИ у доношенных новорожденных обычно не связана с неблагоприятными последствиями. У недоношенных могут возникнуть серьезные проблемы, особенно при переливании инфицированной крови. Именно поэтому в случае необходимости им следует переливать кровь, свободную от ЦМВ.

Для врожденной генерализованной цитомегаловирусной инфекции характерна желтуха кожных покровов с первых дней жизни ребенка, гепатоспленомегалия, иногда сохраняющаяся в течение года, пневмония, поражение почек и слюнных желез. В течение первых 2 нед. интенсивность желтухи нарастает, а затем медленно, иногда волнообразно, снижается на протяжении 2–6 мес. Отмечается повышение активности сывороточных ферментов (аминотрансфераз, щелочной фосфатазы), а в биоптате печени можно обнаружить характерные ЦМВ-клетки. Проявлениями тромбгеморрагического синдрома могут быть кровоизлияния в слизистые оболочки, кровавая рвота, примесь крови в стуле, кровотечение из пупка. Редко встречаются кровоизлияния в мозг и другие органы. В картине периферической крови обращает на себя внимание выраженная тромбоцитопения, исчезающая через 2–3 нед. после рождения ребенка, прогрессирующая анемия, увеличение числа ретикулоцитов. При врожденной цитомегаловирусной инфекции часто развивается энцефалит (при приобретенной ЦМВИ у более старших детей энцефалит почти не встречается). Участки некроза, возникающие при энцефалите, впоследствии кальцифицируются. Микроцефалия или гидроцефалия у новорожденных детей может быть следствием перенесенной внутриутробной ЦМВИ. Хориоретиниты, катаракта, атрофия зрительного нерва часто является следствием поражения центральной нервной системы у детей с врожденной ЦМВИ.

На рисунках 6, 7, 8 представлены данные собственных наблюдений детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией и токсоплазмозом.

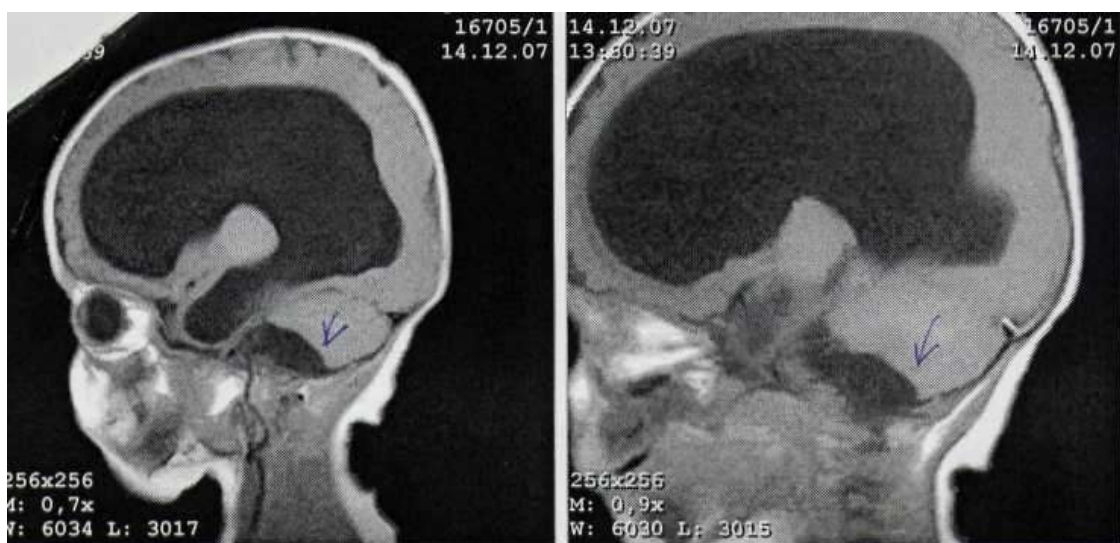


Рис.6. МРТ головного мозга. Ребенок А., мальчик, 7 мес. Врожденная цитомегаловирусная инфекция. Поражение головного мозга: внутренняя тетраентрикулярная окклюзионная гидроцефалия с блоком ликвороциркуляции на уровне IV желудочка; ликворная киста под правым полушарием мозжечка (собственное наблюдение).



Рис. 7. Мальчик С., 3,5 мес. Врожденная цитомегаловирусная инфекция, генерализованная форма, с преимущественным поражением головного мозга (вентрикулит, осложненный развитием гидроцефалии); недоношенность III степени в анамнезе (собственное наблюдение).

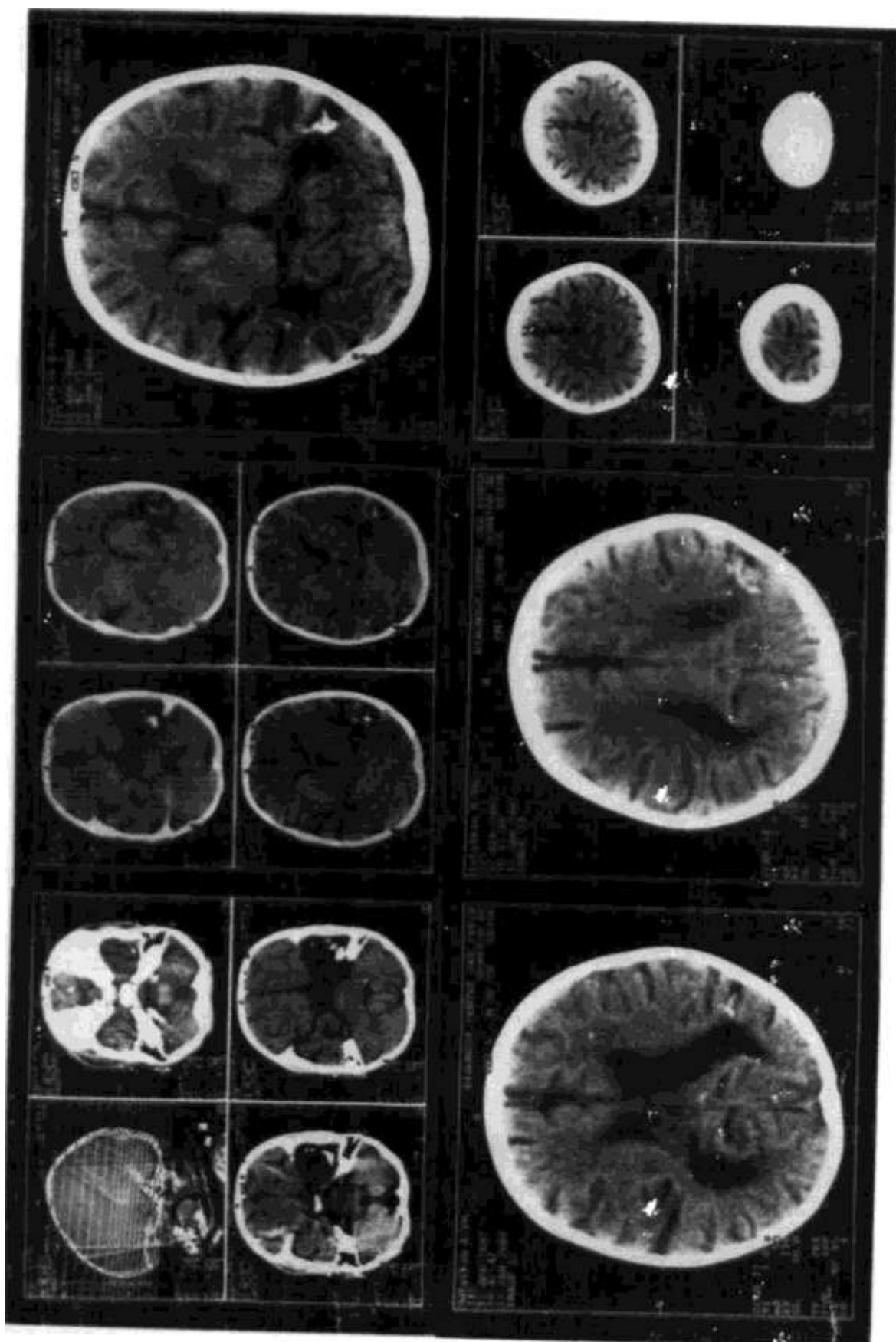


Рис.8. Компьютерная томограмма головного мозга. Ребенок 3., мальчик, 1 г 10 мес. Врожденный токсоплазмоз, церебральная форма (множественные кальцинаты головного мозга), хроническое течение, (собственное наблюдение).

Цитомегаловирусная инфекция у ВИЧ-инфицированных и других лиц с ослабленным иммунитетом

У пациентов со СПИДом цитомегаловирус может поражать практически все органы, но наиболее часто инфицированию подвергаются центральная нервная система и органы желудочно-кишечного тракта. В секционном материале, полученном от больных, умерших от СПИДа, ЦМВ-клетки обнаруживают практически во всех органах. По данным аутопсии, у 90% больных СПИДом цитомегаловирусом поражены органы желудочно-кишечного тракта (эзофагит, колит), легкие (пневмония), печень (гепатит) и нервная система. При поражении больных СПИДом первичной ЦМВИ у 79% из них развивается прогрессирующая инфекция, характеризующаяся пневмонией, почечной недостаточностью, системными васкулитами, нарушениями со стороны центральной нервной системы, слепотой и другой симптоматикой. Самым частым клиническим проявлением ЦМВИ у ВИЧ-инфицированных является ретинит. ЦМВ-ретинит развивается почти у 20–25% больных СПИДом и является главной причиной слепоты при СПИДе. Обычно он развивается при уровне лимфоцитов CD4 менее 100/мм³. Ретинит может быть как односторонним, так и двусторонним, проявляется в виде снижения остроты и сужением полей зрения, бессимптомными кровоизлияниями в сетчатку. Поражение сетчатки сначала ограничивается небольшими участками, которые затем увеличиваются, приводя к отслойке сетчатки и прогрессирующей потере зрения. Вызванное цитомегаловирусом поражение центральной нервной системы проявляется у больных СПИДом в виде диффузных энцефалопатий. Инфицированию подвергаются как нервные клетки, так и глия. Среди вариантов цитомегаловирусного поражения нервной системы следует отметить нейропатию, полирадикулопатию и энцефалит. Полирадикулопатия, вызванная цитомегаловирусом, проявляется восходящим параличом и нарушением функции тазовых органов. В спинномозговой жидкости обнаруживается большое число нейтрофилов, что заставляет проводить дифференциальную диагностику с бактериальным

менингитом. Нередко развивается хронический энцефалит или подострая энцефалопатия, приводящая к деменции. У 2–13% больных СПИДом отмечается вызванное ЦМВ поражение органов желудочно-кишечного тракта, характеризующееся язвенными поражениями слизистой с развитием эзофагита, гастрита, колита и энтерита. Исследование кишечных инфильтратов при СПИДе выявило в них наличие ЦМВ-антигена. Следствием цитомегаловирусных поражений слизистой желудочно-кишечного тракта являются кровотечения из язв пищевода, желудка, толстого и тонкого кишечника и развитие перитонита в случае язвенной перфорации. У 30–35% ВИЧ-инфицированных больных на стадии СПИДа развивается манифестная генерализованная форма ЦМВИ, треть из которых имеют тяжелую патологию легких. Поражение легких обычно носит двусторонний характер, локализуется преимущественно в нижних долях и рентгенологически определяется в виде интерстициальной пневмонии, реже инфильтративных изменений легочной ткани. Многие авторы указывают на роль ЦМВИ в развитии хронических воспалительных процессов в легких у больных с ВИЧ-инфекцией, указывая при этом, что в большинстве случаев ЦМВ, находящийся в стадии активной репликации, является не только этиологическим агентом воспалительного процесса, но и фактором его пролонгирования. Хронизация воспалительного процесса в легочной ткани у ВИЧ-инфицированных больных отличается коротким периодом, патологический легочный процесс с участием ЦМВ протекает по типу порочного круга, характеризуется быстрым прогрессированием в пневмофиброз и деформацию легочной ткани. Согласно данным литературы, возникновению инфекционно-некротического процесса в легких способствует снижение проходимости мелких бронхов с нарушением их дренажной функции и развитием ателектаза, а также нарушение кровообращения в легочной ткани. Тяжесть течения и клинические проявления ЦМВИ у больных после трансплантации органов зависят как от степени иммунодепрессии, так и от используемых иммунодепрессантов.

Период максимального риска инфицирования приходится на 1–4-й мес. после трансплантации. Максимальный риск заболевания выше при первичном инфицировании. При первичном инфицировании заболевание протекает более тяжело, чем при активизации латентной ЦМВИ. Основными проявлениями ЦМВИ у больных после трансплантации органов является гепатит, пневмония, ретинит, тяжелые поражения желудочно-кишечного тракта, лейкопения. Присоединение бактериальной, грибковой или протейной инфекции на фоне ЦМВИ могут приводить к угрожающим жизни последствиям. Так, у пациентов после трансплантации костного мозга самым тяжелым осложнением считается интерстициальная пневмония, которая диагностируется в 15–20% случаев. У 80–90% больных пневмония заканчивается летальным исходом.

Диагностика ЦМВИ

Своевременная диагностика заболевания представляет определенные трудности, так как инфекция не имеет выраженной цикличности, инкубационный и продромальный периоды могут протекать в стертой форме под маской острого респираторного заболевания и астенического синдрома. Даже в период разгара инфекции из-за многообразия клинических проявлений ЦМВИ больные могут лечиться от других заболеваний. Наличие латентных форм ЦМВИ с атипичным течением и инаппарантными проявлениями обуславливает большие трудности для своевременного распознавания инфекции и является причиной диагностических ошибок. Вирус можно обнаружить только при специальном исследовании слюны, мочи, крови, спермы, мазков и соскобов, взятых из половых органов, особенно во время первичного заражения или обострения болезни. В промежутках между обострениями при исследовании крови можно обнаружить антитела к ЦМВ. В некоторых неясных случаях, например, при вызванной ЦМВ пневмонии могут прибегнуть к биопсии легких. Лабораторные методы включают три вида исследований:

морфологические, культуральные и серологические. Выделение вируса из мочи или слюны не подтверждает наличия заболевания, поскольку вирус может сохраняться в организме человека длительное время после перенесенной инфекции. До настоящего времени наиболее достоверным остается метод выделения ЦМВ в культуре клеток из биологических материалов, полученных от больных, и в лейкоцитах периферической крови. Применение высокочувствительного метода непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител при диагностике острой ЦМВИ позволяет обнаружить ранний антиген ЦМВ в слюне, моче и другом материале уже через 16–24 ч после внесения его в культуру клеток. Наиболее чувствительным оказался метод ДНК-гибридизации (93,0%), который позволяет не только выявить вирусный преранний белок, но и по цитопатическому действию установить наличие репликации ЦМВ. В случае персистирующей ЦМВИ, когда отсутствуют клинические проявления заболевания, а культуральным методом не выявляется цитопатическое действие вируса из-за малой инфекционной дозы, в неясных случаях, а также при дифференциальной диагностике с инфекциями, вызванными другими ДНК-содержащими вирусами, ведущая роль в диагностике ЦМВИ принадлежит высокочувствительному методу полимеразной цепной реакции (ПЦР). Современные серологические методы диагностики позволяют выявить специфические антитела класса IgA, IgM и IgG. Помимо реакции связывания комплемента, реакции нейтрализации, реакции пассивной гемагглютинации и агрегации тромбоцитов, латекс-агглютинации, радиоиммунологического анализа, серологические методы диагностики включают ферментсвязанный иммуносорбентный метод (ELISA-ИФА), Вестерн-блот и антитело-захватывающий ELISA. В настоящее время предпочтение отдается методу иммуноферментного анализа. Однократное обнаружение даже высокого титра антител не может служить доказательством инфекции из-за широкого распространения латентной ЦМВИ. Диагноз может быть подтвержден 4-кратным повышением титров

антител. Хотя 4-кратный подъем титра антител может подтвердить наличие инфекции в организме, этот подъем может занять около 4 нед, титр остается повышенным на протяжении ряда лет. Определение антител класса IgM позволило выявить первичную инфекцию у 98,8% больных мононуклеозом. Сероконверсия антител класса IgG у больных или выздоравливающих свидетельствует о первичной инфекции, повышенные титры указывают на реинфекцию, либо реактивацию латентной ЦМВИ.

Диагноз вызванного ЦМВ ретинита ставят при выявлении типичных изменений сетчатки во время офтальмоскопии. Обязательно исключают другие оппортунистические инфекции, сопровождающиеся поражением сетчатки: токсоплазмоз, сифилис, инфекции, вызванные вирусом простого герпеса, varicella-zoster и *Pneumocystis carinii*.

Диагностическое обследование беременных

Особое внимание уделяется диагностике ЦМВИ у женщин во время беременности и у детей, рожденных от матерей с ЦМВИ. В большинстве случаев клинические проявления ЦМВ-инфекции у беременных отсутствуют, поэтому основное диагностическое значение имеют лабораторные методы обследования. Среди них в настоящее время широко распространены серологические тесты, которые выявляют специфические IgG- и IgM-антитела к ЦМВ.

Известно, что во время беременности наибольшую опасность представляет первичная ЦМВИ, при которой высок риск инфицирования плода. Этот диагноз у матери может быть установлен только при обнаружении IgG-сероконверсии, т.е. при проявлении специфических IgG-антител к ЦМВ, которые раньше отсутствовали. Определенную диагностическую ценность представляет и возрастание титра IgG-антител (в 4 раза и более). Однако эти изменения нельзя однозначно интерпретировать как проявление первичного инфицирования, так как они только подтверждают недавнюю активность инфекционного процесса, а значит,

могут встречаться и при рецидивах ЦМВ-инфекции, кроме того, имеет значение определение индекса avidности антител. Avidность - характеристика скорости и прочности связывания антигена с антителом. В начале иммунного ответа avidность IgG низкая (avidность ≤ 40 %). Это характеризует остроту вирусного процесса. Чем выше avidность IgG-антител, тем больше прошло времени со времени первичной инфекции. Наличие специфических IgM-антител, как правило, свидетельствует о недавней или существующей в настоящее время инфекции. Но, к сожалению, дифференцировать первичную и рецидивирующую инфекцию при этом также невозможно, поскольку почти у 25% людей при первичном инфицировании IgM-антитела к ЦМВ не выявляются, а около 10% женщин во время рецидива, наоборот, могут быть их носителями. Кроме того, при первичной инфекции IgM-антитела могут персистировать в крови в высоких титрах от нескольких недель до многих месяцев, т.е. заражение может произойти еще до начала беременности. Поэтому обнаружение IgM даже в высоком титре не является единственным критерием недавней ЦМВ-инфекции и положительный серологический тест следует рассматривать только как один из этапов диагностики.

Коммерческие диагностикумы, используемые в большинстве лабораторий для выявления ЦМВ-IgG-антител, обладают достаточно высокой чувствительностью (99%) и специфичностью (95%). В то же время тест-системы для обнаружения IgM-антител, чувствительность которых составляет 75%, являются менее достоверными из-за большого количества ложноположительных результатов, связанных с перекрестными реакциями (с другими вирусами семейства Herpesviridae). Решить эту проблему могут недавно разработанные и поэтому пока недоступные для практического применения серологические диагностикумы с рекомбинантными ЦМВ-антигенами.

Другим методом диагностики ЦМВИ является вирусологическое исследование, позволяющее культуральным методом выделить вирус и

типировать его. В активной стадии ЦМВ может быть обнаружен в моче, слюне, цервикальном и вагинальном отделяемом, амниотической жидкости, крови и молоке. Обычно из крови вирус быстро исчезает, а в остальных биологических жидкостях продолжает выделяться в течение нескольких месяцев. На практике вирусологическая диагностика ЦМВИ у беременных применяется крайне редко, так как это длительное, дорогостоящее исследование не может дифференцировать первичную и рецидивирующую инфекцию. Однако выделение вируса представляет определенный интерес в тех ситуациях, когда необходимо отличить бессимптомную форму заболевания от носительства антител к ЦМВ.

Существует еще одна группа диагностических тестов, выявляющих антигены или ДНК ЦМВ в крови беременных с помощью иммунологических методов: полимеразной цепной реакции (ПЦР). Но из-за отсутствия корреляции между антиген-(ДНК)-емией и повышенным риском внутриутробной передачи вируса некоторые исследователи указывают на недостаточное диагностическое значение данных методик.

Таким образом, распространенные коммерческие диагностикумы далеко не всегда могут достоверно выявить беременных с первичной ЦМВ-инфекцией, при которой высок риск внутриутробной передачи вируса. Схема обследования беременных на ЦМВИ представлена в приложении №2.

Диагностическое обследование плода и новорожденного

Предположить о внутриутробной ЦМВ-инфекции во время беременности иногда позволяет пренатальное скрининговое ультразвуковое исследование (УЗИ) плода. При этом часто обнаруживают многоводие или маловодие, внутриутробную задержку роста плода, микроцефалию, гидроцефалию, гепатоспленомегалию, псевдомекониальную непроходимость кишечника, асцит, гидроторакс и гидроперикард; в более тяжелых случаях - водянку плода. Однако эти УЗИ-признаки неспецифичны и могут встречаться не только при ЦМВИ, но и при токсоплазмозе, краснухе,

сифилисе и других инфекциях, а также при некоторых генетических заболеваниях и нарушениях обмена веществ. В таких ситуациях для дифференциальной диагностики требуется дополнительное обследование.

В качестве пренатальной диагностики внутриутробной ЦМВИ рекомендуется амниоцентез. Его результаты имеют принципиальное значение, так как при установленной симптомной цитомегаловирусной инфекции у плода возможно прерывание беременности по медицинским показаниям. В связи с тем, что амниоцентез является инвазивной манипуляцией, необходимо сопоставлять его пользу и риск возможных осложнений. Поэтому, согласно общим рекомендациям, амниоцентез желательно проводить при наличии указанных выше УЗ-признаков патологии плода и выявленной у беременной первичной ЦМВИ или вiremии в первой половине беременности. Оптимальным временем для амниоцентеза и обнаружения цитомегаловируса в амниотической жидкости является 21-23 недели беременности. Это обусловлено рядом обстоятельств:

- до этого срока возможны ложноотрицательные результаты, так как почки инфицированного плода, выделяющие вирус в околоплодные воды, начинают полноценно функционировать только к 20-21-й неделе;

- в большинстве случаев вирус попадает в околоплодные воды через 6-9 недель от момента инфицирования беременной, а для плода наиболее опасно инфицирование до 12 недель беременности.

В то же время в странах, в которых не разрешается прерывать беременность после 20 недель, амниоцентез следует проводить раньше, но при этом учитывать более низкую чувствительность теста.

Для выявления ЦМВ в околоплодных водах применяют метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) или вирусологическое исследование. Оба этих метода являются достаточно информативными, но все же не лишены недостатков: в первом случае высока вероятность гипердиагностики, а во втором - нередко выделить вирус не удастся.

Проблема целесообразности пренатальной диагностики (амниоцентеза) всем беременным с первичной ЦМВИ заключается в том, что внутриутробное инфицирование, которое выявляют почти у 30% обследованных, не означает обязательное развитие осложнений у плода. Таким образом, возникает вопрос, как выявить плодов группы риска развития осложнений, связанных с ЦМВ. В клинической практике обычно их обнаруживают при рутинном УЗИ беременных. Но, как считают некоторые авторы, во многих случаях УЗИ-признаки внутриутробной инфекции появляются уже слишком поздно, чтобы разрешить прерывание беременности. Поэтому с целью раннего выявления данной группы риска при установленном ЦМВ-инфицировании плода они предлагают определять титр вируса в амниотической жидкости количественным методом ПЦР.

Серологический метод считается вспомогательным в диагностике внутриутробной ЦМВ-инфекции и применяется крайне редко. Наличие специфических IgM-антител в образцах пуповинной крови является достоверным признаком инфицирования плода. Но при отрицательных результатах данный метод, обладая низкой чувствительностью (20-75% в зависимости от диагностикумов и срока беременности, так как полноценный иммунитет у плода формируется не ранее 22 недель), не может исключить вероятность внутриутробной ЦМВИ. К тому же следует учитывать, что осуществить кордоцентез часто бывает технически сложно.

"Золотым стандартом" в диагностике внутриутробной цитомегаловирусной инфекции у новорожденных является вирусологическое исследование мочи в течение первых 3 недель жизни. Обнаружение методом ПЦР ДНК ЦМВ в крови, моче и спинно-мозговой жидкости новорожденных позволяет с высокой достоверностью диагностировать внутриутробную инфекцию. Определенное диагностическое значение имеет выявление специфических IgM-антител при рождении. Однако этот метод считается менее чувствительным. Кроме того, для дифференциальной диагностики с

носителем материнских антител требуется повторное серологическое обследование новорожденного через 4-6 мес.

К сожалению, вирусологические и серологические методы, выполненные позднее 3 недель жизни, не позволяют различить внутриутробную и постнатальную ЦМВ-инфекцию. И тогда в диагностике следует полагаться на клинические симптомы заболевания.

Лечение цитомегаловирусной инфекции

Несмотря на увеличение арсенала противовирусных и иммуномодулирующих средств, интерферонов и их индукторов, эффективных этиотропных препаратов для лечения ЦМВИ пока не найдено, а лечение заболевания остается сложной задачей. Ряд химиотерапевтических препаратов, применяемых при герпесе (видарабин, виразол и др.), при ЦМВИ оказались неэффективными. В арсенале врачей сегодня имеются несколько противовирусных терапевтических средств – **ганцикловир, фоскарнет, нуклеозидные аналоги – валганцикловир и фамцикловир.**

Одной из важнейших проблем, с которой сталкиваются клиницисты при лечении ЦМВИ, является проблема токсичности анти-ЦМВ препаратов. В связи с этим актуальным остается поиск новых безопасных методов терапии ЦМВИ.

Ганцикловир – ациклический нуклеозид, наиболее эффективно подавляющий репликацию герпесвирусов, в частности при ЦМВИ он в 25–100 раз более эффективен, чем **валацикловир** или **фамцикловир**. Однако ганцикловир практически не применяется в общей клинической практике из-за высокой гемо- и гепатотоксичности. Наиболее часто его используют (в основном парентерально) в клиниках трансплантации и у больных со СПИДом. Ганцикловир подавляет синтез ДНК вируса при активной фазе болезни. Показания для его применения очень строгие: наличие вируса в культуре клеток, определение антигена ЦМВ в крови, моче или методом молекулярной гибридизации ДНК цитомегаловируса. Если анализы не

подтверждают активную инфекцию, то ставить диагноз только по присутствию антител к ЦМВ или по обнаружению вирусных включений в биоптатах нужно осторожно. Для лечения ЦМВИ у лиц с ослабленным иммунитетом одобрено внутривенное применение ганцикловира и фоскарнета. У больных с ВИЧ-инфекцией оба указанных препарата являются наиболее эффективными, проявляющими сходную противовирусную активность. Однако при лечении предпочтение часто отдается фоскарнету, так как, во-первых, его можно применять в сочетании с зидовудином (ганцикловир не совместим с зидовудином, так как угнетает кроветворение) и, во-вторых, как показали исследования, продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных при лечении ЦМВИ фоскарнетом несколько выше, чем при лечении ганцикловиром. У больных с ВИЧ-инфекцией, леченных по поводу вызванного ЦМВ ретинита, ганцикловир и фоскарнет были эффективны в 70–90% случаев, при длительном поддерживающем лечении они вызывают стойкую ремиссию у 60–85% больных. Еще более эффективным является введение ганцикловира и/или фоскарнета внутриорбитально. Однако отслойка сетчатки или инфицирование другого глаза могут являться серьезными последствиями подобного метода лечения, поэтому местная терапия должна быть подкреплена систематическим введением ганцикловира и/или фоскарнета внутривенно. Имеются сообщения об эффективности введения высоких доз ацикловира (10 мг/кг массы тела каждые 8 ч внутривенно) в сочетании с зидовудином при ЦМВ-ретините у больных со СПИДом. Ганцикловир рекомендуют также использовать при ЦМВ-пневмониях и поражениях желудочно-кишечного тракта у больных с иммунодефицитом. Поражение желудочно-кишечного тракта, вызванное цитомегаловирусом, лечат так же, как вызванный ЦМВ ретинит. Начальная доза препарата при лечении последнего составляет 5 мг/кг 2 раза в сутки внутривенно в течение 14–21 дня, поддерживающая – 5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки ежедневно или 6 мг/кг в течение 5 суток в неделю. Длительность лечения ганцикловиром и фоскарнетом составляет 2-3 недели.

Поддерживающее лечение ганцикловиром проводят пожизненно для профилактики рецидивов. При значительной нейтропении, вызванной ганцикловиром, приходится временно прерывать лечение или назначать молграмостим или филграстим. Назначение колониестимулирующих факторов уменьшает степень нейтропении. При лечении других форм цитомегаловирусной инфекции начальная доза ганцикловира – 5 мг/кг 2 раза в сутки или 2,5 мг/кг 3 раза в сутки в течение 14–21 дня; поддерживающая доза – 5 мг/кг 1 раз в сутки ежедневно или 6 мг/кг в течение 5 суток в неделю. Первоначальная доза фоскарнета 60 мг/кг через каждые 8 часов с помощью инфузионного насоса в течение 14–21 дня, затем в дозе 90–120 мг/кг/сут внутривенно пожизненно. Токсический эффект, включая дисфункцию почек, гипомагниемию, гипокалиемию, гипокальциемию, судороги, лихорадку, сыпь отмечается у 5% больных, леченных фоскарнетом.

Ганцикловир рекомендуют использовать для профилактики ЦМВИ у больных после трансплантации органов. Как показали исследования, лечение ганцикловиром больных после трансплантации органов не влияет на увеличение продолжительности жизни. Несмотря на лечение ганцикловиром 2/3 реципиентов погибают от пневмонии. Частично это связано с увеличением частоты суперинфекций (бактериальной, грибковой) у данного контингента больных. Более эффективным подходом к лечению больных с пост-трансплантационной пневмонией, вызванной ЦМВ, является комбинированное использование ганцикловира (**5 мг/кг внутривенно 2 раза в день**) и иммуноглобулина. Среди пациентов, получавших комбинированное лечение ганцикловир + иммуноглобулин, выживаемость составляет 40–50%. Согласно данным, представленным на ежегодной национальной конференции Американской академии педиатрии, ганцикловир может предотвратить потерю слуха или прогрессирование ухудшения слуха у детей с врожденной ЦМВИ. В качестве поддерживающей терапии вызванного ЦМВ ретинита у больных с ослабленным иммунитетом,

в том числе у больных СПИДом, при условии стабильного течения ретинита под действием индукционной терапии, а также для профилактики манифестной ЦМВИ у ВИЧ-положительных лиц группы риска и у больных, перенесших пересадку солидных органов, фармацевтической компанией «Hoffman La Roche», (Швейцария) предложена **новая форма ганцикловира – цимевен** (международное непатентованное название – ганцикловир). После приема препарата эффект развивается к 7-10-му дню. Критерием эффективности, помимо улучшения состояния больного, является снижение концентрации ДНК ЦМВ не менее чем в 1000 раз и более или полное исчезновение ее из крови. Применение цимевена при ретините, вызванном ЦМВ, в 80–90% случаев способствует прекращению появления новых очагов, исчезновению ретинального васкулита, отека диска зрительного нерва, гемморагий, теряют остроту прежние очаги, при одностороннем поражении в процесс не вовлекается второй глаз. Эффективность использования цимевена при ЦМВ поражении желудочно-кишечного тракта (эзофагит, колит) составляет 70–85%, при лечении пневмонии, вызванной цитомегаловирусом, у ВИЧ-инфицированных – 60-65%, после трансплантации костного мозга, почек, сердца – 65-75%. В некоторых случаях низкая эффективность препарата, по-видимому, обусловлена резистентностью вирусов. Несмотря на оказываемый эффект, применение препарата ограничено из-за вызываемых им побочных реакций. Для профилактики ЦМВИ у больных после трансплантации органов и тканей рекомендуют введение иммуноглобулина. У реципиентов костного мозга применение ганцикловира и ЦМВ-иммунного глобулина позволило получить положительный результат у 50–70% больных с ЦМВ-пневмонитом.

Данные о применении **ацикловира** при ЦМВИ противоречивы. Некоторые сообщения свидетельствуют о неэффективности ацикловира и препаратов интерферона у больных с пневмонией, вызванной ЦМВ, на фоне иммунодефицитных состояний. В ряде исследований при использовании

ацикловира у больных с ЦМВИ и нарушениями иммунитета был получен хороший результат.

Ведутся исследования по применению **лобукавира, ISIS 2922 и цидофовира** для подавления ЦМВИ у лиц с ослабленным иммунитетом.

Для лечения ЦМВ-ретинита у больных с ВИЧ-инфекцией, а также для лечения и профилактики ЦМВИ у больных после трансплантации костного мозга и других органов применяется новый препарат **валганцикловир** («Hoffman La Roche», Швейцария).

Для профилактики ЦМВИ у лиц с иммунодефицитом (при ВИЧ-инфекции, после трансплантации органов и костного мозга, на фоне химиотерапии у онкологических больных) разработан новый препарат **валацикловир** (Валтрекс, Smith Kline, Великобритания). По клинической эффективности весьма близок к валацикловиру **фамцикловир (Фамвир, «SmithKline Beecham»)**.

Новый отечественный противовирусный препарат **панавир** оказался эффективным средством при лечении больных ЦМВИ с локализацией процесса в области малого таза (цервицит).

Полученные данные о нарушениях в системе Т-клеточного иммунитета при цитомегалии послужили основанием для применения средств патогенетической терапии, а именно **иммуномодуляторов (тактивин, рибомунил, иммунофан и т.д.)**.

Слабая продукция интерферона при ЦМВИ объясняет необходимость назначения препаратов **интерферона или индукторов интерферона**. Так, неплохие результаты получены при использовании в педиатрической практике **виферона** у больных, перенесших трансплантацию почки - **альфа-интерферона**, а из индукторов интерферона – отечественного **циклоферона**. Из препаратов интерферона при ЦМВИ применяется **лаферон**.

Последнее время активно изучаются возможности использования препаратов иммуноглобулинов для профилактики и лечения ЦМВИ. Под

контролем серологических показателей крови используют специфические анти-ЦМВ-иммуноглобулины – **цитотект, нецитотект, цитогам, мегалотект и нормальный человеческий иммуноглобулин**. Полагают, что при введении специфических анти-ЦМВ-иммуноглобулинов специфические цитомегаловирусные антитела связываются с вирусными антигенами на поверхности инфицированных цитомегаловирусом клеток, блокируя их и тем самым делая невозможным их распознавание Т-клетками хозяина. В результате происходит снижение Т-клеточной реактивности, усиление которой является одним из патофизиологических механизмов ЦМВИ. Специфические анти-ЦМВ-иммуноглобулины в отличие от противовирусных препаратов способствуют нейтрализации свободного и внутриклеточного вируса, тем самым предотвращая инфицирование других клеток.

Цитотект оказывает положительное действие и при профилактике и лечении ЦМВИ у больных после трансплантации почки. Внутривенное введение препарата в дозе 150 мг/кг в течение нескольких дней снижает частоту летальных исходов. Тем не менее, при вызванной ЦМВ пневмонии не удалось отметить положительного терапевтического действия препарата. Однако и противовирусные препараты, и иммуноглобулин цитотект весьма дорогостоящие, в связи с чем их использование для многих больных проблематично.

Для нейтрализации ЦМВ-антигена и ограничения размножения вируса в организме используют также отечественный **нормальный человеческий иммуноглобулин для внутримышечного введения** (титр антител к ЦМВ в иммуноферментном анализе 1:640 000). В ряде случаев для профилактики и лечения ЦМВИ показано внутривенное введение препарата нормального иммуноглобулина человека – **сандоглобулина**.

Лечение ЦМВИ зависит от клинических проявлений и тяжести течения заболевания: больным с тяжелыми формами ЦМВИ, представляющими угрозу для жизни пациентов (прогрессирующая гидроцефалия, энцефалопатия, фетальный гепатит, лихорадка,

иммунодефицитное состояние), для подавления активности процесса назначали **ганцикловир**. Больные с реактивацией хронической латентной инфекции получали отечественный **нормальный иммуноглобулин с высоким титром анти-ЦМВ-IgG**. Отсутствие антигена ЦМВ в крови и моче, а также нормализация температуры свидетельствовали о терапевтическом эффекте. Однако у 20% больных после лечения иммуноглобулином в крови сохранялись антиген ЦМВ и анти-ЦМВ-IgM, что свидетельствовало об остроте процесса. В этих случаях эффективным был **повторный курс иммуноглобулина в сочетании с тактивинном**, что приводило к исчезновению остаточной клинической симптоматики и признаков острой инфекции. В ходе поиска новых эффективных методов лечения цитомегалии возникла необходимость в комбинированной терапии, а именно в **одновременном использовании противцитомегаловирусного иммуноглобулина и препаратов интерферона (виферон) или индукторов интерферона (неовира, циклоферона)**. В результате такого лечения, поданным некоторых исследователей, у 82% больных исчезли признаки острой инфекции. В тоже время, следует признать, что терапия ЦМВИ требует дальнейшего совершенствования. Постоянным компонентом лечения ЦМВИ у новорожденных является антибиотикотерапия. В этиологическом отношении почти все инфекционные болезни у новорожденных вызываются смешанной вирусно-бактериальной флорой. При ЦМВИ, особенно при наличии пневмонии, активация вторичной бактериальной флоры происходит очень быстро - с первых дней. Выбор антибактериальных препаратов производится эмпирически и основывается на большом опыте и знании спектра возможных возбудителей и особенностей действия антибиотика. Для эмпирической стартовой терапии целесообразно выбирать антибиотик с широким спектром бактерицидного действия, при генерализованной форме инфекции используется комбинированная антибактериальная терапия препаратами, обладающими активностью в отношении возможных в данном случае «перинатальных

патогенов». Одним из наиболее часто применяемых в последние годы антибиотиков является сульперазон. Он представляет собой комбинацию цефоперазона с ингибитором β -лактамаз сульбактамом (цефалоспорины 3-го поколения). Сульперазон используется внутривенно (в первые 3–4 дня) и внутримышечно дважды в день в дозе 80–100 мг/кг массы тела; курс терапии от 8 до 14 дней, в среднем — 10 дней. Для усиления грамотрицательного действия сульперазона применяется обычно аминогликозид — нетромицин. Препарат назначался из расчета 7 мг/кг массы тела в сутки; курс терапии — не более 7 дней. Иммуноглобулины для внутривенного вливания и антибиотики (сульперазон + нетромицин) входят в стандарт терапии. Они являются эффективными, существенно сокращают длительность пребывания ребенка в стационаре (до 10–12 дней). Кроме того, следует отметить отсутствие внутрибольничных инфекций, рецидивов и случаев заболевания после выписки в домашних условиях.

Особое внимание уделяется профилактике внутриутробной инфекции и особенно ее генерализованных форм, возникающих в результате инфицирования женщины во время беременности. **Из-за высокой токсичности антицитомегаловирусных химиопрепаратов их использование во время беременности противопоказано или ограничено, поэтому исключительное значение в этот период приобретает применение иммуноглобулинов - цитотекта, цитогама, мегалотекта и нормальный человеческий иммуноглобулин.**

Показания для применения цитотекта в ранние сроки беременности:

- первичная инфекция у беременной: циркуляция в крови антител к ЦМВ класса IgM;
- высокая степень вероятности трансмиссии вируса плоду. Дозы: на 28-й неделе — 2 мл/кг веса, на 31-й неделе — 1 мл/кг;

- у беременных - носительниц антител к ЦМВ класса IgG при многократных перинатальных потерях, особенно при сочетании с состояниями, сопровождающимися иммуносупрессией (гиперандрогения, миастения, использование репродуктивных технологий).

Цитотект вводится сразу же после родов матери и ребенку в следующих случаях:

- при первичной (острой) ЦМВИ у матери (циркуляция антител IgM в крови) в связи с высокой вероятностью передачи вируса плоду;

- при рецидиве инфекции (наличие специфических антител IgG + симптомы инфекции) в конце беременности;

- матери с наличием антицитомегаловирусных антител IgG и ее ребенку (6–7 мес) при повышении у них титра антител в процессе наблюдения.

Дозы цитотекта для профилактики и терапии ЦМВИ для новорожденных — 2–4 мл/кг массы тела, при наличии энцефалита и серьезных неврологических изменений введение повторяется многократно.

Для матерей с терапевтической целью используют следующие схемы лечения цитотектом:

- в легких случаях — в дозе 2 мл/кг массы тела, трансфузия цитотекта может быть повторена через 4 дня в зависимости от клинической картины;

- в тяжелых случаях — в дозе 4 мл/кг массы тела, трансфузия препарата может быть повторена через 4 дня, при ухудшении состояния возможно повторное многократное введение препарата.

- с профилактической целью — в дозе 1 мл/кг массы тела.

Препарат вводится только внутривенно, капельно (20 капель в 1 мин). Дозы цитотекта для профилактики и терапии ЦМВИ у новорожденных составляют 2–4 мл/кг массы тела.

Неплохие результаты получены при использовании нормального человеческого иммуноглобулина, изготовленного из крови доноров и содержащего высокие титры специфических антител к ЦМВ. Иммуноглобулин рекомендуют вводить внутримышечно по 6–12 мл с интервалами 2–3 недель в течение первых 3 месяцев беременности. Иммуноглобулин также показан женщинам детородного возраста с отягощенным акушерским анамнезом (мертворождения, самопроизвольные аборт и др.), для профилактики прерывания первой беременности у женщин с ЦМВИ, а также детям младшего возраста, рожденным от инфицированных матерей. У беременных женщин положительный результат получен при введении специфического антицитомегаловирусного иммуноглобулина, разработанного предприятием «Биофарма» (Киев, Украина). Помимо высокого содержания специфических антител к ЦМВ в состав препарата входит интерферон. Препарат может быть применен во время беременности, начиная с периода завершения плацентации и практически не имеет противопоказаний.

Суммируя все вышесказанное, можно констатировать, что за последние несколько лет достигнуты значительные успехи в изучении молекулярно-биологических особенностей вируса, диагностики и в лечении ЦМВИ. Несмотря на это, ЦМВИ остается серьезной проблемой для пациентов, составляющих группу высокого риска. Наиболее актуальным в обозримом будущем представляются следующие мероприятия:

- широкое выявление первичной инфекции у беременных женщин;
- своевременная диагностика органных поражений, вызванных ЦМВ, с проведением соответствующей терапии,
- стандартизация диагностических методов исследования и реагентов для диагностики заболевания;
- поиск новых, менее токсичных и пригодных для перорального применения препаратов для лечения ЦМВИ.

Профилактика цитомегаловирусной инфекции у беременных

Специальных способов профилактики инфицирования плода не существует, в связи с чем беременным с острой ЦМВ-инфекцией следует принимать обычные меры предосторожности. Противовирусная терапия имеет потенциальный риск для плода и не применяется.

Женщины с активной формой ЦМВИ могут рожать самостоятельно, так как кесарево сечение не обеспечивает в этом случае никаких преимуществ для ребенка.

В случае неблагоприятного исхода беременности или гибели новорожденного, при подтвержденной лабораторными методами цитомегаловирусной инфекции следующая беременность допустима только на фоне достижения устойчивой ремиссии, после проведения специфического лечения.

Основной профилактической мерой является исследование на наличие цитомегаловирусной инфекции до наступления беременности.

Американскими специалистами запатентована вакцина против цитомегаловируса человека. Вакцина используется в смеси с адьювантами. Предназначена для лиц с иммунодефицитами, женщин детородного возраста для подавления трансмиссии плоду, а также для больных, имеющих показания для трансплантации органов.

Санитарное просвещение

Определенное значение во время беременности имеют гигиенические меры предосторожности, позволяющие снизить возможный риск инфицирования ЦМВ. К ним относятся тщательное мытье рук и рекомендации избегать контактов с различными биологическими секретами, в частности слюной и мочой. Они особенно важны тем, кто работает с детьми, которые часто могут бессимптомно выделять вирус в окружающую среду.

Имеются отдельные сообщения о внутрибольничном инфицировании новорожденных. Обычно это связано с гемотрансфузией или использованием зараженного донорского грудного молока. Случайные контакты, по всей видимости, не приводят к передаче инфекции, поэтому изоляция детей с врожденной инфекцией нецелесообразна. Тем не менее соблюдение всех санитарно-гигиенических норм строго необходимо, так как вирус сохраняет свою жизнеспособность вне организма человека в течение нескольких часов.

Факторы риска развития врожденной цитомегаловирусной инфекции. Сравнительные данные с другими внутриутробными инфекциями (собственные исследования).

Ниже представлены результаты собственных наблюдений, проведенных авторами в областной детской клинической больницы им. Н.Ф.Филатова города Пензы. Под наблюдением авторов находились 267 детей раннего возраста с внутриутробными инфекциями (ВУИ) различной этиологии: 178 детей с цитомегаловирусной инфекцией, 48 – с герпетической инфекцией, 18 – с токсоплазмозом, 23 – с хламидиозом. Диагноз устанавливали на основании исследования материала методом ПЦР; выявления ЦМВ-клеток в слюне и моче; диагностических титров специфических антител IgM и IgG методом ИФА. Выявлены достоверные различия в частоте встречаемости различных факторов риска при цитомегаловирусной инфекции в сравнении с другими внутриутробными инфекциями у детей первого года жизни.

Цель исследования - провести сравнительный анализ факторов риска цитомегаловирусной и других инфекций с внутриутробным механизмом развития у детей первого года жизни.

Обследованы дети первого года жизни с клиническими проявлениями заболеваний, причиной которых могло быть внутриутробное инфицирование. Обследование проведено в специализированном стационаре Областной детской клинической больницы им.Н.Ф.Филатова (отделение патологии детей раннего возраста), куда госпитализируются подобные больные из областного центра и районов области. Для подтверждения диагноза биологические жидкости больных детей (кровь, слюна, моча, ликвор) исследованы на наличие геномов цитомегаловируса, вирусов герпеса человека 1 и 2 типов, хламидий, микоплазм, уреоплазм, токсоплазм (методом ПЦР) и специфических антител класса IgM и низкоавидных антител класса IgG (методом ИФА). Также проводилось цитологическое исследование осадка мочи и соскобов со слизистой оболочки щек, позволяющее выявить

гигантские клетки в виде «совиного глаза», характерные для цитомегаловирусной инфекции. У всех больных тщательно изучались анамнез, результаты объективного осмотра. Обследование включало изучение общего и акушерского статуса матерей, особенности акушерской и экстрагенитальной патологии, течения беременности и родов по 62 параметрам, из которых 45 оказались наиболее информативными (таб.1, 2).

Таблица 1

Факторы риска инфекций с внутриутробным механизмом развития у детей раннего возраста

№	Факторы риска	ЦМВИ (n=178)	Герпетическая инфекция (n=48)	Хламидиоз (n=23)	Токсоплазмоз (n=18)
1	1-я беременность	53,9±3,7	13,4±4,9*	52,1±10,4	61,1±11,4
2	3-я беременность и более	22,4±3,1	27±6,4	8,6±5,8*	16,6±8,7
3	Повторнородящие	26,9±3,3	29,1±6,5	13±7*	16,6±8,7
4	Смерть детей у матери	3,9±1,4	2,08±2,05	-*	-*
5	Медицинские аборты	19,1±2,9	22,9±6	4,3±4,2*	5,5±5,3*
6	Неразвивающаяся беременность	3,3±1,3	2,08±2,05	4,3±4,2	-*
7	Бесплодие	3,2±1,09	-*	-*	-*
8	Соматические заболевания матери	26,4±3,3	20,8±5,8	30,4±9,5	-*
9	ОРЗ во время беременности	26,9±3,3	18,7±5,6	26±9,1	11,7±7,4*

10	Другие острые заболевания во время беременности	11,2±2,3	12,5±4,7	13±7	-*
11	Хронические и воспалительные заболевания половых органов	32±3,4	35,4±6,9*	39,1±10,1	16,6±8,7*
12	Угроза прерывания беременности	51,1±2,1	62,5±6,9	30,4±9,5*	44,4±11,7
13	Внутриутробная гипоксия плода	8,4±2,07	2,08±2,05*	4,3±4,2	-*
14	Хроническая фетоплацентарная недостаточность	5,6±1,7	-*	4,3±4,2*	-*
15	Патология плаценты	3,9±1,4	-*	-*	5,5±5,3*
16	Резус-отрицательная группа крови у матери	6,7±1,8	8,3±3,9	-*	-*
17	Маловодие	6,7±1,8	4,1±2,8*	-*	5,5±5,3*
18	Многоводие	2,2±1,09	-*	-*	-*
19	Аллергические заболевания у родственников	2,2±1,09	4,1±2,8	-*	-*
20	Соматические заболевания у родственников	2,8±1,2	-*	-*	-*
21	Раннее	7,8±2	8,3±3,9*	-*	-*

	отхождение околоплодных вод				
22	Длительный безводный период	2,2±1,09	6,2±3,4	-*	-*
23	Стремительные роды	5,05±1,6	4,1±2,8	-*	-*
24	Обвитие пуповиной	12,3±2,4	20,8±5,8	8,6±5,8	27,7±10,5
25	Многоплодие	3,3±1,3	2,08±2,05	-*	-*
26	Ягодичное предлежание	5,6±1,7	2,08±2,05	-*	11,7±7,4
27	Запоздалые роды	4,4±1,5	-*	8,6±5,8	11,7±7,4
28	Асфиксия в родах	7,3±1,9	2,08±2,05	-*	-*
29	Задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу	16,8±2,8	12,5±4,7	8,6±5,8	5,5±5,3*
30	Крупный плод	4,4±1,5	-*	-*	11,7±7,4
31	Кровоточащий пупок	4,4±1,5	-*	-*	-*
32	ОРЗ в периоде новорожденности	1,6±0,9	-*	-*	-*
33	Конъюгационная желтуха	28±3,3	29,1±6,5	13±7*	18,8±11,4*
34	Гемолитическая желтуха	3,3±1,3	6,2±3,4	-*	5,5±5,3
35	Натальная травма шейного отдела позвоночника	15,1±2,6	29,1±6,5	-*	-*

36	Паратрофия	8,4±2,07	8,3±3,9	4,3±4,2	-*
37	Анемия	27,5±3,3	10,4±4,4*	21,7±8,5	16,6±8,7
38	Рахит	21,3±3	12,5±4,7	13±7	-*
39	Раннее искусственное вскармливание	11,2±2,3	12,5±4,7	-*	-*
40	Пищевая аллергия	19,6±2,9	4,5±5	17,3±7,8	5,5±5,3*
41	Стигмы дисэмбриогенеза	30,8±3,4	10,4±4,4*	30,4±9,5	16,6±8,7
42	Водянка яичек	6,7±1,8	10,4±4,4	-*	-*
43	Пупочная грыжа	11,2±2,3	8,3±3,9*	8,6±5,8	-*
44	Гемангиома	8,9±2,1	6,2±3,4	4,3±4,2	-*
45	Дисплазия тазобедренных суставов	12,9±2,5	8,3±3,9	21,7±8,5	16,6±8,7

Примечание. * - достоверные различия с цитомегаловирусной инфекцией

Пациентам проводили унифицированные исследования капиллярной крови (клинический анализ крови) и мочи (общий анализ мочи), биохимическое исследование крови (АЛТ, АСТ, общий билирубин и фракции, мочевины, креатинин, кальций, фосфор и др.). Для диагностики поражений сердечно-сосудистой системы у детей использованы ЭКГ, рентгенография органов грудной полости и УЗИ сердца. Для диагностики поражений нервной системы использованы нейросонография, рентгенография черепа, компьютерная томография головного мозга. По показаниям пациентам проводили ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, рентгенографию органов грудной полости и рентгенографию шейного отдела позвоночника, тазобедренных суставов, а также микционную цистографию и внутривенную урографию. В результате обследования 360 больных в программу

исследования включены 267 пациентов: 178 детей с цитомегаловирусной инфекцией (1 группа), 48 – с герпетической (2 группа), 18 - с токсоплазмозом (3 группа), 23 - с хламидиозом (4 группа). У 43 детей (24,1%) 1 группы ЦМВИ диагностирована в течение первого месяца жизни, у 58 (32,5%) – в возрасте от 1 до 3 месяцев, у 48 (26,9%) – в возрасте от 4 до 6 месяцев и у 29 (16,2%) – в возрасте старше 6 месяцев, несмотря на то, что клинические проявления заболевания отмечены с периода новорожденности. Из программы исследования исключены 93 пациента: 25 пациентов с проявлениями церебральной ишемии различной степени выраженности и 45 новорожденных с выявленными в крови IgG-антителами к различным возбудителям, у которых при тщательном исследовании внутриутробная инфекция была исключена; 18 больных с микст-инфекцией, 2 детей с ЦМВИ от матерей с ВИЧ-инфекцией и один больной с сопутствующей хромосомной патологией. Также из исследования исключены 2 пациента (0,68%) с синдромом врожденной краснухи из-за малочисленности группы. Полученные цифровые данные обследования вносили в специально разработанные карты и подвергали компьютерной и статистической обработке методами математического анализа согласно законам медицинской статистики. Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6,0» для статистической обработки данных «Microsoft Excel-2000» на персональном компьютере. Определяли средние величины показателей (M); рассчитывали стандартные ошибки средних величин этих показателей (m); оценивали достоверность различий средних значений показателей в сравниваемых группах с использованием t-критерия Стьюдента. Различия сравниваемых величин признавали статистически достоверными при вероятности 95% ($p < 0,05$) и выше. Исследование проводилось в 2 этапа: на I этапе проводился анализ факторов риска развития ЦМВИ и сравнение их с факторами риска других инфекционных заболеваний. На II этапе проводился анализ структуры клинических проявлений и лабораторно-

инструментальных признаков ЦМВИ, которые также сравнивались с проявлениями внутриутробных инфекций, вызванных другими возбудителями.

При анализе факторов риска в 1 группе (больные с ЦМВИ) неблагоприятное течение беременности и родов отмечено в 100% случаев (таблица 1). Первой беременностью была у 53,9% матерей, повторной – у 46,1%. Первородящие составили 73%, повторнородящие – 27%. Предыдущие беременности закончились мертворождением (1,1%) или рождением недоношенных детей (1,1%) – в 4 случаях, в 19,1% - прерыванием беременности, в 11,7% - самопроизвольным прерыванием беременности; в 3,3% случаев имела место неразвивающаяся беременность, в 3,9% - смерть детей на первом году жизни. Неблагополучное течение данной беременности отмечалось у всех женщин. В 51,1% случаев отмечалась угроза прерывания беременности, у 57 матерей (32%) - гестоз I половины, у 76 (42,6%) – гестоз II половины беременности, у 57 (32%) - анемия. Ультразвуковое исследование, проведенное в условиях женской консультации, выявило: фетоплацентарную недостаточность – в 5,6%, маловодие – в 6,7%, многоводие – в 2,2% и различную патологию плаценты – в 3,9% случаев. В 30 случаях (16,8%) роды произошли преждевременно, у 8 (4,4%) отмечались запоздалые роды, у 29 (16,2%) – путем кесарева сечения. Задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу отмечалась у 30 (16,8%) детей, по гипопластическому и диспластическому – у 4 (по 1,1%).

Матери обследованных больных имели различные заболевания во время настоящей беременности. Так, соматические заболевания выявлены у 26,4% матерей, хронические и воспалительные заболевания гениталий - у 32%; 26,9% перенесли во время данной беременности острые респираторные заболевания, 11,2% - другие острые заболевания (в т.ч. пиелонефрит), 0,5% - гнойно-воспалительные заболевания (пиодермия). В 1,1% случаев наблюдалось обострение хронической патологии; 6,7% матерей имели резус-отрицательную кровь.

Обнаружены следующие осложнения родового акта: преждевременное излитие околоплодных вод (7,8%), длительный безводный период (2,2%), стремительные роды (5,05%). 7,3% детей родились в асфиксии, 12,3% - с обвитием пуповины вокруг шеи. В ягодичном предлежании родились 5,6% детей, в затылочном – 1,6%, ножном – 1,1%; 4,4% детей родились с большой массой тела (свыше 4 кг). Наличие у родственников хронических инфекционных заболеваний обнаружено в 0,5% случаев, аллергических заболеваний – в 2,2%, соматических заболеваний – в 2,8%, онкологических заболеваний – в 1,1% случаев.

Сравнительный анализ показал, что предшествующее бесплодие, хроническая плацентарная недостаточность, патология плаценты, многоводие или маловодие, преждевременное излитие околоплодных вод, частота хронических соматических заболеваний у близких родственников (1-2 линии родства), кровотокающий пупок, ОРЗ в периоде новорожденности достоверно чаще ($p < 0,05$) преобладали у пациентов 1 группы, чем у больных 2, 3, и 4 групп (таблица 1,2). При ЦМВИ достоверно чаще, чем при неонатальном герпесе или токсоплазмозе, встречались воспалительные гинекологические заболевания матерей, внутриутробная гипоксия плода, а также грыжи различной локализации у детей. Медицинские аборт, смерть детей у матери, резус-отрицательная группа крови у матерей, аллергические заболевания у родственников, длительный безводный период, многоплодная беременность, стремительные роды, асфиксия в родах, недоношенность, затяжная конъюгационная желтуха, гемолитическая анемия, натальная травма шейного отдела позвоночника, водянка яичек и ранний перевод на искусственное вскармливание достоверно чаще регистрировались при ЦМВИ, чем при токсоплазмозе или хламидиозе. При ЦМВИ чаще, чем у больных 4 группы выявлялась неразвивающаяся беременность (93,3%) и пищевая аллергия у детей (19,6%); чаще, чем при герпетической инфекции и хламидиозе – большая масса тела при рождении (4,4%). Кроме того, при ЦМВИ достоверно чаще обнаруживались такие факторы риска как, первая

беременность – 53,9%, запоздалые роды- 4,4%, развитие полидефицитной анемии у ребенка в первые месяцы жизни- 27,5%, стигмы дисэмбриогенеза - 30,8% (чем при неонатальном герпесе); хронические соматические экстрагенитальные заболевания матери - 26,4%, ОРЗ во время беременности – 26,4% и другие острые заболевания матерей -11,2%, а также задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу – 16,8%, гемангиомы - 8,9%, развитие в постнатальном периоде рахита - 21,3% и паратрофии - 8,4% (чем при врожденном токсоплазмозе); третья и более по счету беременность - 22,4%, повторные роды – 26,9%, угроза прерывания беременности - 51,1%, роды в ягодичном предлежании - 5,6% (в сравнении с хламидиозом).

Таблица 2

Достоверные различия (+) факторов риска инфекций с внутриутробным механизмом развития у детей раннего возраста ($p < 0,05$)

№	ЦМВИ	Герпетическая инфекция	Хламидиоз	Токсоплазмоз
1	Первая беременность	+		
2	Третья беременность и более		+	
3	Повторнородящие		+	
4	Смерть детей у матери		+	+
5	Медицинские аборты		+	+
6	Неразвивающаяся беременность			+
7	Бесплодие	+	+	+
8	Соматические заболевания матери			+
9	ОРЗ во время беременности			+

10	Другие острые заболевания во время беременности			+
11	Хронические и воспалительные гинекологические заболевания	+		+
12	Угроза прерывания беременности		+	
13	Внутриутробная гипоксия плода	+		+
14	Плацентарная недостаточность	+	+	+
15	Патология плаценты	+	+	+
16	Резус-отрицательная группа крови у матери		+	+
17	Маловодие	+	+	+
18	Многоводие	+	+	+
19	Аллергические заболевания у родственников		+	+
20	Соматические заболевания у родственников	+	+	+
21	Преждевременное излитие околоплодных вод	+	+	+
22	Длительный безводный период		+	+

23	Стремительные роды		+	+
24	Обвитие пуповиной			
25	Многоплодие		+	+
26	Ягодичное предлежание		+	
27	Запоздалые роды	+		
28	Асфиксия в родах		+	+
29	ЗВУР по гипотрофическому типу			+
30	Крупный плод	+	+	
31	Кровоточащий пупок	+	+	+
32	ОРЗ в периоде новорожденности	+	+	+
33	Конъюгационная желтуха		+	+
34	Гемолитическая желтуха		+	
35	Натальная травма шейного отдела позвоночника		+	+
36	Паратрофия			+
37	Анемия	+		
38	Рахит			+
39	Раннее искусственное вскармливание		+	+
40	Пищевая аллергия			+
41	Стигмы дисэмбриогенеза	+		
42	Водянка яичек		+	+

43	Пупочная грыжа	+		+
44	Гемангиома			+
45	Дисплазия тазобедренных суставов			

Таким образом, по нашим данным, среди госпитализированных больных в структуре инфекционных заболеваний с внутриутробным механизмом развития у детей первого года жизни преобладает цитомегаловирусная инфекция (61,4%). Своевременная диагностика ЦМВИ на первом месяце жизни осуществляется в 32,5% случаев, что свидетельствует о необходимости разработки дополнительных клинико-диагностических критериев. Обнаруженные достоверные различия в частоте встречаемости ряда факторов риска при манифестных формах ЦМВИ в сравнении с другими внутриутробными инфекциями (в том числе с герпетической инфекцией – по 14 параметрам, с токсоплазмозом – по 32 критериям, с хламидиозом – по 29 факторам риска) могут быть использованы в качестве дополнительных «критериев неблагоприятия», определяющих необходимость этиологической диагностики этих заболеваний.

Классификация ЦМВИ

Следует признать, что единой (унифицированной) классификации ЦМВИ не существует.

Классификация ЦМВИ (Казанцев А.П., Попова Н.И., 1980 г)

1. Врожденная ЦМВИ – острая форма, хроническая форма
2. Приобретенная ЦМВИ – латентная форма, острая мононуклеозоподобная форма, генерализованная форма

По мнению А.М.Ожегова (2000) данная классификация имеет определенные недостатки.

Во-первых, отсутствует фаза патологического процесса (активная, неактивная, резидуальная).

Во-вторых, не выделена локализованная инфекция, а генерализованная форма отмечена только при приобретенной цитомегалии. При этом нет указаний на характер поражения различных органов.

В-третьих, характер течения должен касаться как приобретенной, так и врожденной ЦМВИ. И, наконец, не указаны осложнения и исходы болезни. Ожегов предлагает вариант классификации, который предусматривает выделение периода возникновения, формы, фазы, течения, осложнений и исходов патологического процесса.

Рабочая классификация цитомегаловирусной инфекции у детей (А.М.Ожегов, 2000)

Период возникновения	Форма	Фаза	Течение	Осложнения	Исходы
1. Внутриутробный (врожденная)	Локализованная (сиалоаденит)	Активная	Острое	Осложнения, связанные с поражением органов и систем (легочно-сердечная, печеночная, почечная, надпочечниковая недостаточность, гипопункция щитовидной железы и др.)	Выздоровление
2. Постнатальный (приобретенная)	Генерализованная (указать поражение органов: менингит/энцефалит, пневмония, кардит, гепатит, нефрит, энтероколит, пороки развития и органические дисплазии, хориоретинит и др.)	Неактивная Резидуальная: - без рецидива - с рецидивом - с суперинфекцией	Хроническое Латентное (бессимптомное носительство)	Синдром ДВС Вторичная иммунная недостаточность Вторичная вирусная, бактериальная и грибковая инфекции	Поражение ЦНС (микродроцефалия, прогрессирующая гидроцефалия, ДЦП, эписиндром, атаксия, минимальная мозговая дисфункция и др.) Глухота, дефекты зрения Отставание в физическом и умственном развитии Хроническая патология со стороны внутренних органов (хронические неспецифические заболевания легких, плеврит, гепатит, цирроз печени, интерстициальный нефрит и др.) Анемия, тромбоцитопения, пурпура, тромбоцитопатия Летальный исход

Примеры:

- врожденная ЦМВИ, генерализованная форма: энцефалит, гепатит, осложненный печеночной недостаточностью, активная фаза, острое течение

- врожденная ЦМВИ: пренатальная и постнатальная гипотрофия II степени, врожденная гидроцефалия, ЗПР, резидуальная фаза, хроническое течение

- приобретенная ЦМВИ, интерстициальная пневмония, ДН I-II степени, гепатит, активная фаза, острое течение

Классификация врожденной ЦМВИ (Орехов К.В., 1991, 1998)

Клиническая форма	Течение
I Генерализованная	Острое (до 3 мес.)
II Локализованная Церебральная Печеночная	Подострое (3-6 мес.) Хроническое (более 6 мес.)
III Субклиническая	
IV Резидуальная (указать пороки развития)	Латентное

Примеры формулировки диагноза:

Врожденная цитомегаловирусная инфекция, генерализованная форма: энцефалит, гепатит, острое течение.

Врожденная цитомегаловирусная инфекция, церебральная форма: энцефалит, подострое течение

Врожденная цитомегаловирусная инфекция, резидуальная форма, гидроцефалия, микрофтальмия, латентное течение

Н.А.Фарбер (1989) в зависимости от сроков и механизма инфицирования разработал другую систематику:

Перинатальное инфицирование.

1. Пренатальное:

А) выкидыши, мертворождения

Б) пороки развития

В) врожденная ЦМВИ

2. Интра- и постнатальное:

А) острое инфекционное заболевание

Б) латентное носительство, инapparантные, субклинические формы хронической инфекции

В) реактивация инфекции

Инфицирование через кровь, слюну, мочу, при половом контакте

1. Острое инфекционное заболевание
2. Латентное носительство
3. Реактивация инфекции

ЦМВИ без клинических проявлений у женщин может быть представлена тремя формами:

1. Латентная – только наличие IgG-антител (30%)
2. Реактивированная – наличие IgM-антител (14%)
3. Персистирующая – выявление вирусов при отсутствии IgG-антител к ЦМВ (25%)

Классификация цитомегаловирусной инфекции у женщин репродуктивного возраста и беременных

(Чешик С.Г., Кистенева Л.Б., Малышев Н.А., г Москва, 2006)

1. Первичная инфекция.

Варианты:

А. Манифестная форма (моноклеозоподобный синдром, гепатит и др.)

Б. Бессимптомная форма

2. Возвратная (рецидивирующая форма).

Варианты:

А. Реактивация

Б. Реинфекция. Обычно бессимптомная

3. Персистирующая форма.

А. Стадия продуктивной репликации

Б. Стадия латенции. Обычно бессимптомная.

**Схема обследования беременных женщин на ЦМВИ
(Main G.T. et al, 2001)**



Тестовый контроль

1. Цитомегаловирус относится к семейству:
 - а. герпесвирусов
 - б. энтеровирусов
 - в. ретровирусов
 - г. ни к одному из выше перечисленных семейств

2. Цитомегаловирус находится в:
 - а. слюне
 - б. крови
 - в. в семенной жидкости
 - г. во всех из перечисленных жидкостях

3. От матери ребенку ЦМВ передаётся
 - а. трансплацентарным путем
 - б. при прохождении по родовым путям
 - в. с грудным молоком
 - г. во всех перечисленных случаях

4. Цитомегаловирус имеет:
 - а. РНК
 - б. ДНК
 - в. 2 РНК и фермент ривертазу
 - г. всё из выше перечисленного

5. Резервуаром и источником для цитомегаловирусной инфекции является:

- а. человек
- б. животные
- в. окружающая среда
- г. всё из выше перечисленного

6. Группы риска, для которых опасен ЦМВ

а. лица с иммунодефицитами, развившимися вследствие лучевой или химиотерапии при онкологических заболеваниях

б. лица, получающие иммуносупрессивную терапию при пересадке органов,

в. лица, работающие с детьми: воспитатели, нянечки, учителя

г. все из выше перечисленных лиц

7. Дифференциальную диагностику врожденной ЦМВИ проводят с:

а. инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса

б. хламидиозом

в. токсоплазмозом

г. все ответы верны

8. Для лечения ЦМВИ у детей применяется:

а. цимевен

б. фоскарнет

в. ганцикловир

г. неоцитотект

9. Характерные для врожденной ЦМВИ изменения в головном мозге:

а. участки кальцинации в перивентрикулярных зонах

б. кисты сосудистых сплетений

в. ангиопатии

г. всё из выше перечисленного

10. Обнаружение в крови антител классов IgM и IgG свидетельствует о:

а. первичном инфицировании

б. суперинфицировании

в. активации хронической инфекции

г. всё из вышеперечисленного

Ответы 1а, 2г, 3г, 4б, 5а, 6г, 7г, 8г, 9г, 10г.

Литература

1. Diagnosis of congenital cytomegalovirus infection by detection of viral DNA in urine pools / P.Piaxao et al // J Virol Methods. – 2005. - №1-2. – P.1-5.
2. Schleiss MR. Antiviral therapy of congenital cytomegalovirus infection / MR.Schleiss // Semin Pediatr Infect Dis. – 2005. - №16 (1). – P.50-9
3. Внутриутробные инфекции: диагностика, лечение, профилактика / А.Л. Заплатников [и др.] // Лечащий врач. – 2005. - №8. - С.54-62
4. Выявление прямых маркеров цитомегаловируса и противовирусных антител у детей раннего возраста / Г.А. Алямовская [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2005. - №1. - С.14-19
5. Диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции у беременных женщин / С.Г. Чешик [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2005. - №5.- С.27-33
6. Диагностика цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных беременных женщин и определение факторов риска антенатального и интранатального заражения плода цитомегаловирусом / В.И.Шахгильдян [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2005. - №2. - С.24-29
7. Диагностика цитомегаловирусной инфекции у новорожденных в неонатальном периоде / О.В.Халецкая [и др.] // Ремедиум. - 2006. – октябрь. - С.192
8. Клинические и лабораторные маркеры цитомегаловирусной инфекции у детей, подходы к лечению / В.В. Краснов [и др.] // Ремедиум. – 2006. – октябрь. - С.158
9. Кудашов Н.И. Цитомегаловирусная инфекция у новорожденных: диагностика и лечение / Н.И.Кудашов // Лечащий врач. – 2006. - №3. - С.73-78

10. Лечение цитомегаловирусной инфекции / Н.Ю. Мелехова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. - Т.5, №3. - С.43-46
11. Никонов А.П. Цитомегаловирусная инфекция и беременность. // А.П. Никонов, О.Р. Асцатурова // Гинекология. - 2007. – Т. 9. - №1. - С.20-27.
12. Орехов К.В. Врожденная цитомегаловирусная инфекция / К.В.Орехов, М.В.Голубева, Л.Ю.Барычева // Детские инфекции. – 2004. - №1. - С.49-55
13. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей. – Москва,: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. 2001г.- 96 стр.
14. Трахтман П.Е. Современные подходы к лечению цитомегаловирусной инфекции / П.Е.Трахтман, Д.Н.Балашов, Е.Д.Пашанов // Проблемы репродукции. - 2005. - №4. – С.7-9
15. Факторы риска развития цитомегаловирусной инфекции у детей первого года жизни / И.П. Баранова [и др.] // Детские инфекции. - 2007. - №4. – С.75-79.

Содержание

Введение.....	3
Исторические сведения.....	5
Эпидемиология.....	6
Этиология.....	13
Патогенез.....	15
Патологическая анатомия.....	17
Параметры иммунного статуса у детей с ЦМВИ.....	18
Клиника цитомегаловирусной инфекции.....	28
Цитомегаловирусная инфекция у ВИЧ-инфицированных.....	38
Диагностика ЦМВИ.....	40
Диагностическое обследование беременных.....	42
Диагностическое обследование плода и новорожденного.....	44
Лечение цитомегаловирусной инфекции.....	47
Профилактика цитомегаловирусной инфекции у беременных.....	57
Санитарное просвещение.....	58
Факторы риска развития врожденной ЦМВИ.....	59
Приложение 1.....	71
Приложение 2.....	75
Приложение 3.....	76
Список литературы.....	79