

Методическое пособие
"Цитомегаловирусная инфекция. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика"
(утв. Комитетом здравоохранения Правительства Москвы 7 февраля 2001 г.)

[Введение](#)

[Этиология](#)

[Современные особенности эпидемиологии](#)

[Патогенез](#)

[Патологическая анатомия](#)

[Клиника](#)

[1. Перинатальное инфицирование](#)

[2. Инфицирование через кровь, слюну, мочу, при сексуальном контакте](#)

[3. Диагноз и дифференциальная диагностика](#)

[Основы современной лабораторной диагностики цитомегаловирусной инфекции](#)

[Лечение больных цитомегаловирусной инфекцией](#)

[Прогноз](#)

[Научные и организационные принципы эпидемиологического надзора за ЦМВИ](#)

[1. Профилактические мероприятия](#)

[2. Профилактика и мероприятия в очаге](#)

[Отзывы на "Методическое пособие"](#)

[Список основной литературы](#)

Введение

Цитомегаловирусная инфекция - широко распространенная инфекционная болезнь человека, с различным механизмом передачи возбудителя. В большинстве случаев у иммунокомпетентных лиц инфекция протекает без клинических симптомов, в латентной форме. При иммуносупрессии, вызванной различными причинами, у индивидуума этот вирус вызывает генерализованные формы заболевания.

Европейским региональным бюро ВОЗ (B. Velimirovic et al., 1984) цитомегалия включена в группу "новых и таинственных" инфекций.

Заболевание впервые описано в 1881 г. немецким патологоанатомом Риббертом (M.M.Ribbert). Термин цитомегалия был предложен в 1921 г. E.Goodpasture и F.Talbot. В 1956 г. J.Smith и W.Rowe выделили цитомегаловирус (ЦМВ) на чувствительных клеточных культурах. Вне организма ЦМВ-вирус человека развивается в культурах человеческих фибробластов.

Многообразие клинических проявлений заболевания обусловлено способностью ЦМВ человека инфицировать практически все клетки организма. Частое выявление сероконверсии с появлением антител к ЦМВ указывает на значительную распространенность инфекции.

В нашей стране значительную роль в изучении ЦМВИ сыграли В.М.Жданов, В.И.Гаврилов, С.А.Демидова, А.В.Новикова, Н.А.Фарбер, С.Г.Чешик, П.А.Самохин, В.И.Козлова и др. Разработаны современные высокочувствительные методы лабораторной диагностики, позволившие установить распространенность ЦМВИ. В США у 1 - 2% всех новорожденных ЦМВ определяется в моче при рождении (из них 0,05 - 0,1% имеют клинические признаки заболевания). К году жизни количество таких детей увеличивается до 10 - 20%, к 35 годам у 40% взрослых имеется сероконверсия с появлением антител к ЦМВ, а к 50 годам все взрослые люди инфицированы ЦМВ. Часто цитомегаловирус поражает лиц с иммунодефицитным состоянием организма при злокачественных опухолях, туберкулезе легких, СПИДе, а также при использовании иммуносупрессивных препаратов в практике пересадки органов и облучении. Следствием всего этого и является продолжающийся рост цитомегаловирусной инфекции не только среди детей, но и среди взрослых.

Увеличивается перечень заболеваний, в возникновении которых этиологическую роль играет ЦМ-вирус. Сфера действия ЦМВ достаточно велика: проблемы внутриутробного инфицирования, серонегативного мононуклеоза, посттрансфузионного синдрома, гепатитов, болезней желудочно-

кишечного тракта, урогенитальных заболеваний, трансплантации органов и тканей, онкогенеза, тератогенеза и др.

По данным отечественных и зарубежных исследователей цитомегаловирусные клетки (ЦМК) обнаруживаются в слюнных железах у 5 - 30% новорожденных, умерших от различных причин, и признаков генерализованной инфекции у 5 - 15%, что свидетельствует о распространенности ЦМВИ. Исследователи, наблюдающий рост ЦМВИ, связывают это не только совершенствованием методов лабораторной диагностики инфекций, но и абсолютным увеличением числа больных в последние годы. Установлено также, что при ЦМВИ преобладают субклинические, инapparантные формы и вирусоносительство.

Этиология

Возбудителем цитомегалии человека является цитомегаловирус (Cytomegalovirus Hominis) человека (ЦМВ) - условно-патогенный возбудитель, относящийся к семейству герпесвирусов (Herpesviridae), подсемейству бета-герпесвирусов пятого типа; для него характерен узкий диапазон хозяев и длительный цикл репликации. Из большого числа герпетических вирусов возбудителями различных заболеваний у человека являются шесть: вирус герпеса I и II типов, вирус ветряной оспы, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус и В-лимфотропный вирус (вирус герпеса VI).

Вирионы ЦМВ человека имеют диаметр около 200 нм, и представляют собой двухтяжевые молекулы ДНК, заключенные в нуклеокапсид, окруженный тегументом, покрытым липопротеидной оболочкой. Определение внутренних протеинов имеет большое значение для ранней диагностики ЦМВИ.

Геном цитомегаловируса человека самый крупный из всех геномов представителей семейства герпесвирусов. Репликация вируса происходит следующим образом: вирус адсорбируется на клетке с помощью специфических рецепторов; проникает в цитоплазму, где происходит разрушение оболочки, оставшийся капсид продвигается в ядро. В ядре репликация вириона завершается полной сборкой, при выходе из клетки он одевается мембраной.

В клетке вирус способен вызывать как продуктивную, так и abortивную инфекции. Отдельные штаммы ЦМВ человека обладают онкогенными свойствами, приводя к малигнизации клеток. Вирус обладает строгой видовой специфичностью. Вне организма он размножается в диплоидных эмбриональных кожно-мышечных и легочных клетках. Оптимальная РН среды 7,2-8,0. ЦМВ термолабилен: инактивируется при прогревании при 56°C и хранении при +4°C в течение недели; при медленном замораживании до - 20°C инфекционность его теряется. Хранить ЦМВ рекомендуется при -90°C.

Современные особенности эпидемиологии

ЦМВИ - типичный антропоноз. Источником инфекции является больной человек той или иной формой заболевания или хронический вирусоноситель. Источник наиболее опасен в активной фазе первичного инфицирования или в период обострения инфекции.

Пути передачи ЦМВ являются: вертикальный, половой, парентеральный, аспирационный, оральным. Факторами передачи являются кровь, цервикальный и вагинальный секреты, сперма, женское молоко. Выделение вируса из организма происходит с мочой, фекалиями, слюной, мокротой и, в значительных количествах, со слезной жидкостью. Заражение может происходить также через донорские органы и ткани, трансплантируемые реципиентам. ЦМВ длительно сохраняется в лейкоцитах, что приводит к опасности развития этой инфекции у реципиентов крови и ее компонентов. Входными воротами для ЦМВ человека в антенатальном и интранатальном периодах может быть плацента и плодные оболочки; в неонатальном и любом возрасте - дыхательные пути, пищеварительный тракт, а также возможно заражение через кровь.

Цитомегаловирус человека способен преодолевать плацентарный барьер и поражать плод в любые сроки беременности, вызывая нарушения, характерные для врожденной инфекции.

Наибольшая опасность для плода возникает при первичном заражении женщины, не защищенной антителами к ЦМВ, в первые 20 недель беременности. Анализ заболеваемости в США показал, что ежегодно рождается около 0,1% (3 - 4 тыс.) новорожденных с ЦМВИ; 1,0% (30 - 40 тыс.)

- бессимптомные, однако 15,0% из них имеют в дальнейшем осложнения со стороны органов слуха и зрения, ЦНС.

Инфицирование в ранние сроки беременности вызывает выкидыш, рождение мертвого плода и острую врожденную инфекцию.

Реактивация хронической цитомегалии в первой половине беременности является причиной рождения детей с выраженными симптомами болезни. Инфицирование во второй половине беременности приводит к хронической врожденной инфекции, поражениям ЦНС, печени. Беременные женщины, у которых вирус находится в латентном состоянии, могут родить детей с интранатальной или умеренно выраженной ЦМВИ, а инфекция обнаруживается в более поздние сроки (до 2-х лет). У таких детей часто выявляются пороки или дефекты развития. При условии напряженного иммунитета у ребенка, первичное инфицирование ЦМВ может привести к латентной инфекции на протяжении всей его жизни. Однако у беременных с латентной ЦМВИ плод поражается не всегда, только на фоне физиологической иммунодепрессии, либо при заболевании матери с появлением в крови ЦМ-вируса.

В дальнейшем передача ЦМВ происходит при непосредственном контакте с источником. Причем, дети могут заражаться в 58% случаях при вскармливании их грудным молоком. У детей ЦМВИ протекает чаще в субклинической форме, т.к. с молоком они получают секреторные иммуноглобулины IgA и IgM.

На более поздних сроках развития ребенка возможно заражение от детей с врожденной ЦМВИ в домах ребенка, детских яслях и садах, больницах. Вирус может сохраняться на игрушках и других поверхностях в течение 30 минут, его также можно выделить из слюны, попавшей на какие-либо предметы в течение 2-х часов, а из мочи на пеленках, в зависимости от количества вируса, до 48 часов.

Как правило, в семьях циркулируют те же штаммы ЦМВ, что и в детских учреждениях, посещаемых детьми из обследованных семей. Заражение происходит при тесном контакте. Случайный контакт не может быть причиной передачи вируса. Тем не менее возможно инфицирование человека при поцелуе, при этом фактором передачи является слюна, и, поэтому ранее ЦМВИ называли "болезнью поцелуев". Имеются данные о фекально-оральном и воздушно-капельном путях заражения.

Среди взрослого населения ЦМВ передается, в основном, половым и парентеральным путями. По данным американских и отечественных исследователей, у 3,5 - 20% практически здоровых женщин из канала шейки матки был выделен ЦМВ; примерно у 30% здоровых мужчин в сперме выявляются вирус цитомегалии. Среди гомосексуалистов 90,0% имеет IgM антитела, указывающие на "свежую" инфекцию. Уровень инфицированности населения очень высок, в отдельных городах он достигает 90,0%, среди сельского населения ниже - до 50,0%. Большое значение имеют социально-экономические условия жизни, от которых зависит возраст первичного инфицирования индивидуумов. Среди населения с низким социально-экономическим уровнем жизни 40,0 - 60,0% лиц инфицируются в возрасте до 5 лет, к 15 - 19 годам специфические антитела выявляются в 50,0 - 88,0%. В экономически развитых странах 60,0% населения в возрасте 35 лет имеют IgG-антитела к ЦМВ. К группам риска ЦМВИ относятся:

- беременные;
- дети недоношенные, новорожденные и раннего возраста;
- реципиенты крови и органов;
- онкологические больные;
- гематологические больные;
- больные СПИД и ВИЧ инфицированные;
- пациенты с иммунодефицитами различной этиологии;
- гомосексуалисты;
- медицинские работники.

Патогенез

Механизм развития цитомегаловирусной инфекции зависит от ряда факторов: дозы вируса, путей заражения, возраста пациента, генетических особенностей и состояния иммунитета в момент

заражения.

Репродукция попавшего в кровь ЦМВ, происходит в лейкоцитах и в системе мононуклеарных фагоцитов. Вирус персистирует в лимфоидных органах. В данном случае клетки не инактивируют вирус, а наоборот, являются элементами крови и лимфоидных органов, в которых он размножается, делая его недоступным для специфических циркулирующих антител и интерферона, что имеет существенное значение в патогенезе цитомегаловирусного заболевания. Многие вирусные частицы захватываются макрофагами и уничтожаются. Однако часть вирусных частиц, связанных с лейкоцитами, продолжает циркулировать в организме, обуславливая диссеминацию вируса.

Важную роль в патогенезе ЦМВИ играет система клеточного иммунитета. Поэтому в последние годы ЦМВИ отнесена в группу инфекций, являющихся индикаторами клеточной иммунной недостаточности. Причинами проявления заболевания могут быть: физиологическая иммунная недостаточность детей раннего возраста, иммунодефицит, обусловленный беременностью, антропогенным воздействием на окружающую среду, ятрогенными вмешательствами, а также реактивацию ЦМВИ, обуславливает ВИЧ-инфекция. Подавление клеточного иммунитета организма человека может быть следствием прямого воздействия ЦМ-вируса на Т-лимфоциты. Поэтому чем выраженнее экспрессия вируса, тем ниже уровень Т-лимфоцитов.

Наиболее значительные изменения выявляются в субпопуляции хелперов/индукторов, уровни которых падают, в то же время уровни супрессоров/киллеров увеличиваются. Снижаются соотношения CD4/CD8, активность естественных киллеров. Одновременно нарушается регуляция иммунного ответа, вследствие повреждения системы интерлейкинов.

На фоне депрессии иммунного ответа цитомегаловирус током крови разносится в различные органы и системы. Вирус обладает свойством эпителиотропности. Поэтому вирус адсорбируется на клеточных мембранах эпителия слюнных желез (преимущественно околоушных), а вирионы проникают в цитоплазму, индуцируя цитомегалический метаморфоз клеток (ЦМК) и образование цитомегалов.

Все большее внимание исследователей привлекает патогенез врожденной цитомегалии. Внутриутробная ЦМВИ плода, не приводя его к гибели, вызывает изменения со стороны ЦНС; другие органы поражают не так тяжело и необратимо. Однако во многих органах могут обнаруживаться в большом количестве внутриядерные включения, характерные для ЦМВ. ЦМВ - инфекция может обуславливать замедленный рост плода, и тогда он имеет размеры, не соответствующие срокам гестации.

Ряд авторов предложили следующую схему патогенеза цитомегалии. У беременных женщин возникает цитомегалический сиалоаденит. Вирус через плаценту попадает в плод, вызывает сиалоаденит и поражение внутренних органов. Вовлечение в процесс слюнных желез авторы считали обязательным условием генерализации инфекции. Поражения головного мозга у детей возникают во внутриутробном периоде или после рождения и крайне редко у детей старшего возраста. При врожденной ЦМВИ часто развивается энцефалит. Очаги энцефалита располагаются в периваскулярных зонах больших полушарий. В этих зонах возникают участки некроза с последующим образованием кальцинатов. Последствиями внутриутробного энцефалита могут быть микроцефалия, гидроцефалия и др.

Ряд авторов считает, что у большинства новорожденных имеется пассивный иммунитет к ЦМВ, полученный от матери. К 3-м мес. иммунитет исчезает, поэтому у части детей инфицируются слюнные железы. Следовательно, поражение слюнных желез у детей грудного возраста в большинстве случаев является приобретенным заболеванием.

Характерной особенностью является длительное вирусоносительство. Инфицирование беременных женщин ЦМ-вирусом составляет 60,0%, а небеременных - 1,8% (R.Hildebrandt, 1967 г.). Это указывает на то, что беременность вызывает активизацию ЦМВИ, которая может возникнуть у женщины, как в ранние, так и в поздние ее сроки.

Диагностика заболевания ЦМВИ у беременной женщины представляет известные трудности, так как эта инфекция чаще протекает субклинически, и женщина считается практически здоровой. У внешне здоровых женщин могут определяться ЦМВ в генитальном тракте. ЦМВИ выявляется преимущественно у молодых, в возрасте от 20 до 35 лет. У женщин во время беременности повышается восприимчивость к ЦМВ, или ранее протекавшая у нее ЦМВИ активизируется. При этом,

предрасполагающим моментом к генерализации ЦМВ у беременной является: авитаминоз, наличие у нее другой инфекции, на фоне которых ЦМВИ протекает особенно остро.

В настоящее время установлено, что ЦМ-вирус является слабым индуктором интерферона, что может служить одной из причин, обуславливающих хроническое заболевание. Это, по-видимому, является важным фактором патогенеза хронической инфекции, вызываемой этим вирусом и, вероятно, способствует "вертикальной" передаче его в другие органы. Хроническая инфекция, вызываемая ЦМВ, сопровождается выработкой различных видов антител (нейтрализующих, комплементсвязывающих, тормозящих гемагглютинацию, агрегацию тромбоцитов и др.), которые не препятствуют его репродукции в организме.

Таким образом, патогенез различных формах цитомегаловирусной инфекции еще недостаточно изучен. Однако достоверно установлено, что в ряде случаев заболевание развивается в результате активации латентной инфекции на фоне снижения резистентности организма.

Патологическая анатомия

Патологическая анатомия ЦМВИ характеризуется прежде всего образованием цитомегалических клеток размером 28 - 30 мкм с включениями. Ядерное включение представляет собой скопление размножающегося вируса, что особенно типично: оно четко очерчено, размером 8 - 20 нм, вокруг него располагается зона просветления нуклеоплазмы в виде светлого "дворика". Оболочка ядра утолщена, гиперхромная из-за скопления хроматина. На первых этапах развития ядерное включение эозинофильно, затем довольно быстро становится базофильным, интенсивно окрашивается гематоксилином. Такое изменение ядра придает клетке сходство с совиным глазом.

При электронной микроскопии внутриядерное включение с множественными, анастомозирующими между собой трабекулами из мелкозернистого хроматиноподобного материала. Вирусные частицы располагаются между трабекулами или в светлом перинуклеарном пространстве, довольно хаотично и не образуют характерных структур. Цитоплазматические включения не имеют четких границ, располагаются в апикальной части цитоплазмы, выступающей в просвет слюнной трубочки или протока, образует полулуния, которые окрашиваются базофильно. Размеры отдельных цитоплазматических включений не более 4 нм. При электронной микроскопии цитоплазматические включения представлены плотными упаковками вирусных частиц, сходными с пчелиными сотами. Часть частиц находится в состоянии глыбчатого распада. Морфология цитомегаловирусной метаплазии клеток настолько типична, что обнаружение "совиных глаз" не только в клетках, но и в осадке мочи, в слюне и других выделениях позволяет поставить диагноз. Однако, следует отметить, что цитомегаловирусные клетки могут подвергаться дистрофическим процессам, вплоть до некробиоза, т.е. терять свой типичный вид, это следует иметь в виду как при прижизненном исследовании выделений, так и при изучении аутопсийного материала.

Цитомегаловирусному метаморфозу могут подвергаться клетки любого гистогенеза. В то же время, благодаря своей тропности к эпителиальной ткани, ЦМВ чаще встречается в эпителии желез и их протоков и в клетках паренхиматозных органов. Из слюнных желез чаще поражается околоушная железа. В ответ на воздействие ЦМВ наблюдается ответная реакция интерстициальной ткани, характер которой зависит от состояния иммунной системы макроорганизма. У плода и ребенка первых трех месяцев жизни реакция носит преимущественно миелоэритроцитарный характер, в более поздний период появляется лимфогистиоцитарный ответ с наличием иммунокомпетентных бластов. По мнению П.А.Самохина (1985), лимфогистиоцитарные инфильтраты представляют собой морфологическое выражение реакции гиперчувствительности замедленного типа. Хорошо прослеживается динамика процесса в слюнных железах, где по мере возрастания клеточной реакции количество ЦМК падает вплоть до их полной элиминации, а при отсутствии реактивных инфильтратов в условиях иммунодефицита обнаруживается большое количество цитомегаловирусных клеток, часть из которых является вновь образованными с эозинофильными включениями, свидетельствующими о ранних стадиях заселения их вирусом. В исходе местного процесса остается фиброз стромы, по которому можно судить о хроническом течении сиалоаденита.

Из внутренних органов по частоте поражения при генерализованных формах на первом месте стоят легкие, затем почки и кишечник, печень, надпочечники, поджелудочная железа, пищевод,

двенадцатиперстная кишка. Несколько реже поражается головной мозг, органы лимфоидной системы.

В каждом органе имеется анатомическая единица, где преимущественно локализуются цитомегаловирусные клетки. В слюнных железах - эпителий вставочных отделов; в легких - альвеолоциты, эпителий мелких бронхов, бронхиальных желез, мезотелий плевры; в почках - нефротелий проксимальных отделов канальцев; в печени - эпителий желчных ходов, гепатоциты; в поджелудочной железе - эпителий выводных протоков; в кишечнике - эпителий слизистой оболочки подвздошной и слепой кишки; в надпочечниках - клетки пучковой зоны коры и иногда мозгового вещества; в головном мозге - клетки эпендимы желудочков мозга, микроглия, астроциты и нейроны субэпендимальной зоны; в гипофизе - клетки аденогипофиза. В вилочковой железе и органах лимфоидной системы цитомегалические клетки встречаются крайне редко в случаях врожденных иммунодефицитов (Самохин П.А., 1985). Как в слюнных железах, так и во внутренних органах наблюдается реактивная лимфогистиоцитарная или миелоэритроцитарная клеточная пролиферация с развитием последующего фиброза. В паренхиме органов могут наблюдаться дистрофические изменения вплоть до развития очажков некроза.

Локализованная форма чаще наблюдается у детей старше 4 месяцев и взрослых (Plachy V., 1979), генерализованная форма - в возрасте до 3 месяцев, у детей и взрослых с иммунодефицитными состояниями. При этом ЦМВИ довольно часто комбинируется с пневмоцистозом легких, токсоплазмозом, респираторными вирусными инфекциями, микозами и др. Распространенность и тяжесть процесса зависит от состояния макроорганизма, но преимущественно носит характер второго заболевания, не являющегося основной причиной смерти. Могут быть формы с распространенными изменениями во многих органах, либо встречаться единичные цитомегалические клетки с незначительной инфильтрацией в одном - двух органах.

Изменения в легких при генерализованной форме можно расценить как интерстициальную пневмонию, в почках - тубулоинтерстициальный нефрит, хотя наблюдаются случаи с поражением подоцитов клубочков, иногда с образованием в них гигантских неспецифических клеток, облитерацией клубочков, последующим склерозом. В печени, кроме цитомегалического метаморфоза эпителия желчных ходов, интерстициальных инфильтратов, холестазов, встречаются множественные мелкие фокусы некроза гепатоцитов, иногда с образованием очажков экстремедулярного кроветворения и неспецифическим превращением гепатоцитов в многоядерные гигантские клетки. В кишечнике - различные формы энтероколитов от легкого катарального до язвенно-некротического с развитием перитонита. В головном мозге цитомегалические энцефалиты, чаще в случаях пренатальной ЦМВИ и у взрослых, леченых иммунодепрессантами. Наблюдаются некрозы в паравентрикулярных зонах, часть из них с обызвествлением, гранулематозным эпендиматитом, кистами, кальцинозом, выраженным глиофиброзом, гидроцефалией.

Иногда обнаруживаются очажки энцефаломалиции в больших полушариях и в стволе мозга.

Острая врожденная ЦМВИ характеризуется выраженным геморрагическим синдромом с геморрагиями на коже, слизистых, во внутренних органах, как под оболочками, так и в веществе головного мозга. Отмечается выраженная анемия, желтуха, обусловленная как гемолизом эритроцитов, так и цитомегаловирусным гепатитом, сплено-и гепатомегалией. Подобная картина наблюдается у взрослых с выраженным иммунодефицитом (после иммунодепрессантов, при вторичных иммунодефицитах различного генеза, а также у больных СПИД). Микроскопический во внутренних органах отмечается значительный миелоэритробластоз, очаги энцефаломалиции с кальцинацией.

В случаях хронической врожденной ЦМВИ наблюдается как значительно выраженный фиброз органов, так и интерстициальная клеточная инфильтрация и цитомегаловирусный метаморфоз клеток. Описывается микрогирия, гидроцефалия, микроцефалия, увеит с помутнением хрусталика, стекловидного тела и др. Многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов дают основание сделать вывод, что пренатальное инфицирование плода от матери может привести как к развитию эмбриопатий, так и фетопатий с поражением сердца, легких, почек, пищевода, кишечника, головного мозга.

В последние годы изучению места ЦМВ в патологии взрослого населения уделяется все больше внимания. Так, при различных урогенитальных заболеваниях женщин молодого возраста были выявлены цитомегалические клетки при исследовании кондилом, при соскобах шейки матки,

цервикального канала, эндометрия, что свидетельствует о возможности ЦМВ вызывать эрозии шейки матки, цервициты, эндометриты, аднекситы. Описана клиника острой генерализованной ЦМВИ после трансплантации органов, после гемотрансфузии, а также у больных СПИДом.

Клиника

Несмотря на то, что ЦМВИ изучается не одно десятилетие, за рубежом и в нашей стране, не существует единой классификации ЦМВИ. С учетом широкого спектра ее клинико-патогенетических вариантов, ряд исследователей пользуются упрощенной классификацией, проводя деление ЦМВ на локализованную форму (поражены только слюнные железы), и генерализованную форму (вовлечены в процесс внутренние органы). Классификация, предложенная ВМА им.Кирова, Санкт-Петербурга (А.П.Казанцев с сотр. 1980) более развернутая: А. Врожденная цитомегалия (острая и хроническая формы); Б. Приобретенная цитомегалия (латентная, острая мононуклеозная и генерализованная формы).

Сотрудники Института вирусологии им.Д.И.Ивановского РАМН (Н.А.Фарбер, 1989) разработали классификацию с учетом срока и механизма заражения:

1. Перинатальное инфицирование.

1.1. Пренатальное:

- а) выкидыши, мертворождения;
- б) пороки развития;
- в) врожденная ЦМВИ.

1.2.Интра- и постнатальное инфицирование:

- а) острое инфекционное заболевание;
- б) латентное носительство, инapparантные, субклинические формы хронической инфекции;
- в) реактивация инфекции.

2. Инфицирование через кровь, слюну, мочу, при сексуальном контакте:

2.1. Острое инфекционное заболевание;

2.2 Латентное носительство, инapparантные, субклинические формы;

2.3. Реактивация инфекции.

Наибольшее распространение получила классификация, предложенная Н.А.Фарбером. В своей работе мы также придерживались данной классификации, как наиболее приемлемой в каждодневной работе.

I. Перинатальное инфицирование

1.1.Пренатальное инфицирование (врожденная ЦМВ - инфекция)

Плод заражается цитомегаловирусом внутриутробно от беременной женщины. Характер поражения плода зависит от сроков инфицирования. Один из тысячи новорожденных имеет серьезные осложнения в результате внутриутробного заражения, которое приводит в ряде случаев к гибели плода, выкидышам, мертворождениям, либо может быть причиной врожденных уродств.

При заражении ЦМВИ в ранние сроки беременности дети рождаются с пороками развития в виде: сужения легочного ствола и аорты, дефектов межпредсердной и межжелудочковой перегородок, фиброэластоза миокарда, микроцефалии, микро- и макрогирии, гипоплазии легких, атрезии пищевода, anomalies строения почек и др. Поражения головного мозга у плода возникают во внутриутробном периоде или после рождения ребенка, и крайне редко у детей старшего возраста

Врожденная ЦМВ-инфекция. У новорожденных острая форма ЦМВИ протекает в генерализованной форме, тяжело, осложняется присоединением вторичных инфекций, и нередко заканчивается в первые же недели летальным исходом. Однако эта форма ЦМВИ встречается не часто (10 - 15% от всей врожденной ЦМВИ). ЦМВ может быть причиной мертворожденности, недоношенности или гибели детей в первые 10 - 12 дней после рождения. Тогда как, при заражении цитомегаловирусами в поздние сроки беременности, пороки развития не формируются.

О пренатальном инфицировании свидетельствует выявление симптомов заболевания с первых дней жизни ребенка. У новорожденных развивается инфекционное заболевание. При этом врожденная

ЦМВИ характеризуется появлением желтухи (с первых дней его жизни), увеличением печени и селезенки, геморрагическим синдромом, уменьшением числа тромбоцитов (до 50×10^9 /л прогрессирующей анемией, увеличением числа ретикулоцитов. С первых дней жизни отмечаются желтушное окрашивание кожных покровов, геморрагические элементы сыпи на коже (пурпура). Могут быть кровоизлияния в слизистые оболочки, кровавая рвота, примесь крови в стуле, кровотечение из пупка. Редко встречаются кровоизлияния в мозг и другие органы.

Увеличение печени и особенно селезенки сохраняется иногда в течение года, тогда как геморрагический синдром и тромбоцитопения исчезает через 2-3 нед. Интенсивность желтухи нарастает в течение первых 2 недель и затем медленно, иногда волнообразно, снижается на протяжении 2-6 мес. Одновременно отмечается повышение активности сывороточных ферментов (аминотрансфераз, щелочной фосфатазы), а в пунктате печени можно обнаружить характерные цитомегаловирусные клетки.

Особый интерес представляют желтухи у новорожденных при несоответствии крови матери и ребенка по резус фактору при отсутствии явлений сенсибилизации матери (отрицательная реакция Кумбса, отсутствие резус-антител). Обычно таким больным врачи устанавливают диагноз: "гемолитическая болезнь, среднетяжелая желтушная форма". В случае выделения у них ЦМВ, и при длительном содержании в крови прямого билирубина, следует считать, что развитие желтухи связано с ЦМВИ, а не иммунологическим конфликтом. Вместе с тем может быть сочетание ЦМВИ и гемолитической болезни.

Нередко вовлекаются в патологический процесс другие органы и системы: легкие с развитием интерстициальной пневмонии; центральная нервная система с формированием гидроцефалии, либо менингоэнцефалита; пищеварительный тракт - с клиникой энтерита, колита, фиброза либо поликистоза поджелудочной железы; поражаются почки (нефрит).

Поражения головного мозга у плода возникают во внутриутробном периоде или после рождения ребенка, и крайне редко у детей старшего возраста. При врожденной ЦМВИ часто развивается энцефалит. Очаги энцефалита располагаются в периваскулярных зонах больших полушарий. В этих зонах возникают участки некроза с последующим образованием кальцинатов. Последствием внутриутробного энцефалита могут быть микроцефалия, гидроцефалия и др. Следует отметить, что изменения ЦНС часто сочетаются с поражением глаз (хориоретиниты, катаракта, атрофия зрительного нерва), а также глухотой, нарушением речи, снижением интеллекта. Очень часто наблюдаются у детей пневмония, поражение почек, и значительно реже изменяется сердечно-сосудистая система.

При поражении легких у детей отмечается упорный кашель, одышка и другие признаки интерстициальной пневмонии. Последняя при присоединении вторичной инфекции может осложниться плевритом, сепсисом. Тяжелое течение ЦМВ пневмонии наблюдается в результате присоединения коклюша, ветряной оспы, кори, а также в случае сочетания ЦМВИ с мукковисцидозом.

Симптоматика интерстициального нефрита при ЦМВИ мало выражена. В моче обнаруживаются следы белка, единичные гиалиновые цилиндры, лейкоциты, редко эритроциты. При поражении желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы у детей развивается повторная рвота, понос, снижение уровня пищеварительных ферментов в содержимом 12-перстной кишки. При ЦМВИ поражаются также гипофиз, надпочечники и другие железы внутренней секреции.

В большинстве случаев ЦМВИ у инфицированного остается в виде латентного носительства, инapparантных к субклинических (выявляются вирус, антитела, иммуноглобулины класса IgA, IgM, IgG) и проявляет себя в более поздние сроки развития ребенка, по крайней мере, в раннем неонатальном периоде (формирование хориоретинита с атрофией зрительных нервов, глухота, нарушение речи, снижение интеллекта).

1.2. Интра- и постнатальное инфицирование (приобретенные формы)

Острое инфекционное заболевание. По данным ряда зарубежных и отечественных специалистов инкубационный период при ЦМВИ колеблется в пределах от 15 до 90 и более дней. Часто установить инкубационный период цитомегалии не удается.

ЦМВИ у детей младшего возраста. При интранатальном и раннем постнатальном

инфицировании клинические признаки ЦМВИ у детей младшего возраста проявляются через 1 - 2 мес. после родов и позже. Заболевание протекает или с изолированным поражением слюнных желез или с поражением внутренних органов.

Заболевание, при которой вирус выделяется только из слюнных желез, процесс может протекать с изолированным поражением их, или с поражением внутренних органов, либо бессимптомно и заканчиваться полным излечением. В то же время изолированный вариант ЦМВИ может служить источником генерализованных форм. В зависимости от ведущего клинического синдрома выделяют следующие формы: респираторная, желудочно-кишечная, гепатобилиарная, почечная, церебральная и гематологическая. Могут встречаться случаи ЦМВИ, когда поражаются щитовидная железа, яички и яичники, надпочечники, глаза, кожный покров, тимус с характерными для каждого из этих форм клиническими признаками. Заболевание в основном носит длительный, рецидивирующий характер.

Острое инфекционное заболевание ЦМВИ имеет сходство с инфекционным мононуклеозом, и клинически характеризуется острым началом с повышением температуры тела, симптомами интоксикации, катаральными явлениями в верхних дыхательных путях, лимфаденопатией, увеличением печени.

ЦМВИ у детей старшего возраста и у взрослых проявляется клиническими признаками гепатомегалий, острой почечной недостаточности, длительного повышения температуры, а также выявлением атипичных мононуклеарных клеток в гемограмме. Однако заражение детей старшего возраста и взрослых в основном не приводит к развитию заболевания. У них формируется вирусоносительство или субклиническая, инаппарантная форма хронической ЦМВ - инфекции.

Латентное носительство, инаппарантные, субклинические формы хронической инфекции обычно не проявляется клиническими симптомами, диагностика ее основывается на данных лабораторных исследований. Однако в связи с ростом заболеваемости ЦМВИ не только среди детей, но и взрослых, все чаще выявляются наиболее тяжелые формы генерализованной инфекции с довольно высокой летальностью.

Следовательно, клинические проявления ЦМВИ настолько многообразны, что дали повод для сравнения этой инфекции с многоликим Протеем - мифологическим чудовищем, наделенным способностью принимать облик различных существ. Поэтому больные цитомегалией могут обращаться к врачам различных специальностей - инфекционистам, педиатрам, акушерам-гинекологам, терапевтам, дерматовенерологам, отоларингологам, невропатологам, психиатрам и др.

Реактивация инфекции. Манифестация ЦМВИ происходит у лиц с дефектом иммунитета, в частности, у онкологических больных, лучевой болезни, тяжелой ожоговой травме, после трансплантации органов и тканей, при ВИЧ - инфекции, у длительно принимающих цитостатические, иммунодепрессивные, кортикостероидные препараты. Они не только вызывают реактивацию латентной инфекции, но и повышают чувствительность к первичному экзогенному заражению.

При реактивации ЦМВИ формируется широкий спектр клинических проявлений: от увеличения слюнных желез и регионарного лимфаденита (локализованная форма) до тяжелых диссеминированных форм (генерализованная форма). Чаще поражаются печень (ЦМВ-гепатит с холестатическим компонентом), легкие (интерстициальная пневмония), желудочно-кишечный тракт (энтероколит, в т.ч. язвенно-некротическая форма, эзофагит). При этом заболевание напоминает сепсис, сопровождается длительной лихорадкой, симптомами интоксикации, увеличением лимфатических узлов.

У взрослых ЦМВИ встречается относительно реже, чем у детей. Однако за последние годы в связи с расширением возможностей лабораторной диагностики генерализованная ЦМВИ стала не столь редкой находкой. В большинстве своем она выявляется у людей с заболеваниями ретикулоэндотелиальной системы, при язвенном поражении желудочно-кишечного тракта, пневмонии, при трансплантации органов, переливании крови, у онкобольных, леченных химиопрепаратами и получавшие лучевую терапию, хирургические вмешательства, у беременных женщин, а также при приобретенном иммунодефиците, вызванном различными инфекционными (в т.ч. ВИЧ-инфекцией) и неинфекционными заболеваниями, антропогенным воздействием на окружающую среду, ятрогенными вмешательствами.

Для ЦМВ-инфекции характерен широкий спектр клинических вариантов: патология органов

зрения, желудочно-кишечного тракта, легких, нервной системы и надпочечников. У взрослых ЦМВИ проявляется в виде персистирующей инфекции в одном или различных органах.

Наиболее часто при ЦМВИ первыми в патологический процесс вовлекаются органы зрения, реже желудочно-кишечный тракт и легкие, еще реже другие органы и системы. Одним из наиболее тяжелых проявлений цитомегаловирусной инфекции является поражение органа зрения.

Общими клиническими офтальмологическими характеристиками при этом служат двусторонность заболеваний глаз, тяжесть проявлений, рецидивирование воспалительного процесса в увеальном тракте и сетчатке, частота и полиморфизм осложнений.

Чаще всего снижение зрения является следствием ЦМВ-ретинита - наиболее частого проявления активной цитомегаловирусной инфекции. В процесс вовлекается задний полюс глаза, включая зрительный нерв и периферическую сетчатку.

Риск возникновения ЦМВ-ретинита увеличивается по мере снижения числа CD-4 лимфоцитов, поэтому при уменьшении этого числа ниже 100/мл необходим постоянный контроль глазного дна, т.к. большинство больных с трансплантированными органами в 5% случаев также развивается цитомегаловирусный ретинит.

Наиболее характерными при ЦМВ-ретините являются такие неспецифические жалобы больных, как затуманивание зрения, скотомы, снижение остроты зрения. Зрительные расстройства обычно прогрессируют и слабо поддаются обратному развитию.

Диагноз ЦМВ-ретинита должен быть поставлен в клинике как можно раньше. Чаще всего встречается геморрагическая экссудативная и более редко - гранулярная форма.

При непрямой офтальмоскопии на сетчатке глаза видны белые некротические участки и пламеподобные интратретинальные геморрагии. Гистологически определяются некроз и разрушение всех слоев сетчатки и пигментного эпителия. Wyhinny et al. (1987 г.) подчеркивают, что данные повреждения у взрослых ограничены мембраной Буха и не распространяются на хориоидею. При разрешении процесса в сетчатке остаются зоны ретинальной атрофии и пигментной дисперсии. Иридоциклиты при ЦМВИ часто бывают вторичными по отношению к инфицированию цилиарного тела.

Врожденная ЦМВИ также может вызывать ретиниты, так же как и передние увеиты, катаракту и атрофию зрительного нерва. Новые очаги ретинита при врожденной цитомегаловирусной инфекции могут появиться и в последующие годы, поэтому необходимы периодические повторные обследования.

Клиническая картина колита ЦМВИ имеет сходство с признаками колитического синдрома другой этиологии: длительный диарейный синдром с частотой стула до 5 - 10 раз в сутки, сопровождающийся лихорадочной реакцией и болевым синдромом, нередко интенсивные боли в нижних отделах живота, постоянного характера заставляет исключить острое хирургическое заболевание брюшной полости.

Нередко у больных ЦМВИ протекает с клиникой поражения пищевода - болями при глотании, болями за грудиной и нарушением глотания.

Поражение легких при ЦМВИ диагностируется лишь у одной десятой части всех случаев ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом. У половины больных пневмония помимо ЦМВИ было обусловлено бактериальной инфекцией, туберкулезом, а также новообразованием. Патологический процесс при поражении легких ЦМВ клинически проявляется в виде интерстициальной пневмонии на фоне высокой температуры, сильного кашля с выделением мокроты, одышки. При аускультации выслушиваются рассеянные мелкопузырчатые хрипы в легких. На рентгенограмме грудной клетки выявляются усиление легочного рисунка с инфильтрацией ткани.

Энцефалиты ЦМВ этиологии, встречающиеся у одной трети ВИЧ-инфицированных больных, проявляются умеренно выраженными головными болями, слабыми менингеальными признаками, оживлением сухожильных рефлексов на конечностях, а также, в половине случаев, появлением нистагма, головокружением и нарушением походки у больного. В более поздние сроки болезни вовлекается в процесс и черепно-мозговые нервы. Патологически процесс сопровождается также изменениями в психическом статусе (деменция, нарушение памяти, снижение психической и двигательной активности и др.). Редко встречается ЦМВ этиологии миелит с типичной клинической картиной поражения спинного мозга. При тяжелых генерализованных формах изменения носят

полиорганный характер. Заболевание по клинической картине напоминает сепсис и сопровождается длительной лихорадкой, признаками интоксикации, увеличением лимфатических узлов.

2. Инфицирование через кровь, слюну, мочу, при сексуальном контакте

2.1. Острое инфекционное заболевание

ЦМВИ и воспалительные заболевания гениталий у женщин. Установлено, что ЦМ - вирус может быть обнаружен в урогенитальном тракте женщин, пораженных кондиломой, и в этих случаях удается изолировать вирус цитомегалии. Заболевание чаще носит хронический характер.

Хронически протекающие воспалительные процессы в области гениталий у женщин не имеют отличительных черт, характерных для данной инфекции, и поэтому сразу невозможно заподозрить, что оно обусловлено именно ЦМВИ. По вялости проявления клинических признаков воспалительные процессы, обусловленные ЦМВ, носит характер вульгарного воспалительного процесса. Тогда как бактериальные инфекции протекают в большинстве случаев остро или подостро, с резко выраженными клиническими проявлениями, с субъективными жалобами на боль, выделения и др.

В ряде случаев, при клиническом обследовании женщин, они практически здоровы, хотя в анамнезе отмечаются гибель новорожденных от ЦМВИ. ЦМВИ, наряду с поражением отдельных органов, при генерализованной форме, может вызывать заболевания различных органов и систем. Однако у женщин характерной клиники со стороны гениталий не наблюдается. При этом цитомегаловирус обнаруживается не только в соскобах шейки матки у рожениц, но и в сперме у мужчин, мужей - сексуальных партнеров, жены которых страдают самопроизвольными выкидышами или имеют детей с тяжелыми пороками развития. Чаще всего ЦМВИ, находящаяся в латентной форме у женщин, проявляется во время беременности и может привести к самопроизвольным абортam или преждевременным родам.

У внешне здоровых матерей могут определяться ЦМВ в генитальном тракте и передаваться во время беременности детям, которые заболевают ЦМВИ.

ЦМВИ может вызывать у женщин цервициты и эрозии шейки матки. В соскобах клеток из цервикального канала шейки матки выявляются гигантские клетки с внутриядерными включениями, характерными для этой инфекции. При обследовании матерей, дети которых страдали ЦМВИ, обнаруживаются у них хронические вульвовагиниты, кольпиты, цервициты, эндометриты и воспаление придатков, обусловленные ЦМВ-инфекцией.

ЦМВИ не ограничивается одним органом, а проявляется как генерализованная форма болезни, при которой чаще всего поражаются легкие, печень, надпочечники, селезенка, поджелудочная железа, почки, желудок, кишечник и лимфатические узлы.

Помимо рожениц и родильниц с ЦМВИ, нередко встречаются гинекологические больные с воспалительными заболеваниями половых органов, обусловленных ЦМВ-инфекцией. У этих женщин наряду с различными заболеваниями гениталий (вульвовагиниты, кольпиты, эндоцервициты, эрозии шейки матки, хронические эндометриты, аднекситы) имеют место хронические заболевания подчелюстных, околоушных, слюнных желез, т.е. наблюдается генерализованная инфекция.

Клиническая картина генерализованной ЦМВИ варьирует в зависимости от вовлеченных органов (легких, печени, поджелудочной железы, почек и т.д.). В то же время при генерализованной ЦМВИ больные часто жалуются на общее недомогание, головную боль, быструю утомляемость, на слизистые выделения из носа и ротовой полости, налеты в области неба, десен, носоглотки, на обильные слизистые выделения беловато-голубоватого цвета из гениталий и прямой кишки, а также на увеличение и болезненность при пальпации подчелюстных желез (Козлова В.И., Пухнер А.Ф., 1995).

При гинекологическом осмотре большинства женщин выявляются мелкие уплотнения (1 - 2 мм) в области слизистой оболочки больших и малых губ, пальпации которых болезненны. Слизистая оболочка влагалища обычно гиперемирована, отечна, покрыта налетом беловато-голубоватого цвета, легко удаляется шпателем, без кровотечения. У ряда больных весь этот процесс сопровождается эндоцервицитом, либо воспалением придатков. С помощью вирусологических и иммунофлуоресцентных методов исследований в осадке мочи, слюне и соскобах из гениталий

обнаруживается вирус цитомегалии.

Без лабораторных методов исследований трудно поставить диагноз цитомегалии половых органов. Однако если у больной имеются такие признаки заболевания как: воспаление слюнных желез с обильным выделением и налетом в полости рта и в области гениталий; общее недомогание, головная боль: лейкопения, а также отсутствие эффекта от противовоспалительного лечения, целесообразно заподозрить у нее ЦМВИ.

ЦМВИ и беременность. У беременных женщин на фоне физиологической иммунодепрессии может развиваться обострение латентно протекающей ЦМВИ, а также повышается восприимчивость женщины к инфицированию ЦМВ и, возможно развитие любого клинико-патогенетического варианта ЦМВИ.

Беременность у женщины при ЦМВИ часто протекает с токсокозом, с повышением температуры, кровотечением. Нередко у беременных за 3 - 4 нед. до родов наблюдаются респираторные заболевания. ЦМВИ нередко проявляется у женщин, преимущественно во второй половине беременности лимфаденопатией и появлением сыпи. Во время беременности у женщины развивается цитомегалический сиалоаденит. В дальнейшем вирус через плаценту попадает в плод, вызывая поражения его внутренних органов. Однако через плаценту могут проникать и материнские антитела к ЦМВ, создавая пассивный иммунитет на протяжении первых 3-х месяцев жизни ребенка.

За несколько недель до родов у беременной возникает выраженная желтушность кожных покровов и склер. Причем исследования на маркеры вирусных гепатитов дают отрицательные результаты, а у новорожденных детей сразу же или вскоре после рождения диагностируется генерализованная ЦМВИ, указывающая на трансплацентарную передачу ЦМВ плоду.

В то же время в большинстве случаев ЦМВИ протекает у женщин бессимптомно, хотя в анамнезе имеются сведения о неблагоприятных исходах предыдущих беременностей: выкидыши, мертворождения, рождение детей с пороками развития.

ЦМВИ и ВИЧ-инфекция. Одной из особенностей клинического течения ВИЧ-инфекции последних лет является изменение частоты и спектра вторичных заболеваний, возникающих в условиях иммуносупрессии у больных СПИДом. В настоящее время у 20 - 50% больных ВИЧ-инфекцией на стадии СПИДа наблюдают клинически выраженную генерализованную ЦМВИ и нередко (20%) является непосредственной причиной смерти больного. Следовательно, ЦМВИ - одна из самых распространенных СПИД ассоциированных вирусных инфекций.

Как было отмечено выше, для ЦМВ-инфекции характерен широкий спектр клинических вариантов: патология органов зрения, желудочно-кишечного тракта, легких, нервной системы и надпочечников. У 95,0% всех больных СПИДом развивается острая приобретенная ЦМВИ, приводящая к слепоте на почве ретинитов, а также к слабоумию и другим неврологическим заболеваниям.

Наиболее характерными при ЦМВ-ретините являются такие неспецифические жалобы больных, как затуманивание зрения, скотомы, снижение остроты зрения. Зрительные расстройства обычно прогрессируют и слабо поддаются обратному развитию.

Диагноз ЦМВ-ретинита должен быть поставлен в клинике как можно раньше. Чаще всего встречается геморрагическая экссудативная и более редко - гранулярная форма.

При ЦМВ поражение сетчатки проявляется типичной картиной: на сетчатке глаза видны многочисленные очаги некротического ретинита с геморрагиями, которые располагаются по ходу крупных сосудов по периферии глаза, а в дальнейшем и центральной части глазного дна. В дальнейшем участки поражения принимают вид диффузного желтовато-белого инфильтрата с зонами хориоретинальной атрофии. Кровоизлияния на поверхности очагов поражения - от мелких до обширных размеров. Острота зрения у больных снижается вплоть до полной слепоты.

Клиническая картина колита ЦМВИ этиологии была сходна симптоматикой, сопутствующей поражению толстого кишечника другой этиологии: продолжительный диарейный синдром с частотой опорожнения кишечника до 5 - 10 раз в сутки. У больных диарейный синдром сопровождается выраженным снижением массы тела (до 10 - 15 кг) длительной лихорадочной реакцией и сильными болями в животе. Обычно боли локализуются в илеоцекальной и околопупочной областях с напряжением прямых мышц живота. Колит ЦМВ этиологии носил эрозивно-язвенный или язвенно-некротический характер, а язвенные процессы приводят к перфорации стенки кишечника и гибели

больного.

Нередко ЦМВ-инфекция протекает с клиникой поражения пищевода, проявляющийся эрозивно-язвенным процессом. Клинически эзофагит проявляется болями при глотании, болями за грудиной при глотании фубой пищи и жидкости, и даже без приема пищи.

Поражение легких ЦМВ встречается у одной трети больных. Тогда как в половине случаев ВИЧ-инфицированных поражение легких, помимо ЦМВ, связано с другими патогенными возбудителями, в частности, бактериальной инфекцией, туберкулезом и др., затрудняющие установить специфичность и удельный вес каждого из них в наблюдаемой патологии. В частности, этиологическим агентом пневмонии при ВИЧ-инфекции ЦМВ может выступать в сочетании с *Pneumocystis carini*, приводящей к возникновению тяжелых рецидивирующих форм воспаления легких.

Воспаление легких клинически проявляется в виде интерстициальной пневмонии на фоне высокой температуры. Сопровождается заболевание сильным кашлем с мокротой и выраженной одышкой. Аускультативно в легких выслушиваются мелкопузырчатые рассеянные хрипы. В грудной клетке рентгенологический выявляются усиление легочного рисунка и инфильтрация ткани.

Патологический процесс в нервной системе у ВИЧ-инфицированных при ЦМВ-инфекции протекает в виде подострого энцефалита, миелита, полирадикулоневрита нижних конечностей. Неврологические нарушения у больных, страдающих энцефалитом, ЦМВ этиологии, клинически проявляются умеренно выраженными головными болями и менингеальными явлениями, оживлением сухожильных рефлексов на конечностях. В половине случаев, энцефалит сопровождается горизонтальным нистагмозом, сильным головокружением и нарушением походки больного. В более поздние сроки болезни вовлекаются в процесс и черепно-мозговые нервы (невропатия лицевого нерва, парез глазодвигательного нерва, спастический левосторонний парез конечностей, пирамидные знаки). Заболевание сопровождается также изменениями в психическом статусе больного (деменция, нарушение памяти, снижение психической и двигательной активности и др.). Редко встречается миелит, ЦМВ этиологии, с характерной клинической картиной поражения спинного мозга.

Геном ЦМВ обнаружен в клетках саркомы Капоши, что свидетельствует о его роли в онкогенезе. Не исключается вероятность развития холестатического гепатита, деструкции надпочечников при диссеминированной ЦМВИ.

Больные СПИДом погибают от прогрессирующей ЦМВИ (ЦМВ - ассоциированной пневмонии, почечной недостаточности и неукротимого поноса). Для ВИЧ - инфицированных генерализованная ЦМВИ настолько характерна, что в классификации СПИДа, одобренной ВОЗ в 1988 году, цитомегаловирусное поражение органов помимо селезенки, печени, и лимфатических узлов у больного, возраст которого старше одного месяца, включено в число 12-и заболеваний, позволяющих поставить диагноз СПИД даже без лабораторного подтверждения ВИЧ-инфекции.

При гемотрансфузии может развиваться ЦМВ-мононуклеоз с лихорадкой, поражением печени, гепатоспленомегалией, а также интерстициальной пневмонией, сублиническим миокардитом, энцефалитом, менингитом, тромбоцитопенией, гемолитической анемией, ретинитом, увеитом, гепатитом, гастроэнтеритом.

Активизация латентной ЦМВИ при трансплантации органов, или заражение серонегативного реципиента от серопозитивного донора, может сопровождаться проявлением клинической картины. Клинические проявления зачастую связаны с началом и продолжительностью ЦМ-вирусемии. Чаще всего наблюдаются лихорадка в сочетании с такими клиническими проявлениями как насморк, кашель, боли в суставах и мышцах. В 30,0% случаев отмечается спленомегалия и в 27,0% - гепатомегалия. Рентгенологический поражения легких выявляются лишь в 15% случаев. При генерализации процесса встречаются тяжелые формы ретинита.

2.2. Латентное носительство, иннапрантные, субклинические формы

Латентное носительство, иннапрантные, субклинические формы хронической инфекции обычно не проявляется клиническими симптомами, диагностика ее основывается на данных лабораторных исследований.

2.3. Реактивация инфекции (описание см. выше)

3. Диагноз и дифференциальная диагностика

Диагноз. Клиническая диагностика ЦМВИ представляет большие трудности в связи с полиморфизмом данного заболевания. Наличие ЦМВИ у новорожденных можно предположить при недоношенности, долго непреходящей желтухе, кровоизлияниях на коже, гепатолиенальном синдроме, затянувшейся пневмонии. У женщин можно заподозрить латентно протекающую ЦМВИ при повторных невынашиваниях беременности и рождения мертвых детей. У взрослых лиц предположение о ЦМВИ возникает при жалобах на быструю утомляемость, слабость, потливость, а также при тяжелых пневмониях, не выявляющихся рентгенологически и не поддающийся лечению антибиотиками. У взрослых больных сходную клиническую картину могут обусловить и многие болезни, офтальмологические патологии (в частности ретинит), гемолитическая болезнь, токсоплазмоз, листериоз, сифилис, сепсис, гепатиты, заболевания желудочно-кишечного тракта (колит, эзофагит, холецистопанкреатит), полирадикулоневриты, менингиты, деменция, миокардит, цистит, заболевания, проявляющиеся лимфаденопатией, гинекологические патологии, острые хирургические заболевания и многие др.

Дифференциальную диагностику врожденной формы ЦМВИ проводят с гемолитической болезнью новорожденных, родовыми травмами, наследственными синдромами, токсоплазмозом, листериозом, краснухой, герпетической инфекцией, врожденным сифилисом.

У взрослых дифференциальную диагностику проводят со многими клинически схожими заболеваниями (см. раздел "[Диагноз](#)").

Основы современной лабораторной диагностики цитомегаловирусной инфекции

Диагностика ЦМВИ, основанная на клинической картине, при многообразии проявлений, крайне затруднена. На помощь врачу-клиницисту должны быть привлечены все лабораторные методы, разработанные на сегодняшний день. ([табл. N 1.](#))

Лабораторная диагностика основывается на различных методах выявления цитомегаловируса, его антигенов, специфических антител; характерных морфологических изменений, идентификации вирусной ДНК. Диагностику ЦМВИ проводят также путем патоморфологических исследований плаценты, пуповины, глазных оболочек, соскобы из цервикального канала шейки матки женщин, мокроты, ликвора, крови, мочи, пунктата печени, трансплантатов органов и клеток.

Офтальмологическое обследование больных с подтвержденной ЦМВИ должно включать в себя следующие методики: визометрия; периметрия; тонометрия; биомикроофтальмоскопия; офтальмоскопия; электрофизиологические исследования; ультразвуковое обследование (А и В-методы), флуоресцентная ангиография заднего отрезка глаза (по показаниям).

Таблица 1.

Диагностика цитомегаловирусной инфекции в НИИЭМ им.Н.Ф.Гамалеи

Цель исследования	Методы исследования	Материалы исследования
Определение антител класса IgG	ИФА	Сыворотка крови
Определение Антител класса IgG	РИФ	Сыворотка крови
Определение	Морфология	РИФ, Лейкоциты крови, ликвор,

антигенов и вирусов	культура клеток	слюна, мокрота, слезы,
	моча	
<hr/>		
Определение ДНК ЦМВ	ПЦР	Лейкоциты крови

К наиболее доступным методам относятся цитоскопический анализ слюны и мочи, гистологическое исследование биопсионного и аутопсионного материалов с целью поиска ЦМК (цитомегаловирусных клеток).

Метод молекулярной гибридизации, полимеразная цепная реакция позволяют обнаружить вирусную ДНК непосредственно в исследуемых материалах.

Проводятся тщательное гистологическое, бактериологическое и вирусологическое исследование материалов больного, новорожденного и погибшего плода.

Наряду с серологическими исследованиями, используемыми в диагностике других схожих заболеваний, для их разграничения необходимо использовать иммунологические тесты. Для выявления антител к ЦМВ используют иммунофлуоресцентный анализ, твердофазный радиоиммунный анализ, иммуноферментный анализ и иммуноблот, дающие возможность отдельного определения иммуноглобулинов классов М и G. Обнаружение антител класса М свидетельствует о первичной форме ЦМВИ, либо реактивации инфекции. Наличие последней подтверждает одновременное выявление в крови иммуноглобулинов класса G. В тоже время, необходимо учитывать, что при врожденной ЦМВИ титр антител к ЦМВ IgM постепенно снижается, и на втором году жизни могут отсутствовать. Поэтому необходимо использование всего комплекса лабораторных исследований.

В то же время следует подчеркнуть, что наличие в крови больного специфических антител класса IgM и/или существенного увеличения титров класса IgG к ЦМВ недостаточно ни для установления факта активной репликации цитомегаловируса, ни для подтверждения диагноза манифестной ЦМВИ. (В.И.Шахгильдян, 1999 г.). Достоверным критерием высокой активности ЦМВ, доказывающим его этиологическую роль в развитии тех или иных клинических синдромов, служит высокий титр ДНК ЦМВ в лейкоцитах периферической крови, обнаруживаемый почти у 100% лиц с клинически выраженной ЦМВИ.

Методы диагностики ЦМВ - инфекции:

- морфологический;
- вирусологический;
- серо-иммунологические:
 - а) иммунофлуоресцентная реакция (РИФ);
 - б) иммуноферментный анализ (ИФА);
 - в) иммуноблоттинг;
- определение нуклеиновых кислот вируса (гибридизация in situ ПЦР);
- определение вирусных белков;

Лабораторная диагностика позволяет выявить: клетки в организме больного, пораженные ЦМВ; количественное определение прераннего антигена pp72, раннего антигена pp65 в лейкоцитах периферической крови (ЛПК); количество общих антигенов в ЛПК; вирус, содержащийся в биологических материалах больных в культуре клеток ЦПД (цитопатическими действиями); специфические антитела А, М, G; вирусные нуклеиновые кислоты. Почти все перечисленные методы наряду с достоинствами имеют отдельные недостатки.

Морфологические исследования (цитоскопия) материалов больного (осадок мочи, слюна, ликвор), заключающиеся в фиксации мазков и окраске по Романовскому-Гимзе или гематоксилином и эозином позволяет обнаружить характерные трансформированные по гигантскому типу цитомегалические клетки, называемые "совиным глазом". Однако в отдельных случаях эти клетки не выявляются и, напротив, возможны ложноположительные результаты. Чувствительность метода 50%.

"Золотым стандартом" в диагностике ЦМВИ является выделение вируса из материалов больного

(лейкоцитов, мочи, слюны, ликвора, спермы и др.) в культуре клеток. Для проведения указанных анализов большое значение имеет правильный забор материала и приготовление его для исследования. Ввиду относительной неустойчивости ЦМВ к изменению температуры и замораживанию, желателно все биологические материалы от больного доставлять "свежими", не позднее 4-х часов после забора.

Исследование мочи, слюны. Свежий материал обрабатывают антибиотиками (500 ед. пенициллина и стрептомицина и 10 ед. нистатина на 1 мл пробы). Далее разводят 1:1 стерильной дистиллированной водой, для снижения цитотоксического эффекта, центрифугируют при 2500 об/мин. 15 мин. Полученный осадок используют для цитоскопии, надосадочную жидкость исследуют, подсеивая в клеточную культуру для выявления вируса. При наличии фильтров с диаметром пор 45 мк, материал перед подсевом можно профильтровать. Однако выделение вируса из мочи, слюны в культуре клеток не всегда свидетельствует об острой инфекции. При бессимптомной форме инфекции вирус можно выделять из мочи, слюны длительное время (2 - 5 лет), и, напротив, установленная инфекция может не сопровождаться вирусурией.

Выделение лейкоцитарной массы. Метод получения лейкоцитарной массы для исследования очень прост. Для этой цели забор крови осуществляют в пробирку с гепарином. Гепарин разводят из расчета 30 ед./мл, и вносят в стерильную пробирку 2 - 3 капли на 7 - 10 мл стерильно взятой крови. Кровь центрифугируют и отсасывают лейкоцитарную пленку, лежащую на границе между эритроцитарной массой и плазмой. Для удаления эритроцитов, попавших во взятую пробу вместе с лейкоцитами, их лизируют 0,83% раствором хлористого аммония. После 3-х кратной обработки и центрифугирования получается лейкоцитарная масса, пригодная для исследования ее в непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ), и для подсева к перmissive клеткам в пробирке со стеклами, для дальнейшего наблюдения за развитием цитопатогенного эффекта. Наступление ЦПД регистрируется по выявлению характерных очагов круглых, иногда, очень крупных клеток. При большой насыщенности инокулята вирусом до 80,0% клеток могут приобрести характерную округлую форму, видимую в световом микроскопе, за 72 - 96 часов. Ранее округление клеток, вероятно, связано с продуцированием раннего протеина (Е), которое происходит от синтеза вирусной ДНК. Скорость наступления ЦПД зависит от количества инфекционных единиц вируса в исследуемом материале; наблюдение может продолжаться от нескольких дней до 3-х недель. В течение этого времени, еженедельно отбираются образцы, и исследуются в НРИФ. Положительная реакция выявляет плотное дольчатое насыщенное свечение внутриядерных и цитоплазматических включений. При использовании моноклональных антител выявляются сверххранные белки в ядре зараженной клетки. Их можно наблюдать через 48 - 96 часов после инфицирования. Специфичность метода 90%, чувствительность 90 - 95%. Обнаружение pp72 и pp65 в лейкоцитах периферической крови имеет прогностическое значение, т.к. указанные преранний и ранний белки появляются в крови пациента за 7 - 30 дней до появления клинических симптомов хорошо коррелирует с вирусемией. Выявление в лейкоцитах общего белка (раннего и позднего) также доказывает наличия у пациента острой формы инфекции. В острой фазе заболевания ЦМВ в цитоплазме находят полиморфноядерных клеток. Синтез вируса де ново происходит в моноцитах.

Из существующих методов определения нуклеиновых кислот ЦМВ человека выделим два: гибритизация *in situ* и метод полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Гибритизация *in situ* является специфическим, но низко чувствительным методом определения РНК и ДНК вируса в материалах, полученных от больных. В острой фазе инфекции ДНК вируса находят в цитоплазме полиморфноядерных клеток, в моноцитах выявляют мРНК.

Полимеразная цепная реакция - высокочувствительный метод, однако, иногда может осуществляться амплификации ЦМВ-ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови бессимптомных ЦМВ - позитивных, и даже отрицательных лиц. Дальнейшая разработка количественного метода ПЦР, а также подбор праймеров к сверххранным, ранним и поздним генам, обеспечит ведущую роль этого метода в диагностике цитомегаловирусной инфекции человека.

При невозможности применения методов выделения вируса или определения антигенов вирусных ДНК и РНК, а также в дополнение к ним, значительная роль отводится серологическим методам диагностики. Установлено, что специфические антитела отвечают за лизис внеклеточного вируса, а также ингибируют его внутриклеточную репликацию или распространение от клетки к

клетке. Методы определения антител (ИФА, РИФ) становятся более информативными, когда осуществляется титрование сывороток, или другое количественное определение антител, и анализируются в динамике титра антител в парных сыворотках.

Обнаружение специфических анти-ЦМВ IgA в крови повышает эффективность серодиагностики активной формы ЦМВ - инфекции у реципиентов органов, а также больных СПИД, страдающих либо первичной, либо обострением вторичной ЦМВ-инфекции. IgA-антитела выявляются в течение очень короткого периода, по прошествии первых 2 - 3-х месяцев после острой инфекции они не определяются. Положительный результат по IgA поможет отличить первичное заражение от других форм инфекции. Обнаружение специфических IgM у людей с нормальным иммунитетом свидетельствует о наличии у них активной инфекции и, обеспечивает более раннюю диагностику ЦМВИ. Сероконверсия является надежным признаком первичной ЦМВ-инфекции. Высокий титр ЦМВ-IgM свидетельствует о первичной инфекции, поскольку рецидивирующие ЦМВИ редко дают высокие титры IgM. Однако не все индивидуумы способны вырабатывать IgM-антитела. У лиц с ослабленным иммунитетом IgM к ЦМВ не формируется даже в случае клинически выраженной инфекции.

Иммуоблоттинг - современный метод, позволяющий оценивать соотношения между ЦМВ-антителами различных классов. Тем не менее, в качестве эталона при определении ЦМВ-IgM антител применяется редко.

У иммунокомпетентных лиц антитела класса М при наличии свежей инфекции достигают максимума к второму месяцу; к десятому месяцу они снижаются и заменяются IgG-антителами, которые нарастают.

Определение анти-ЦМВ антител класса G в динамике методами иммуноферментного (ИФА) и иммунофлюоресцентного (РИФ и НРИФ) анализов позволяет, при четырехкратном нарастании титров антител, с уверенностью говорить об остром инфекционном процессе.

Все перечисленные методы приводят к выводу, что диагностика ЦМВИ должна быть комплексной с акцентами на отдельных исследованиях, наиболее информативных для определенных групп лиц.

Пациенты с подозрением на цитомегалию должны быть обследованы на наличие в сыворотке крови антител класса G и класса М в динамике; лейкоциты периферической крови необходимо исследовать на наличие антигенов ЦМВ (преранних, ранних и общих), произвести подсев лейкоцитов в культуру чувствительных клеток для выявления репликации вируса. Для выделения вируса можно исследовать другие материалы, полученные от пациента.

Для постановки диагноза "цитомегалия" у ВИЧ-инфицированных и больных СПИД наибольшее значение имеют выделение вируса из материалов больного, проведение ПЦР-диагностики.

Всех беременных необходимо обследовать на наличие антител класса G и М. При выявлении полного отсутствия антител к ЦМВ необходимо регулярное наблюдение за беременной, так как у нее отсутствует гуморальная защита от указанного вируса. Наличие антител класса М говорит о свежей инфекции, что представляет опасность для плода, особенно до 20 недель беременности. Для подтверждения активной репликации вируса в организме нужно произвести посев лейкоцитов или других материалов в культуру клеток; определить наличие ДНК вируса методом ПЦР.

Лечение больных цитомегаловирусной инфекцией

Лечение ЦМВИ может осуществляться с использованием противовирусных препаратов и иммуномодуляторов (табл. 2).

Ацикловир (препарат фирмы "Wellcome", Англия), известный также под названием "зовиракс" (Франция), и "виралекс" (фирма "Крка", Словения). Высоко избирательно влияет на вирусы простого герпеса типа I и II, опоясывающего герпеса, Эпштейна-Барра и цитомегаловирус. Легко проходит через эпителий роговицы (глазная мазь) и создает терапевтическую концентрацию в глазной жидкости. Ацикловир взаимодействует с тимидинкиназой вируса, встраивается в его структурную цепочку, приостанавливая репликацию вируса. Под действием вирусной протеинкиназы в ЦМВ-инфицированных клетках происходит селективная активация ацикловира. В результате наступает специфическое угнетение репликации вируса путем конкурентного ингибирования ДНК-полимеразы

ЦМВ и необратимого прекращения образования вирусной ДНК. Поэтому ацикловир назначают только в случае установленной вирусемии.

Таблица 2

Препараты, применяемые при лечении ЦМВИ

Название препарата	Показания к применению	Режим применения	Эффективность лечения (возможный) эффект явлений	Токсический эффект токсических	Меры по снятию	
1	2	3	4	5	6	
Ганцикловир	Многообразные клинические проявления ЦМВИ: ЦМВ - ретинит, генерализованная ЦМВИ у больных при СПИДе, ЦМВ - пневмония, эзофагит, колит, ЦМВ-инфекция у онкологических больных с иммуносупрессией, тяжелая органная патология у детей, связанная с врожденным инфицированием ЦМВ. Профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации органов, на фоне противоопухолевой химиотерапии, у больных со СПИДом (при обнаружении в крови ДНК вируса, его ранних антигенов или самого вируса).	внутривенно с интервалом 8-12 ч (курс лечения 10-20 дней) или внутривенно через 12 часов в дозе 6 мг/кг 1 раз в сутки 5 раз в неделю.	2,5 мг/кг через 3-14 дней вирус исчезает из крови. Из мочи элиминируется через 10-21 дней. Далее в поддерживающей дозе 6 мг/кг 1 раз в сутки 5 раз в неделю.	Через 3-14 дней вирус исчезает из крови. Из мочи элиминируется через 10-21 дней. Далее в поддерживающей дозе 6 мг/кг 1 раз в сутки 5 раз в неделю.	Противопоказания: гиперчувствительность, беременность, кормление грудью, детский возраст (до 12 лет). Побочные действия: головная боль, тошнота, рвота, диарея, сыпь, зуд, лихорадка, миалгия, артериальная гипертензия, гипотензия, головокружение, болевые синдромы, психоз и др.	В период лечения пациенты должны получать избыточное количество жидкости для улучшения выведения препарата. Передозировка. Симптоматическое лечение: гемодиализ, тивн. панкреат., колониестимулирующие факторы.
Цимевен (в капсулах)	Показания те же.	Для приема внутрь во время еды по 1 г 3 раза в сутки, либо, по 500 мг	-	-	-	

	6 раз/сут.			
Фоскарнет	Непереносимость	Начальная доза	-	Азотемия, Прегидратация
ганцикловира у	выше-60 мг/кг 3 раза			анемия, 2,5 л. изото-
перечисленных катего-	рией. в сутки 21 день;			нефропатия, нического рас-
	вводит капельно		диабет.	творя натрия
	в течение 1 ч.			хлорида пол-
Поддерживающая	доза 90 мг/кг на			ностью снимала
1 л изотоничес-	кого раствора			нефротоксич-
натрия хлорида	натрия хлорида			ность после
внутривенно	внутривенно			лечения.
капельно в тече-	капельно в тече-			
ние 2 ч.	ние 2 ч.			

Цитотектги-	Трансплантация кост-	200 мг/кг на 8-й	Клиническое	Возможны тошно-
Десенсибилизи-	ного мозга. Профиллак-	и 6-й день перед	выздоровление	та, боль в
периммунный	анти-ЦМВ	тика ЦМВИ. Реактива-	трансплантац. и	без элиминации
				спине, кожные
				боливающие
	ция эндогенного ЦМВ	в/ч/з 1 день	вируса.	реакции, аллер-
	поздние сроки	ежедн., далее на		средства. Сни-
	беременности.	7-й, 14-й, 21-й,		гические реак-
		28-й, 42-й,		ции. парата, либо
		56-й, 70-й день		отменить.
		после операц.,		
		капельно; для		
		лечения ЦМВИ		
		1-разов. доза не		
		менее 2 мл/кг		
		(200 мг/кг)		
		каждые 2 дня до		
		исчезновения		
		клинических		
		симптомов.		

Человеческий	ЦМВИ у детей (ново-	100000-500000 МЕ	Восстановление	Не наблюдается. Не
проводится.	интерферон	рожденных, детей	2 раза в неделю	иммунитета.
лейкоцитар-	раннего возраста или	в/м.		
ный	при реактивации			
	хронических ЦМВИ) и			
	взрослых (особенно			
	острой ЦМВИ у бере-			
	менных, родильниц).			

Лейкинферон	То же	1-2 раза в	Противовирусная	То же.	-
		неделю внутримы-	активность.		
		шечно не менее			
		1-2 мес.			

Пентаглобин	Детям и взрослым при	3-5 мл/кг 3 дня	Противовирусные	То же.	-
	синдромах	подряд со скоро-	антитела.		
	иммунодефицита.	стью 0,4 мл/кг/ч			
		Курс повторяют			
		после недельного			
		перерыва.			

Сандоглобулин	Новорожденным и	При синдромах	То же.	Редко коллапс,	Патогенетичес-
	недоношенным детям.	иммунодефиците:		гипотония, поте-	кая и симпто-
	Содержит Ig G - 96%.	первичном - 0,2-		ря сознания.	матическая те-
		0,8 г/кг (в		рапия.	
		среднем 0,4			
		г/кг); вторич-			
		ном - 0,2-0,8			
		г/кг с интерва-			
		лом 3-4 нед.			

Циклоферон	ВИЧ-инфекция, ЦМВ-	В/м. или в/в -	Противовоспали-	Не выявлены.	Не
	проводится.				
	инфекция, онкологи-	разовая доза	тельная, имму-	П/показания:	
	ческие заболевания,	0,25 г 1 раз в	ностимулиру-	декомп. цирроз	
	урогенитальные инфек-	течение 2-х	юющая, антиви-	печени, беремен-	
	ции, хламидиозы и др.	дней, затем	русная актив-	ность, кормление	
		через день.	грудью.		
		Базовые курсы:			
		ВИЧ-инф. - в/в 7			
		дней по 4 мл.			
		При ЦМВИ см.			
		текст.			

Иммуномоду-	ЦМВИ (вне беременнос-	100-150 мг перо-	Иммуномодулиру-	Декарис - токси-
Отменить				
ляторы	ти у женщин).	рально ежедневно	ющий эффект.	ческий эффект
		5-20 мг в/м	возможно (вплоть	препарат
Декарис		ежедневно 30-100	до агранулоци-	
		мг на курс 100	тоза)	
Тималин		мг п/кожно. Курс		
		лечения состоит		

Тимоптин	из 4-5 инъекций			
	с 4 дневным			
Т-активин	интервалом. 1-2			
	мг/кг п/кожно 1			
	раз в день (на			
	ночь) в течение			
	5-10 дней.			
<hr/>				
<hr/>				
Комбинированное лечение женщин с заболеваниями ми гениталий	Вульвовагиниты, кольпиты, цервициты, эндометриты, воспаленные придатки	Лейкоцитарный интерферон по 3 мл в/м ежедневно в течение 2 нед.	-	-
	Мазевые аппликации с приемом индукторов интерферона 4 нед.			

Способ применения и дозы. Внутрь, внутривенно, наружно и местно. Внутрь взрослым и детям старше 12 лет по 0,2 г. 5 раз в день. Курс лечения 5 дней. При кератите глазная мазь - 5 раз в день в течение 7 - 10 дней. Дозы препарата для внутривенного введения определяются из расчета 5 мг/кг массы тела 3 раза в сутки с интервалом 8 часов. Раствор вводят в виде в/в инъекции медленно (в течение 1 часа) или капельно. На курс - от 3 до 10 введений в зависимости от выраженности клинических проявлений (1 г/сут 2 раза в течение 5 дней).

Ганцикловир (препарат фирмы "Wellcome", Англия), применяемый - в терапии ЦМВИ, обладает наибольшей селективностью. По данным контролируемых испытаний, ганцикловир эффективен при цитомегаловирусной пневмонии, эзофагите, колите и гепатите у больных СПИДом. Имеются немногочисленные данные о том, что препарат оказывает лечебное действие при ЦМВИ после трансплантации костного мозга и внутренних органов. В некоторых случаях на фоне лечения ганцикловиром заболевание прогрессирует, возможно, развитие устойчивости к препарату, а чтобы добиться успеха дозу препарата приходится увеличивать.

Ганцикловир - является производным нуклеозида гуанина, получаемым методом химического синтеза. Структурно сходен с ацикловиром, но характеризуется выраженным токсическим эффектом и большей активностью против ЦМВ (в 50 раз). Антивирусный эффект обусловлен образованием в пораженных вирусом клетках ганцикловиратрифосфата, тормозящего синтез вирусной ДНК в результате двух механизмов: конкурентного ингибирования ДНК-полимеразы и прямого включения в вирусную ДНК (последнее прекращает ее элонгацию).

Показания к применению. Цитомегаловирусный ретинит, генерализованная ЦМВ-инфекция у больных со СПИДом, ЦМВ-пневмония, колит, эзофагит, клинически выраженная ЦМВ-инфекция у онкологических больных с иммуносупрессией, тяжелая органная патология у недоношенных детей, связанная с врожденным инфицированием ЦМВ. С профилактической целью ЦМВ-инфекций ганцикловир применяется больным после трансплантации органов, на фоне противоопухолевой химиотерапии, со СПИДом (при обнаружении в крови ДНК вируса в концентрации 10(2)-10(3) в 10(5) лейкоцитов, либо 2500-50000 копий в 1 мл плазмы, его ранних антигенов и самого вируса).

Способ применения: внутрь (вместе с пищей) и внутривенно. При активной ЦМВ-инфекции ганцикловир применяют по 5 мг/кг веса, растворенного в 100 мл физиологического раствора, 2 раза в сутки, через каждые 12 часов (введение медленное в течение 1 часа). Курс лечения 14 - 21 день. Препарат можно назначать только пациентам с нормальной функцией почек. Ганцикловир вводят в/в

в течение 1 ч. Препарат проникает во все ткани и СМЖ.

Поддерживающее лечение назначают больным с ослабленным иммунитетом, у которых существует опасность рецидива ЦМВИ. Суточная доза - 6 мг/кг массы тела 5 раз в неделю или по 5 мг/кг ежедневно. Продолжительность лечения определяют индивидуально. При ЦМВ-ретините рекомендуется поддерживающая доза 3 г/сутки (по 1 г 3 раза/сутки или по 500 мг 6 раз/сутки). Для профилактики ЦМВ-инфекции - по 1 г 3 раза/сутки.

Меры предосторожности. Необходимо избегать попадания препарата на кожу и слизистые оболочки. В период лечения пациенты должны получать избыточное количество жидкости для улучшения выведения препарата. Кормящие матери на время лечения обязаны прекратить грудное вскармливание. Мужчины и женщины с сохраненной детородной функцией в период лечения (а мужчины и в течение 3 мес. после его окончания) должны использовать эффективные методы контрацепции.

Цимевен ((ганцикловир), препарат фирмы "Roche", Швейцария) выпускается в капсулах для приема внутрь и для внутривенного введения (лиофилизированное сухое вещество в разведенном виде применяется только для в/в введения). Для в/в введения рекомендуется (начальная доза): 5 мг/кг массы тела с постоянной скоростью в течение 1 часа каждые 12 часов (суточная доза - 10 мг/кг/сут). Курс - от 14 до 21 дня. Доза и продолжительность рекомендована для пациентов с нормальной функцией почек.

Свидетельством эффективности терапии манифестной ЦМВИ должны быть не только улучшение состояния больного, отчетливая положительная динамика по данным инструментальных методов исследования, но и снижение уровня вирусной нагрузки в клетках крови не менее чем в 1000 раз.

Длительная поддерживающая терапия: 6 мг/кг/сут 5 дней в неделю или 5 мг/кг/сут ежедневно. Поддерживающая терапия проводится у больных с иммунодефицитами, относящиеся к группе риска по рецидиву ретинита. При прогрессировании ретинита больному можно повторить курс по полной вышеприведенной схеме. Дозы для больных с почечной недостаточностью: при концентрации креатинина 125 - 225 мкмоль/л по 2,5 мг/кг через 12 ч; при 225 - 398 мкмоль/л - по 2,5 мг/кг через 24 ч; больше 398 мкмоль/л - по 1,25 мг/кг через 24 ч.

Базовые растворы для приготовления инфузионного р-ра: физиологический р-р, 5% р-р глюкозы, р-р Рингера, рингер-лактатный р-р (Хартманна). Из флакона набирают рассчитанную дозу препарата и добавляют к 100 мл базового р-ра.

Капсулы цимевена следует принимать во время еды. Рекомендуемая поддерживающая доза составляет по 1 г 3 раза в сутки, либо по 500 мг 6 раз/сут. Больным с нарушениями функции почек препарат следует назначать в зависимости от значений клиренса креатинина. Противопоказаниями назначения препарата являются: нейтропения (число нейтрофилов менее 500 мм³); врожденная и неонатальная ЦМВИ; беременность; лактация; повышенная чувствительность к препарату.

Профилактическое применение цимевена в таблетках в дозе 1 г 3 раза в день показывает эффективность его в предотвращении манифестации ЦМВИ у больных СПИДом. Однако глубокие нарушения в клеточном иммунитете у больных ВИЧ-инфекцией на стадии СПИДа, отсутствие полной элиминации вируса из организма вновь приводит к обострению болезни, вызванной ЦМВ с развитием генерализованной ЦМВ-инфекции.

При острой необходимости применения ганцикловира для лечения детей следует тщательно обследовать пациента, доказать активную репликацию ЦМВ и решить, что возможная польза от лечения превосходит существующий риск.

В целях профилактики вторичного иммунодефицита при снижении СД-4 лимфоцитов менее 150 - 200 в мм³ ганцикловир (цимевен) назначают по 1 г 3 раза в сутки. При лечении ганцикловиром возможен побочный эффект: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, диарея, диспепсия, кожная сыпь, головные боли и др. Ввиду возможной нейтропении или лейкопении рекомендуется определять число лейкоцитов каждые два дня в течение первых 14 дней лечения ганцикловиром.

В экспериментальных исследованиях показано, что цимевен может угнетать сперматогенез и не исключается его канцерогенное воздействие на организм.

Несмотря на указанные ограничения ганцикловир является наиболее эффективным при лечении больных генерализованной ЦМВИ или ЦМВ-ретинита у больных СПИДом, а также при

трансплантации органов, осложненной ЦМВ-пневмонией, колитом, гепатитом, ретинитом. Эффективность лечения велика: через 13 - 14 дней вирус исчезает из крови; из мочи элиминирует через 10 - 21 день. Побочные эффекты включают преходящую тромбоцитопению и нейтропению, требующие снижение дозы препарата 2 раза.

Фоскарнет (фоскавир, "Астра", Швеция) - В настоящее время в странах Западной Европы и США для лечения и вторичной профилактики манифестной ЦМВ-инфекции у лиц с иммунодефицитными состояниями применяется также препарат фоскарнет, подавляющий репликацию цитомегаловируса. Препарат назначают в случае неэффективности или непереносимости ганцикловира. Лечение манифестной ЦМВИ начинают с в/в инфузии препарата, 60 мг/кг за 1 ч. каждые 8 час. в течение 2 - 3 недель в зависимости от эффективности терапии. Поддерживающая суточная доза - 90/120 мг/кг в течение 2 ч.

Имуноглобулины - это молекулы протеина, носители активности антител, которые первично связывают антиген и инициируют ряд вторичных явлений, например активацию комплемента, которая происходит независимо от их антигенспецифичности. Они нейтрализуют токсины или вирусы, стимулируют фагоцитоз.

Противоцитомегаловирусный иммуноглобулин для внутримышечного введения содержит до 60,0% специфических противоцитомегаловирусных антител. Детям вводятся 2 дозы (3 мл) ежедневно в течение 10 дней. Столь большой объем внутримышечных инъекций, и длительность курса лечения являются причиной нецелесообразности для его применения в периоде новорожденности.

Показанием для применения поливалентных иммуноглобулинов у новорожденных и недоношенных детей являются внутриутробные инфекции смешанной этиологии с клиническими проявлениями сепсиса.

Пентаглобин (фирма Biotest Pharma, Германия) вводят внутривенно ежедневно по 5 мл/кг в течение 3 дней подряд со скоростью 1,7 мл/кг/ч. Детям и взрослым при синдромах иммунодефицита вводят в дозе 3 - 5 мл/кг массы тела в течение 3 дней подряд со скоростью 0,4 мл/кг/ч. В случае необходимости повторный курс повторяют после недельного перерыва.

Сандоглобулин (фирма Sandoz Pharma, Швейцария) близок к плазме человека и на 96% представляет собой JgG. Вводят в/в новорожденным и недоношенным детям от 0,5 до 1 г/кг с перерывом 1 - 2 дня (от 1 до нед). При синдромах первичного иммунодефицита разовая доза составляет 0,2 - 0,8 г/кг массы тела (в среднем 0,4 г/кг). Препарат вводят с интервалом 3 - 4 недели. При синдромах вторичного иммунодефицита доза составляет 0,2 - 0,8 г/кг. Препарат вводят с интервалом 3 - 4 нед. Однако иммунотерапия оказывает побочное действие, хотя такие осложнения, как тяжелая гипотония, коллапс и потеря сознания наблюдаются исключительно редких случаях.

Применение интерферонов, как неспецифических противовирусных препаратов и иммуномодуляторов также приводит к хорошим результатам лечения. Их роль особенно важна при лечении острой цитомегалии беременных, родильниц, новорожденных и детей раннего возраста или при реактивации хронических ЦМВИ.

К противовирусным средствам относится и лейкоцитарный альфа-интерферон (ленкинферон, ЛФ), стимулирующий продуцирование антител к вирусу, и иммунный гамма-интерферон (ИФН), препятствующий пенетрации вируса в клетку хозяина. При цитомегаловирусной инфекции для детей используется (альфа-интерферон (реаферон) в свечах из расчета 150000 мг/кг/сут в течение 5 - 7 дней. Интерферон оказывает положительное действие при его введении детям с генерализованной формой ЦМВИ.

При симптомах цитомегаловирусной инфекции у новорожденных и детей раннего возраста разовая доза не должна превышать для ИФН 0,1 млн МЕ, а для ЛФ - 1/2 ампулы. В остром периоде можно чередовать ЛФ и ИФН через 1 день на протяжении 1 - 2 месяцев, а затем переходить на схему - ИФН 1 раз, ЛФ - 2 раза в неделю с последующим переходом на ЛФ 3 раза в неделю.

Для лечения взрослых применять ИФН в разовой дозе 0,5 - 1,0 млн МЕ в комплексе с ЛФ по 1 ампуле в/м. Первоначально также применять ЛФ 3 раза в неделю, затем вводить ИФН 1 - 2 раза в неделю, не менее 4 - 5 недель. Затем кратность введения ИФН постепенно сокращать и заканчивать курсом ЛФ 3 раза в неделю. Женщинам при санации слизистой влагалища полезно использовать свечи с интерфероном интравагинально 1-2 раза одновременно с в/м введением препаратов. Кроме того, комплексная терапия должна включать ганцикловир и антиоксиданты. Продолжительность

лечения должна быть не менее полугода.

Для беременных женщин лечение (при обнаружении ЦМВ с различными воспалительными заболеваниями гениталий) рекомендуется назначать со 3-го триместра. Первые 1 - 2 недели применять ЛФ 3 раза в неделю, затем на 3 - 6 неделе ЛФ - 2 раза, а ИФН по 0,5 млн. МЕ (дозу рекомбинантного ИФН нужно увеличивать в 2 - 3 раза) - 1 раз в неделю; 7 - 10 неделя - ИФН 2 раза, а ЛФ - 1 раз в неделю; 11 - 12 недели - ЛФ 3 раза в неделю.

Показателем успешного лечения должно служить улучшение субъективного состояния и подавление уровня IgM периферической крови. При торпидном течении инфекции разовую дозу ИФН можно увеличить до 1 млн. МЕ. В случае необходимости можно дополнительно провести курс ЛФ 2 раза и ИФН - 1 раз в неделю, вплоть до родов.

Для лечения женщин с заболеваниями гениталий (вульвовагиниты, кольпиты, цервициты, эндометриты и воспаление придатков) применяется курс комбинированной терапии лейкоцитарным интерфероном в виде внутримышечных инъекций (по 3 мл) ежедневно в течение 2 нед., ежедневных мазевых аппликаций с приемом внутрь индукторов интерферона в течение 4 нед.

Циклоферон (производится научно-технологической фармакологической фирмой "Полисан") - синтетический низкомолекулярный индуктор интерферона (ИФН), относящийся к гетероароматическим соединениям (класс акридинов), представляет собой растворимый синтетический аналог природного алкалоида из культуры *Citrus grandis*. Обладает иммуностимулирующей, противовирусной и противовоспалительной активностью. Показания: ВИЧ-инфекция, ЦМВИ, нейровирусные инфекции, гепатиты, герпетические, урогенитальные инфекции, хламидиозы и др. Противопоказания: беременность, лактация, цирроз печени. Выпускается в виде 12,5% (0,25 г) стерильного раствора в ампулах по 2,0 мл, содержит 250 мг активного вещества. Способ применения и дозы: Вводят в/м и в/в, разовая доза - 0,25 г 1 раз в сутки в течение 2 дней, затем через день. Базовые курсы составляют: для ВИЧ-инфекции (СПИД) в/в 7 инъекций по 4 мл., повторные курсы каждые 3 и 6 мес.; гепатиты - 4 курса по 5 инъекций, в среднем - 40 дней; ЦМВИ - курс из 10 инъекций по схеме 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 и 18 день; хламидиозы урогенитальные - базовый курс - 10 инъекций в сочетании с антибиотиками; применительно к другим инфекциям рекомендуются курсы лечения проводить по другим схемам.

Одновременно с применением противовирусных препаратов используются средства, повышающие иммунитет. В качестве иммуномодулятора может быть использован декарис (100 - 150 мг) перорально ежедневно; либотимолин, который вводится в/м по 5 - 20 мг ежедневно (30 - 100 мг на курс); тимоптин подкожно из расчета взрослым около 100 мг. Курс лечения состоит из 4 - 5 инъекций с 4-дневными интервалами. Используют также Т-активин подкожно 1 раз в день (на ночь) 1 - 2 мкг/кг в течение 5 - 14 дней.

При приобретенной локализованной ЦМВИ беременных основной задачей является предупреждение генерализации инфекции и внутриутробного заражения плода. С этой целью проводят десенбилизирующую и общеукрепляющую терапию. Разработана схема лечения женщин с отягощенным акушерским анамнезом вне беременности иммунокорректирующим препаратом - декарис. Лечение декарисом приводит к снижению экскреции ЦМВ, улучшению показателей клеточного иммунитета, росту числа благоприятных исходов последующих беременностей. Такие же результаты получены при назначении Т-активина.

Цитотект (фирма "Biotest Pharma", Германия) - гипериммунный гамма-глобулин анти-ЦМВ человеческий (анти-ЦМВЧ), получают из человеческой плазмы здоровых доноров с высоким содержанием антител к цитомегаловирусу. 1 мл раствора для инъекций содержит протеина плазмы человека 100 мг (при этом антител против цитомегаловируса 50 единиц института Пауля Эрлиха, определенных в тесте ЭЛИЗА). Механизм его действия заключается в нейтрализации внеклеточного вируса в организме, с помощью антител, содержащихся в анти-ЦМВ в высоких концентрациях. Оказывает иммуностимулирующее действие. Повышает содержание в организме антител против ЦМ-вируса человека. Для профилактики ЦМВИ доза на 1 введение - 1 мл/кг (100 мг/кг).

Показания. Профилактика цитомегалии у пациентов с иммунодефицитом, иммуносупрессией, (особенно после трансплантации) острые ЦМВ-инфекции у больных с ослабленным иммунитетом (недоношенные младенцы, новорожденные или грудные дети, при медикаментозном подавлении иммунитета, при иммунодефиците, вызванном другими причинами, например, при СПИДе) и при

реактивации эндогенного ЦМВ в поздние сроки беременности. Гипериммунный анти-ЦМВЧ применяют по 1 мл/кг на 8-ой и 6-ой день перед трансплантацией и через 1 день после операции, далее на 7-ой, 14-ый, 21-ый, 28-ой, 42, 56 и 70-ый после операции капельно. Для лечения цитомегаловирусной инфекции пациент должен получить одноразовую дозу не менее 2 мл/кг (200 мг/кг) массы тела через каждые два дня, вплоть до исчезновения клинических симптомов. Препарат вводят внутривенно со скоростью 20 капель в 1 мин (1 мл/мин).

Эффективность лечения заключается в клиническом выздоровлении без элиминации вируса. Очень оправдано применение гипериммунного анти-ЦМВЧ в сочетании с ганцикловиром, т.к. происходит нейтрализация внеклеточного вируса и прекращение внутриклеточной репродукции ЦМВ.

В настоящее время основным препаратом в лечении цитомегаловирусного ретинита является ганцикловир. Основные схемы введения перорально (500 мг 6 раз в день) или интравенно (5 мг/кг в день) в течение 3-х недель.

Препаратами выбора для лечения ЦМВ-ретинита являются также фоскарнет и ганцикловир. Но, к сожалению, несмотря на хороший лечебный эффект этих препаратов (практически у всех больных отмечается полная или частичная резорбция ретинальных очагов во время приема препаратов), у большинства пациентов наступает рецидив ЦМВ-ретинита после их отмены.

Необходимо проводить также общеукрепляющую и десенсибилизирующую терапию. Назначают витамины. С целью иммунокоррекции назначают декарис или Т-активин.

Терапия заболеваний органа зрения при ЦМВИ включает помимо специфического и местное лечение. Прогноз при поражении глаз на фоне ЦМВИ часто благоприятен. Однако в исходе патологического процесса может наступить значительное снижение зрения, вплоть до слепоты. Подобные зрительные расстройства обуславливают инвалидизацию больных с офтальмопатологией на фоне ЦМВ и их социальную недостаточность. Своевременное осуществление всего комплекса лечебных реабилитационных мер создает предпосылки для уменьшения негативных последствий поражения глаз при ЦМВИ.

Лечение женщин с хроническими и острыми воспалительными заболеваниями гениталий. В настоящее время основным препаратом в лечении ЦМВИ является ганцикловир. Основные схемы введения перорально (500 мг 6 раз в день) или в/в (5 мг/кг в день) в течение 3-х недель. В случае отсутствия эффекта ганцикловир заменяется препаратом фоскарнет по схеме.

В настоящее время при ЦМВ-инфекции широко используют лейкоцитарный интерферон и интерферонотропы различного происхождения.

Этиология этих заболеваний связана в основном с микст-инфекцией, включающей различные сочетания таких возбудителей, как ЦМ-вирусы, ВПГ - 1-2, *Chlamidia trachomatis*, *Candida albicans* и бактериальной флоры, обязательной в случае острых проявлений заболеваний. Этиологическая и патогенетическая цепь событий при гинекологических заболеваниях, состоит из 3-х звеньев: инфекционного процесса, вторичного иммунодефицита и соматического заболевания. Вторичный иммунодефицит, обусловленный возбудителем и проявляющийся в резком угнетении фагоцитарной активности нейтрофилов крови, функциональной активности Т-лимфоцитов и недостаточности иммунного ответа, требует адекватной этиотропной и иммунокорректирующей терапии.

При ЦМВ и хламидийных инфекциях можно рекомендовать следующую схему лечения: циклоферон вводится внутримышечно по 0,25 г (2 мл) 1 раз в день на 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 и 18 сутки. Курсовая доза 2,5 г. Кроме того, при хламидийной инфекции целесообразно сочетание циклоферона с антибиотиками-хинолонами либо другими антибактериальными средствами: Офлоксацин (таривид) - 0,2 г по 2 раза в день - 10 дней; Пефлоксацин (абактал) - 0,4 г 2 р. - 10 - 14 дней; либо - Доксидиклин - 0,1 г 2 раза в день после еды 10 - 14 дней в зависимости от осложнений. Сумамед (азитромицин, фирма "Плива", Югославия) рекомендуется назначать по 0,25 г. 1 раз 11 - 14 дней, первый прием 0,5 г., либо применяют по укороченной схеме: 10 мг/кг в 1-й день, в последующие 4 дня - 5 мг/кг в сутки.

Важную роль в патогенетической терапии хламидиоза играет также энзимотерапия (трипсин - 10 мг в/м ежедневно 14 дней), которая нормализует в очагах воспаления проницаемость мембран клеток, обеспечивает противоотечный и анальгетический эффекты и т.д. Для повышения качества лечения целесообразно также применение местной терапии - инстилляций, ванночки 0,05% р-ром

хлоргексидина, антисептиками (молочной кислотой, 2% борной кислотой 1 - 2% перекисью водорода).

В восстановительный период для стимуляции сепаративных процессов - раствором перфторана либо антиоксидантами и др., а также применение витаминов (ундевит по 2 драже 3 раза в день). Восстановление нормального биоценоза, путем биокоррекции пробиотическими препаратами - бифидумбактерин, бификол (по 5 доз 2 раза внутрь 3 - 4 недели), хилак форте, эссенциале в терапевтических дозах и др.

Разработаны схемы лечения и проведено изучение терапевтической активности бонафтона и синтетического интерферона - полудан при вульвовагинитах, кольпитах, цервицитах, эндометритах и воспалении придатков, обусловленных ЦМВИ. Бонафтон применяется в виде мази с 0, 5 - 1 - 2% содержанием этого препарата. Лечение мазевыми аппликациями проводится в виде тампонов, введенных во влагалище, а также путем смазывания пораженных участков до 6 раз в день. Курс лечения мазями бонафтона занимает не менее 2 - 3 нед. Интерферон полудан можно использовать как местно - ванночки, примочки (до 6 раз в день), так и в виде ежедневных внутримышечных инъекций (по 2 мл в течение месяца).

В качестве иммуностимулятора (модулятора) может быть использован левамизол (декарис) перорально по 100 или 150 мг ежедневно или через день по схеме. Применяют также тималин, который вводят глубоко в мышцу по 5 - 20 мг ежедневно (30 - 100 мг на курс). Кроме того, назначают тимоптин подкожно из расчета взрослым около 100 мг в сутки. Курс лечения состоит из 4 - 5 инъекций с 4-дневными интервалами. Используют Т-активин подкожно 1 раз в день (на ночь) 1 - 2 мкг/кг в течение 5 - 14 дней. При необходимости проводят повторные курсы в зависимости от клинико-иммунологических показателей.

Женщинам при санации слизистой влагалища полезно использовать свечи с интерфероном интравагинально 1 - 2 раза одновременно с в/м введением препаратов. Продолжительность лечения должна быть не менее полугода.

Лечение беременных женщин с ЦМВИ. При приобретенной локализованной ЦМВИ беременных основной задачей является предупреждение генерализации инфекции и внутриутробного заражения плода. С этой целью проводят десенсибилизирующую и общеукрепляющую терапию.

Для беременных женщин лечение (при обнаружении ЦМВ с различными воспалительными заболеваниями гениталий) рекомендуется назначать со 2-го триместра. Первые 1 - 2 недели применять ЛФ 3 раза в неделю, затем на 3 - 6 неделе ЛФ - 2 раза, а ИНФ по 0,5 млн. МЕ (дозу рекомбинантного ИНФ нужно увеличивать в 2 - 3 раза) - 1 раз в неделю; 7 - 10 неделя - ИНФ 2 раза, а ЛФ - 1 раз в неделю; 11 - 12 недели - ЛФ 3 раза в неделю.

Показателем успешного лечения должно служить улучшение субъективного состояния и подавление уровня IgM периферической крови. При торпидном течении инфекции разовую дозу ИНФ можно увеличить до 1 млн. МЕ. В случае необходимости можно дополнительно провести курс ЛФ 2 раза и ИНФ - 1 раз в неделю, вплоть до родов.

При ЦМВИ проводят также комплексное патогенетическое лечение в зависимости от выраженности тех или иных клинических проявлений. При поражении печени используют принципы терапии вирусного гепатита, при колите - кишечных заболеваний и т.д. Для предупреждения генерализации инфекции важны правильное питание, остаточное количество витаминов, предупреждение интеркуррентных заболеваний. При анемии с эритробластозом, геморрагическом синдроме, при поражении ЦНС и легких назначают стероидную терапию. При пневмониях, которые часто имеют вирусно-бактериальный характер, назначают антибиотики.

Прогноз

Прогноз серьезный, особенно при врожденной цитомегаловирусной инфекции с поражением центральной нервной системы. В случае выздоровления возможны различные резидуальные явления (задержка психомоторного развития). Прогноз приобретенной генерализованной ЦМВИ определяется основным заболеванием (новообразованием, лейкозом, ВИЧ-инфекцией и др.) или наследственными заболеваниями (муковисцидоз, синдром недостаточности антител).

Прогноз генерализованной ЦМВИ у детей старшего возраста и у взрослых всегда плохой в связи

с тяжелым основным заболеванием.

При локализованной форме приобретенной инфекции прогноз благоприятный.

Научные и организационные принципы эпидемиологического надзора за ЦМВИ

В отношении данной инфекции отсутствует, или почти отсутствует, система диспансерного учета больных, что связано с достаточно сложной диагностикой этого заболевания.

1. Профилактические мероприятия

Большое значение имеет профилактика цитомегаловирусной инфекции. Профилактические мероприятия должны рассматриваться в нескольких аспектах:

- санитарно-просветительная работа с медицинским персоналом и населением, ознакомление с путями передачи;

- периодическая проверка медперсонала, в отделениях инфекционных стационаров и поликлиник и других, специализированных ЛПУ, занимающиеся диагностикой и лечением больных ВИЧ-инфекцией, отделениях работающего в центрах трансплантации органов, онкоцентрах, гематологических центрах и реабилитационных отделениях больниц, на активное носительство ЦМВ, для исключения источника внутрибольничного очага;

- периодическое обследование медработников, работающих в контакте с больными ЦМВИ на маркеры ЦМВ;

- постоянная проверка донорской крови и трансплантируемых органов на наличие маркеров ЦМВ. Переливание крови и трансплантация органов серонегативным реципиентам проводить только от серонегативных доноров. Сероположительная кровь должна идти в переработку для приготовления препаратов крови.

- проверка на ЦМВ женского молока, используемого при искусственном вскармливании новорожденных;

- обследование супружеских пар;

- обследование беременных женщин с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями гениталий на наличие антител классов М и G, поскольку присутствие антител класса М говорит о свежей инфекции или реактивации, а отсутствие антител класса G - о незащищенности плода материнскими антителами в случае первичной инфекции в период беременности;

- обследование беременных с отягощенным акушерским анамнезом;

- обследование женщин с отягощенным акушерским анамнезом, вновь планирующих беременность;

- медикаментозная профилактика с применением противовирусных препаратов для предотвращения развития ЦМВИ у пациентов, число CD4 + лимфоцитов которых ниже 200/мкл;

- серопрофилактика: при трансплантации органов, применение гипериммунных анти - ЦМВ - глобулинов реципиентам существенно снижает процент проявлений ЦМВИ - осложнений: пневмонией, ретинитов, заболеваний ЖКТ, патологии ЦНС и др., и летальных исходов;

- в США разработана и производится рекомбинантная вакцина, хорошо зарекомендовавшая себя при вакцинации реципиентов почки.

- Родоразрешение беременных и носителей ЦМ-вируса обеспечивается в наблюдательных отделениях родильных домов и акушерских отделениях городских больниц. Тогда как, родоразрешение беременных с ЦМВИ проводится в инфекционно-наблюдательных отделений ИКБ N 1, а ВИЧ-инфицированных беременных с ЦМВИ - в акушерском отделении ИКБ N 2.

2. Профилактика и мероприятия в очаге

Специфическая профилактика ЦМВИ в стадии разработки. Имеются единичные сообщения о возможности использования для оптимизации целенаправленной профилактики заболевания ганцикловир. Вопрос, кому назначать пероральную профилактику ганцикловиром, все еще не решен, необходимо оберегать беременных от контакта с детьми, больными с врожденной ЦМВИ. Установлено, что дети длительно (до 5 лет) выделяют вирус во внешнюю среду.

С целью предотвращения внутриутробного инфицирования плода производится обследование женщин с неблагоприятными исходами беременностей в анамнезе. У женщин с отчетливым приростом специфических антител к ЦМВ в период беременности или при изоляции от них вируса может возникнуть необходимость искусственного прерывания беременности (для предупреждения эмбриопатии). Имеются данные ряда исследователей, которые рекомендуют назначать женщинам с ЦМВИ на фоне беременности иммуноглобулины с концентрированными антителами против ЦМВ с одновременным введением вэллферона. Препараты назначаются в терапевтических дозах в течение 10 дней трижды с недельным интервалом между курсами. В дальнейшем, при положительных результатах контрольного обследования к ЦМВ, назначается иммунокорректирующие препараты вне беременности. С целью повышения естественной резистентности организма к ЦМ-вирусу может быть рекомендовано применение индукторов эндогенного интерферона (интерферогенов) и иммуностимуляторов, приведенные в разделе "лечение".

При необходимости проводят повторные курсы в зависимости от клинико-иммунологических показателей.

При рождении ребенка с врожденной ЦМВИ следующая беременность может быть рекомендована не ранее чем через 2 года (срок персистенции вируса при локализованной приобретенной ЦМВИ). Необходимо соблюдение при уходе за новорожденным правил личной гигиены. Дети, родившиеся от матерей ЦМВИ и без признаков инфицирования, не ограждаются от грудного вскармливания. В случае поступления новорожденному вирусов с молоком матери, в ответ на внедрившиеся ЦМ-вирусы, формируется активно-пассивный (в сочетании с внутриутробно приобретенными антителами класса Ig G) иммунитет.

Обязательному обследованию подвергаются доноры крови и органов на наличие ЦМВИ. Показано применение с профилактической целью специфического гипериммунного гамма-глобулина в группах риска: реципиенты костного мозга, сердца, почек, печени; больные, получающие цитостатические препараты и др. К профилактическим мерам следует отнести мероприятия, направленные на снижение риска парентерального заражения, а также неоправданные ятрогенные вмешательства, приводящие к иммунодепрессии. Дети с ЦМВИ, даже при отсутствии у них клинических признаков нуждаются в диспансеризации.

Обследованию на ЦМВИ в первую очередь подлежат дети с поражением центральной нервной системы, врожденными уродствами, желтухой, гепатоспленомегалией, тромбоцитопенической пурпурой, пневмонией, повторными острыми респираторными заболеваниями, а также недоношенные дети.

С целью диагностики ЦМВИ у детей старшего возраста и у взрослых обследованию подлежат лица: с онкологическими заболеваниями, получающие химиотерапию; пневмонией; острыми и хроническими гепатитами, неустановленной этиологии; поражениями ЦНС; лимфаденопатией; рецидивирующими ОРЗ и др. С учетом полиморфизма клинических признаков ЦМВИ и разрешения ряда вопросов, связанных с выяснением распространения цитомегаловирусной инфекции среди населения, целесообразно проведение обследования подозреваемых на ЦМВИ больных.

Мероприятия в очаге не проводятся. Активные выделители вируса, особенно в детских лечебных учреждениях, должны быть разобщены с восприимчивыми в изоляторах или боксах. Несмотря на то, что возбудитель заболевания малоустойчив в условиях внешней среды, рекомендуется производить обеззараживание выделений больного и дезинфекцию помещений обычными средствами.

Мероприятия в эпидемическом очаге. При выявлении больного цитомегаловирусной инфекцией карантин не проводится. Все члены семьи должны быть ознакомлены с путями передачи инфекции и правилами поведения при уходе за больным. Больного госпитализируют в зависимости от тяжести его состояния. Материалы от больного потенциально содержащие вирус, обрабатывают раствором 6% перекиси водорода с моющим раствором или 1 - 3% хлорамином. Поверхности предметов, пол, игрушки протереть 6% раствором перекиси с моющим раствором или 1% хлорамином. Пленки замачивать в 3% растворе перекиси водорода и моющего раствора или в 1% хлорамином.

Ухаживающий персонал и другие лица в очаге должны быть в халатах, масках и перчатках. За переболевшими должно быть установлено диспансерное наблюдение, включающее периодическое лабораторное обследование на маркеры ЦМВ и иммунный статус.

Председатель Комитета
здравоохранения г.Москвы,
профессор, д.м.н.
7 января 2001 г.

А.П.Сельцовский

Главный специалист по инфекционным
болезням и СПИДу Комитета
здравоохранения г. Москвы,
профессор, д.м.н.
2 февраля 2001 г.

Н.А.Мальшев

Согласовано

Председателем ученого
медицинского совета Комитета
здравоохранения, профессор, д.м.н.
5 января 2001 г.

Л.Г.Костомарова

Примечание:

1. Консультативно-поликлиническое отделение (КПО) инфекционной клинической больницы N 1 оказывает лечебную и консультативно-диагностическую помощь больным Московского региона.

2. При обращении пациентов в ИКБ N 1 для получения консультативной и медицинской помощи, или госпитализации в стационар, необходимо иметь при себе направление органов здравоохранения г.Москвы, паспорт и страховой полис, для иногородних граждан - направление Комитета здравоохранения г.Москвы, паспорт и страховой полис.

Адрес: 123367 г.Москва, Волоколамское шоссе. 63. ИКБ N 1, корпус N 4, 1-й этаж консультативно-поликлиническое отделение. Телефон: 193 - 83 - 27.

Дни и часы приема пациентов: Консультации врачей ежедневно 9-00 - 15-00, кроме субботы и воскресенья.

Микробиологическая лаборатория ИКБ N 1: тел. 193-33-15.

Отзыв

**на методическое пособие "Цитомегаловирусная инфекция", составленное
Н.А.Мальшевым, К.З.Смагуловым, Н.В.Каражас, И.Д.Дрыновым, С.Г.Чешик,
О.А.Плюховой, Е.И.Келли**

Методическое пособие посвящено актуальной в практическом здравоохранении теме - цитомегаловирусной инфекции, широко распространенному среди населения заболеванию. Результатами многочисленных исследований была установлена способность у вируса цитомегалии вызывать различные формы инфекции - латентную, субклиническую, острую и хроническую.

Вопрос о важности раннего выявления, лечения и профилактике ЦМВ-инфекции обсуждается в мировой литературе по медицине в связи с тем, что участились заболевания, особенно среди женщин и детей. ЦМВИ может вызывать как системные заболевания (генерализованная цитомегалия), так и поражения отдельных органов (зрения, печень, легкие, головной мозг, сердце, мочеполовые органы и др.). Вирус ЦМ иногда вызывает местную гиперплазию лимфоидной ткани, что приводит к поражению аденоидов и миндалин.

Рецензируемый труд коллектива авторов предназначен для оказания помощи практическим врачам по различным аспектам цитомегаловирусной инфекции - эпидемиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики. Дана характеристика наиболее часто используемых лекарственных средств, а также современные методы лабораторной диагностики ЦМВИ. Этим рассматриваемое методическое пособие принципиально отличается от ранее выпускавшихся аналогичных материалов, по отношению к которым настоящий труд стоит на более высокой ступени.

Пособие адресовано лечащим врачам многих специальностей и, прежде всего врачам амбулаторно-поликлинического звена инфекционной службы. Работа представляет интерес и для врачей стационаров.

В конце авторы предлагают хорошо подобранный [список](#) литературы.

Вышеизложенное дает основание рекомендовать методическое пособие по цитомегаловирусной инфекции, составленные коллективом авторов к изданию. Его издание является своевременным, окажется полезным и принесет помощь в работе врачам многих специальностей и всех уровней оказания медицинской помощи населению в г. Москве.

Врач-инфекционист
консультативно-поликлинического
отделения ИКБ N 1 кандидат
медицинских наук

Л.Д.Князева

05.01.2001 г.

Отзыв

на методическое пособие "Цитомегаловирусная инфекция. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика", составленное Н.А.Малышевым, К.З.Смагуловым, Н.В.Каражас, Н.Д.Дрыновым, С.Г.Чешик, О.А.Плюховой, Е.И.Келли

Актуальность представленного методического пособия определяется необходимостью осуществления рациональной медицинской помощи больным цитомегаловирусной инфекцией.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ-инфекция) - широко распространенное заболевание. В большинстве случаев у практически здоровых людей на фоне напряженного иммунитета ЦМВ-инфекция протекает без клинических симптомов. При нарушении иммунологической защиты индивидуума цитомегаловирус вызывает тяжелейшие генерализованные конгенитальные и постнатальные заболевания, часто заканчивающиеся смертью больного. В последние годы концепция только внутриутробного заражения плода пересмотрена в связи с лабораторными подтверждениями о наличии приобретенной формы не только среди детей, но и у взрослых.

Первичная диагностика этой инфекции осуществляется врачами-инфекционистами, педиатрами, окулистами, невропатологами и специалистами многих других профилей. Однако информация врачей о ЦМВ-инфекции совершенно недостаточно. Поэтому, настоящее информационное пособие о ЦМВ-инфекции, составленное известными специалистами в этой области, заслуживает всесторонней поддержки и одобрения.

В пособии последовательно излагаются вопросы этиологии, эпидемиологии, патогенеза и патологической анатомии, клиники, диагностики, лечения и профилактики. Практически врач амбулаторно-поликлинической и стационарной сети лечебно-профилактических учреждений г.Москвы, ознакомившись с пособием, может узнать и взять для себя много полезного. Особенно заслуживают внимания вопросы патогенеза с патанатомией, клиники с классификацией ее, диагностики, лечебной тактики, профилактики, отображающие современный уровень знаний. В разделе лечения широко представлены данные о современных препаратах, которые могут быть использованы для терапии больных с ЦМВ-инфекцией. Этим пособие принципиально отличается от выпускавшихся ранее материалов и по отношению к ним данный труд стоит по своей значимости на порядок ступени выше.

Настоящий труд - "Цитомегаловирусная инфекция" - явится полезным пособием для практических врачей различных специальностей, что будет способствовать своевременной диагностике и адекватному лечению данного заболевания, а также улучшению исходов болезни.

Вышеизложенное дает основание рекомендовать представленное методическое пособие к изданию.

Старший научный сотрудник
клинического отдела НИИ

25.01.2001.

Список основной литературы

1. Балуянц Э.С. Этиологическое значение ассоциированных инфекций в патологии мочеполовых органов у мужчин: Автореф. дисс. докт. мед. наук - М. 1991.
2. Баринский И.Ф. XVI - Международная конференция по изучению герпесвирусов.//Вопросы вирусологии, 1992. - N 1. - С. 73.
3. Безрукова Н.Д. Эпидемиологические и диагностические критерии ЦМВИ у детей. Дисс. канд. мед. наук - М. 1992.
4. Беляева В.В. и др. Эпидемиология и инфекционные болезни, М. 1996, С.3, 54-56.
5. Вартанян Р.В. Проблемы цитомегаловирусной инфекции.// 5-й Российский съезд врачей-инфекционистов, 15-17 декабрь, 1998.
6. Гусман Б.С. Цитомегалия. - В кн.: Патологическая анатомия болезней плода и ребенка. Руководство. /Под редакцией Т.Е.Ивановской, Б.С.Гусман, М./; 1981, т.2, с.179-181.
7. Гусман Б.С., Ивановская Т.Е. Цитомегалия. - В кн.: Патологическая анатомия болезней плода и ребенка. Руководство. // Под редакцией Т.Е.Ивановской, Л.В.Леоновой/, М.; Медицина, 1989, т.2, с.266-272.
8. Демидова С.А" Семенова Е.И" Жданов В.М., Гаврилов В.И. Цитомегаловирусная инфекция человека. М. 1976. 167 с.
9. Демидова С.А., Мартынова В.Н. Роль цитомегаловируса в патологии беременности, плода и новорожденных детей. // Сов. мед., 1981, N 4, с.120-122.
10. Демидова С.А., Мартынова В.Н., Князева Л.Д. и др. Выявление цитомегаловируса при хронических заболеваниях слюнных желез. - Вопр. вирусол., 1982, N 4. с.96-9.
11. Диков Ив., Киров Ив., Братанов Бр. Цитомегалия. - В кн. Клиническая педиатрия. / Под ред. Бр. Братанова /. София, 1983, т.2, с.369-371.
12. Казанцев А.П., Попова Н.И. Внутриутробные инфекционные заболевания детей и их профилактика. - Л.; Медицина, 1980.
13. Каражас Н.В., Хаустов В.И. Выделение цитомегаловируса человека при первичной цитомегаловирусной инфекции. // Вопросы вирусологии. // Вопросы вирусологии, 1994. - т.39, N 6, - с.266-267.
14. Козлова В.И. Воспалительные заболевания женских гениталий вирусной этиологии: Дисс. докт. мед. наук М. 1974.
15. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламийдные и микоплазменные заболевания гениталий (Руководство для врачей). - М.: Авиценна. ЮНИТИ. 1995, 317 с.
16. Коченгина С.А. и др. Клинико-иммунологические особенности цитомегаловирусной инфекции у детей первых месяцев жизни. Автореф. дисс. канд. мед. наук, - Челябинск, 1998, 26 с.
17. Лещинская Е.В., Мартыненко И.Н., Демидова С.А. и др. Поражение центральной нервной системы у детей при цитомегалии. - Вопр. охр.мат.,1985, N 5, с.61-65.
18. Лысенко А.Я., Турьянов М.Х., Лавдовская М.В., Подольский В.М. ВИЧ-инфекция и СПИД-ассоциируемые заболевания. М. 1996
19. Майчук Ю.Ф. Поражение глаз при цитомегаловирусной инфекции. // Офтальмологический журнал, 1981, N 3, с.179-184.
20. Малышев Н.А., Смагулов К.З., Плюхова О.А. Цитомегаловирусная инфекция. Метод. рекоменд. 1999.
21. Миминошвили М.И., Иванова Л.А., Чешик С.Г. и др. Лечение нормальным человеческим противцитомегаловирусным иммуноглобулином детей, больных цитомегаловирусной инфекцией с преимущественным поражением печени. // 5-й Российский съезд врачей-инфекционистов, 15-17 декабрь, М. 1998.
22. Самохин П.А. Цитомегаловирусная инфекция у детей. М. 1992. С. 149 с.

23. Скурник А.Р. Цитомегаловирусная инфекция у женщин. Автореф. дисс. канд. мед. наук - М. 1993.
 24. Ткаченко Е.Г. Тидир А.А. Леванюк В.Ф. и др. Врожденная цитомегалия у недоношенных детей. - В кн.: Актуальные вопросы патологической анатомии детского возраста. Саратов, 1980, с.59-60.
 25. Фарбер Н.А., Кетиладзе Е.С., Демидова С.А. и др. Цитомегалия у новорожденных - трудности диагностики клинически манифестных и латентных форм инфекции. //Сов. мед. 1982, N 1. с.68-71.
 26. Чарный А.М. Инклюзионная цитомегалия. - М., Медицина, 1972.
 27. Шахгильдян В.И. Цитомегаловирусная инфекция.// Новый медицинский журнал. 1997 - N 2. с.2-6.
 28. Шахгильдян В.И. Клинико-лабораторная характеристика, диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции у больных ВИЧ-инфекцией. Автореф. дисс. канд. мед. наук - М. 1992.
 29. Assaad F" Borecka J. Изучение сообщений в ВОЗ о случаях вирусных инфекций с летальным исходом за 9-летний период. // Бюлл. ВОЗ, 1978, N 4 с.458-466.
 30. Beschomer W., Hutchins G., Burns W. et al. Citomegalovirus pneumonia in born marrow transplant recipients; miliary and diffuse patterns. // Amer. Rev. resp Dis., 1980, vol.122, y.107.
 31. Essbach H. Paidopathology. - Leipzig, 1961, - 522S.
 32. Cheshik S.G., Farber N.A., Savitsky G.I. Cytomegalovirus infection in pregnant women and in infant.// Sov. Med. Rew. E: Virology Reviews, 5, 1993, pp.103-133.
 33. Jethon C., Doerr H.W., Weber B. / Serodiagnosis of Human Cytomegalovirus infection: Evaluation of Three Enzyme Immunoassays for the Detection of HCMV-specific Ig-M antibodies in immunocompetent and immunodeficit Patients. // J.Lab.Med. 1996. 20(9), pp.480-484.
 34. Landini M.P., et al. Humoral Immune Response to Proteins of Human Cytomegalovirus Latency - Associated Transcripts. // Biol. of Blood and Marrow Transplantation, v.6: 100-108, 2000.
 35. Morishima T/ Progress in diagnosing herpesvirus infection// Nagoya J. Med. Sci., 1999, v.62. pp.83-97.
 36. Velimirovic B, Grego D., Grist N. et al. Infections diseases in Europe. //A fresh look Copenhagen, 1984, - 330 p.
- Weber B., Prosser F., Munkwitz A., Doerr H.W. Serological diagnosis of Cytomegalovirus infection: comparison of 8 enzyme immunoassays for the detection of HCMV-specific IgMantibody. // Clinical and Diagnostic Virology, 1994, 2, pp.245-259.