

ЗАО «ЭКОлаб»
Кафедра инфекционных болезней
Санкт-Петербургской медицинской академии
последипломного образования

С.Г. Марданлы, Г.И. Кирпичникова, В.А. Неверов

Цитомегаловирусная инфекция

Этиология, эпидемиология, патогенез,
клиника, лабораторная диагностика,
лечение, профилактика

г. Электрогорск
2011 г.

ББК 57.335.14
М25

Авторы:

С.Г. Марданлы — президент ЗАО «ЭКОлаб», академик РАМНТ, кандидат медицинских наук;

Г.И. Кирпичникова — доцент кафедры инфекционных болезней СПб МАПО, руководитель курса лабораторной диагностики СПИД, кандидат медицинских наук;

В.А. Неверов — доцент кафедры инфекционных болезней СПб МАПО, кандидат медицинских наук

Марданлы С.Г., Кирпичникова Г.И., Неверов В.А.

М25 Цитомегаловирусная инфекция. Этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика, лечение, профилактика / С.Г. Марданлы, Г.И. Кирпичникова, В.А. Неверов. — Электроргорск: ЗАО «ЭКОлаб», 2011. — 32 с.

ISBN 8-8311-0205-X

ББК 57.335.14

ВВЕДЕНИЕ

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — инфекция, вызываемая возбудителем из группы бетагерпесвирусов, для которого основными клетками-мишенями в организме человека, нередко трансформирующимися при его репликации в цитомегалические, являются моноциты, макрофаги, гранулоциты, эпителиальные и эндотелиальные клетки, фибробласты, гладкомышечные клетки. ЦМВИ характеризуется многообразными проявлениями от бессимптомного до генерализованного (септического) течения с тяжелым поражением ЦНС и других органов.

Актуальность проблемы

ЦМВИ представляет на сегодня серьезную проблему для здравоохранения, что связано с ***убиквитарностью инфекции, высокой пораженностью населения цитомегаловирусом (ЦМВ), возможностью тяжелых внутриутробных поражений плода, частым поражением органа зрения с нарушением его функции, вплоть до развития слепоты, относительно частым развитием рецидивов (обострений) и их тяжелым течением у больных с ВИЧ-инфекцией.***

ЦМВИ встречается у людей, живущих на всех континентах, вызывая разнообразные по клиническим проявлениям заболевания как у экономически и социально незащищенной части населения (чаще), так и среди лиц среднего класса и богатых (реже).

Уровень пораженности населения этой инфекцией в большинстве стран мира колеблется в пределах от 50 до 90%. Более высокая пораженность населения наблюдается в развивающихся странах Азии и Африки по сравнению с экономически развитыми странами Европы и Америки. В то же время уровень пораженности ЦМВИ значительно варьирует в различных популяциях даже в пределах одной страны в зависимости этнических и социально-экономических факторов. Так, в Велико-

британии около 40% женщин европейской расы в возрасте 20–24 лет являются серопозитивными по ЦМВИ; к 45 годам этот показатель уже несколько превышает 50%. В то же время женщины азиатского происхождения на 90% серопозитивны по ЦМВИ уже в молодом возрасте. Среди женщин афро-американского происхождения в молодом возрасте уровень серопозитивности ниже, чем у женщин азиатского происхождения, но выше, чем у женщин европейской расы; и лишь к 25–30 годам серопозитивность резко возрастает, немногим уступая показателю у азиатских женщин [Туки Пат А., Пекхем Катрин С., 2000].

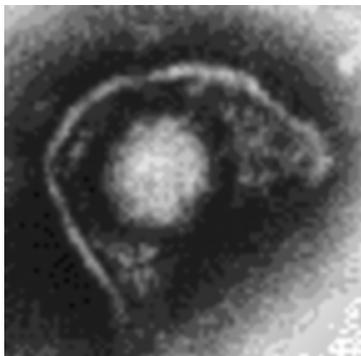
ЦМВИ имеет самый высокий удельный вес среди врожденных инфекций [Alford et al., 1990]. Частота развития врожденной ЦМВИ в разных странах варьирует от 0,3 до 3,0% от числа живорожденных [Туки Пат А., Пекхем Катрин С., 2000]. При этом в отличие от других инфекций группы ТОРСН тяжелые поражения плода при ЦМВИ могут развиваться в любом триместре беременности.

Удельный вес ЦМВИ в развитии хориоретинитов столь же высок, как и при токсоплазмозе.

В странах с высокой пораженностью населения ЦМВ рецидивы ЦМВИ с тяжелым течением возникают не менее чем у 15–25% больных с ВИЧ-инфекцией в периоде прогрессирования заболевания. ЦМВИ с поражением ЦНС у лиц в возрасте старше 1 года является СПИД-индикаторным заболеванием, занимая второе-четвертое место по частоте причин летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией.

ЭТИОЛОГИЯ ЦМВИ

ЦМВ — это крупный ДНК-содержащий герпесвирус (см. рис. 1) человека пятого типа (ВГЧ-5), относящийся к роду *Cytomegalovirus*, подсемейству *Betaherpesvirinae*, семейству *Herpesviridae*.



Как и все остальные герпесвирусы, ЦМВ, внедрившись в организм, может перейти в латентное состояние, которое периодически сменяется его реактивацией с возможностью выделения вируса из организма с любыми биологическими

Рис. 1. Цитомегаловирус
[<http://www.nanya.ru/opit/7532>]

жидкостями. Эти сменяющие друг друга состояния могут наблюдаться в течение всей жизни хозяина [Цинзерлинг А.В. 1993; Туки Пат А., Пекхем Катрин С., 2000; Рахманова А.Г., Кирпичникова Г.И., Неверов В.А., Ремезов А.П. 2003].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЦМВИ

Источником инфекции является человек, зараженный ЦМВ. После первичной инфекции выделение вируса из организма реконвалесцента обычно продолжается несколько месяцев. При заражении в перинатальный период непрерывное выделение вируса продолжается 4–8 лет. Как у взрослых, так и у детей состояние латентной инфекции может прерываться периодическими рецидивами, во время которых вновь начинается выделение вируса.

Поскольку в подавляющем большинстве случаев ЦМВИ протекает в бессимптомной форме, источники инфекции не выявляются, не изолируются и длительное время сохраняют свою актуальность.

У инфицированного человека вирус находится во внутренних органах, крови, ликворе, слюне, моче, влагалищном секрете, сперме, грудном молоке, слезной жидкости.

Основными механизмами заражения ЦМВ являются *перкутанный* и *аспирационный (аэрогенный)*.

Перкутанный механизм реализуется естественными и искусственными путями.

Естественные пути передачи возбудителя являются доминирующими. Заражение восприимчивого человека происходит при непосредственном контакте с источником инфекции (орально-оральный, сексуально-трансмиссионный пути) или опосредованно — через контаминированную вирусом посуду, зубные щетки, игрушки.

Кроме того, инфекция может передаваться вертикально — от матери к плоду. Сравнительно с другими вирусами ЦМВ чаще передается от матери к плоду. Врожденная ЦМВИ встречается у 1% новорожденных.

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

Аспирационный механизм реализуется воздушно-капельным путем. Благодаря большому числу источников инфекции, множеству путей и факторов передачи ЦМВИ чрезвычайно широко распространена среди людей. Во многих районах мира 90–100% детей заражаются уже в возрасте до 5 лет. Установлено, что условиями, обеспечивающими заражение, являются низкий уровень жизни и гигиенических навыков, скученность.

ПАТОГЕНЕЗ ЦМВИ

Различают ЦМВИ *приобретенную* (первичную и вторичную) и *врожденную*.

Входными воротами для **первичной инфекции** являются слизистые оболочки полости рта, желудочно-кишечного тракта, половых органов.

Репродукция вируса происходит в клетках системы мононуклеарных фагоцитов.

У иммунокомпетентных лиц вирусемия, как правило, не приводит к развитию манифестных форм болезни, и ЦМВ сохраняется в состоянии латенции в лимфоидных органах.

Вирус имеет выраженный тропизм к эпителию слюнных желез и канальцев почек, где способен длительно реплицироваться и выделяться из организма со слюной и мочой — так называемый «asymptomatic virus shedding». Клетки, инфицированные ЦМВ, видоизменяются. Характерный патоморфологический признак — гигантские клетки (см. рис. 2), выявляемые в различных тканях, слюне, мокроте, осадке мочи, цереброспинальной жидкости.



После прекращения вирусывыделения ЦМВИ становится латентной. На фоне иммуносупрессии может возникать реактивация вируса, что сопровождается

Рис. 2. Гигантская клетка при ЦМВИ

За специфический вид, клетку, пораженную ЦМВ, именуют «совиным глазом», а болезнь цитомегалией (от греческого *cyto* — клетка и *mega* — больших размеров) [<http://lady-x.ru/homedoctor/venerolog/005.html>]

его интенсивной репликацией и обнаружением в различных биологических жидкостях. При этом могут развиваться и клинические проявления инфекции (рецидив).

Таким образом, ЦМВИ может протекать и как устойчивая латентная инфекция с периодической реактивацией вируса, и как вяло персистирующая литическая инфекция, например, в слюнных железах.

Важным органом, поддерживающим оба типа ЦМВИ и представляющим собой потенциальный источник клинически значимой реактивации вируса, является почка.

Основные клетки-мишени вируса — моноциты и макрофаги, эпителиальные и эндотелиальные клетки, фибробласты, гранулоциты, клетки гладких мышц. Активная репродукция ЦМВ происходит только в дифференцированных макрофагах, в моноцитах вирус лишь персистирует. Латентный вирус при дифференцировке моноцитов может реактивироваться, некоторые авторы обращают внимание на возможность инфицирования клеток-предшественников костного мозга в период виремии и на взаимодействие ЦМВ с тромбоцитами [Mosarski, 1993]

Взаимодействие вируса с клетками хозяина имеет сложный механизм.

Репликация вируса сопровождается увеличением клеток, появлением внутриядерных и цитоплазматических включений, развитием перинуклеарной зоны просветления вокруг ядра.

ЦМВ влияет на спектр экспрессии клеточных белков и цитокинов, что позволяет ему оказывать общее иммуносупрессивное воздействие на весь организм. При активной репликации вируса в клетках экспрессия генов ЦМВ вызывает нарушение транспорта и быстрое разрушение HLA-1, тем самым затрудняется презентация антигена и происходит снижение цитотоксической активности Т-клеток и нормальных киллеров. Вирус вызывает уменьшение продукции ИЛ-1, ИЛ-2.

N. Nogaz с соавторами [1997] отмечает, что в число факторов подавления хозяина может входить система индукции интерферонов. Это объясняется тем, что помимо антивирусной активности интерфероны участвуют во взаимодействиях, связанных с подавлением клеточного и гуморального иммунного ответа. В экспериментах на культуре клеток ИФН-альфа снижает экспрессию ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-альфа и индуцирует молекулы-антагонисты рецептора ИЛ-1. Вероятно, ИФН-альфа является тем цитокином, который подавляет созревание и функциональную активность моноцитов, а также снижает пролиферацию лимфоцитов в ходе первичной инфекции ЦМВ. При реактивации вируса могут быть привлечены и другие цитокины.

Механизм иммунопатогенеза при ЦМВ сложен и до конца не ясен, но доказано, что этот вирус является мощным супрессором Т-клеточного иммунитета.

ЦМВИ — заболевание, опосредованное иммунной системой. При иммуносупрессии возникают различные клинические синдромы, локализация, тяжесть и распространение которых зависят от иммунного ответа организма на вирус.

Реактивация вируса вплоть до развития клинической симптоматики наблюдается и при «физиологической иммуносупрессии», которая сопутствует беременности.

При тяжелой иммуносупрессии развиваются генерализованные формы инфекции с нередким неблагоприятным исходом.

В настоящее время известно, что ЦМВ сам снижает уровень клеточного иммунитета, т.е. обладает иммуносупрессивным действием.

Врожденная ЦМВИ возникает в том случае, если во время беременности происходит первичное заражение матери или реактивируется латентная инфекция при отсутствии необходимого уровня протективных антител. Околоплодные воды, кровь, влагалищный секрет содержат вирус, поэтому входными воротами при врожденной инфекции являются плацента, плодные оболочки, внешние покровы плода, дыхательные пути, пищеварительный тракт. Вероятность инфицирования плода при этом составляет 26–50%.

Считается, что не менее чем у 5% беременных происходит реактивация ЦМВИ, но число новорожденных с признаками ЦМВИ даже в слаборазвитых странах не превышает 1–3%. Таким образом, у большей части новорожденных ЦМВИ не развивается из-за наличия высокого уровня протективных антител у беременной или они переносят инфекцию в бессимптомной форме.

Наиболее активно инфекция передается в перинатальный период через зараженное грудное молоко, определяя около 60% всех случаев перинатальной инфекции. Характер поражения плода и новорожденного зависит от сроков инфицирования и отличается многообразием проявлений — от серьезных дефектов развития и генерализованных форм до бессимптомного течения инфекции.

КЛИНИКА ЦМВИ

Общепринятой клинической классификации ЦМВИ не существует, поэтому мы пользуемся классификацией Рахмановой А.Г., Неверова В.А. и Пригожиной В.К. [2001], представленной на рис. 3.



Рис. 3. Схема классификации ЦМВИ по Рахмановой А.Г., Неверову В.А. и Пригожиной В.К.

Приобретенная первичная инфекция

Имеет продолжительный инкубационный период, составляющий 3–8 недель. У подавляющего большинства (более 90%) детей и взрослых протекает бессимптомно и после окончания периода вирусовыделения приобретает характер латентной инфекции. Только у небольшой части инфицированных возникают клинические симптомы — *сиалоаденит*, т.е. увеличение слюнных желез (чаще углочелюстных) и *мононуклеозоподобный синдром*.

Мононуклеозоподобный синдром характеризуется умеренной лихорадкой, недомоганием, гепатоспленомегалией, увеличением шейных лимфатических узлов. Тонзиллит наблюдается редко. При исследова-

нии периферической крови обнаруживают лимфоцитоз и атипичные мононуклеары. От инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейн-Бара, болезнь отличается отсутствием генерализованной лимфаденопатии, яркого тонзиллита, отрицательными реакциями гетероагглютинации.

Иногда первичная инфекция может принять волнообразное течение, когда периоды ремиссии сменяются клиническими проявлениями со стороны каких-либо органов и систем.

ЦМВИ у иммунокомпрометированных

Больные с различными видами иммунодефицитных состояний, в т.ч. ВИЧ-инфицированные в стадии СПИДа, подвергаются более высокому риску развития висцеральных и диссеминированных форм ЦМВИ. По мере прогрессирования иммунодефицита утяжеляются поражения, вызванные ЦМВ.

Особенно часто возникает *пневмония*, которая характеризуется общеинфекционным синдромом, умеренными физикальными данными, рентгенологической картиной по типу интерстициальной пневмонии, гепатоспленомегалией, лейкопенией; при этом стандартная антибактериальная терапия остается без эффекта.

Поражения печени многообразны — от гепатомегалии и умеренного изменения функциональных проб печени до тяжелого *гепатита* и *деструктивного холангиолита с холестазом*.

Поражения желудочно-кишечного тракта отличаются чрезвычайным полиморфизмом. Они, не будучи верифицированы, длительное время могут протекать под синдромальными диагнозами *эзофагита*, *гастродуоденита*, *энтероколита*, *колита* и др., причем при тяжелой иммуносупрессии эрозивно-язвенные и даже язвенно-некротические поражения могут захватить любые участки слизистой оболочки от полости рта до анального сфинктера.

В процесс часто вовлекается нервная система. Наряду с тяжелыми *энцефалитами* развиваются вялотекущие *энцефалопатии*, заканчивающиеся слабоумием. Описаны *периферические нейропатии*.

Кроме того, ЦМВИ может сопровождаться *васкулитом*, *тромбоцитопенией* и др. синдромами.

Диссеминированная ЦМВИ, которая обуславливает высокую смертность, может развиваться у реципиентов трансплантированных органов, у больных, принимающих цитостатики и иммунодепрессанты в связи с другими причинами, или у недоношенных новорожденных, имеющих недоразвитую иммунную систему. Как первичная инфекция, так и реак-

тивация латентной инфекции или реинфекция новым штаммом вируса может приводить к тяжелой форме процесса у иммунокомпрометированного субъекта.

Приобретенная вторичная (рецидивная) ЦМВИ, обычно обусловлена развившейся иммуносупрессией и по своему характеру во многом соответствует первичной приобретенной инфекции.

ЦМВИ у беременных женщин

Частота возникновения первичной ЦМВИ у беременных имеет значительные отличия в разных странах, внутри различных этносов и социальных групп. Она во многом зависит от интенсивности проэпидемичивания в младших возрастных группах. Так, при показателе серопозитивности по ЦМВ среди лиц, не достигших детородного возраста, близком к 100%, перспектива развития первичной ЦМВИ у беременной весьма незначительна. И, наоборот, при показателе серопозитивности около 30% среди лиц, не достигших детородного возраста, перспектива развития первичной ЦМВИ во время беременности вполне реальна. Однако даже в этом случае многое зависит от социально-экономических факторов, санитарно-гигиенической культуры и др. В силу этого вместо существенных отличий иногда наблюдаются сходные по величине показатели заболеваемости беременных первичной ЦМВИ, составляющие около 1%. Но при любых условиях частота вторичной (рецидивной) ЦМВИ будет выше в группе беременных с высоким показателем серопозитивности.

Как и у небеременных женщин, первичная ЦМВИ у беременных обычно протекает бессимптомно. Вторичная ЦМВИ у беременных также может протекать как бессимптомная рецидивирующая инфекция. Манифестное течение у беременных чаще всего дает клинику, сходную с мононуклеозом или ОРВИ.

Врожденная ЦМВИ

Врожденная ЦМВИ может быть следствием первичной или вторичной (рецидивирующей) инфекции у беременной [Vorrapa SB et al., 2001].

Считается, что около 40% женщин с первичной инфекцией в период беременности передают вирус своему плоду.

Вторичная (рецидивирующая) ЦМВИ является причиной одной трети случаев врожденной ЦМВИ в экономически развитых странах и большинства случаев заболевания во многих развивающихся странах, где чрезвычайно высок процент серопозитивных женщин детородного возраста.

Частота развития врожденной ЦМВИ в различных странах согласно имеющимся данным, составляет от 0,3 до 3% числа живорожденных. [Stagno, 1990].

В табл. 1 представлена частота инфицирования и клинически выраженной инфекции у плода при развитии у беременной первичной или вторичной ЦМВИ.

Таблица 1

Врожденная ЦМВИ

Тип инфекции у матери	Частота инфицирования плода (%)	Частота клинически выраженной инфекции у плода (%)	Частота соматических, психоневрологических дефектов в раннем возрасте (%)
ПЕРВИЧНАЯ	30–50	5–10	80
ВТОРИЧНАЯ	0,2–2	< 1%	
У ПЛОДА БЕССИМПТОМНАЯ ИНФЕКЦИЯ			5–17

Врожденная инфекция у новорожденных в большинстве случаев (95%) протекает бессимптомно. Однако почти у 10% из них впоследствии возникают односторонняя или двусторонняя нейросенсорная тугоухость, замедление психического развития или нарушение двигательных функций.

В части случаев инфицирование плода на ранних стадиях его развития приводит к уродствам и гибели плода или новорожденного. Заражение на поздних сроках не нарушает строение органов и проявляется в постнатальном периоде в виде желтухи, гепатоспленомегалии, тромбоцитопенической пурпуры, поражений центральной нервной системы и пневмонии.

Характерный клинический признак цитомегалии — геморрагический синдром. Обычно уже в первые часы или в течение первых суток после рождения у ребенка на лице, туловище, конечностях появляются множественная петехиальная сыпь, кровоизлияния в кожу, слизистые оболочки, кровотечение из пупка, кровь в стуле. Обычно геморрагический синдром через 8–10 дней бесследно проходит, но может снова возникнуть через несколько недель.

У некоторых детей с первых дней жизни возникает желтуха, генез которой может быть различным — поражение гепатоцитов, желчевыводящих путей, гемолиз эритроцитов. Нередко развивается пневмония, являющаяся причиной дыхательной недостаточности. Один из постоянных симптомов — поражение почек по типу нефроза-нефрита.

У новорожденных с поражением головного мозга наблюдаются угнетение безусловных рефлексов, тремор верхних конечностей, ригидность конечностей, судороги, нистагм, сонливость, симптомы гидроцефалии.

При врожденной ЦМВИ отмечаются хориоретиниты, катаракта, атрофия зрительного нерва, заканчивающаяся развитием полной слепоты.

Слюнные железы у новорожденных поражаются реже, чем у детей старшего возраста и взрослых.

К клиническим проявлениям врожденной ЦМВ-инфекции, протекающей у новорожденных в острой форме относятся:

- гипотрофия II-III;
- гепатоспленомегалия;
- прогрессирующая анемия;
- петехии;
- тромбоцитопения;
- длительная желтуха новорожденных;
- повышение активности АлАТ, щелочной фосфатазы;
- пневмония;
- задержка роста;
- микроцефалия;
- энцефалит и кальцификаты головного мозга;
- хориоретинит;
- поражение почек;
- сиалоденит;
- панкреатит.

Симптомами, свидетельствующими о наличии хронического течения врожденной ЦМВИ или клиники последствий этого заболевания являются:

- кальцификаты головного мозга;
- микро- или гидроцефалия;
- нейросенсорная глухота;
- церебральный паралич;
- эпилепсия;
- задержка психического развития;
- хориоретинит;
- атрофия зрительного нерва;
- катаракта;

- задержка психомоторного развития;
- задержка в развитии речи;
- неспособность к обучению;
- хронический гепатит;
- хронический панкреатит;
- пневмофиброз;
- муковисцедоз.

ЦМВИ у новорожденных

Существует обоснованное представление о том, что источником заражения ЦМВИ новорожденных и детей первого года жизни, родившихся неинфицированными от серопозитивных по ЦМВИ матерей, являются сами матери. Наиболее значимым фактором передачи в этом случае служит грудное молоко, содержащее ЦМВ [Stagno et al., 1986].

ЦМВИ у доношенных новорожденных обычно протекает бессимптомно и без неблагоприятных последствий. ЦМВИ у недоношенных новорожденных, особенно развившаяся вследствие заражения при гемотрансфузии, протекает тяжело, нередко как ЦМВ-сепсис и имеет плохой прогноз.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ЦМВИ

Лабораторная диагностика ЦМВИ основана на выявлении в исследуемых пробах клеток, пораженных ЦМВ, самого вируса или его ДНК или его антигенов, а также специфических антител к ЦМВ. Соответственно, основными методами лабораторной диагностики ЦМВИ являются: микроскопические, вирусологические, молекулярно-генетические и иммунохимические (серологические).

Микроскопические методы исследования

Это преимущественно методы микроскопического исследования окрашенных препаратов мочи, слюны, ликвора или секционного материала для выявления в них специфически измененных («гигантских клеток»). Окраску препаратов производят азур-эозином, гематоксилин-эозином или по Папенгейму. Пораженные ЦМВ клетки имеют диаметр 25–40 мкм, т.е. резко увеличены по сравнению с обычными клетками; они имеют увеличенные ядра, в них наблюдаются цитоплазматические

и ядерные включения. Хроматин ядра собирается на ядерной оболочке, темные ядерные включения окружены светлой зоной, что придает клеткам характерный вид «птичьих (совиных) глаз». В цитоплазме клеток, обычно в апикальной области, содержатся базофильные включения в виде зерен от 0,5 до 8 мкм. Кроме того, в цитоплазме часто встречаются вакуоли, что придает ей крупнозернистый вид. Гигантские клетки, выявленные в осадках мочи и слюны, выглядят менее типично, чем при микроскопии культурального и секционного материала. Цитологический метод в силу своей быстроты и доступности может широко использоваться в лабораториях. Однако исследования мочи, слюны должны проводиться многократно (не менее 3-х исследований в день) в течение 3–5 дней. При отрицательных результатах исследование повторяют через неделю.

Вирусологические методы исследования

Эти методы основаны на заражении исследуемым материалом монослойных культур фибробластов эмбриона человека и диплоидных культур клеток легких человека с последующим микроскопическим определением цитопатогенного действия (ЦПД) вируса на клетки. Для заражения культуры клеток используют кровь, мочу, слюну, бронхиальный аспират, сыворотку крови, секционный материал.

Деструкция клеточного пласта под воздействием ЦМВ появляется в различные сроки (от 3 до 60 дней), что обусловлено различным количеством вируса в исследуемом материале. Если титр вируса высок, как при врожденной диссеминированной инфекции или у больных СПИДом, то ЦПД может быть обнаружено уже через несколько дней.

Вирусологические методы высокоспецифичны, однако, следует учитывать, что выделение вируса из мочи или слюны не является признаком острой инфекции, так как в этих биологических материалах вирус можно обнаруживать в течение нескольких месяцев и даже лет после выздоровления. При цитомегаловирусном мононуклеозе титр вируса мал и для появления ЦПД необходимо несколько недель. Наличие вируса в культуре не дифференцирует первичную или рецидивную инфекцию, хотя подтверждает вирусоносительство, что является очень важным для верификации диагноза у новорожденных.

Ограничениями для использования вирусологических методов является также потребность в специальном оборудовании для культивирования клеток.

Молекулярно-генетические методы исследования (ПЦР-диагностика)

Это высокочувствительные и высокоспецифичные методы исследования, т.к. с помощью ПЦР можно выявлять как активный, так и латентно присутствующий в материале вирус на уровне чувствительности одного вирусного генома на миллион исследуемых клеток. Модифицированные методики позволяют проводить полуколичественное определение вирусной нагрузки.

Однако широкому использованию ПЦР препятствует пока еще высокая стоимость анализа. Кроме того, как и при вирусологических методах исследования, доказательство наличия ДНК вируса в исследуемой пробе имеет диагностическую ценность только при исследовании крови и ликвора, когда оно указывает на активный характер процесса.

Иммунохимические (серологические) методы исследования

Выявление вирусных антигенов

В настоящее время используются в основном методы иммунофлюоресцентного выявления антигенов ЦМВ (МФА) в инфицированных культурах клеток или в мононуклеарных клетках периферической крови, которые обрабатываются моноклональными антителами к α - или β -протеинам ЦМВ и иммунофлюоресцентным конъюгатом, а затем исследуются под микроскопом в ультрафиолетовом свете.

МФА позволяет выявить вирусные антигены в слюне, моче, ликворе, секционном материале. Его специфичность составляет 60–70%.

МФА — это достаточно экспрессный метод, однако его применение, помимо потребности в специальном оборудовании, имеет те же ограничения, что и для других методов выявления ЦМВ или его дериватов.

Выявление специфических антител к ЦМВ

Диагностическое значение имеет наличие и динамика в сыворотке (плазме) крови титров специфических антител классов IgM и IgG, что может быть определено при исследовании так называемых «парных» сывороток.

Выявление специфических IgM- и IgG-антител имеет смысл проводить при диагностике первичного инфицирования или врожденной инфекции. Выявление IgM-антител в крови плода, полученной кордо-

центезом, указывает на внутриутробное инфицирование. Врожденная инфекция может быть подтверждена либо путем выделения вируса из глоточного мазка в течение первых 3 недель жизни, либо путем выявления в крови ребенка специфических IgM-антител, которые указывают на недавно развившуюся неонатальную или постнеонатальную инфекцию.

Серонегативность пациентов, подвергшихся иммуносупрессивной терапии, может рассматриваться как фактор риска, поскольку первичная инфекция на фоне иммуносупрессии может протекать с выраженными осложнениями. Но нужно помнить, что выработка антител в подобной ситуации, может быть замедлена [Рахманова А.Г., Кирпичникова Г.И., Неверов В.А., Ремезов А.П., 2003].

Выявить антитела можно с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), реакции нейтрализации (РН), реакции связывания комплемента (РСК). Однако классические серологические тесты в силу серопозитивности большей части человеческой популяции сложны для интерпретации. Поэтому основным методом анализа на сегодняшний день является ИФА, сочетающий достаточную экспрессность, высокую чувствительность и специфичность с простотой исполнения и относительной дешевизной.

Наиболее перспективными для диагностики ЦВМИ иммуноферментными тест-системами, очевидно, являются тест-системы, разработанные на основе лизатных антигенов, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью, т.к. они в состоянии реагировать со всеми антителами, вырабатываемыми к антигенам ЦМВ.

К таким тестам относятся, в частности, ИФТС «ЭКОлаб-ЦМВ-IgM» и «ЭКОлаб-ЦМВ-IgG», разработанные ЗАО «ЭКОлаб» совместно с фирмой Viro-Immun Labour Diagnostics (Германия).

Обе тест-системы основаны на непрямом методе ИФА на твердой фазе — при наличии в исследуемом образце специфических антител к ЦМВ они связываются с антигенами ЦМВ, сорбированными в лунках планшета, и образовавшийся комплекс /антиген иммуносорбента/-/ специфическое антитело образца/ выявляется после добавления конъюгата (антител к IgM или IgG человека, меченых пероксидазой) по цветной реакции с ТМБ, интенсивность которой зависит от содержания антител к ЦМВ в образце. Схемы постановки ИФА с обеими тест-системами также одинаковы.

Общеизвестно, что важнейшими элементами в разработке тест-систем для ИФА являются получение иммуносорбента, конъюгата и контрольных образцов.

При разработке ИФТС «ЭКОлаб-ЦМВ-IgM» и «ЭКОлаб-ЦМВ-IgG» для приготовления иммуносорбента были использованы высокоочищенные антигены возбудителя, выделенные из культуры человеческих фибробластов, зараженных цитомегаловирусом (штамм AD-169).

В качестве планшетов были использованы разборные планшеты фирмы Nunc (Дания), несомненным достоинством которых помимо характеристик, обычных для высококачественных планшетов для ИФА, является возможность использования в постановке любого числа лунок стрипа, т.к. его устройство позволяет отламывать необходимое для работы число лунок.

Сама технология приготовления иммуносорбента включает шесть этапов — сорбция антигена, отмывка, лиофильная сушка в атмосфере азота, инкубация с блокирующим раствором, повторная лиофильная сушка в атмосфере азота и запайка планшетов в вакуумных пакетах.

Как показали последующие испытания тест-систем, именно такая многоэтапная технология получения иммуносорбента гарантирует его качество и стабильность в течение не менее 1 года.

В качестве контрольных в обеих тест-системах использованы контрольный положительный образец (K⁺), контрольный «пороговый» образец (K_{пор}) и контрольный отрицательный образец (K⁻). K⁺ и K_{пор} — это образцы сывороток с известными титрами IgM- или IgG-антител к ЦМВ. Такая комплектация позволяет обеспечивать не только «внутренний» контроль, т.е. контроль правильности постановки, но также обходиться без расчетов так называемых «пороговых» значений оптической плотности (ОП_{пор}) при учете результатов анализа, используя как ОП_{пор} значение ОП в лунках с K_{пор}.

Кроме того, известные титры K⁺ и K_{пор} обеспечивают возможность расчетной или графической оценки титра антител в исследуемых образцах по соотношению

$$\lg(\text{титр ОП}_{\text{пор}}) \times (\text{ОП}_{\text{обр}} / \text{ОП}_{\text{пор}}).$$

В качестве конъюгата в обеих тест-системах использованы антитела диагностические мышинные против иммуноглобулинов человека (классов IgM и IgG, соответственно), меченные пероксидазой.

Помимо этих специфических компонентов в тест-системы входят раствор индикаторный (стабилизированный раствор хромогена — тетраметилбензидина) и обычные для большинства ИФТС вспомогательные растворы — концентрат отмывающего раствора, содержащий де-

тергент, буферный раствор для разведения сывороток и стоп-реагент (кислота серная, 1 моль/л раствор).

В набор тест-системы для выявления антител класса IgM, кроме того, входит блокирующий раствор, который вводится в исследуемые образцы для устранения в результатах ИФА интерференции IgG-антител, ревматоидного фактора и антинуклеазных антител.

Все компоненты тест-систем, кроме концентрата отмывающего раствора, готовы к работе и отличаются друг от друга окраской или цветом упаковки.

Время анализа в обеих тест-системах (с учетом 30-минутной обработки блокирующим раствором образцов, исследуемых на наличие IgM-антител) составляет 1 час 45 мин. Реакция проводится при комнатной температуре.

Для оценки чувствительности и специфичности тест-системы «ЭКОлаб-ЦМВ-IgG» был проведен ИФА сывороток панели С1-С30 (Pasteur Institut Athen).

Параллельно ИФА был проведен иммунофлюоресцентный анализ тех же сывороток на антитела класса IgG.

Результаты, полученные при этом, представлены в табл. 2. Они показывают полное совпадение оценок, полученных указанными методами.

Таблица 2

Распределение оценок сывороток панели С1-С30 (Pasteur Institut Athen), полученных в ИФА и РИФ на IgG-антитела к ЦМВ

Результат в ИФА (ИФТС «ЭКОлаб-ЦМВ-IgG»)	Число образцов, оцененных в РИФ как..		
	Отрицательный	Сомнительный	Положительный
Отрицательный	2	0	0
Сомнительный	0	1	0
Положительный	0	0	27

При исследовании 52 сывороток панели QC Viro-Immun на наличие IgG-антител к ЦМВ в РИФ и ИФА с использованием тест-систем Biotest Anti-НСМV recombinant IgG-ELISA (Biotest) и «ЭКОлаб-ЦМВ-IgG» между обеими тест-системами не было выявлено сколь-либо заметных различий. Оценки, полученные в обеих тест-системах (данные, представлены в табл. 3–5), вполне удовлетворительно согласовывались с результатами РИФ, и соответственно, между собой.

Таблица 3

Распределение оценок сывороток панели QC Viro-Immun, полученных в ИФА (ИФТС «ЭКОлаб-ЦМВ-IgG») и РИФ на IgG-антитела к ЦМВ

Результат в ИФА (ИФТС «ЭКОлаб-ЦМВ-IgG»)	Результат в РИФ		
	Отрицательный	Сомнительный	Положительный
Отрицательный	36	0	4
Сомнительный	2	0	1
Положительный	0	0	9

Таблица 4

Распределение оценок сывороток панели QC Viro-Immun, полученных в ИФА (ИФТС Biotest Anti-HCMV recombinant IgG-ELISA) и РИФ на IgG-антитела к ЦМВ

Результат в ИФА (ИФТС Biotest Anti-HCMV recombinant IgG-ELISA)	Результат в РИФ		
	Отрицательный	Сомнительный	Положительный
Отрицательный	36	0	5
Сомнительный	0	0	0
Положительный	2	0	9

Таблица 5

Распределение оценок сывороток панели QC Viro-Immun, полученных в ИФА на IgG-антитела к ЦМВ с использованием ИФТС «ЭКОлаб-ЦМВ-IgG» и Biotest Anti-HCMV recombinant IgG-ELISA

Результат в ИФТС «ЭКОлаб-ЦМВ-IgG»	Результат в ИФТС Biotest Anti-HCMV recombinant IgG-ELISA		
	Отрицательный	Сомнительный	Положительный
Отрицательный	39	0	1
Сомнительный	1	0	2
Положительный	1	0	8

Столь же высокое совпадение результатов было получено при испытаниях тест-системы «ЭКОлаб-ЦМВ-IgG» в сравнении с тест-системой CMV IgG EIA-recomb (фирмы Roche, Швейцария), проведенных Экспертной лабораторией МЗ РФ СПб ГУЗ «Городской диагностический центр (вирусологический)» Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга.

100%-ная чувствительность и специфичность тест-системы «ЭКОлаб-ЦМВ-IgG» была показана при ее испытаниях на сыворотках стандартной панели ГИСК, содержащих и не содержащих анти-IgG к ЦМВ (ОСО 42-28-360-01).

С сыворотками панели С1-С30 (Pasteur Institut Athen) после сорбции в них IgG-антител были затем проведены ИФА и РИФ для оценки наличия антител класса IgM к ЦМВ. При этом для постановки ИФА, кроме тест-системы «ЭКОлаб-ЦМВ-IgM», была использована аналогичная тест-система Biotest Anti-HCMV IgM-plus-ELISA (фирма Biotest, Германия).

Результаты, полученные при этом, представлены в табл. 6–8.

Из представленных данных видна высокая степень совпадения оценок, полученных в РИФ и ИФА с использованием тест-системы «ЭКОлаб-ЦМВ-IgM» и значительные расхождения в оценках тех же сывороток в РИФ и ИФА с использованием тест-системы Biotest Anti-HCMV IgM-plus-ELISA, а также при сопоставлении результатов ИФА с использованными тест-системами. Эти расхождения могут быть связаны с тем, что в тест-системе сравнения иммуносорбент приготовлен

Таблица 6

Распределение оценок сывороток панели С1-С30 (Pasteur Institut Athen), полученных в РИФ и ИФА в тест-системе «ЭКОлаб-ЦМВ-IgM» на IgM-антитела

Результат в ИФА (ИФТС «ЭКОлаб-ЦМВ-IgM»)	Результат в РИФ		
	Отрицательный	Сомнительный	Положительный
Отрицательный	18	0	0
Сомнительный	0	0	2
Положительный	0	0	10

Таблица 7

Распределение оценок сывороток панели С1-С30 (Pasteur Institut Athen), полученных в РИФ и ИФА в тест-системе Biotest Anti-HCMV IgM-plus-ELISA (Biotest) на IgM-антитела

Результат в ИФА (Biotest Anti-HCMV IgM-plus-ELISA)	Результат в РИФ		
	Отрицательный	Сомнительный	Положительный
Отрицательный	6	0	11
Сомнительный	1	0	1
Положительный	0	0	11

Таблица 8

**Распределение оценок сывороток панели С1-С30 (Pasteur Institut Athen),
полученных в ИФА на IgM-антитела в тест-системах
Biotest Anti-HCMV IgM-plus-ELISA (Biotest) и «ЭКОлаб-ЦМВ-IgM»**

Результат в «ЭКОлаб-ЦМВ-IgM»	Результат в ИФТС Biotest Anti-HCMV IgM-plus-ELISA		
	Отрицательный	Сомнительный	Положительный
Отрицательный	6	1	11
Сомнительный	1	0	1
Положительный	0	0	10

на основе рекомбинантных антигенов ЦМВ, хотя, с другой стороны, тест-системы «ЭКОлаб-ЦМВ-IgG» и Biotest Anti-HCMV recombinant IgG-ELISA таких расхождений не показали. И, кроме того, проведенные в разные сроки и в различных лабораториях сравнительные испытания тест-системы «ЭКОлаб-ЦМВ-IgM» и тест-систем СVМ IgM EIA resomb (фирмы Roche, Швейцария) и «ВектоЦМВ-IgM-стрип» (фирмы «Вектор Бест», Новосибирск), в которых также используются рекомбинантные антигены ЦМВ, также дали совпадение оценок в 95% случаев (58 образцов из 61 и 41 образец из 43, соответственно).

Дополнительные расширенные исследования для определения чувствительности и специфичности тест-систем «ЭКОлаб-ЦМВ-IgG» и «ЭКОлаб-ЦМВ-IgM» позволили установить, что чувствительность обеих тест-систем составляет 100%, а специфичность — 100% для «ЭКОлаб-ЦМВ-IgG» и 93% для «ЭКОлаб-ЦМВ-IgM».

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ЦМВИ У РАЗНЫХ КАТЕГОРИЙ ПАЦИЕНТОВ

Диагностика ЦМВИ у беременных

Ввиду убиквитарного характера ЦМВИ и бессимптомного ее течения всем беременным женщинам, встающим на учет в женских консультациях, проводятся скрининговые обследования на антитела к ЦМВ [Долгушина Н.В., Макацария А.Д., 2004; Pass, Weber, Whitley, 1999].

У серонегативных женщин с симптомами первичной инфекции проводятся повторные исследования через 3–4 недели для подтверждения сероконверсии. При выявлении IgM-антител у серопозитивных жен-

щин, и особенно при возрастании титра антител в повторном исследовании, может быть заподозрено инфицирование на ранних сроках беременности или же до беременности (IgM персистируют до 16 недель) [Griffiths et al., 1982]. Кроме того, IgM-антитела могут выявляться у 20% женщин при реактивации ЦМВИ [Pass, Weber, Whitley, 1999]. Верификация рецидивирующего течения ЦМВИ, которое тоже может приводить к внутриутробному заражению плода, еще более сложна. Из современных методов ее лабораторной диагностики могут быть названы: исследования сыворотки крови на антитела к антигенам ранних стадий репликации ВПГ (так называемые, преддранные белки) и RT-PCR.

Диагностика ЦМВИ у плода

Выполняется с использованием *неинвазивных* и *инвазивных* методов диагностики.

Неинвазивные методы основаны на использовании неспецифических критериев внутриутробной ЦМВИ. К ним относятся:

1. Клинико-анамнестические критерии:

а) акушерская патология при предыдущей и настоящей беременности (*преждевременные роды, выкидыши, угроза прерывания беременности, многоводие, гестоз, фетоплацентарная недостаточность*);

б) экстрагенитальная патология (*субфебрилитет, лимфаденопатия, ОРЗ- или мононуклеозоподобный синдром, гепатоспленомегалия и др.*);

2. Клинико-лабораторные критерии:

– УЗИ-признаки задержки развития плода, «неиммунный отек» и др;
– увеличение содержания в крови α -фетопротеина, хорионического гонадотропина, белка беременности РАРР-А, плацентарной щелочной фосфатазы;

– повышение цитотоксической активности НК-клеток;

– увеличение содержания растворимого рецептора к ИЛ1 β .

Инвазивные методы пренатальной диагностики ЦМВИ у плода включают:

Кордоцентез с последующим исследованием крови для выявления:

– IgM anti-СMV в ИФА;

– положительной ПЦР или ДНК-гибридизации (*может быть использован биоптат плаценты или амниотическая жидкость*);

– повышения уровня печеночных энзимов;

– тромбоцитопении;

– ЦМВ методом культивирования (*может быть использован биоптат плаценты, амниотическая жидкость и моча плода*). [Grose C, Weiner CP, 1990].

Следует заметить, что IgM anti-CMV плода не определяются в первые 20 недель беременности из-за незрелости его иммунной системы. Поэтому тестирование плода на присутствие IgM anti-CMV до 20 недель не проводится.

Вирусологическое исследование амниотической жидкости имеет чувствительность 50–69%, а исследование ее с помощью ПЦР — 77–100%.

Диагностика ЦМВИ у новорожденного

Врожденная инфекция может быть подтверждена либо путем выделения вируса из глоточного мазка или пробы мочи, взятых в течение первых 3 недель жизни новорожденного, либо путем выявления ЦМВ-специфических IgM-антител в крови младенца или в пуповинной крови [Но М., 1991]. Раннее обнаружение антигена или нуклеиновых кислот вируса (между 2 и 7 днем внеутробной жизни новорожденного) позволяет дифференцировать врожденную и приобретенную после родов инфекцию.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

При отсутствии беременности могут применяться *ганцикловир (цимевен)* в дозе 1,0 г 3 раза в день (или по 0,5 г 6 раз) перорально или по 5 мг/кг внутривенно капельно каждые 12 часов. Курс 2–3 недели. Или, менее токсичный препарат, пролекарство ганцикловира — *валганцикловир (вальцит)* в дозе 900 мг 2 раза в день. Альтернативными препаратами являются *фоскарнет* (по 60 мг/кг 3 раза внутривенно капельно), *цидофовир* и *марибавир*.

Аntenатальный период

Общепринятых методов специфического лечения беременных женщин с диагностированной первичной или рецидивирующей ЦМВИ нет. Проводят общеукрепляющую терапию, витаминотерапию. Может быть использован иммуноглобулин по 6–12 мл с интервалом 2–3 недели в течение первых 3 месяцев беременности или гипериммунные или полиспецифические внутривенно вводимые иммуноглобулины (ВВИГи). Так, гипериммунный ВВИГ–*цитотект* назначают в дозе 2 мл/кг массы тела через каждые два дня вплоть до исчезновения клинических симптомов. Или НЕО-цитотект 1 мл/кг/сут внутривенно 3 введения с интервалом в 2–3 недели. Существуют и другие схемы его

использования [Рахманова А.Г., Кирпичникова Г.И., Неверов В.А., Ремезов А.П., 2003].

При диссеминированных формах ЦМВИ у беременных в первом триместре терапия включает ацикловир 5–10 мг/кг 3 раза в сутки внутривенно в течение 10 дней. Используются гипериммунные или полиспецифические ВВИГи. *Цитотект* назначается в дозе 2 мл/кг массы тела через каждые два дня вплоть до исчезновения клинических симптомов или в дозе 4 мг/кг массы тела в 1, 4 и 8 дни, с последующим введением 2 мг/кг на 12 и 16 дни. *Октагам* вводится внутривенно капельно по 20 г (или 400 мг/кг/сут) ежедневно в течение трех-четырёх дней.

Если у беременной женщины определяют ДНК ЦМВ в крови и терапия Цитотектом (иммуноглобулином с высоким содержанием антител к ЦМВ) или Пентоглобином и др. не приводит к исчезновению ДНК ЦМВ из крови, то со второй половины второго триместра беременности следует ставить вопрос о применении валганцикловира (900 мг 1 раз/сут) в течение 14 дней для лечения активной ЦМВИ и снижения риска заражения ЦМВ плода.

Прерывание беременности

Если в течение первых двух триместров беременности выявлена первичная инфекция, может возникнуть вопрос о прерывании беременности. Прогнозирование вероятных исходов беременности, осложненной первичной ЦМВИ, представляет собой непростую задачу. ЦМВИ отличается от других TORCH-инфекций тем, что поражения плода, вызываемые инфекцией, могут возникать в течение всех трех триместров. При этом шанс рождения младенца с поражениями, вызванными ЦМВ, женщиной, первично инфицированной во время беременности, составляет приблизительно 1:25, но примерно в половине этих случаев такие поражения, скорее всего, ограничатся односторонним или двусторонним снижением слуха. Если инфекция подтверждена при исследовании пробы плода, полученной при амниоцентезе, шанс развития поражений увеличивается приблизительно до 1:10. При этом необходимо учитывать, что отрицательный результат исследования амниотической жидкости на ЦМВ или проб крови плода на IgM-антитела не исключает наличия у него ЦМВИ.

На сегодняшний день даже факт доказательства внутриутробной ЦМВИ не является медицинским показанием для прерывания беременности. Оно рекомендуется только в том случае, если выявлены пороки развития плода (на любом сроке беременности).

Неонатальный и постнеонатальный периоды

Этиотропная терапия ЦМВИ в неонатальный и постнеонатальный периоды должна проводиться только после окончательной верификации диагноза.

Она включает применение гипериммунного ВВИГа–*цитотект* в разовой дозе 25–50 Е/кг массы тела — не менее 6 доз препарата с интервалом в 2–3 недели. Нео-цитотект назначается в дозе 2–4 мл/кг/сут внутривенно, на курс 6 введений при определении наличия ДНК ЦМВ в крови.

В остром периоде ЦМВИ у новорожденных и детей раннего возраста показано лечение препаратами рекомбинантного интерферона — виферон, интрон-А, роферон-А (по схеме: 500 тыс — 1 млн. МЕ 1 раз в день в течение 14 дней и далее через день до 1,5–3 месяцев; и до 3–6 месяцев от начала лечения курсы по 4 недели при хронической инфекции). Используются и индукторы интерферона.

Эти препараты рекомендуются и для противорецидивной терапии ЦМВИ при реактивации ЦМВ.

При тяжелом течении ЦМВИ лечение проводится ганцикловиром (цимевен) (по схеме: 5–7,5 мг/кг массы тела в сутки внутривенно за 2 введения в течение 14–21 дней), в комбинации с цитотектом в дозе 2 мл/кг капельно через 2 дня — до исчезновения клинических симптомов.

Назначение ганцикловира наиболее обоснованно у детей с врожденной ЦМВИ, поражением центральной нервной системы и пневмонией.

При легком течении ЦМВИ проводится лечение препаратами интерферона — реаферон ЕС, роферон-А, виферон (по 500 тыс. МЕ 3–5 раз в неделю в течение 4 недель) или стимуляторами интерферона.

Выздоровление констатируется на основании отсутствия клинической симптоматики и при стойких отрицательных результатах обследования на ЦМВ-антиген в моче и крови; а также на основании отсутствия анти-ЦМВ IgM в сыворотке при положительном результате обследования на анти-ЦМВ IgG.

Однако этот контингент детей подлежит динамическому диспансерному наблюдению и контрольному обследованию на активность инфекционного процесса через 1, 3, 6 и 12 месяцев после выписки из стационара.

Вирусовыделение

Дети с врожденной или постнатально приобретенной ЦМВИ могут постоянно выделять вирус в среду с мочой, слюной и другими жидкостями организма. Имеются также сообщения о прямой пере-

даче инфекции от одного младенца другому. Однако кратковременные контакты, по всей видимости, не приводят к передаче инфекции, поэтому изоляцию детей с врожденной инфекцией следует считать нецелесообразной. Следует осуществлять лишь обычные санитарно-гигиенические и дезинфекционные мероприятия [Туки Пат А., Пекхем Катрин С. 2000].

Донорское грудное молоко если оно используется в непастеризованном виде, может явиться причиной заражения детей, родившихся от серонегативных матерей, но получающих инфицированное ЦМВ молоко.

ПРОФИЛАКТИКА ЦМВИ

Ввиду крайне многообразных способов реализации заражения ЦМВ профилактика приобретенной инфекции затруднена. Учитывая, что в большинстве случаев ЦМВИ протекает бессимптомно, отдельные целенаправленные мероприятия по профилактике разрабатываются только для ограниченных контингентов населения [Неверов В.А., Васильев В.В., Киричичикова Г.А., 2010].

Факт заражения ЦМВ имеет серьезное значение для следующих категорий:

1. Планирующие беременность и беременные.
2. Дети первого года жизни.
3. Лица с иммунодефицитными состояниями.

Планирование беременности и беременность.

Определение серологического статуса женщины позволяет выделить группу «высокого риска» — серонегативных женщин, которые, при заражении во время беременности (или незадолго до зачатия) имеют значительный риск передачи ЦМВ плоду с развитием либо невынашивания беременности (выкидыши), либо рождения ребенка с ЦМВИ. Эти женщины нуждаются в рекомендациях по предотвращению заражения, серологическом мониторинге, именно они могут быть объектом вакцинации (см. ниже).

Уже инфицированные женщины не нуждаются в вакцинации, на них в меньшей степени распространяются требования по предупреждению заражения (хотя заражение одним штаммом ЦМВ не предохраняет от заражения другим). Этим пациентам также может быть рекомендован мониторинг с целью своевременного выявления рецидива ЦМВИ или первичного заражения другим штаммом вируса.

Консультирование беременных женщин

Приобретение ЦМВИ до зачатия не создает непосредственной опасности для здоровой женщины, хотя у женщины, которая была серопозитивной перед зачатием, во время беременности может развиваться рецидив инфекции, иногда передающейся плоду. Однако первичная инфекция при беременности чаще вызывает повреждения у плода по сравнению с рецидивом инфекции [Stagno et al., 1982]. В настоящее время нет достоверной информации, необходимой для обоснования рекомендаций о том, в течение какого периода следует воздерживаться от зачатия после первичной ЦМВИ. К тому же известен ряд случаев последовательных рождений детей с врожденной ЦМВИ, при которых у второго по счету ребенка отсутствовали поражения, вызванные ЦМВ.

ЦМВИ — хотя и распространенная, но относительно малоконтагиозная инфекция, и случайные контакты, по-видимому, не несут серьезной опасности. Для того чтобы беременная женщина приобрела ЦМВИ, чаще всего должен произойти неоднократный прямой перенос слюны, мочи, спермы или других жидкостей организма от инфицированного человека. Так, например, хорошо документирована передача инфекции между членами семьи. В частности, если маленький ребенок серонегативной женщины приобретает ЦМВИ, через какое-то время может быть инфицирована и сама эта женщина (по-видимому, в результате постоянного и тесного контакта между нею и ребенком).

Необходимо оберегать беременных от контактов с детьми, больными врожденной ЦМВИ, т.к. они выделяют вирус во внешнюю среду до 5 лет и дольше. В случае рождения женщиной ребенка с ЦМВИ следующую беременность следует рекомендовать не ранее, чем через 2 года.

Дети первого года жизни

Необходимость профилактики диктуется функциональной возрастной незрелостью иммунной системы детей этого возраста. Однако на практике в профилактических мероприятиях нуждаются дети, родившиеся от ВИЧ-инфицированных матерей.

Лица с иммунодефицитными состояниями

В первую очередь речь идет о больных ВИЧ-инфекцией и о реципиентах органов (последние получают массивную цитостатическую терапию). Определение серологического ЦМВИ-статуса этих лиц необходимо для выявления серонегативных пациентов, имеющих высокий риск развития генерализованных форм ЦМВИ при первичном заражении.

Санитарное просвещение

Основное внимание следует уделять разъяснению механизмов передачи ЦМВИ и рисков, связанных с ней, особенно при беременности.

Необходимо оберегать беременных от контактов с детьми, больными врожденной ЦМВИ, так как они выделяют вирус во внешнюю среду до 5 лет. В случае рождения женщиной ребенка с ЦМВИ следующую беременность следует рекомендовать не ранее, чем через 2 года [Туки Пат А., Пекхем Катрин С., 2000].

В детских учреждениях обязательно выполнение следующих правил:

1. В яслях и домах ребенка должен осуществляться строгий гигиенический режим, включающий обязательное мытье рук сотрудниками после каждой смены пеленок и создание для этого необходимых условий.

2. Приготовление пищи не должно осуществляться в том же помещении, где производится смена пеленок.

3. Следует регулярно проводить профилактическую дезинфекцию поверхностей предметов и игрушек, которые могут быть контаминированы мочой или слюной.

Специфическая профилактика

В настоящее время существует несколько рекомбинантных вакцин против ЦМВИ, проходящих (или закончивших) 2-ю фазу клинических исследований. Так, при введении серонегативным женщинам вакцины, созданной на основе рекомбинантного гликопротеида В с адьювантом MF59, частота заражения ЦМВ на протяжении периода наблюдения (42 месяца) была в два раза ниже, чем в группе женщин, получивших плацебо.

Аттенуированная живая HCMV-вакцина Towne 125 и вакцина субъединичного гликопротеина В в настоящее время проходят испытания в целях введения их больным — реципиентам трансплантируемых органов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Долгушина Н.В., Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных. Руководство для врачей. — М.: «Триада-Х», 2004. — 144 с.
2. Рахманова А.Г., Кирпичникова Г.И., Неверов В.А., Ремезов А.П. Этиопатогенез, лабораторная диагностика и терапия герпесвирусных инфекций. — СПб, 2003. — 47 с.
3. Рахманова А.Г., Неверов В.А., Пригожина В.К. Инфекционные болезни: руководство для врачей общей практики (2 изд.).— СПб: Питер, 2001.— 576 с.
4. Туки Пат А., Пекхем Катрин С. Цитомегаловирус. — С. 59–73 в кн. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции: Пер. с англ. / Под ред. А. Гриноу, Дж. Осборна, Ш. Сазерленд. — М.: Медицина, 2000. — 288 с.
5. Цинзерлинг А.В. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. — Санкт-Петербург. СОТИС, 1993.
6. Цитомегаловирусная инфекция: диагностические и терапевтические аспекты: Учебн. Пособие / Неверов В.А., Васильев В.В., Кирпичникова Г.И.; под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб., 2010. — 40 с.
7. Alford CA, Stagno S, Pass RF, Britt WJ 1990 Congenital and perinatal cytomegalovirus infections. *Reviews of Infectious Diseases* 12 (supplement 7): S745–753.
8. Boppana SB, Rivera LB, et al. Intrauterine transmission of CMV to infants of women with preconceptional immunity. *N Engl J Med* 2001; 344: 1366–1371.
9. Griffiths PD, Stagno S, Pass RF, Smith RJ, Alford CA 1982 Infection with cytomegalovirus during pregnancy: specific IgM antibodies as a marker of recent primary infection. *Journal of Infectious Diseases* 145: 647–653.
10. Grose C, Weiner CP 1990 Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: Two decades later. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 163: 447–450.
11. Ho M. *Cytomegalovirus, Biology and infection*. NY: Plenum Press, 1991.
12. Mosarski E.S. In “The human herpesviruses” // N.York, Raven Press, 1993.
13. Noraz N., Lathey J.L. et al. // *Blood* 89: 2443–2452, 1997.
14. Pass R, Weber T, Whitley RJ. Herpesvirus infections in pregnancy. Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop and 7-th Annual Meeting. *International Herpes Management Forum*, 1999.
15. Stagno S 1990 Cytomegalovirus. In: Remington JS, Klein JO (eds) *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. WB Saunders, Philadelphia.
16. Stagno S, Pass RF, Dworsky ME et al 1982 Congenital cytomegalovirus infection; the relative importance of primary and recurrent maternal infection. *New England Journal of Medicine* 306: 945–949.
17. Stagno S, Pass RF, et al. Primary CMV infection in pregnancy: incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. *JAMA* 1986;256:1904–1908.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	3
Этиология ЦМВИ	4
Эпидемиология ЦМВИ	5
Патогенез ЦМВИ	6
Клиника ЦМВИ	8
Лабораторная диагностика ЦМВИ	14
Микроскопические методы исследования	14
Вирусологические методы исследования	15
Молекулярно-генетические методы исследования (ПЦР-диагностика)	16
Иммунохимические (серологические) методы исследования	16
Особенности диагностики ЦМВИ у разных категорий пациентов	22
Ведение пациентов	24
Профилактика ЦМВИ	27
Литература	30

