

ГЕРПЕСВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ЛИМФОТРОПНЫМИ ВИРУСАМИ. ЧАСТЬ IV

В.А. Неверов, Т.П. Демиденко, В.В. Васильев

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

© В.А. Неверов, Т.П. Демиденко, В.В. Васильев, 2018

Лекция посвящена вопросам ведения и лечения пациентов с герпесвирусными заболеваниями, вызванными лимфотропными вирусами (вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса человека 6-го типа, вирус герпеса человека 7-го типа, вирус герпеса человека 8-го типа).

Ключевые слова: герпесвирусные инфекции; диагностика; лечение.

HERPES VIRUS INFECTIONS CAUSED BY LYMPHOTROPIC VIRUSES. PART IV

V.A. Neverov, T.P. Demidenko, V.V. Vasiliev

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
St. Petersburg, Russia

The lecture addresses the issues of provision of medical care and treatment to patients affected with herpes diseases caused by lymphotropic viruses (Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, human herpesvirus-6, human herpesvirus-7, human herpesvirus-8).

Keywords: Herpes virus infections; diagnostic; treatment.

Введение

Семейство герпесвирусов включает в себя три подсемейства: α , β , γ .

Альфа-герпесвирусы характеризуются коротким циклом репликации, способностью к эффективному разрушению инфицированных клеток и развитию латентной инфекции в сенсорных ганглиях.

Бета-герпесвирусы имеют длительный цикл репликации, вызывают возникновение манифестной и латентной инфекции в слюнных железах, почках и других тканях.

Гамма-герпесвирусы инфицируют Т- и В-лимфоциты, хотя репродуцируются в основном в В-клетках.

Классифицируют восемь типов вирусов герпеса, обуславливающих разные по тяжести процесса заболевания у людей. Характерной особенностью заболеваний является нахождение вирусов в организме человека в латентном состоянии.

Герпесвирусные инфекции, вызываемые лимфотропными вирусами (вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса человека 6-го типа, вирус герпеса человека 7-го типа, вирус герпеса человека 8-го типа), относятся к подсемействам β - и γ -герпесвирусов.

Цитомегаловирусная инфекция

Определение. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — инфекция, которая вызывается возбудителем из группы бета-герпесвирусов и характеризуется многообразными проявлениями — от бессимптомного до генерализованного (септического) течения с тяжелым поражением центральной нервной системы и других органов.

ЦМВИ встречается повсеместно. Уровень пораженности населения этой инфекцией в большинстве стран мира колеблется от 50 до 90 %.

Частота развития врожденной ЦМВИ в разных странах варьирует от 0,2 до 3,0 % от числа живорожденных. При этом в отличие от других инфекций группы TORCH тяжелые поражения плода при ЦМВИ могут развиваться в любом триместре беременности.

В странах с высокой пораженностью населения цитомегаловирусом рецидивы ЦМВИ с тяжелым течением регистрируются не менее чем у 15–25 % больных с ВИЧ-инфекцией в периоде прогрессирования заболевания. ЦМВИ с поражением центральной нервной системы у лиц в возрасте старше одного года является СПИД-индикаторным заболеванием, занимая

второе – четвертое место по частоте причин летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией.

Этиология. Возбудитель ЦМВИ относится к виду *Cytomegalovirus hominis* (герпесвирус человека 5). Патогенны для человека все четыре выделенных штамма цитомегаловируса (ЦМВ).

Эпидемиология. Источник инфекции — 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. Состояние латентной инфекции может прерываться рецидивами с выделением вируса.

В подавляющем большинстве случаев ЦМВИ протекает в бессимптомной форме, источники инфекции не выявляются и длительное время сохраняют свою актуальность. У инфицированного человека вирус может обнаруживаться во внутренних органах, крови, ликворе, слюне, моче, влагалищном секрете, сперме, грудном молоке, слезной жидкости.

Основными механизмами заражения ЦМВ являются контактный (перкутаный) и аспирационный (аэрогенный).

Контактный механизм реализуется естественными и искусственными путями.

Естественные пути передачи возбудителя являются доминирующими. Заражение восприимчивого человека происходит при непосредственном контакте с источником инфекции (при поцелуях, половым путем) или опосредованно — через контаминированную вирусом посуду, зубные щетки, игрушки. Передача ЦМВ естественным путем реализуется и при вертикальной передаче от матери к плоду, которая возможна в течение всей беременности. Особую опасность для плода представляет первичная ЦМВИ у беременных: в этом случае вероятность инфицирования плода достигает 40–50 %.

Искусственный путь реализуется при заражении ЦМВ реципиентов крови и органов. В нашей стране доноры пока не обследуются на ЦМВИ. В то же время известно, что при переливании компонентов крови от серопозитивных доноров заражается от 15 до 40 % детей и 2–3 % взрослых.

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

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

Основные клетки-мишени для ЦМВ в организме человека — моноциты, макрофаги, гранулоциты, эпителиальные и эндотелиальные клетки, фибробласты, гладкомышечные клетки. У иммунокомпетентных лиц вирусемия, как правило, не приводит к развитию манифестных

форм болезни и ЦМВ сохраняется в латентном состоянии 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. Репликация вируса сопровождается увеличением клеток, появлением внутриядерных и цитоплазматических включений, развитием перинуклеарной зоны просветления вокруг ядра. За специфический вид клетку, пораженную ЦМВ, именуют «совиным глазом», а болезнь — цитомегалией (от греч. *cyto* — клетка и *mega* — больших размеров).

После прекращения вирусывыделения ЦМВИ становится латентной. На фоне иммуносупрессии может возникать реактивация вируса, что сопровождается его интенсивной репликацией и обнаружением в различных биологических жидкостях. При этом могут развиваться и клинические проявления инфекции (рецидив).

Таким образом, хроническая ЦМВИ может протекать как устойчивая *латентная инфекция* с периодической реактивацией вируса и как вяло *персистирующая инфекция*, например, в слюнных железах. Важным органом, поддерживающим оба типа течения ЦМВИ и представляющим собой потенциальный источник клинически значимой реактивации вируса, является почка.

ЦМВ влияет на экспрессию клеточных белков и цитокинов, что позволяет ему быть мощным супрессором Т-клеточного иммунитета и оказывать иммуносупрессивное воздействие на весь организм.

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.

Врожденная ЦМВИ возникает в том случае, если во время беременности происходит первичное заражение матери или реактивируется латентная инфекция. Околоплодные воды, кровь, влагалищный секрет содержат вирус, поэтому входными воротами при врожденной инфекции служат 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 беремен-

Классификации цитомегаловирусной инфекции
(по А.Г. Рахмановой, В.А. Неверову, В.К. Пригожиной, 2001)

По путям и срокам заражения	Приобретенная		Врожденная	
	Первичная / Вторичная		Пренатальная	Интранатальная
По течению	Бессимптомная / Манifestная		Бессимптомная / Манifestная	
По локализации патологического процесса	1. Висцеральная (локализованное поражение одного-двух органов): — сиалоаденит, — мононуклеоз, — ретинит, — пневмония, — энцефалит, — гепатит, — склерозирующий холангиолит, — нефрозо-нефрит, — эрозивные эзофагит и гастродуоденит, — ЦМВ-энтеропатия, — язвенно-некротические энтероколит и колит. 2. Диссеминированная: вирусный сепсис с поражением многих органов и систем		1. Острая: а) висцеральная: — энцефалопатия, — гепатит, — пневмония, — тромбоцитопения; б) диссеминированная; (по типу сепсиса). 2. Хроническая: — пороки развития, — хронический гепатит, — пневмосклероз и др.	1. Висцеральная: — ретинит, — гепатит, — нефрит, — пневмония, — гемолитическая анемия, — прогрессирующая энцефалопатия, — энцефалит. 2. Диссеминированная (по типу сепсиса)

ной, или новорожденные переносят инфекцию в бессимптомной форме.

Наиболее активно инфекция передается в постнатальный 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.

Клинические проявления. В таблице представлены основные типы и варианты течения приобретенной и врожденной ЦМВИ.

Приобретенная первичная инфекция

Инкубационный период составляет 3–8 недель и заканчивается сероконверсией на фоне бессимптомного течения инфекции (у большинства больных), сопровождающейся массивным выделением вируса. После окончания периода вирусывыделения у подавляющего большинства детей и взрослых ЦМВИ приобретает латентный характер. У небольшой части инфицированных возникают клинические симптомы — сиалоаденит, то есть увеличение слюнных желез (чаще углочелюстных), и мононуклеозоподобный синдром.

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

ви обнаруживают лимфоцитоз и атипичные мононуклеары. От инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна – Барр, болезнь отличается отсутствием генерализованной лимфаденопатии, яркого тонзиллита, отрицательными результатами ПЦР, ИФА, лайн-блота или иммуноблота на вирус Эпштейна – Барр и отрицательными реакциями гетероагглютинации.

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

ЦМВИ у иммунокомпromетированных. Больные с различными видами иммунодефицитных состояний, в том числе ВИЧ-инфицированные в стадии СПИДа, подвергаются более высокому риску развития висцеральных и диссеминированных форм ЦМВИ. Особенно часто возникает пневмония, которая характеризуется общеинфекционным синдромом, умеренными физикальными данными, рентгенологической картиной по типу интерстициальной пневмонии, гепатоспленомегалией, лейкопенией; при этом стандартная антибактериальная терапия неэффективна.

Поражения печени многообразны — от гепатомегалии и умеренного изменения функциональных проб печени до тяжелого гепатита и деструктивного холангиолита с холестазом. Поражения желудочно-кишечного тракта, не будучи верифицированы, длительное время могут протекать под синдромальными диагнозами эзофагита, гастродуоденита, энтероколита, колита и др. При тяжелой иммуносупрессии эрозивно-язвенные и даже язвенно-некротические

поражения могут распространяться на 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. ЦМВИ может сопровождаться васкулитом, тромбоцитопенией и другими синдромами.

Диссеминированная ЦМВИ (ЦМВ-сепсис) 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. Заболевание сопровождается высокой летальностью. Как первичная инфекция, так и реактивация латентной инфекции или реинфекция новым штаммом вируса может приводить к тяжелой форме процесса у иммунокомпromетированного субъекта.

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

ЦМВИ у беременных. 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 цитомегаловирусная инфекция

Врожденная цитомегаловирусная инфекция (ВЦМВИ) может быть следствием первичной или вторичной (рецидивирующей) инфекции у беременной. Около 40 % женщин с первичной инфекцией в период беременности передают вирус своему плоду. Вторичная (рецидивирующая) ЦМВИ служит причиной одной трети случаев ВЦМВИ в экономически развитых странах и большинства случаев заболевания во многих развивающихся странах, где чрезвычайно высок процент серопозитивных женщин детородного возраста.

Частота развития ВЦМВИ в различных странах составляет от 0,2 до 3 % числа живорожденных. Врожденная инфекция у новорожденных, как правило (у 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. Зара-

жение 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 в течение первых суток после рождения у ребенка на лице, туловище, конечностях появляются обильная петехиальная сыпь, кровоизлияния в кожу, слизистые оболочки, кровотечение из пупка, кровь в стуле. Геморрагический синдром через 8–10 дней бесследно проходит, но может снова возникнуть через несколько недель.

У некоторых детей с первых дней жизни появляется желтуха, генез которой может быть различным: поражение гепатоцитов, желчевыводящих путей, гемолиз эритроцитов. Нередко развивается пневмония, служащая причиной дыхательной недостаточности. Один из постоянных симптомов — поражение почек по типу нефрозо-нефрита. У новорожденных с поражением головного мозга наблюдаются угнетение безусловных рефлексов, тремор верхних конечностей, ригидность конечностей, судороги, нистагм, сонливость, симптомы гидроцефалии. При ВЦМВИ отмечаются хориоретиниты, катаракта, атрофия зрительного нерва с развитием полной слепоты. Слюнные железы у новорожденных поражаются реже, чем у детей старшего возраста и взрослых.

К клиническим проявлениям ВЦМВИ, 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; сиалоаденит; панкреатит.

Свидетельствовать о наличии хронического течения ВЦМВИ или последствий этого заболевания могут 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; муковисцидоз.

Приобретенная цитомегаловирусная инфекция у детей раннего возраста

Источником заражения ЦМВИ новорожденных и детей первого года жизни, родившихся неинфицированными от серопозитивных по

ЦМВИ матерей, в основном являются сами матери. Наиболее значимым фактором передачи в этом случае служит грудное молоко, содержащее ЦМВ. Инфекция у доношенных детей первого года жизни обычно протекает бессимптомно и без неблагоприятных последствий. ЦМВИ у недоношенных, особенно развившаяся вследствие заражения при гемотрансфузии, протекает тяжело, нередко как ЦМВ-сепсис, и имеет плохой прогноз.

Диагноз и дифференциальный диагноз

Наличие ЦМВИ у новорожденных можно предположить при недоношенности, долго не проходящей желтухе, кровоизлияниях на коже, гепатолиенальном синдроме, затянувшейся пневмонии. У женщин можно заподозрить латентно протекающую ЦМВИ при повторных невынашиваниях беременности и рождении мертвых детей. У взрослых лиц предположение о ЦМВИ возникает при жалобах на быструю утомляемость, слабость, потливость, субфебрилитет, а также при интерстициальных пневмониях, не поддающихся лечению антибиотиками.

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

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

Морфологическое исследование биоптатов и цитологическое исследование осадка мочи, слюны, ликвора позволяют 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 составляет 50 %.

«Золотой стандарт» в диагностике ЦМВИ — выделение вируса из материалов больного (лейкоцитов, мочи, слюны, ликвора, спермы и др.) в культуре клеток. Ввиду относительной неустойчивости ЦМВ к изменению температуры и замораживанию желательнее все биологические материалы от больного доставлять «свежими», не позднее 4 часов после забора. Метод выделения ЦМВ на клеточной культуре — наи-

более достоверный и чувствительный, но относительно трудоемкий и занимающий много времени (от 3 до 7 суток). Однако время исследования может быть сокращено до 24–36 ч при использовании метода флуоресцирующих антител.

Следует отметить, что 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.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) обладает высокой чувствительностью и специфичностью и может использоваться для выявления ДНК ЦМВ в мазках. 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 количественное определение вирусной нагрузки. Окончательная верификация поражения ЦМВ того или иного органа должна включать морфологическое исследование его биоптата и анализ биоптата в RT-PCR-DNA-CMV (ПЦР количественно в реальном времени, с выражением в геном/экв ДНК на 10^5 клеток). Применение ПЦР-диагностики позволяет также контролировать течение ЦМВИ у беременных и новорожденных.

Метод иммунофлуоресцентного выявления антигенов ЦМВ позволяет получить результат в течение 2–3 ч; обнаружение антигенов обеспечивает быстрый ответ, однако данный метод не может считаться достаточно чувствительным.

Исследование специфических антител к цитомегаловирусу иммуноглобулинов класса М и G осуществляется с помощью иммуноферментного метода (ИФА). Иммунохимические методы могут быть использованы как для диагностики ЦМВИ, так и при проведении дифференциального диагноза между первичной и хронической цитомегаловирусной инфекцией. Сероконверсия с первоначальным появлением в крови лишь иммуноглобулинов класса М, а затем и класса G представляет собой важный признак первичной ЦМВ-инфекции. Высокий титр ЦМВ-IgM свидетельствует о первичной инфекции, поскольку рецидивирующая ЦМВИ редко дает высокие титры IgM. У лиц с ослабленным иммунитетом IgM к ЦМВ не формируется даже в случае клинически выраженной инфекции. Вместе с тем нередко встречаются и случаи так называемого «ложного позитива» ЦМВ-IgM, связанные с наличием аутоиммунных процессов.

Обнаружение специфических анти-ЦМВ IgA в крови повышает эффективность серодиагно-

стики активной формы ЦМВ-инфекции у реципиентов органов, а также больных СПИДом, страдающих либо первичной, либо обострением вторичной ЦМВ-инфекции. IgA-антитела выявляются в течение очень короткого периода, по прошествии первых двух-трех месяцев после острой инфекции они не определяются. Положительный результат по IgA поможет отличить первичное заражение от других форм инфекции.

Исследование авидности IgG-антител дает возможность дифференцировать первичную инфекцию (с низкой) от рецидива хронической (с высокой авидностью).

Иммуноблот — современный метод, позволяющий оценивать соотношения между ЦМВ-антителами различных классов к антигенам вируса. Интерпретация данных этого теста позволяет дифференцировать первичную инфекцию от реактивации хронической и паст-инфекции.

Более дешевым и быстрым способом установления первичной инфекции или реактивации хронической является исследование крови на преданные белки (IEA, pp72) ЦМВ.

Выявление культуры вируса в моче, слюне или цервикагоинальных выделениях не позволяет отличить первичную от рецидивирующей формы ЦМВИ, особенно при асимптоматичном течении. Вирусносительство, независимо от формы перенесенного заболевания, может наблюдаться у женщин в течение многих лет. Кроме того, присутствие культуры ЦМВ у беременной еще не означает, что имеет место инфицирование или заболевание плода.

Инфицирование эмбриона ЦМВИ может быть установлено пренатально с помощью трансабдоминального амниоцентеза с последующим вирусологическим исследованием амниотической жидкости, а также с помощью кордоцентеза — исследования пупочной крови плода.

Методы пренатальной диагностики, включающие УЗИ, доплерометрию, кардиотокографию, позволяют выявить сопутствующую или обусловленную ЦМВИ патологию беременности (маловодие, многоводие, задержка внутриутробного развития), а также патологию внутренних органов плода (гепатоспленомегалия, асцит плода, водянка, кишечная непроходимость, микроцефалия, гидроцефалия, церебральная вентрикуломегалия, внутричерепные или внутрипеченочные кальцификаты).

Большое значение для верификации внутриутробной ЦМВИ имеют морфологические и вирусологические исследования плаценты и плодных оболочек.

ЦМВИ у плода может быть также установлена путем изолирования вируса из амниотической жидкости или его ПЦР-диагностики. На-

личие антител IgM в крови плода, полученной с помощью кордоцентеза, указывает на возможность инфицирования плода ЦМВ. Отсутствие культуры ЦМВ (или отрицательная ПЦР) и отрицательные показатели ИФА еще не исключают наличия ЦМВИ. Следует отметить, что при двойнях может быть инфицирован только один ребенок.

Специальные методы определения внутриутробной ЦМВИ становятся ведущими при планировании стратегии родов и служат для педиатра сигналом о возможности возникновения у новорожденного ряда проблем.

Диагностика ЦМВИ у новорожденных с использованием крови, слюны, мочи проводится в первые 3 недели жизни. С ее помощью можно выявить анемию, тромбоцитопению, изменение функции печени (АсАТ, АлАТ).

Диагностические исследования в полном объеме должны проводиться при малейшем подозрении на наличие цитомегаловирусной инфекции у женщины. Особенно важно проводить эти исследования у первородящих, а также при неблагоприятном исходе предыдущей беременности и при клинической манифестации ЦМВИ во время беременности. Результаты вирусологического обследования таких беременных имеют большое значение для определения тактики ведения родов.

Лечение

При отсутствии беременности могут применяться ганцикловир 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. Менее токсичный препарат — пролекарство ганцикловира — валганцикловир в дозе 900 мг 2 раза в день. Альтернативные препараты — фоскарнет, цидофовир и марибавир — в России не зарегистрированы.

Лечебная тактика при беременности. Общепринятых методов специфического лечения беременных с диагностированной первичной или рецидивирующей ЦМВИ нет. Проводят общеукрепляющую терапию, витаминотерапию. Может быть использован иммуноглобулин (с высоким содержанием антител к ЦМВ) по 6–12 мл с интервалом 2–3 недели в течение первых 3 месяцев беременности или гипериммунные или полиспецифические внутривенно вводимые иммуноглобулины (ВВИГи). Так, иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный назначают в дозе 2 мл/кг массы тела через каждые два дня вплоть до исчезновения клинических симптомов. Новый иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный применяют по 1 мл/кг/сут внутривенно — 3 введения с интервалом в 2–3 недели.

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. Антицитомегаловирусный иммуноглобулин человека назначают в дозе 2 мл/кг, а новый антицитомегаловирусный иммуноглобулин человека — по 1 мл/кг массы тела через каждые два дня вплоть до исчезновения клинических симптомов или в дозе 4 (2) мг/кг массы тела в 1, 4 и 8-й дни с последующим введением 2 (1) мг/кг на 12-й и 16-й дни. Полиспецифические ВВИГи вводят внутривенно капельно по 20 г (или 400 мг/кг/сут) ежедневно в течение трех-четырех дней.

Если у беременной определяют ДНК ЦМВ в крови и терапия гипериммунными антицитомегаловирусными иммуноглобулинами не приводит к исчезновению ДНК ЦМВ из крови, то со второй половины второго триместра беременности следует ставить вопрос о применении валганцикловира (900 мг 1 р/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. 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).

Лечение детей в неонатальный и постнеонатальный периоды. Этиотропная терапия у детей с внутриутробной ЦМВИ должна проводиться только после верификации диагноза, подтвержденного данными клинических, иммунологических, вирусологических исследований. Терапия ЦМВИ включает в первую очередь применение антицитомегаловирусного иммуноглобулина человека в разовой дозе 25–50 Ед/кг массы тела — не менее 6 доз препарата с интервалом в 2–3 недели. Новый антицитомегаловирусный иммуноглобулин назначают 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 (по схеме: 500 тыс. — 1 млн МЕ 1 раз в день под-

кожно 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) или индукторами интерферона. Эти препараты рекомендуются и для противоречивой терапии ЦМВИ в тех случаях, если у ребенка появляются признаки реактивации ЦМВ.

При тяжелой генерализованной форме ЦМВИ лечение проводят ганцикловиром (по схеме: 5–7,5 мг/кг массы тела в сутки путем двукратных внутривенных инфузий в течение 14–21 дней) в комбинации с антицитомегаловирусными иммуноглобулинами человека в дозе 2 мл/кг (или 1 мл/кг) капельно каждые 48 ч до исчезновения клинических симптомов. Назначение ганцикловира наиболее обоснованно у детей с ВЦМВИ, поражением центральной нервной системы и пневмонией.

При легкой форме ЦМВИ лечение осуществляют препаратами интерферона (по 500 тыс. МЕ 3–5 раз в неделю подкожно в течение 4 недель) или стимуляторами интерферогенеза.

Лечебная терапия у новорожденного должна включать комплекс мероприятий по уменьшению явлений инфекционного токсикоза путем проведения инфузионной терапии: растворов глюкозы, декстрана (с мол. массой 30 000–40 000), альбумина и др. (общим объемом 100–200 мл/кг массы тела в сутки).

При возникновении органной патологии (гепатит, пневмония, панкреатит, энцефалит и др.) дополнительно проводят лечение с учетом тяжести поражения органа.

При присоединении бактериальной инфекции или угрозе возникновения осложнений назначают антибиотики из групп цефалоспоринов (II–III поколения), аминогликозидов, макролидов, фторхинолонов и др. в дозировках по общепринятым схемам и в соответствии с возрастом ребенка.

Все дети с цитомегаловирусной инфекцией должны получать высококалорийное физиологическое питание, а также поливитаминные препараты.

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 антител класса IgM к ЦМВ в сыворотке, при положительном результате обследования на антитела класса IgG к ЦМВ.

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.

Профилактика

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.

Факт заражения ЦМВ имеет серьезное значение для следующих категорий:

- 1) планирующих беременность и беременных;
- 2) детей первого года жизни;
- 3) лиц 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, 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.

Необходимо оберегать беременных от контактов с детьми, больными врожденной ЦМВИ, так как 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 прежде всего 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.

Специфическая профилактика. В настоящее время существует несколько рекомбинантных вакцин против ЦМВИ, проходящих (или закончивших) вторую фазу клинических исследований. Так, при введении серонегативным женщинам вакцины, созданной на основе рекомбинантного гликопротеина В с адьювантом MF59, частота заражения ЦМВ на протяжении периода наблюдения (42 месяца) была в два раза ниже, чем в группе женщин, получивших плацебо. Атенуированная 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. Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1056 с. [Infektsionnye bolezni: natsional'noe rukovodstvo. Ed by N.D. Yushchuk, Yu.Y. Vengerov. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 1056 p. (In Russ.)]
2. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / Под ред. В.А. Исакова. – 2-е изд., перераб. и доп. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 670 с. [Isakov VA, Arkhipova EI, Isakov DV. Herpesvirusnye infektsii: rukovodstvo dlya vrachey. Ed by V.A. Isakov. 2nd ed. Saint Petersburg: SpetsLit; 2013. 670 p. (In Russ.)]
3. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю.В. Лобзина, К.В. Жданова. – СПб.: Фолиант, 2011. – 1408 с. [Rukovodstvo po infektsionnym boleznyam. Ed by Yu.V. Lobzina, K.V. Zhdanova. Saint Petersburg: Foliant; 2011. 1408 p. (In Russ.)]
4. Степанова Е.В. Герпесвирусные заболевания и ВИЧ-инфекция: учебно-методическое пособие для врачей. – СПб., 2009. – 59 с. [Stepanova EV. Herpesvirusnye zabolevanya i HIV infektsiya: uchebno-metodicheskoe posobie dlya rachey. Saint Petersburg; 2009. 59 p. (In Russ.)]
5. Цитомегаловирусная инфекция у взрослых (исключая больных ВИЧ-инфекцией): Национальные клинические рекомендации. – М., 2014. – 74 с. [Tsitomegalovirusnaya infektsiya ou vzroslikh(iskluchaya bol'nikh HIV infektsiy): Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii. Moscow; 2014. 74 p. (In Russ.)]. http://noi.ru/uploads/files/protokoly/CMV_adult.pdf.

Для цитирования: Неверов В.А., Демиденко Т.П., Васильев В.В. Герпесвирусные инфекции, вызываемые лимфотропными вирусами. Часть IV // Российский семейный врач. – 2018. – Т. 22. – № 2. – С. 5–13. doi 10.17816/RFD201825-13.

For citation: Neverov VA, Demidenko TP, Vasiliev VV. Herpes virus infections caused by lymphotropic viruses. Part IV. *Russian Family Doctor*. 2018;22(2):5-13. doi 10.17816/RFD201825-13.

Информация об авторах

Владимир Александрович Неверов — канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. E-mail: v.neveroff@mail.ru.

Тамара Павловна Демиденко — канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. E-mail: TDemidenko@yandex.ru.

Валерий Викторович Васильев — д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. E-mail: Vcubed@yandex.ru.

Information about the authors

Vladimir A. Neverov — PhD, Associate Professor of the Department of Infection Diseases of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. E-mail: v.neveroff@mail.ru.

Tamara P. Demidenko — PhD, Associate Professor of the Department of Infection Diseases of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. E-mail: TDemidenko@yandex.ru.

Valery V. Vasiliev — DSc, Professor of the Department of Infection Diseases of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. E-mail: Vcubed@yandex.ru.