


- Akintoye S. O., Chebli C., Booher S., Feuillan P. et al. Characterization of gsp-mediated growth hormone excess in the context of McCune — Albright syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. N 11. P. 5104–5112.
- Chapurlat R. D., Orcel P. Fibrous dysplasia of bone and McCune — Albright syndrome // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2008. Vol. 22. N 1. P. 55–69.
- Cohen M. M. Jr., Howell R. E. Etiology of fibrous dysplasia and McCune — Albright syndrome // *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 1999. Vol. 28. N 5. P. 366–371.
- De Sanctis L., Delmastro L., Russo M. C., Matarazzo P. et al. Genetics of McCune — Albright syndrome // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 19. Suppl. 2. P. S577–582.
- Diaz A., Danon M., Crawford J. McCune — Albright syndrome and disorders due to activating mutations of GNAS1 // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 20. N 8. P. 853–880.
- Dumitrescu C. E., Collins M. T. McCune — Albright syndrome // *Orphanet J. Rare Dis.* 2008. N 3. P. 12.
- Dunkel L. Use of aromatase inhibitors to increase final height // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2006. N 254–255. P. 207–216.
- McCune — Albright syndrome. URL: [www.rarediseases.org/rare-diseases/mccune-albright-syndrome](http://www.rarediseases.org/rare-diseases/mccune-albright-syndrome) (дата обращения — 30.03.2016).
- McCune — Albright syndrome. URL: [www.socialstyrelsen.se/rarediseases/mccune-albrightsyndrome](http://www.socialstyrelsen.se/rarediseases/mccune-albrightsyndrome) (дата обращения — 30.03.2016).
- Medina Y. N., Rapaport R. Evolving diagnosis of McCune — Albright syndrome: atypical presentation and follow up // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 22. N 4. P. 373–377.
- Wasniewska M., Matarazzo P., Weber G., Russo G. et al.; Italian Study Group for Alterations of Gs alpha Protein Function. Clinical presentation of McCune — Albright syndrome in males // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2006. N 19. Suppl. 2. P. S619–622. 

Библиографическая ссылка:

Плаксина М. И., Витебская А. В. Вариабельность симптомов при синдроме Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева // *Доктор.Ру.* 2016. № 6 (123). С. 57–62.

## Особенности цитомегаловирусной инфекции: обзор литературы

С. С. Кочкина, Е. П. Ситникова

Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России

**Цель обзора:** изложение современных научных сведений об этиологии, клинических проявлениях и патоморфологии цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) и описание основных методов ее лабораторной диагностики и лечения.

**Основные положения.** Актуальность проблемы ЦМВИ обусловлена ее широким распространением. Встречаются врожденные и приобретенные формы заболевания. Врожденная ЦМВИ может стать причиной пороков развития плода, тяжелых форм болезни в неонатальном периоде и грудном возрасте, ведущих к гибели ребенка. Приобретенная ЦМВИ все чаще развивается у иммунологически скомпрометированных лиц: у больных после гемотрансфузий и трансплантации органов, ВИЧ-инфицированных, онкологических пациентов и др. Это утяжеляет течение основного заболевания и затрудняет его лечение. Нередко ЦМВИ протекает под «маской» других заболеваний.

**Заключение.** Углубленное представление о роли ЦМВИ в формировании полиорганной патологии позволит по-новому оценить многие известные заболевания с целью совершенствования их диагностики и терапии.

**Ключевые слова:** цитомегаловирусная инфекция, дети, клиника, диагностика.

## Specific Features of Cytomegalovirus Infection: Literature Review

S. S. Kochkina, E. P. Sitnikova

Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia

**Objective of the Review:** To provide current scientific information about the etiology, clinical manifestations, and pathological morphology for cytomegalovirus (CMV) infection, and to describe the main methods of laboratory diagnosis and treatment of this condition.

**Key Points:** CMV infection is a challenging issue, since it is so highly prevalent. It can be congenital or acquired. Congenital CMV infection can cause birth defects and severe illness in the neonatal period and infancy, eventually leading to death. Acquired CMV infection is observed more and more in immunocompromised patients (those who had blood transfusions or organ transplants, HIV patients, cancer patients, etc.). In such patients, CMV infection makes the underlying disease more severe and the treatment process more difficult. CMV infection often mimics other diseases.

**Conclusion:** A deep understanding of the role of CMV infection in the development of multi-organ dysfunction will help specialists gain new insights into many known disorders, allowing them to improve diagnosis and treatment of these conditions.

**Keywords:** cytomegalovirus infection, children, clinical manifestations, diagnosis.

Более 100 лет прошло с тех пор, когда в научной медицинской литературе появились первые описания неизвестных симптомов, оказавшихся в дальнейшем специфическими проявлениями цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ). В последние годы ЦМВИ вызывает большой интерес

у врачей различных специальностей. Европейским региональным бюро ВОЗ цитомегалия включена в группу «таинственных» болезней, которые определяют будущее инфекционной патологии. Несмотря на высокий уровень современных исследований, роль ЦМВИ в патологии детского

**Кочкина Светлана Сергеевна** — к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций ГБОУ ВПО ЯГМУ Минздрава России. 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5. E-mail: [sema7476@mail.ru](mailto:sema7476@mail.ru)

**Ситникова Елена Павловна** — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО ЯГМУ Минздрава России. 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5. E-mail: [sep.med@mail.ru](mailto:sep.med@mail.ru)

возраста остается малоизученной. Сохраняются трудности при диагностике различных форм ЦМВИ и интерпретации результатов исследований.

ЦМВИ — широко распространенное вирусное заболевание, которое поражает преимущественно детей первых трех лет жизни, характеризуется многообразием клинических проявлений и своеобразной морфологической картиной — наличием цитомегалических клеток с включениями, похожими на свиный глаз, и интерстициальной лимфогистиоцитарной инфильтрации [2, 11, 12].

Приоритет открытия вируса принадлежит немецкому патологу Н. Ribbert, который впервые обнаружил цитомегалические клетки и связал их появление с компенсаторной гипертрофией почек при врожденном сифилисе, а в последующем назвал их клетками, похожими на простейших. В 1921 г. E. Goodpasture и F. Talbot предложили назвать болезнь детской цитомегалией, а сами клетки — цитомегалами, подчеркивая специфичность гигантоклеточного метаморфоза. Терминология получила общее признание и широко используется в настоящее время. Позднее, в 1926 г., R. Cole и A. Kuttner обосновали вирусную природу цитомегалии. В 1932 г. S. Farber и S. Wolbach назвали ее «болезнью, вызываемой вирусом слюнных желез». Из других синонимов для обозначения данного заболевания заслуживает внимания название «болезнь с тельцами-включениями», предложенное S. Gappel и N. McFarlane в 1947 г. Отсюда происходят термины «инклюзионная цитомегалия» и «болезнь с цитомегалическими включениями».

В истории исследования ЦМВИ С. А. Демидова и соавт. выделяют два периода:

1) изучение заболевания исключительно при помощи морфологических методов (аутопсия);

2) выделение цитомегаловируса на чувствительных клеточных культурах в 1956 г. M. Smith и W. Rowe и дальнейшие работы с использованием этого метода [3].

Второй период знаменовал собой торжество прижитенной диагностики ЦМВИ. Продолжают развиваться и морфологические методы изучения цитомегаловируса. В последние годы изменилось само направление научных исследований: многие из них посвящены иммунологическим аспектам заболевания, вопросам терапии и профилактики, выяснению причин персистенции и латенции цитомегаловируса, вирусному онкогенезу и тератогенезу; исследуется также индуцированная ЦМВИ у взрослых.

Актуальность ЦМВИ обусловлена не только ее широким распространением среди детей первых лет жизни и высокой смертностью. В настоящее время отмечается рост заболеваемости ЦМВИ во всех странах мира, что связано как с улучшением качества диагностики, так и с истинным ростом заболевания. По данным ВОЗ, в последние годы частота врожденной ЦМВИ среди новорожденных варьирует от 0,3% до 3,0% в разных странах, а количество летальных исходов достигло 19,9 на 1000 зарегистрированных случаев ЦМВИ. В США ежегодно рождается 6600 детей с врожденной формой ЦМВИ, в Японии — 8000 [11, 16, 18]. В России частота ЦМВИ официально не регистрируется, широкомасштабных популяционных исследований по изучению ее распространенности не проводилось [16].

Цитомегаловирус обладает строгой видовой специфичностью. В настоящее время выделены следующие штаммы: Davis, AD169, Kerr, C-87, Esp, Towne. Отдельные штаммы цитомегаловируса обладают онкогенными свойствами [2].

## ПАТОМОРФОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Тканевые реакции при цитомегалии имеют довольно однообразный двухкомпонентный характер, состоящий в цитомегалической трансформации клеток и интерстициальной лимфогистиоцитарной инфильтрации. Специфичность цитомегалических клеток настолько значительна, что при их обнаружении не требуется вирусологического подтверждения диагноза ЦМВИ [9, 11, 21].

Учитывая морфологическое своеобразие узелковых инфильтратов, при их обнаружении в органах умерших детей раннего возраста можно ставить обоснованный диагноз ЦМВИ [17]. Узелковые инфильтраты обнаруживаются обычно в случаях острого начала заболевания и быстрого летального исхода. При локализованной форме определяются изменения в слюнных железах, преимущественно околоушных, реже подчелюстных и подъязычных. При генерализованной форме цитомегалическому метаморфозу подвергаются клетки эпителия многих органов и систем. Возможно формирование пороков развития кишечника и других висцеральных органов. При поражении мозга развиваются очаговые некрозы и кальцификаты [11]. При закончившемся процессе изменения в органах характеризуются развитием интерстициального или кистозного фиброза с множественными кальцификатами [21].

Врожденная ЦМВИ является наиболее частой причиной пороков развития у детей [8–10], которые могут быть как ранними, выявляемыми с первых дней жизни (тяжелые органические поражения), так и поздними, регистрируемыми в возрасте 2–5 лет, протекающими с нарушением слуха (у 25%), зрения (у 8–15%) и патологией почек [8, 11, 17].

Высокая частота внутриутробного инфицирования цитомегаловирусом обусловлена эпидемиологией инфекции, а также особенностями иммунитета беременной, плода и новорожденного. Заболеваемость ЦМВИ зависит не столько от наличия вируса в организме матери, сколько от активности инфекционного процесса в период беременности. По данным литературы, частота первичной ЦМВИ у женщин во время беременности не превышает 1–4%, при этом внутриутробное инфицирование плода происходит в 30–50% случаев, в том числе у 5–18% детей отмечается развитие манифестной врожденной ЦМВИ, которая характеризуется тяжелым течением и нередко заканчивается летально [6, 8, 11, 15, 17]. В настоящее время не исключается возможность суперинфекции при наличии нескольких штаммов вируса [21]. Поражение плода может произойти и при реактивации латентной инфекции у беременной или при инфицировании ее новым штаммом.

Факторами риска развития внутриутробной ЦМВИ являются предшествующие аборт, выкидыши, мертворождения, ранние детские смерти, юный возраст матери, наличие хронической патологии, осложненное течение настоящей беременности. Инфицированию цитомегаловирусом подвержены женщины, страдающие хроническими заболеваниями гениталий, имеющие в анамнезе частые ОРВИ и ангины [11, 17]. При этом ЦМВИ у беременных может протекать без специфической клинической картины — по типу ОРВИ или в виде сиалоаденита [6].

В отличие от других инфекций группы TORCH, тяжелые поражения плода при ЦМВИ могут развиваться в любом триместре беременности. Встреча с вирусом в эмбриональном периоде может привести к формированию тяжелых пороков развития и гибели плода. Нарушения гистогенеза при фетопатиях происходят на фоне формирования у плода воспалительной

реакции. До гестационного возраста 20–24 недель (ранние фетопатии), когда плод не способен к локализации инфекционного процесса, развивается генерализованное заболевание с нарушениями кровообращения, дистрофическими и некробиотическими процессами. Результатом могут быть изменения, напоминающие эмбриональные пороки развития (гидроцефалия, гидронефроз, кистозные изменения в органах и тканях). Для поздних фетопатий характерны более зрелые воспалительные реакции с тенденцией к локализации процесса (гепатиты, нефриты, энцефалиты и миокардиты) [6, 8, 11].

Цитомегаловирус имеет тропность к нейронам и нейроглии. Известно, что незрелые глиальные клетки в подвентрикулярной области наиболее восприимчивы к цитомегаловирусу [15]. Способность вируса к длительной персистенции в ЦНС обуславливает развитие у плода специфического энцефалита, в исходе которого нередко формируются неврологические дефекты: умственная отсталость, эпилепсия, сенсоневральная глухота. Цитомегаловирус тропен и к другим тканям: эпителиальным клеткам слюнных желез, почечных канальцев, эндотелию сосудов, лейкоцитам (лимфоцитам, макрофагам, нейтрофилам), мегакариоцитам, фибробластам. Такая расширенная тропность объясняет полиморфность клиники и развитие иммунодепрессии [2, 4, 9].

Установлено, что воздействие вируса на плод может быть опосредованным и приводить к различным нарушениям в плаценте: расстройству маточно-плацентарного кровообращения, нарушению метаболизма околоплодных вод, отклонению в эволюционном формировании плаценты [9, 11, 17]. При этом клиническая симптоматика может проявляться неспецифическими соматическими расстройствами: сокращением продолжительности беременности и преждевременным родоразрешением, рождением ребенка с симптомами перенесенной внутриутробной гипоксии, признаками внутриутробной гипотрофии, морфофункциональной незрелостью, общей задержкой внутриутробного развития [22].

От других представителей семейства герпес-вирусов цитомегаловирус отличается значительно меньшей скоростью репродукции [4]. Способность вируса реплицироваться в клетках иммунной системы и индуцировать ее недостаточность обуславливает создание фона для развития рецидивирующих септических, грибковых и вирусных заболеваний. Повреждение иммунной системы на этапах раннего онтогенетического развития может приводить к необычному формированию иммунных реакций и неадекватности иммунного ответа в позднем онтогенезе. Это проявляется отсроченной патологией, развитием аллергических и аутоиммунных заболеваний [5].

Цитомегаловирус может долгое время оставаться в организме человека в латентном состоянии, не оказывая существенного негативного влияния на рост и развитие ребенка, что связано с выработкой белков, блокирующих рецепторы 1-го и 2-го классов системы HLA. Это приводит к нарушению передачи сигналов к пролиферации и дифференцировке во всей системе иммунного ответа, включая системы антителогенеза, ИФН, цитотоксических лимфоцитов с фенотипом CD8<sup>+</sup> и др. [19].

В настоящее время доказано, что в случае развития ЦМВИ у серопозитивной лактирующей женщины естественное вскармливание не должно прекращаться, так как при этом ребенок получает с молоком матери антитела к цитомегаловирусу. Пассивная специфическая иммунизация новорожденного препятствует активной репликации вируса и способствует развитию бессимптомной формы заболевания [15, 17].

В 30–50% случаев при инфицировании во время родов или в постнатальном периоде развивается приобретенная ЦМВИ. Она может иметь различные клинические проявления: от лихорадки, сialoadенита, мононуклеозоподобного синдрома, поражения ЖКТ до развития генерализованных форм с последовательным вовлечением в процесс всех органов и систем.

*Мононуклеозоподобная форма* начинается остро с повышения температуры тела и появления симптомов интоксикации. У больных отмечаются боли в горле, гепатоспленомегалия, увеличение шейных и подчелюстных лимфатических узлов.

*Локализованная ЦМВИ — сialoadенит:* вирус определяется в тканях слюнных желез (чаще околоушных, реже подчелюстных и подъязычных).

*Генерализованная ЦМВИ:* в процесс последовательно вовлекаются многие органы и системы. В таких случаях предполагают сепсис, больные нередко получают интенсивную антибактериальную терапию [9, 14, 15].

Формы генерализованной ЦМВИ:

- *легочная форма* проявляется упорным, нередко коклюшеподобным кашлем, постепенным развитием пневмонии. На рентгенограмме обнаруживается измененный сосудистый рисунок, иногда выявляют кисты легких [15];
- *церебральная форма* характеризуется менингоэнцефалитом. В дальнейшем наблюдается отставание в психическом развитии. На рентгенограмме черепа обнаруживаются кальцификаты — преимущественно в перивентрикулярных зонах головного мозга;
- *почечная форма* редко диагностируется при жизни ребенка, так как имеет скудную клиническую картину. Часто единственным симптомом болезни бывает появление изменений в общем анализе мочи: наличие белка, увеличение количества эпителиальных клеток и присутствие цитомегалических клеток в осадке мочи;
- *желудочно-кишечная форма* характеризуется вздутием живота, бледностью кожных покровов, упорной рвотой, учащенным жидким стулом без существенных патологических примесей, отставанием в физическом развитии. В копрограмме выявляется большое количество нейтрального жира в связи с поражением поджелудочной железы по типу поликистозного перерождения;
- *печеночная форма* проявляется в виде подостро протекающего холестатического гепатита [2, 4, 9, 15].

Максимальная летальность от ЦМВИ приходится на первые 3–4 месяца жизни. Острая ЦМВИ может переходить в хроническую или латентную формы, которые способны реактивироваться [9, 15, 17].

В настоящее время стала все чаще выявляться приобретенная ЦМВИ у детей и взрослых из числа больных после гемотрансфузий и трансплантации органов, ВИЧ-инфицированных, онкологических пациентов и относящихся к другим категориям иммунологически скомпрометированных лиц. Это утяжеляет течение основной патологии и способствует развитию осложнений [20].

До сих пор одной из серьезных проблем остается заражение цитомегаловирусом реципиентов крови. В нашей стране доноры пока не обследуются на ЦМВИ. В то же время известно, что при переливании крови от серопозитивных доноров инфицируются от 15% до 40% детей и 2–3% взрослых [2, 10]. Еще более сложные проблемы связаны с трансплантацией органов. После трансплантации у 38–96% пациентов встречается активная форма ЦМВИ, при которой возможно вовлечение в инфекционный процесс каждого органа или системы. Так, например, при трансплантации костного мозга

цитомегаловирусом заражается 5% реципиентов, а самым тяжелым осложнением считается интерстициальная пневмония, которую диагностируют в 10–15% случаев. Источники инфекции у больных, перенесших трансплантацию, не вполне ясны. Так как эндотелиальные клетки часто инфицированы цитомегаловирусом, они могут играть важную роль в развитии инфекции после трансплантации. Существует теория, согласно которой одной из причин отторжения трансплантата является активация ЦМВИ [10, 20].

Дети с приобретенной ЦМВИ часто заражаются воздушно-капельным и контактно-бытовым путем при посещении детских дошкольных учреждений или от старших детей в семье. Доказано, что у организованных детей частота выявления вируса достоверно выше, чем у детей, не посещающих организованные коллективы [1, 7, 12]. При таком заражении заболевание чаще протекает с клиникой респираторной инфекции или инфекционного мононуклеоза. Дети, инфицированные цитомегаловирусом, часто болеют респираторными заболеваниями и формируют контингент часто и длительно болеющих детей.

Многообразие клинической симптоматики заболевания, обусловленное поражением различных органов, и общность клинических проявлений ЦМВИ с проявлениями других герпетических инфекций не позволяют диагностировать ЦМВИ только по клиническим признакам. Поэтому большое значение на современном этапе приобретают лабораторные методы исследования. Кроме того, ЦМВИ нередко протекает под «маской» других заболеваний, что затрудняет ее диагностику и лечение [8, 10].

## ДИАГНОСТИКА ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Лабораторная диагностика ЦМВИ основана на выявлении в исследуемых пробах клеток самого вируса или его ДНК, его антигенов, а также специфических антител к вирусу [2, 9, 11, 14, 21]. Основными методами лабораторной диагностики ЦМВИ являются цитологическое и гистологическое исследование, вирусологические и молекулярно-биологические методы, иммуноферментный анализ, реакция иммунофлюоресценции, иммунофлюоресцентное выявление антигенов цитомегаловируса и определение ранних белков его репликации.

1. *Цитологический метод* — обнаружение в исследуемом материале, окрашенном азур-эозином или гематоксилин-эозином, специфически измененных клеток. Можно исследовать мочу, слюну, спинномозговую жидкость, мокроту, лаважную жидкость, вагинальный и цервикальный секреты. Наличие цитомегалических клеток в биоптате пораженного органа или в патолого-анатомическом материале является окончательным доказательством наличия ЦМВИ. Диагностическая ценность метода ограничена низкой чувствительностью прижизненной диагностики. Поэтому рекомендуется проводить многократные исследования мочи и слюны — не менее 3 исследований в день в течение 3–5 дней. При отрицательных результатах исследование повторяют через неделю. Метод позволяет выявить инфекцию лишь при максимальной выраженности процесса.

2. *Гистологическое исследование* следа считается «золотым стандартом» диагностики внутриутробной инфекции. При этом обнаруживают очаговые ишемические инфаркты, кровоизлияния в межворсинчатом пространстве, фибриноидный некроз базальной пластинки и в строме крупных ворсин, признаки гиперплазии плаценты, продуктивно-пролиферативный виллузит и очаговый базальный децидуит,

тромбоз сосудов и наличие в тканях плаценты цитомегалических клеток типа «совиный глаз».

3. *Вирусологические методы* основаны на заражении исследуемым материалом монослойных культур фибробластов эмбриона человека и диплоидных культур клеток легких человека с последующим микроскопическим определением цитопатогенного действия вируса на клетки. Для заражения культуры клеток используют кровь, мочу, слюну, бронхиальный аспират, сыворотку крови, секционный материал. Вирусологические методы высокоспецифичны, но следует учитывать, что выделение вируса из мочи или слюны не является признаком острой инфекции, так как в этих биологических материалах вирус можно обнаружить в течение нескольких месяцев и даже лет после выздоровления. Наличие вируса в культуре не позволяет разграничить первичную и рецидивирующую инфекцию, хотя подтверждает вирусоносительство, что является очень важным для верификации диагноза у новорожденных. Учитывая термолабильность вируса, взятые пробы следует предохранять от замораживания [21].

4. *Молекулярно-биологические методы*. Молекулярная гибридизация — обнаружение вирусной ДНК непосредственно в исследуемых образцах. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) основана на выявлении генома цитомегаловируса в образцах материала, полученного от больного. Исследуют сыворотку крови, мочу, слюну, слезную и спинномозговую жидкости, биоптаты. ПЦР позволяет обнаружить вирусную ДНК в исследуемом материале и определить число копий возбудителя в пробе, что дает возможность следить за изменением вирусной нагрузки в процессе болезни и при назначении специфической терапии. Это высокочувствительный и высокоспецифичный метод, так как с его помощью можно выявлять как активный, так и латентно присутствующий в материале вирус на уровне одного вирусного генома на миллион исследуемых клеток. Достоинствами метода ПЦР являются возможность раннего обнаружения возбудителя в организме пациента (еще до начала формирования иммунного ответа), а также возможность обнаружения инфекционных агентов при латентных формах инфекционного процесса. Наличие возбудителя в слюне служит маркером инфицированности и не свидетельствует о существенной вирусной активности. Обнаружение ДНК цитомегаловируса в моче подтверждает факт заражения и вирусную активность, а наличие ДНК в цельной крови свидетельствует о высокой репликации вируса и его этиологической роли в имеющейся органной патологии [9].

5. *Имуноферментный анализ* используется для определения антител к цитомегаловирусу классов IgM и IgG с оценкой уровня их авидности. Авидность является косвенным признаком функциональной активности антител. В острый период развития инфекции сначала образуются специфические IgM, а чуть позже — специфические низкоавидные IgG. По мере стихания остроты процесса авидность IgG нарастает, образуются высокоавидные иммуноглобулины, что полностью заменяет синтез IgM. Таким образом, серологическими маркерами острой фазы инфекционного процесса являются IgM и низкоавидные IgG. Однако, поскольку заболевание чаще развивается у лиц с иммунологической недостаточностью, нарастание титра регистрируется далеко не всегда, особенно у недоношенных новорожденных.

6. *Реакция иммунофлюоресценции* используется для установления активности инфекционного процесса в лейкоцитах крови. Она основана на выявлении флюоресцирующих антител. Меченные флюорохромом антитела не теряют способности соединяться с соответствующими антигенами, и это

обуславливает их свечение в сине-фиолетовых лучах, источником которых является ртутно-кварцевая лампа. Наличие свечения антигена в ядре и в цитоплазме клеток позволяет выявлять белки pp72 и pp65. Появление белка pp72 свидетельствует о быстрой стадии репликации цитомегаловируса. Белок pp65 относится к позднему структурным белкам. Его обнаружение свидетельствует о законченной репликации вируса или о присутствии в организме активного вируса. При наличии свечения только в ядре и отсутствии свечения в цитоплазме клеток происходит выделение белка быстрой стадии репликации pp72. Это является показателем незаконченной репликации цитомегаловируса и свидетельствует о наличии вируса в неактивном состоянии. Обычно этот белок наблюдается при латентной или подострой ЦМВИ [22].

7. *Иммунофлюоресцентное выявление антигенов цитомегаловируса в инфицированных культурах клеток или в мононуклеарных клетках периферической крови, которые обрабатываются моноклональными антителами к  $\alpha$ - или  $\beta$ -протеинам цитомегаловируса, а затем исследуются под микроскопом в ультрафиолетовом свете. Метод позволяет обнаружить вирусные антигены в слюне, моче, ликворе, секционном материале. Его специфичность составляет 60–70%.*

8. *Определение ранних белков репликации цитомегаловируса (pp65) в лимфоцитах периферической крови или мазках-отпечатках со слизистой оболочки ротоглотки методом иммуноцитохимии. В настоящее время именно этот метод предложен в качестве «золотого стандарта» и раннего маркера ЦМВИ.*

За рубежом для диагностики используют тесты на специфические протеины 70–76 и 90–95 кДа. Иммунный ответ на вышеперечисленные протеины выявляется в течение как минимум 5 лет от момента сероконверсии. Тест на протеин 73 кДа может быть использован как дифференциальный, так как уменьшение количества данного белка говорит о снижении острого процесса. В отечественной литературе есть данные о возможности использовать показатели титра R-белков в сыворотке крови для оценки динамики состояния, тяжести и генерализации патологического процесса при ЦМВИ [16]. При оценке результатов серологических исследований необходимо помнить, что цитомегаловирус имеет антигенное сходство с другими вирусами семейства *Herpesviridae* (вирусом Эпштейна — Барр, *Varicella zoster* и др.). Кроме того, есть данные, что антитела к цитомегаловирусу похожи на ревматоидный фактор (95%-ный гомологичный аминокислотный состав), что может быть причиной перекрестных реакций [19, 21].

## ЛЕЧЕНИЕ

Специфическая терапия у детей с ЦМВИ должна проводиться только после верификации диагноза, подтвержденного данными клинических, иммунологических и вирусологических исследований. К сожалению, ни один из современных методов лечения не позволяет полностью избавиться от цитомегаловируса, который при попадании в организм человека остается в нем навсегда. Поэтому цель лечения ЦМВИ — устранение симптомов острой формы заболевания и удержание вируса в пассивном состоянии [14, 15, 17]. Если ЦМВИ протекает бессимптомно и иммунитет у вирусоносителя нормальный, то в лечении нет необходимости.

В настоящее время лечение ЦМВИ в острый период включает этиотропную и посиндромную терапию. К этиотропной терапии относятся противовирусные препараты (виростатики), специфический гипериммунный антицитомегаловирусный иммуноглобулин и ИФН. Этиотропная терапия может

реализовываться только в фазе репликации вируса, при наличии клинических проявлений и выявлении специфических низкоавидных IgG или IgM. Реализация патогенных потенциалов цитомегаловируса находится в тесной связи с состоянием защитных механизмов организма. При ЦМВИ формируется иммунодефицитное состояние, поэтому в лечении широко используется иммуномодулирующая и иммуностимулирующая терапия.

Современные подходы к иммуномодулирующей терапии включают применение различных иммунобиологических препаратов направленного действия, таких как иммуноглобулины для внутривенного введения, препараты рекомбинантных цитокинов, колониестимулирующих факторов и моноклональных антител к ряду провоспалительных медиаторов иммунной системы с учетом их значимости в патогенезе заболевания [6, 16].

ИФН являются важнейшими медиаторами иммунной системы, участвующими в защите организма от инфекций [3]. По значимости система ИФН приближается к системе иммунитета, а по универсальности даже превосходит ее. Именно эта универсальность делает систему ИФН важнейшим фактором неспецифической резистентности организма [5]. Имеются данные, что ИФН различных типов регулируют антителообразование, оказывая при этом двоякое воздействие на иммунную систему человека.

В настоящее время стали широко использовать индукторы ИФН в возрастных дозах под вирусологическим контролем. Эти лекарственные средства не только проявляют противовирусный и противовоспалительный эффект, но и характеризуются низкой токсичностью с отсутствием побочных действий. Эндогенный ИФН, вырабатываемый в ответ на введение интерферогенов, не обладает антигенностью, его синтез в организме сбалансирован и подвергается контрольно-регуляторным механизмам, обеспечивающим защиту организма от перенасыщения.

В настоящее время доказано, что витамины являются универсальными регуляторами процессов обмена веществ в организме. Специфическая функция большинства витаминов состоит в том, что образующиеся из них коферменты или простетические группы входят в состав активных центров ферментов и, таким образом, принимают участие в механизмах ферментативного катализа многочисленных реакций обмена веществ, лежащих в основе практически всех процессов жизнедеятельности и функций организма. ЦМВИ приводит к резкому истощению компенсаторно-приспособительных механизмов, для адекватного обеспечения которых необходимы значительные ресурсы витаминов и микроэлементов.

В последние годы все большее значение придается влиянию пробиотиков на иммунную систему. Доказано, что ЖКТ является важной частью иммунной системы человека. Об этом свидетельствуют многие факты, одним из которых является наличие значительной части лимфоидной ткани в кишечнике. В реализации иммунных механизмов на уровне интестинального тракта принимают участие четыре ключевых взаимосвязанных компонента: нормальная микрофлора; лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой оболочкой кишечника; цитокины как факторы межклеточного взаимодействия, а также продукты секреции иммунокомпетентных и фагоцитарных клеток. Добавление в комплексную терапию пробиотиков в обычных возрастных дозах обуславливает иммуномодулирующее действие [23].

В настоящее время широкое применение получили аналоги нуклеозидов. Принцип действия пуриновых и пиримиди-

новых аналогов состоит в том, что они препятствуют включению нуклеотидов в ДНК цитомегаловируса и, следовательно, являются эффективными ингибиторами ее репликации.

При тяжелых формах ЦМВИ рекомендуются виростатические препараты: ганцикловир, фоскарнет [15, 17]. Применение их в детской практике ограничено возрастными противопоказаниями в связи с развитием осложнений: лейкопении, анемии, тромбоцитопении, токсического гепатита, нефрита и энцефалопатии. Виростатические препараты нередко сочетаются со специфическим иммуноглобулином [9, 15, 17].

В качестве заместительной терапии возможно применение нормального человеческого иммуноглобулина, обогащенного антителами к цитомегаловирусу. При тяжелой генерализованной форме, осложненной вторичной бактериальной инфекцией, назначают Пентаглобин. В случае отсутствия специфических иммуноглобулинов для внутривенного введения можно использовать комплексные иммуноглобулины [9, 12, 16, 17].

Препарат валганцикловир предназначен для индукционной и поддерживающей терапии цитомегаловирусного ретинита у ВИЧ-инфицированных больных, для профилактики и лечения ЦМВИ у реципиентов трансплантатов солидных органов и костного мозга [2, 4].

При присоединении бактериальной инфекции или угрозе возникновения осложнений назначаются антибиотики из групп цефалоспоринов II и III поколений, аминогликозидов, макролидов, фторхинолонов и др. по общепринятым схемам и в дозировках, соответствующих возрасту ребенка.

При тяжелых формах ЦМВИ показаны кортикостероидные гормоны [15, 17].

Органная патология требует дополнительного лечения. При возникновении реактивного гепатита назначают гепатопротективные средства: препараты урсодезоксихолевой кислоты, глицирризиновую кислоту с фосфолипидами, экстракт листьев артишока и др. Они не только защищают эндоплазматический ретикулум гепатоцитов, но и стимулируют процессы регенерации, усиливают внутриклеточный обмен, регулируя уровень плазменных белков, а также повышают в микросомальной системе гидроксирования уровень цитохрома P-450, играющего важную роль в метаболизме лекарственных веществ и детоксикации ядов [13]. С целью купирования симптомов холестаза используются адсорбенты различных групп и производные урсодезоксихолевой кислоты [17, 23].


При наличии нарушения переваривания белков, жиров и углеводов с заместительной целью применяют ферментные препараты, которые стимулируют выделение собственных ферментов поджелудочной железой, желудком и тонким кишечником и приводят к улучшению функционального состояния ЖКТ [14, 23].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Углубленное представление о роли цитомегаловирусной инфекции в формировании полиорганной патологии позволит по-новому оценить многие известные заболевания с целью совершенствования их диагностики и терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаченко И. В., Мельник О. В., Левина А. С. Цитомегаловирусная инфекция у часто болеющих детей // *Лечение и профилактика*. 2012. Т. 3. № 4. С. 19–24.
2. Волчкова Е. В., Алленов М. Н. Цитомегаловирусная инфекция. В помощь практическому врачу. М.: Рош-Москва, 2013. 44 с.
3. Демидова С. А., Семенова Е. И., Жданов В. М., Гаврилов В. И. Цитомегаловирусная инфекция человека. М.: Медицина, 1976. 168 с.
4. Каражас Н. В., Малышев Н. А., Рыбалкина Т. Н., Калугина Т. Н. и др. Герпетическая инфекция. Эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение. Метод. рекомендации. М., 2007. 120 с.
5. Касохов Т. Б., Цораева З. А. Иммунология. Владикавказ: РИПП им. В. Гассиева, 2009. 272 с.
6. Кистенева Л. Б. Клинико-лабораторные особенности цитомегаловирусной и НС-вирусной инфекции у беременных и новорожденных. Разработка системы лечебно-профилактических мероприятий: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2011. 30 с.
7. Кокарева С. П. Оптимизация комплексного подхода к оздоровлению детей дошкольного возраста организованных коллективов в условиях крупного промышленного центра: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Воронеж, 2009. 30 с.
8. Кочкина С. С., Ситникова Е. П. Клинические «маски» врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей // *Вестн. соврем. клин. медицины*. 2013. Т. 6. № 1. С. 31–33.
9. Краснов А. В., Кожевина Г. И., Кулагина О. И., Черных М. В. Цитомегаловирусная инфекция. Методические рекомендации для практических врачей, интернов и студентов медицинских вузов. Кемерово: Мосполиграф, 2013. 44 с.
10. Краснов В. В., Обрядина А. П. Клинико-лабораторная характеристика цитомегаловирусной инфекции у детей // *Практ. медицина*. 2012. № 7 (62). С. 137–139.
11. Орехов К. В., Голубева М. В., Барычева Л. Ю. Врожденная цитомегаловирусная инфекция // *Дет. инфекции*. 2004. № 1. С. 49–55.

12. Савенкова М. С., Абдулаев А. К., Афанасьева А. А., Минасян В. С. и др. Часто болеющие дети: этиология и лечение 20 лет спустя // *Дет. инфекции*. 2009. Т. 8. № 4. С. 27–34.
13. Ситников И. Г., Бохонов М. С. Избранные вопросы гепатологии. Ярославль: ЯрМедиаГрупп, 2013. 386 с.
14. Ситникова Е. П., Кочкина С. С. Цитомегаловирусная инфекция: клиника, диагностика, лечение. Руководство для врачей. Ярославль: Индиго, 2013. 76 с.
15. Учайкин В. Ф., Нисевич Н. Н., Шамшева О. В. Инфекционные болезни и вакцинопрофилактика у детей. Учебник для вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 687 с.
16. Юлиш Е. И. Цитомегаловирусная инфекция у детей: подходы к лечению при различном течении инфекционного процесса // *Здоровье ребенка*. 2015. № 4 (64). С. 11–18.
17. Яцык Г. В., Одинаева Н. Д., Беляева И. А. Цитомегаловирусная инфекция // *Практика педиатра. В помощь врачу*. 2009, октябрь. С. 5–12.
18. Cunha B. A. Cytomegalovirus pneumonia: community-acquired pneumonia in immunocompetent hosts // *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2010. Vol. 24. N 1. P. 147–158.
19. Haller O., Weber F. Pathogenic viruses: smart manipulators of the interferon system // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2007. N 316. P. 315–334.
20. Johansson I., Mårtensson G., Andersson R. Cytomegalovirus and long-term outcome after lung transplantation in Gothenburg, Sweden // *Scand. J. Infect. Dis.* 2010. Vol. 42. N 2. P. 129–136.
21. Kosugi I. Cytomegalovirus (CMV) // *Uirusu*. 2010. Vol. 60. N 2. P. 209–220.
22. Morris D. J., Sims D., Chiswick M., Das V. K. et al. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection after maternal recurrent infection // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1994. Vol. 13. N 1. P. 61–64.
23. Rowland I., Capurso L., Collins K., Cummings J. et al. Current level of consensus on probiotic science — report of an expert meeting — London, 23 November 2009 // *Gut. Microbes*. 2010. Vol. 1. N 6. P. 436–439. 

Библиографическая ссылка:

Кочкина С. С., Ситникова Е. П. Особенности цитомегаловирусной инфекции: обзор литературы // *Доктор.Ру*. 2016. № 6 (123). С. 62–67.