

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

# ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ

Рекомендовано Учебно-методическим объединением по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию в качестве учебно-методического пособия для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальностям:

1-79 01 03 «Медико-профилактическое дело»,  
1-79 01 02 «Педиатрия»



Минск БГМУ 2019

УДК 616.9-022.6-053.2(075.8)

ББК 57.33я73

Ц74

Авторы: канд. мед. наук, доц. Т. А. Артёмчик; д-р мед. наук, проф. О. Н. Романова; канд. мед. наук, доц. Р. Н. Манкевич; канд. мед. наук, доц. А. А. Астапов

Рецензенты: канд. мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней и детских инфекций Белорусской медицинской академии последипломного образования Н. В. Голобородько; каф. неонатологии и медицинской генетики Белорусской медицинской академии последипломного образования

**Цитомегаловирусная инфекция у детей : учебно-методическое пособие / Т. А. Артёмчик [и др.]. – Минск : БГМУ, 2019. – 52 с.**

ISBN 978-985-21-0244-5.

Отражены вопросы этиологии, эпидемиологии, клиники, лабораторной диагностики, терапии и профилактики врожденной и приобретенной цитомегаловирусной инфекции у детей.

Предназначено для студентов 4-го курса медико-профилактического, 5–6-го курсов педиатрического и 4-го, 6-го курсов лечебного факультетов.

УДК 616.9-022.6-053.2(075.8)

ББК 57.33я73

---

Учебное издание

**Артёмчик** Татьяна Андреевна

**Романова** Оксана Николаевна

**Манкевич** Римма Николаевна

**Астапов** Анатолий Архипович

## **ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск О. Н. Романова

Старший корректор А. В. Царь

Компьютерная вёрстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 27.02.19. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 3,02. Уч.-изд. л. 3,04. Тираж 50 экз. Заказ 109.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования

«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-21-0244-5

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2019

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АллоТГСК — аллотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток  
АлАТ — аланинаминотрансфераза  
АсАТ — аспаратаминотрансфераза  
БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж  
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека  
ВЦМВИ — врожденная цитомегаловирусная инфекция  
ВЭБ — вирус Эпштейна–Барр  
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота  
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт  
НСТ — нейросенсорная тугоухость  
ПЦР — полимеразная цепная реакция  
РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина»  
ЦМВ — цитомегаловирус  
ЦМВИ — цитомегаловирусная инфекция  
ЦНС — центральная нервная система  
Ig — иммуноглобулин

## МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

**Общее время занятия:** 6 ч.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — общее инфекционное заболевание с разнообразием клинических проявлений от бессимптомной до генерализованной форм с поражением внутренних органов и ЦНС. Развитие заболевания связано с определенной иммунной недостаточностью, поэтому ЦМВИ актуальна при ВИЧ-инфекции, являясь СПИД-индикаторным заболеванием, и у пациентов после трансплантации, оказывая влияние на течение посттрансплантационного периода.

Возможна трансплацентарная передача вируса с внутриутробным поражением плода. Врожденная ЦМВИ (ВЦМВИ) остается самой частой инфекцией ТОРСН-комплекса, последствия которой могут приводить к инвалидизации детского населения.

Многие факторы способствуют смертности и заболеваемости от ВЦМВИ, включая ограниченную осведомленность врачей и родителей об инфекции во время беременности, низкий уровень рутинного тестирования новорожденных с повышенным риском, отсутствие программ скрининга у матерей, ограниченную эффективность и токсичность современных методов лечения и отсутствие лицензированных вакцин.

**Цель занятия:** формирование у студентов и приобретение ими научных знаний об особенностях клинических проявлений приобретенной и врожденной ЦМВИ, современных методах диагностики, лечения и профилактики ЦМВИ у детей разного возраста.

Задачи занятия. *Студент должен знать:*

- этиологию, классификацию, патогенез ЦМВИ;
- особенности клинической картины и течения ЦМВИ у детей первого года жизни и новорожденных;
- особенности течения ЦМВИ у детей раннего возраста;
- дифференциальную диагностику с инфекционными заболеваниями, сопровождающимися сходными клиническими симптомами и синдромами;
- возможности и современные методы диагностики ЦМВИ;
- принципы лечения ЦМВИ;
- правила диспансерного наблюдения за пациентами с ЦМВИ;
- профилактику передачи ЦМВИ и особенности проведения вакцинопрофилактики ЦМВ-инфицированным детям.

*Студент должен уметь:*

- собирать жалобы, анамнез болезни и жизни у детей с ЦМВИ;
- проводить комплексное обследование ребенка с ЦМВИ;
- выявлять клинические симптомы и синдромы у детей с ЦМВИ;
- формулировать клинический диагноз;
- оценивать показания к назначению этиотропной терапии ЦМВИ;
- организовывать профилактические мероприятия в очаге инфекции.

*Студент должен владеть:*

- методикой поэтапного выявления клинической симптоматики у пациента с ЦМВИ;
- методикой интерпретации результатов современных методов клинического, инструментального и лабораторного обследования ребенка с приобретенной и врожденной ЦМВИ;
- методами оказания медицинской помощи ребенку с ЦМВИ, методами поддержания нарушенных и замещения утраченных функций органов и функциональных систем организма ребенка при ВЦМВИ;
- методиками медицинской реабилитации детей с ВЦМВИ;
- методами и формами санитарного просвещения населения.

**Требования к исходному уровню знаний.** Необходимо повторить:

- из *микробиологии, вирусологии и иммунологии* — основные свойства ЦМВ, закономерности и особенности клеточного иммунитета у детей;
- *патологической физиологии* — закономерности возникновения и механизмы развития патологических процессов при ЦМВИ;
- *биологической химии* — молекулярные основы развития патологических процессов, основные принципы биохимических методов диагностики;
- *фармакологии* — фармакологические свойства и основы клинического применения ганцикловира и валганцикловира, показания к их назначению;
- *пропедевтики детских болезней* — методы обследования и оценку клинико-лабораторных параметров.

### **Контрольные вопросы из смежных дисциплин:**

1. К какому семейству относится ЦМВ?
2. Сколько штаммов ЦМВ выделено в настоящее время?
3. Какое строение у ЦМВ?
4. К каким клеткам человека тропен ЦМВ?
5. Как выглядят клетки, пораженные ЦМВ?
6. Какова устойчивость ЦМВ во внешней среде?
7. В каких секретах организма содержится ЦМВ?
8. Каковы нормальные размеры печени и селезенки у детей разного возраста?

### **Контрольные вопросы по теме занятия:**

1. Пути передачи ЦМВИ у детей до года, у детей старшего возраста, у детей с иммуносупрессией, у взрослых.
2. Назовите механизм передачи ЦМВ от матери ребенку.
3. Какие системы организма наиболее поражаются ЦМВ?
4. Современная классификация ЦМВИ.
5. Какими синдромами может проявляться ВЦМВИ?
6. Назовите последствия перенесенной на первом году жизни ВЦМВИ у детей.
7. Какими синдромами может проявляться приобретенная ЦМВИ?
8. Назовите современные методы диагностики ВЦМВИ и приобретенной ЦМВИ.
9. Какие лекарственные средства для этиотропного лечения ЦМВИ используются в настоящее время?
10. Какие лекарственные средства в настоящее время применяют для этиотропной терапии ВЦМВИ?
11. Назовите показания для специфической терапии у детей с ВЦМВИ.
12. Назовите формы выпуска лекарственных средств ганцикловир и валганцикловир, пути введения и режимы дозирования для лечения ВЦМВИ.
13. Назовите побочные эффекты ганцикловира и валганцикловира. Какие обследования нужно назначать ребенку во время терапии этими лекарственными средствами?
14. План диспансерного наблюдения детей раннего возраста с ЦМВИ.
15. Принципы вакцинопрофилактики у детей с ЦМВИ.
16. Принципы профилактики передачи ЦМВ.

## **ВВЕДЕНИЕ**

ЦМВИ занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости в детском возрасте и является наиболее распространенной причиной врожденных инфекций.

Согласно эпидемиологическим данным, большинство (40–100 %) людей в течение своей жизни инфицируются ЦМВ. При этом частота манифе-

станции инфекции в разных популяциях варьирует в зависимости от ряда географических, возрастных и социально-экономических факторов.

Высокая частота ВЦМВИ обусловлена особенностями иммунной системы беременной женщины, плода, новорожденного и эпидемиологическими особенностями. Заражение плода ЦМВ может привести к внутриутробной гибели, самопроизвольному выкидышу, порокам развития, мертворождению, преждевременным родам. ЦМВ является одной из основных причин заболеваемости и смертности у новорожденных. Впоследствии от 10 до 20 % детей страдают нейросенсорной потерей слуха, глазными повреждениями, имеют ухудшение познавательной или двигательной функции. В связи с этим врожденная ЦМВИ приобретает не только медицинскую, но и социальную значимость, стратегическим в решении которой является не только обеспечение низкой летальности, но и снижение риска инвалидизирующих последствий в детской популяции.

Инфицирование ЦМВ является повсеместным и обычно протекает бессимптомно у здоровых детей и взрослых. Тем не менее, несколько групп высокого риска, включая пациентов после трансплантации органов и тканей, с иммунодефицитом и лиц, инфицированных ВИЧ, подвергаются риску развития опасных для жизни проявлений и осложнений ЦМВИ. ЦМВИ занимает первое место среди инфекционных осложнений у иммуносупрессивных пациентов с нарушением, прежде всего, клеточного звена иммунитета. Несмотря на успехи в сопроводительной терапии, ЦМВИ остается тяжелым осложнением лечения у пациентов после аллоТГСК. Кроме того, все больше доказательств позволяет предположить, что ЦМВ может вызывать последствия для здоровья у взрослых людей, что связано с повышенным риском развития злокачественных новообразований и сосудистых заболеваний.

Клинические проявления ЦМВИ настолько разнообразны, что дали повод для сравнения инфекции с многоликим Протеом — мифологическим чудовищем, способным принимать различные облики. Поэтому пациенты попадают в поле зрения врачей разного профиля: неонатологов, педиатров, акушеров-гинекологов, инфекционистов, невропатологов, офтальмологов, аудиологов, стоматологов.

Преобладание субклинических форм заболевания требует расширения знаний врачей по вопросам клиники, диагностики, лечебной тактики и профилактики при выявлении данной инфекции.

## **КРАТКИЕ ИСТОРИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ**

В 1882 г. немецкий патологоанатом Х. Рибберт обнаружил в почечных канальцах мертворожденного ребенка своеобразные гигантские клетки с включениями в ядре. Впоследствии они получили название цитомегалических клеток (Э. Гудпасчер, Ф. Тэлбот, 1921). Позднее Л. Смит и У. Роу (1956) вы-

делили вирус, вызывающий заболевание с развитием характерной цитомегалии. В 1960 г. Веллер с соавт. предложили называть вирус цитомегаловирусом, а затем выделили вирус из мочи младенцев с генерализованным заболеванием и само заболевание назвали цитомегаловирусной инфекцией.

С 70-х годов началось активное изучение роли ЦМВ как одного из наиболее важных патогенов заболеваний с различными клиническими проявлениями. Для него характерен узкий диапазон хозяев и длительный цикл репликации.

## ЭТИОЛОГИЯ

Согласно таксономии 2017 г. возбудитель ЦМВИ относится к порядку Herpesvirales, семейству Herpesviridae, подсемейству Betaherpesvirinae, роду Cytomegalovirus, виду Human herpesvirus 5.

Вирионы ЦМВ человека имеют диаметр около 200–300 нм, геном представлен двухспиральной ДНК, заключенной в нуклеокапсид, окруженный тегументом, покрытым липопротеидной оболочкой. Капсид имеет икосаэдрический тип симметрии и состоит из 162 капсомеров. Геном ЦМВ человека самый крупный из всех геномов представителей семейства герпесвирусов (рис. 1).

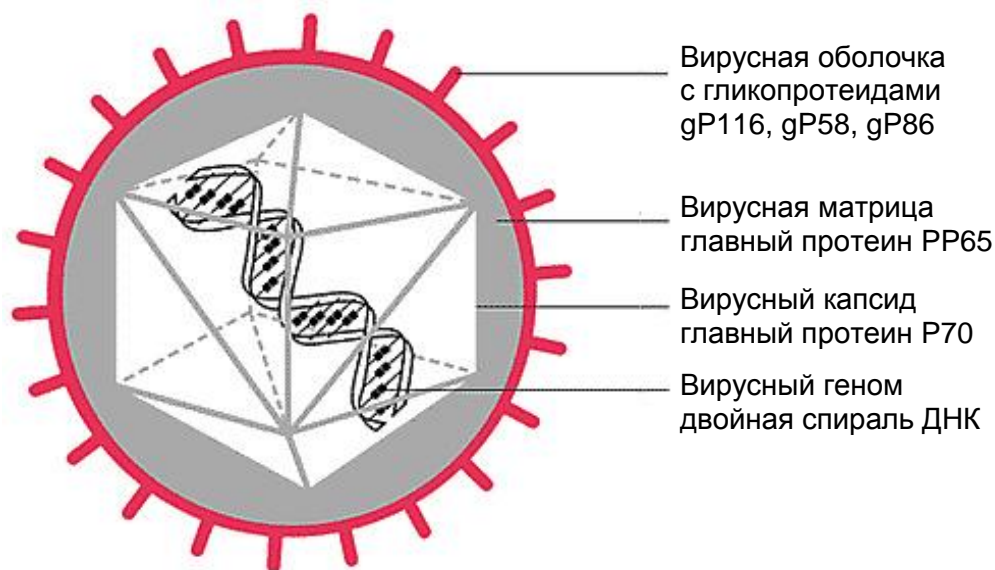


Рис. 1. Строение цитомегаловируса

Вирус имеет 5 гликопротеидов (oA, oB, oC, oD и oE), расположенных на наружной поверхности липопротеидной оболочки. По антигенной структуре выделяют 3 штамма возбудителя: Davis, AD-169, Kern. Эти штаммы зарегистрированы в международных каталогах, кроме того, известен малоизученный штамм Towne 125. У одного человека можно определить несколько штаммов ЦМВ.

Основные белки ЦМВ (их рекомбинантные аналоги используют для производства тест-систем):

а) структурные — фосфопротеиды PP150, PP65 и PP38, а также гликопротеиды gB и gH;

б) неструктурные — PP130 и PP52.

Вирус обладает строгой видовой специфичностью (вызывает заболевание только у человека), слабым интерференогенным действием, нечувствителен к антибиотикам. Оптимальная рН среды обитания — 7,2–8, разрушается при рН, равной 3. ЦМВ термолабилен: инактивируется при нагревании до +56 °С и хранении при +4 °С в течение недели, при медленном замораживании до –20 °С инфекционность его теряется. Хорошо сохраняется в крови (в свежемороженой плазме — 3 месяца), в трансплантируемых органах и грудном молоке.

Многие различные типы клеток человека заражены ЦМВ. Вирус способен проникнуть внутрь клетки с помощью специфических оболочечных гликопротеидов (gB, gH, gM/gN) с такими белками поверхности клеток, как клеточные интегрины,  $\alpha$ -рецептор тромбоцитарного фактора роста. ЦМВ может использовать для входа в клетку эндоцитотический путь, который зависит от комплекса белков, экспрессируемых генами UL128, UL130, UL131. Вирусные белки, участвующие в прикреплении и входе в клетку, являются важными мишенями для нейтрализующих антител. Как и в случае других герпесвирусов, синтез белков ЦМВ определяется последовательной транскрипцией генов. Вирусная репликация ДНК, синтез белка и сборка безоболочечных частиц происходят в пределах ядра, где накопление нуклеокапсида приводит к типичному признаку ЦМВ «совиный глаз» и представляет собой внутриядерные включения (рис. 2).

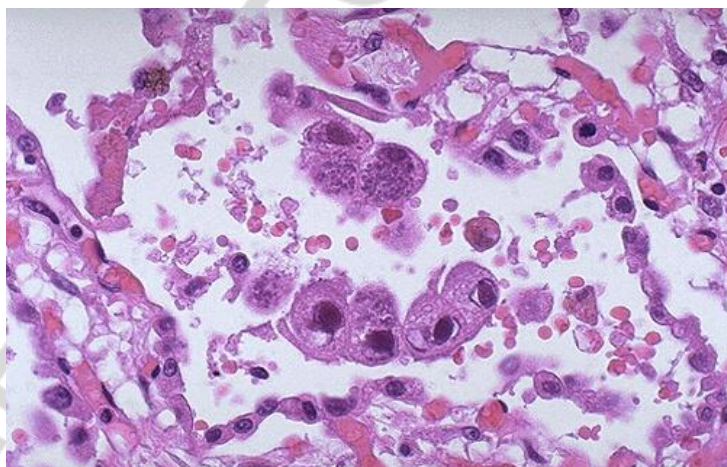


Рис. 2. Гистопатологические явления типа «совиный глаз»

Вирус транспортируется через аппарат Гольджи к клеточной поверхности для высвобождения через экзоцитоз. Как и другие представители семейства герпесвирусов, ЦМВ никогда не элиминируется после перенесенной острой инфекции, а переходит в латентное состояние, в котором он чаще



всего пожизненно удерживается сформированным ЦМВ-специфическим иммунитетом. ЦМВ способен инфицировать некоторые типы клеток: эндотелиальные клетки, эпителиальные клетки, включая клетки сетчатки глаза, гладкомышечные клетки, фибробласты, лейкоциты и дендритные клетки. Поражение эндотелиальных и гемопоэтических стволовых клеток может быть результатом системного распространения вируса внутри хозяина, поскольку инфекция, повсеместно поражая разные типы клеток, предоставляет платформу для эффективной вирусной пролиферации. Клеточным «домом» латентного ЦМВ является строма различных органов (почки, печень, костный мозг, кишечник). Этим и объясняется более эффективная передача ЦМВ посредством трансплантации солидных органов, чем при переливании клеточных компонентов крови.

Очень часто пораженное анатомическое место меняется в популяции иммуносупрессивных пациентов. Так, например, ЦМВ-ретиниты наиболее часто встречаются у ВИЧ-инфицированных пациентов, в то время как ЦМВ-пневмония наиболее характерна для реципиентов аллотГСК. ЦМВИ также является причиной отторжения органов после органной трансплантации или фактором риска развития РТПХ у реципиентов аллотГСК. Очень часто ЦМВИ у иммуносупрессивных пациентов осложняется вторичными бактериальными или грибковыми инфекциями, что на фоне РТПХ рассматривается как косвенное иммуномодулирующее воздействие этого вируса.

ЦМВИ у реципиентов после аллотГСК может развиваться в течение первых 3 месяцев и классифицируется как раннее заболевание, а после 3 месяцев — как поздняя инфекция.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ЦМВИ является типичным антропонозом. Источник инфекции — больной человек или носитель ЦМВ. Пути передачи — контактно-бытовой, вертикальный, половой, парентеральный, аспирационный. Факторами передачи являются кровь, слюна, носоглоточная слизь, спинномозговая жидкость, половые секреты, грудное молоко, околоплодные воды, моча, фекалии, ткани, используемые для трансплантации. Многообразие путей и факторов передачи ЦМВ обуславливает повсеместную распространенность инфекции. Заражение чаще происходит при тесном контакте. Возможно инфицирование человека при поцелуе, при этом фактором передачи является слюна, в связи с чем ЦМВИ относят к «болезням поцелуев».

В определенной мере ЦМВИ — заболевание социальное, чем ниже социально-экономический уровень жизни населения, тем раньше происходит инфицирование ЦМВ. Установлено, что специфические антитела к ЦМВ у беременных и женщин детородного возраста определяются в 60 % случаев в развитых странах и до 100 % — в развивающихся. Так, верти-

кальная передача ЦМВ реализуется гематогенным (трансплацентарным) путем, что имеет место в течение всей беременности. Восходящий (трансцервикальный) при длительном безводном периоде и нисходящий пути менее характерны (рис. 3).

### Цитомегаловирус передается плоду через плаценту

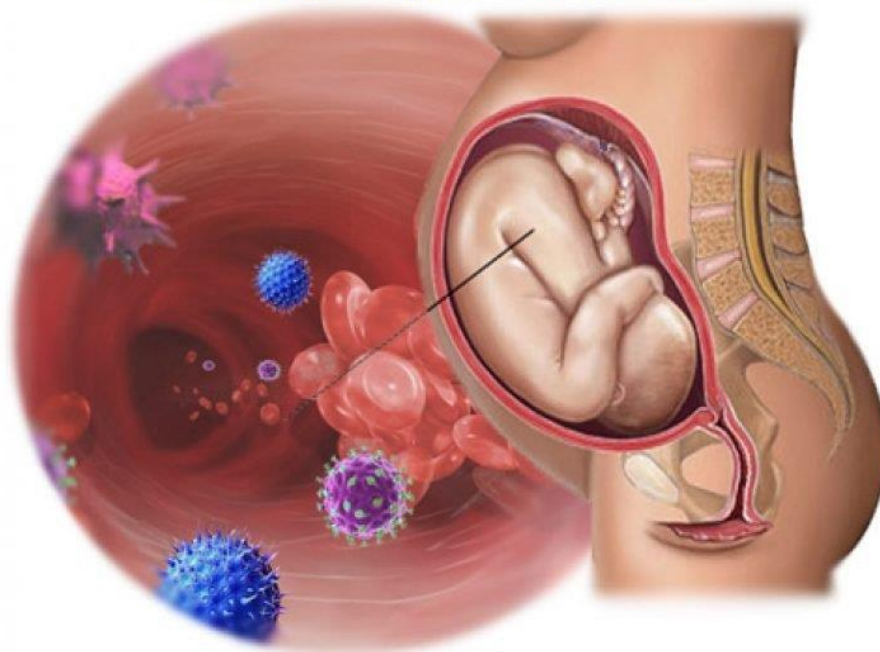


Рис. 3. Трансплацентарная передача цитомегаловируса от матери к плоду

Считают, что высокий риск передачи ЦМВ плоду во время беременности наблюдается у женщин младше 20 лет, что связано с большей вероятностью первичного контакта с вирусом. В то же время у беременных старшей возрастной группы при наличии преморбидного фона (аборты в анамнезе, изменение гормонального статуса, требующего коррекции глюкокортикостероидами, перенесенные к этому времени инфекционные и гинекологические заболевания) могут приводить к развитию гипоксии, нарушению маточно-плацентарного звена, что, в свою очередь, способствует инфицированию плода и реализации у него внутриутробных инфекций.

На сегодня имеются убедительные доказательства повышенного риска инфицирования плода у первично-инфицированных ЦМВ беременных по сравнению с серопозитивными женщинами (20–40 % и 1–4 % соответственно). По данным американских авторов, в целом среди женщин детородного возраста распространенность ЦМВИ составляет от 50 до 80 %, при этом самый высокий показатель распространенности — у женщин с низким социально-экономическим уровнем жизни. Передача ЦМВ плоду от серопозитивной беременной может быть связана не с реактивацией у нее латентной

инфекции, а с инфицированием во время беременности «диким» штаммом вируса. На степень выраженности поражения плода и новорожденного влияют различные факторы: ранний срок инфицирования матери (до 20-й недели гестации), высокая вирусная нагрузка в амниотической жидкости плода и в крови плода ( $\geq 10^5$  копий/мл), состояние плацентарного барьера, недоношенность.

Распространенность ЦМВИ среди ВИЧ-инфицированных беременных женщин выше, чем среди населения в целом, причем примерно 90 % ВИЧ-инфицированных беременных женщин коинфицированы ЦМВ. Симптомы ЦМВИ у ребенка гораздо реже встречаются, когда ЦМВ приобретается во время родов или при грудном вскармливании, чем при приобретении антенатально, и происходит это в основном у недоношенных новорожденных. Долгосрочные осложнения встречаются редко у недоношенных детей, которые приобретают ЦМВ перинатально или постнатально.

ВИЧ-инфицированные женщины с ЦМВИ имеют более высокий уровень выделения ЦМВ из шейки матки, чем женщины, которые не инфицированы ВИЧ (52–59 % и 14–35 % соответственно). Риск передачи ЦМВ от матери к младенцу выше среди детей, рожденных от женщин, инфицированных ЦМВ и ВИЧ. В исследовании, проведенном в США, которое включало 440 детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами, частота внутриутробной ЦМВИ составила 4,5 % в отличие от общей популяции беременных женщин, где ее частота составила менее 2 %. В исследовании, включавшем 367 американских детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, сообщалось, что распространенность ВЦМВИ составила 3 % среди ВИЧ-неинфицированных детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, что свидетельствует о том, что частота ВЦМВИ аналогична или немного выше, чем распространенность ВЦМВИ среди ВИЧ-инфицированных детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. В исследовании, проведенном во Франции, распространенность ВЦМВИ у ВИЧ-инфицированных детей составила 10,3 % по сравнению с 2,2 % у ВИЧ-неинфицированных детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, а частота встречаемости внутриутробной передачи ВИЧ была выше среди младенцев с ВЦМВИ по сравнению с детьми без ВЦМВИ.

ВИЧ-инфицированные дети, по всей видимости, подвержены более высокому риску ЦМВИ в раннем детстве, чем здоровая популяция детей. Процент приобретения ЦМВ у ВИЧ-инфицированных детей особенно высок в течение первых 12 месяцев жизни и остается выше среди ВИЧ-инфицированных, чем в популяции здоровых детей в возрасте 4 лет. Но ЦМВ возникает у ВИЧ-инфицированных детей значительно реже, чем у ВИЧ-инфицированных взрослых.

Более 90 % ЦМВ-серопозитивных женщин выделяют вирус с грудным молоком и могут постнатально заражать детей, находящихся на естественном вскармливании. Однако мультисистемные проявления ЦМВИ при этом

отмечаются редко, поскольку одновременно дети получают с грудным молоком защитные антицитомегаловирусные антитела класса IgG и секреторные IgA. Наиболее уязвимыми являются недоношенные и маловесные к сроку гестации новорожденные, которые чаще инфицируются при употреблении свежего грудного молока, чем при кормлении пастеризованным или замороженным молоком.

Средняя продолжительность выделения высокой концентрации ЦМВ со слюной и мочой у детей при врожденном и постнатальном инфицировании составляет от 1 до 4 лет. Поэтому данная возрастная категория детей может заражать окружающих при тесном бытовом контакте и при осуществлении ухода за ними. Кроме того, не исключена передача вируса от родителей, если они больны или являются вирусоносителями.

В Африке, Азии и Латинской Америке большинство детей инфицированы ЦМВ до подросткового возраста. В Соединенных Штатах и Западной Европе распространенность антител к ЦМВ у взрослых из среднего и верхнего социально-экономических слоев составляет от 40 до 60 %, в то время как показатель распространенности у взрослых с низким уровнем дохода составляет более 80 %. У взрослых вирус обнаруживается в половых секретах здоровых женщин и мужчин, для них основной путь передачи — половой.

ЦМВ остается главной причиной заболеваемости у пациентов после органной трансплантации. В этом случае может развиваться заболевание с поражением нескольких органов, а также не прямое действие вируса приводит к острому или хроническому отторжению трансплантата у реципиента.

Таким образом, к группе риска по инфицированию ЦМВ относятся: беременные, дети первых 3 лет жизни, реципиенты крови и органов, онкологические и гематологические пациенты, дети с первичным и вторичным иммунодефицитом, ВИЧ-инфицированные, медицинские работники, мужчины, имеющие секс с мужчинами.

## **ПАТОГЕНЕЗ**

ЦМВИ у людей включает в себя сложный баланс между вирусом и хозяином, обычный исход которого клинически включает инаппарантную, хроническую инфекцию с латентным течением. Понимание процесса репликации вируса дает представление о молекулярных механизмах противовирусной терапии и защитного иммунитета. Взаимосвязь между вирусной репликацией и патогенезом инфекции является предметом изучения. ЦМВ размножается очень медленно в культуре клеток, отражая ее очень медленную модель роста в естественных условиях, в отличие от вируса простого герпеса, который прогрессирует очень быстро. Цикл репликации ЦМВ делится на 3 регулируемых периода: очень ранний, ранний и поздний.

Входными воротами служат слизистые оболочки верхнего отдела органов дыхания, органов пищеварения, половых органов, вирус, проникая, не оставляет на месте внедрения каких-либо изменений. Репродукция попавшего в кровь ЦМВ происходит в лейкоцитах, в клетках системы мононуклеарных фагоцитов. Внутриклеточное расположение вируса делает его способным длительно персистировать в клетках крови и лимфоидных органах, будучи защищенным от воздействия циркулирующих антител и интерферона, и периодически выделяться во внешнюю среду с мочой и слюной. Многие вирусные частицы захватываются макрофагами и уничтожаются. Однако при различных иммунодефицитных состояниях (недоношенность, ранний детский возраст, беременность, применение цитостатиков и иммунодепрессантов, ВИЧ-инфекция, состояние после трансплантации органов и тканей) и прежде всего при нарушениях клеточного иммунитета, дополнительно усугубленных прямым воздействием ЦМВ на Т-лимфоциты, возможны реактивация возбудителя и его гематогенная генерализация с поражением практически всех органов и систем. Поэтому в последние годы ЦМВИ является индикатором клеточной иммунной недостаточности.

Реализация патогенных свойств ЦМВ находится в тесной связи с состоянием защитных механизмов в организме, подавляя как количественные, так и функциональные показатели. Субпопуляция CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов играет существенную роль в подавлении инфекции. Нарушение соотношения CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> снижает активность естественных киллеров. Одновременно нарушается регуляция иммунного ответа вследствие дисбаланса в выработке интерлейкинов. Важное значение имеет и гуморальный иммунитет, так как специфические антитела ограничивают диссеминацию ЦМВ в организме.

Во время беременности происходит физиологическая перестройка иммунной системы, сопровождающаяся снижением функции клеточного и постепенной активацией гуморального звена, что может способствовать активной репликации ЦМВ и последующей виремии. Виремия в условиях нарушенного плацентарного барьера способствует трансплацентарной передаче инфекции плоду, в организме которого он активно размножается и распространяется, так как не встречает должного иммунного сопротивления, что обусловлено как отсутствием материнских антител, так и незрелостью иммунитета плода. Для гематогенного пути со стороны плода характерно поражение органов, богато снабжающихся кровью: печени, селезенки, головного мозга, надпочечников, почек. Кроме того, степень поражения плода зависит не только от интенсивности репликации вируса, но и от периода гестации, в котором произошло инфицирование. В случае инфицирования ЦМВ-серонегативной беременной риск передачи инфекции плоду составляет 40–50 %. При реактивации латентной ЦМВИ или реинфекции новым штаммом ЦМВ у беременной женщины риск реализации манифестной формы ВЦМВИ у новорожденного ребенка значительно ниже и достигает 2–4 %. Низкий риск инфицирования плода в данной

ситуации обусловлен наличием видо- и типоспецифических антител класса IgG, что сдерживает репликацию и степень виремии.

ЦМВ способен длительно сохраняться в организме человека в латентной и субклинической формах. При этом инфицированные лица могут годами заражать окружающих. Так как обычно люди переболевают ЦМВИ под «маской» ОРВИ, многие даже не знают, что инфицированы, когда и от кого были заражены вирусом и что представляют опасность при различных видах контактов. У 5–15 % умерших новорожденных и детей раннего возраста ЦМВИ протекала в виде генерализованной формы, у 10–30 % — в виде локализованной.

При попадании вируса в организм ранняя транскрипция гена происходит в течение первых 4 часов после вирусной инфекции, когда ключевые регуляторные белки позволяют вирусу взять под свой контроль клеточные механизмы. После синтеза ранних генов, генные продукты транскрибируются и включают в себя белки репликации ДНК и некоторые структурные белки.

Поздние генные продукты, образующиеся приблизительно через 24 часа после заражения, являются преимущественно структурными белками, они участвуют в сборке вирионов и выходе их из клетки. Синтез поздних генов сильно зависит от репликации вирусной ДНК и может быть блокирован с помощью ингибиторов вирусной ДНК-полимеразы, таких как ганцикловир. Липидный бислой внешней оболочки вируса содержит гликопротеиды, являющиеся основными объектами нейтрализующих антител хозяина. Эти гликопротеиды в настоящее время пристально изучаются как объекты для производства вакцин. Белковый слой между оболочкой и внутренним капсидом содержит белки, которые являются основными объектами клеточного иммунного ответа. Наиболее важным из этих белков является главный тегментный белок UL83, или фосфопротеин 65 (PP65), который противодействует антивирусному иммунному ответу хозяина, предотвращая проникновение интерферона 3 в ядро.

Другим клинически важным продуктом является серин/треонинкиназа, экспрессируемая ЦМВ человека из гена UL97. Она не только участвует в фосфорилировании его естественных вирусных и клеточных белковых субстратов, влияющих на репликацию вируса, но и фосфорилирует противовирусный препарат ганцикловир, что оказывается весьма эффективным при ЦМВ-терапии.

Один из классических признаков ЦМВИ — цитомегалические включения в клетках. Присутствие измененных клеток указывает на репликативную инфекцию, хотя они могут отсутствовать даже в активно инфицированных тканях. В большинстве клеточных линий, ЦМВ трудно культивировать в лаборатории, тем не менее в естественных условиях инфекция, кажется, главным образом связана с эпителиальными клетками. При тяжелой диссеминированной ЦМВИ в процесс вовлекаются большинство систем организма.

Недавние исследования установили, что ЦМВ использует 2 пути проникновения в эпителиальные и эндотелиальные клетки макроорганизма:

- 1) слияние с фибробластами;
- 2) рецепторно-опосредованный эндоцитоз.

Мало что известно о молекулярных механизмах, ответственных за патогенез повреждения тканей, вызванного ЦМВ, в частности ВЦМВИ. Механизмы, посредством которых ЦМВ повреждает плод, являются сложными и, вероятно, включают в себя сочетание прямого клеточного повреждения плода (особенно головного мозга плода), вызванного патологическими вирусными белками, кодируемыми генами, неполным материнским иммунным ответом, который не способен полностью контролировать инфекцию, и влияния инфекции на функции плаценты, в том числе на выработку кислорода и транспорт различных субстратов.

Некоторые продукты цитомегаловирусных генов нарушают многие клеточные процессы. К ним относятся белки генов, изменяющие клеточный цикл, препятствующие апоптозу, вызывающие воспалительную реакцию, инициирующие специфическую поломку хромосом, способствующие онкогенезу и дизрегуляции клеточной пролиферации, и, что наиболее поразительно, белки генов, позволяющие вирусу уклоняться от иммунного ответа макроорганизма.

Иммунитет к ЦМВ является сложным и включает в себя гуморальный и клеточный ответ. Некоторые белки ЦМВ имеют особое значение для иммунитета. Гликопротеид В (gB) и гликопротеид Н (gH) являются основными факторами, определяющими гуморальный ответ, но этого недостаточно для предотвращения трансплацентарной инфекции.

Цитотоксические Т-клетки играют важную роль в иммунном ответе против ЦМВ, которая заключается в контроле за инфекцией. В целом цитотоксические лимфоциты включены в главный комплекс гистосовместимости (МНС) I класса и ограничены действием клеток CD8<sup>+</sup>. Хотя многие вирусные генные белки играют важную роль в создании этих ответов, большинство ЦМВ-специфических Т-клеток нацелено на фосфопротеид в вирусном тегументе PP65.

Недавние исследования в области молекулярной биологии ЦМВ выявили наличие многих вирусных генных продуктов, которые способны модулировать воспалительные и иммунные ответы человека. Несколько генов ЦМВ нарушают нормальную обработку антигена и генерацию клеточно-опосредованных иммунных ответов, в том числе ген US11, который экспортирует I класс тяжелой цепи из эндоплазматического ретикулума в цитозоль. Другим примером является ген US3, который удерживает молекулы главного комплекса гистосовместимости в ретикулуме, не позволяя им проникать в плазматическую мембрану. И, наконец, ген US6 ингибирует пептидную транслокацию путем транспортеров, связанных с обработкой антигеном. Другие вирусные гены, UL33, US27 и US28, являются функциональными

гомологами клеточных G-белковых рецепторов, которые могут с помощью молекулярной мимикрии подрывать нормальные воспалительные реакции и в процессе способствовать распространению вируса в ткани.

Патогенез ЦМВИ у реципиентов аллотГСК чрезвычайно сложный с индивидуальными взаимодействиями между самим вирусом и иммунной системой и включает два механизма:

- 1) действие вируса на экспрессию человеческого лейкоцитарного антигена;
- 2) продукцию цитокинов и адгезию молекул.

Это взаимодействие может объяснять повышенный риск вторичной бактериальной и грибковой инфекции у ЦМВ-инфицированных пациентов и связь между ЦМВИ и острой или хронической РТПХ.

ЦМВ, попадая в клетки пациента, вызывает инфекцию, и иммунная система хозяина начинает узнавать вирионы, активирует несколько механизмов и путей иммунитета: врожденный иммунный ответ, включая гуморальную иммунную систему, воспалительные цитокины с преобладанием Th1-индуцированного цитокинового ответа и выработку  $\gamma$ -интерферона.

ЦМВ кодирует гликопротеиды, связывающие IgG через Fc-фрагмент, то есть обладают Fc $\gamma$ R-активностью, которая нарушает активацию комплемента и блокирует действие противовирусных антител. Одновременно ЦМВ кодирует белки, ингибирующие перенос молекул главного комплекса гистосовместимости класса I на плазматическую мембрану, что дает вирусу преимущество, помогая избежать распознавания цитотоксическими лимфоцитами. Вирус способен длительно и латентно персистировать в органах, богатых лимфоидной тканью, будучи защищенным от воздействия антител и интерферонов. В то же время он может подавлять клеточный иммунитет прямым воздействием на T-лимфоциты. Таким образом, у пациентов при применении иммуносупрессивной терапии и у пациентов с глубоким иммунодефицитом (прежде всего, при нарушениях клеточного иммунитета, дополнительно усугубленных прямым воздействием вируса) возможны реактивация возбудителя и его гематогенная генерализация с поражением практически всех органов и систем. В настоящее время активную ЦМВИ у пациентов рассматривают как индикатор дефектов клеточного иммунитета.

Некоторые исследования продемонстрировали, что CD4+ T-лимфоциты восстанавливаются сравнительно медленно после проведенной аллотГСК с более поздней ограниченной способностью для CD8+ T-лимфоцитов контролировать ЦМВ-репликацию. Ряд исследователей наблюдали снижение числа ЦМВ-специфических CD8+ T-лимфоцитов в период вирусной репликации. Интересно, что подсчет ЦМВ-специфических CD8+ T-лимфоцитов, секретирующих цитокины, в особенности  $\gamma$ -интерферон, в перспективе может быть использован для оценки риска развития поздней ЦМВИ у реципиентов трансплантации органов, а также для прогноза ЦМВИ у реципиентов аллотГСК.



## ПАТОМОРФОЛОГИЯ

ЦМВИ характеризуется мультисистемной дисфункцией, в большинстве случаев с вовлечением моноцитарно-макрофагальной и центральной нервной систем. Основным морфологическим признаком ЦМВИ является образование гигантских клеток с характерными плотными внутриядерными включениями (см. рис. 2).

Цитомегалическая трансформация клеток при проведении гистологического исследования наиболее часто выявляется в извитых канальцах почек, в бронхах, бронхиолах, альвеолоцитах и бронхиальных железах, в эпителии и выводных протоках слюнных желез, в желчных протоках с формированием кальцинатов в печени, в ткани головного мозга с развитием некрозов и кальцификатов.

Врожденная ЦМВИ с летальным исходом характеризуется генерализацией патологического процесса во всех случаях.

К характерным изменениям в плаценте относятся воспалительные изменения ворсин хориона и межворсинчатого пространства с развитием субхориального лимфоцитарного или лимфогистиоцитарного виллузита и интервиллузита, что свидетельствует о гематогенном (трансплацентарном) инфицировании плода ЦМВ. Специфические клетки по типу «совиного глаза» в плаценте обнаруживаются в единичных случаях. В связи с этим морфологические методы не способны выявить все случаи ВЦМВИ, так как чувствительность метода не более 50 %. Кроме того, морфологически измененные клетки могут не попасть в материал биопсии. Поэтому отсутствие цитомегаловирусной трансформации в последе не исключает наличие ЦМВИ.

## КЛАССИФИКАЦИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Согласно Международной классификации болезней X пересмотра, выделяют:

- В25.0 Цитомегаловирусная пневмония (J17.1)
- В25.1 Цитомегаловирусный гепатит (K77.0)
- В25.2 Цитомегаловирусный панкреатит (K87.1)
- В25.8 Другие цитомегаловирусные болезни
- В25.9 Цитомегаловирусная болезнь неуточненная
- В27.1 Цитомегаловирусный мононуклеоз
- Р35.1 Врожденная цитомегаловирусная инфекция

Диагноз ВЦМВИ можно считать установленным, если в течение первых трех недель жизни новорожденного обнаружили антиген ЦМВ в любом биологическом материале. В зарубежных публикациях врожденную ЦМВИ классифицируют на симптоматическую и бессимптомную.

## **КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

Клинические проявления ЦМВИ зависят не только от возраста пациентов, но и от способа инфицирования и состояния иммунной системы. В основном преобладают бессимптомные и субклинические формы инфекции. В связи с этим актуально рассмотреть ЦМВИ:

- врожденную;
- постнатально-приобретенную;
- у иммунокомпромированных детей.

### **ВРОЖДЕННАЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ЕЕ ПОСЛЕДСТВИЯ**

Внутриутробное инфицирование плода ЦМВ может приводить к его гибели, неразвивающейся беременности, выкидышу, привычному невынашиванию беременности, мертворождению, преждевременным родам, формированию пороков внутренних органов (пороки сердца, почек, легких и ЖКТ, микроцефалия, микро- и макрогирия), к задержке внутриутробного роста плода и к развитию неиммунной водянки плода.

ВЦМВИ характеризуется появлением симптомов заболевания или маркеров инфекции в течение первых трех недель жизни новорожденного ребенка. Только 10–15 % новорожденных имеют выраженные симптомы болезни, а у 85–90 % нет клинических проявлений. Однако при бессимптомном течении у 15–17 % детей в дальнейшем развиваются неврологические последствия.

CDC (Центр по контролю заболеваемости, Атланта, США) в 2016 г. опубликовал симптомы ВЦМВИ у детей, наличие которых должно заставить врача задуматься о роли ЦМВ. К таким симптомам при рождении относятся:

- недоношенность;
- проблемы со стороны печени, легких, селезенки;
- малый вес к сроку гестации;
- микроцефалия;
- судороги.

Признаки, которые определяются как с рождения, так и после, и существуют в течение длительного времени:

- нарушение слуха;
- слепота;
- интеллектуальные расстройства;
- микроцефалия;
- нарушение координации;
- слабость мышц.

Судорожный синдром может быть первым признаком ЦМВИ в неонатальном и грудном периодах. Нередко имеют место выраженные и резистентные к противосудорожной терапии судороги в виде тонико-

клонических, полиморфных припадков, приводящих к регрессии психомоторного развития. Для прекращения судорог требуется ранняя этиотропная и противосудорожная терапия.

Среди других поражений ЦНС у новорожденных отмечают:

- синдром угнетения;
- микроцефалию;
- менингоэнцефалит;
- гипертензионно-гидроцефальный синдром;
- задержку моторного развития.

ЦМВ-энцефалит может протекать с вовлечением в патологический процесс белого и серого вещества головного мозга, хориоидального сплетения, которые в исходе заканчиваются кальцификатами, располагаясь в любом месте головного мозга. В ликворе выявляют трехзначный цитоз с преобладанием лимфоцитов, повышенный уровень белка, нормальное содержание глюкозы и хлоридов. По данным нейросонографии выявляют субэпендимальные кисты, внутричерепные кровоизлияния, вентрикуломегалию, расширение субарахноидального пространства, кистозно-атрофические изменения, стриарную васкулопатию.

Компьютерная томограмма позволяет определить вентрикуломегалию, внутричерепные кальцификаты, лейкомаляцию, субатрофические изменения, порэнцефалию, которые чаще локализуются в передней части лобных долей. Обнаружение внутричерепных кальцификатов позволяет прогнозировать когнитивные и аудиологические изменения в более позднем возрасте. Наличие при рождении микроцефалии у детей с ВЦМВИ также является предиктором плохого когнитивного исхода со снижением индекса интеллекта.

Желтуха — самый частый, но не обязательный симптом ВЦМВИ у новорожденных. Патогенез ее может быть связан не только с поражением желчных путей, но и с повышенным гемолизом эритроцитов.

Поражение печени при ВЦМВИ протекает с желтухой, гепатолиенальным синдромом, в тяжелых случаях — с холестатическим гепатитом, но чаще развивается персистирующий гепатит с благоприятным течением. Одновременно отмечаются лабораторные признаки цитолиза (повышение активности АЛТ и АсАТ — обычно в 3–4 раза) и холестаза (повышение уровня связанного билирубина, холестерина, гамма-глутамил-транспептидазы и щелочной фосфатазы). Не исключена роль ЦМВ в генезе билиарной атрезии.

Поражение бронхолегочной системы у новорожденных детей с ЦМВИ характеризуется развитием пневмонита, требующего искусственной вентиляции легких, формированием легочной гипертензии, кист в легких, бронхолегочной дисплазии. В большинстве случаев поражение легких протекает длительно, волнообразно, резистентно к терапии антибиотиками и глюкокортикостероидами и может проявляться повторными острыми респираторными заболеваниями с наличием обструктивного компонента.

При ВЦМВИ в патологический процесс могут вовлекаться органы зрения с развитием хориоретинита, который встречается в 10–15 % манифестных случаев и по частоте уступает только токсоплазмозу. Последствия со стороны органа зрения характеризуются зрительными нарушениями и страбизмом, которые являются исходом хориоретинита, пигментного ретинита, атрофии зрительного нерва и рубца на макуле. Зрительные нарушения при бессимптомной ЦМВИ не формируются. Микроофтальмия, катаракта, ретинальные некрозы и кальцификаты, патология диска зрительного нерва могут быть в исходе генерализованной ЦМВИ (рис. 4).



Рис. 4. Цитомегаловирусный хориоретинит

Поражение сердечно-сосудистой системы (врожденный кардит, врожденные пороки развития структурных элементов сердца и сосудов) также часто обнаруживают у детей первых месяцев жизни.

Желудочно-кишечная форма ВЦМВИ может протекать в виде некротического энтероколита.

При ВЦМВИ могут наблюдаться различные гематологические синдромы. Тромбоцитопенический и анемический синдромы, а также их сочетание проявляются снижением уровня соответствующих показателей гемограммы. Развитие этих гематологических вариантов связано со способностью ЦМВ прямо повреждать стволовые полипотентные клетки костного мозга, угнетать выделение колониестимулирующих факторов. Анемический синдром, кроме того, может быть обусловлен аутоиммунным гемолизом эритроцитов, а также гемолизом вследствие гиперспленизма.

По данным литературы, при обследовании 106 пациентов с ВЦМВИ суммированы клинические симптомы, которые представлены в табл. 1.

**Клинические симптомы врожденной цитомегаловирусной инфекции**

Клинические симптомы		Частота встречаемости (%)
Недоношенность		34
Малый возраст гестации при рождении		50
Нарушения макрофагально-моноцитарной системы	Петехии	76
	Желтуха	67
	Гепатоспленомегалия	60
	Пурпура	13
Неврологические нарушения	Микроцефалия	53
	Заторможенность/гипотония	27
	Плохой аппетит (плохо сосет)	19
	Судороги	7

В настоящее время во всем мире особое внимание уделяется формированию НСТ у детей с ВЦМВИ, которая считается «визитной карточкой» именно врожденной, а не приобретенной инфекции. При манифестном течении заболевания НСТ встречается в 35–65 % случаев, а при бессимптомном течении — у 7–15 % детей. Прямое цитопатическое действие ЦМВ в 1-м триместре беременности может приводить к НСТ у 80 % детей, что связано с нарушением в период закладки мембранозного лабиринта внутреннего уха с 3-й по 10-ю неделю гестации. НСТ может развиваться как в периоде новорожденности, так и иметь более позднее начало с разной степенью тяжести. Поздно проявляющаяся ЦМВ-ассоциированная НСТ может иметь флюктуирующее, прогрессирующее и асимметричное течение. По литературным данным, к группе повышенного риска по реализации НСТ, проявляющейся у детей старше шестимесячного возраста, относятся дети с ВЦМВИ, прошедшие программу аудиологического скрининга в раннем неонатальном периоде, продолжающие выделять ЦМВ с мочой или слюной. Анализ данных показывает, что успешно пройденный в неонатальном периоде аудиологический скрининг не исключает развитие НСТ в последующем. В связи с этим, разработан и внедрен алгоритм аудиологического мониторинга у детей раннего возраста с ВЦМВИ, согласно которому такие дети с момента рождения проходят обязательное аудиологическое обследование с интервалом 6 месяцев до достижения 2 лет.

**ПОСТНАТАЛЬНАЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ**

О постнатальной ЦМВИ говорят в случае выявления положительного теста на ДНК ЦМВ у новорожденного ребенка в возрасте более 3 недель жизни и отрицательного результата обследования до 3 недель жизни.

Приобретение ЦМВ у детей первых месяцев жизни обычно возникает вторично в результате контакта с инфицированными выделениями из родового канала или через грудное молоко. У доношенных новорожденных ЦМВИ протекает без симптомов заболевания и без последствий.

К факторам риска по развитию ЦМВИ у новорожденных относят:

- гестационный возраст менее 32 недель;
- вес при рождении менее 1500 г;
- грудное вскармливание ЦМВ-серопозитивными матерями (высокая вирусная нагрузка и раннее и длительное выделение вируса с грудным молоком).

ЦМВИ выявляется почти у 60 % недоношенных детей в сроке гестации менее 32 недель и с массой тела при рождении менее 1500 г, инфицированных в результате кормления ЦМВ-инфицированным грудным молоком их матерей. Во время первых 2 месяцев после рождения начало ЦМВИ примерно у половины недоношенных детей может проявляться следующими симптомами: апноэ, брадикардия, серые кожные покровы, вздутие кишечника. У таких детей могут развиваться пневмония, острый гепатит, гипербилирубинемия, синдром холестаза, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, энтероколит; в гемограмме будут лейкопения, тромбоцитопения и увеличение С-реактивного белка. По сравнению со здоровыми новорожденными детьми, недоношенные дети чаще имеют более низкий уровень трансплацентарно приобретенных материнских IgG к ЦМВ.

#### **ПРИБРЕТЕННАЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ С НОРМАЛЬНЫМ ИММУНОЛОГИЧЕСКИМ СТАТУСОМ**

ЦМВИ у иммунологически здоровых детей и взрослых обычно протекает бессимптомно, но может быть причиной инфекционного мононуклеоза.

В большинстве случаев путь передачи — от человека к человеку (воздушно-капельный, контактно-бытовой пути передачи), но цитомегаловирусный инфекционный мононуклеоз можно приобрести и через трансфузии препаратов крови или трансплантацию органов. Синдром мононуклеоза вследствие ЦМВ клинически похож на инфекционный мононуклеоз, вызванный ВЭБ. Недомогание, головная боль, лихорадка и усталость являются общими среди пациентов с мононуклеозом. Другими клиническими симптомами являются: фарингит, тонзиллит, часто с налетами, полилимфаденопатия с преимущественным увеличением шейных лимфатических узлов, гепатомегалия и спленомегалия. Вирусная экзантема встречается только при использовании бета-лактамовых антибиотиков (ампициллина или амоксициллина), как и при вызванном ВЭБ инфекционном мононуклеозе. Повышенные уровни в сыворотке крови печеночных трансаминаз наблюдаются у большинства пациентов с инфекционным мононуклеозом, вызванным ЦМВ. Гипербилирубинемия возникает редко. Клинически дифференцировать цитомегаловирусный инфекционный мононуклеоз от мононуклеоза, вызванного ВЭБ, может быть очень сложно. Исход мононуклеоза, вызванного ЦМВ, благоприятный, и выздоровление происходит без остаточных последствий. Тем не менее симптомы могут сохраняться в течение 4 недель и дольше. У небольшого количества пациентов может иметь место тяжелое течение болезни, возможны осложнения. К ним отно-

сят: венозные тромбозы, увеиты, атрофию радужки, стойкую тромбоцитопению, гемолитическую анемию, миокардит, язвы ЖКТ, поперечный миелиит, синдром Гийена–Барре, энцефалит.

При наблюдении за 21 пациентом с энцефалитом, обусловленным ЦМВ, было отмечено, что у пациентов наблюдались спутанность сознания, кома, судороги, афазия или дисфазия в результате поражения черепных нервов. Восстановление было медленным, некоторые пациенты имели стойкие нарушения и требовали проведения тщательной оценки иммунной системы.

### **ПОСТТРАНСФУЗИОННАЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ**

Посттрансфузионная ЦМВИ наблюдается у детей разного возраста, но чаще у детей старшего возраста и взрослых. Инкубационный период колеблется от 20 до 60 дней. По своим проявлениям заболевание напоминает инфекционный мононуклеоз, вызванный ЦМВ. Обычно проявляется синдромом интоксикации, общим недомоганием, головной болью, миалгиями, снижением аппетита, слабостью, утомляемостью, вялостью, повышенной сонливостью, повышением температуры тела до 38 °С продолжительностью до 2–4 недель, полиаденопатией с преимущественным увеличением шейных лимфоузлов, гепатоспленомегалией (нередко с повышенным уровнем печеночных ферментов), болями в животе. Эта форма ЦМВИ в основном имеет благоприятное течение. Однако после перенесенной инфекции могут отмечаться повышенная утомляемость, склонность к катаральным явлениям в носоглотке и к субфебрилитету в течение 2–3 лет. Использование серонегативной донорской крови, лейкодеплицированной крови может снизить вероятность передачи, поэтому рекомендуется для всех пациентов детского возраста, в особенности детей с высокой степенью риска.

Необходимо отметить, что беременных женщин также относят к иммунокомпетентной категории, хотя во время беременности присутствует физиологическая иммуносупрессия. В основном ЦМВИ протекает бессимптомно или с признаками ринофарингита и субфебрильной температурой. В некоторых случаях ЦМВИ проявляется клинической симптоматикой мононуклеозоподобного синдрома: повышение температуры, тонзиллит, лимфаденопатия, слабость, миалгии.

### **ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ИММУНОСУПРЕССИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ**

**ЦМВИ и ВИЧ-инфекция.** В настоящее время ЦМВИ является одной из самых распространенных СПИД-индикаторных инфекций. Почти у половины пациентов на стадии СПИДа наблюдается клинически выраженная генерализованная ЦМВИ, которая может быть непосредственной причиной летального исхода. Современное лечение высокоактивными антиретровирусными лекарственными средствами резко снизило частоту возникновения ЦМВИ среди взрослых и детей с ВИЧ-инфекцией. ЦМВИ у ВИЧ-

инфицированных взрослых пациентов возникает при экстремально низком уровне CD4+ Т-лимфоцитов в периферической крови (50 кл./мм<sup>3</sup> и менее клеток). У ВИЧ-инфицированных детей ЦМВИ не так сильно связана с низким уровнем CD4+, как у взрослых.

Наиболее частым симптомом ЦМВИ (в 85 % случаев) у ВИЧ-инфицированных пациентов является ЦМВ-ретинит. Предъявляемые жалобы у пациентов при ЦМВ-ретините (появление «плавающих мошек», затуманивание зрения, снижение остроты зрения, выпадение полей зрения) развиваются при выраженной иммуносупрессии. При осмотре глазного дна выявляются периваскулярные желтовато-белые инфильтраты, возможны кровоизлияния в сетчатку. Гистологическими признаками ЦМВ-ретинита являются некроз сетчатки и отек с появлением в дальнейшем атрофии и рубцовых изменений тканей, что приводит к слезотечению и к отслойке сетчатки. Диагноз подтверждается с помощью ПЦР образцов тканевой жидкости или стекловидного тела на наличие ДНК ЦМВ.

Часто в клинической симптоматике ЦМВИ у ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдается сочетание ретинита, колита и эзофагита. ЦМВ-колит характеризуется длительным кишечным синдромом с частотой до 5–10 раз в сутки, нередко на фоне лихорадки и быстрого снижения массы тела (более 10 %). ЦМВ-колит носит эрозивно-язвенный или язвенно-некротический характер и может осложняться перфорацией стенки кишечника. Стул может включать прожилки крови или быть кровянистым. В диагностике играет важную роль проведение эндоскопии с биопсией, с возможным определением характерных включений ЦМВ в эпителии.

Энцефалит, периферическая невропатия, полирадикулоневриты, пневмония, гастрит, гепатит, поражения кожи, слизистой ротовой полости с образованием язв и сиалоаденит встречаются менее часто.

Другие проявления диссеминированной ЦМВИ встречаются относительно редко (около 15 %), хотя может поражаться любой орган. Наиболее часто встречаются пневмонии, изъязвления пищевода, колиты и энцефалиты, а также синуситы. Клинические проявления зависят от типа вовлеченного органа, диагноз ставится только гистологически. Поражение легких может развиваться при острой ЦМВИ или при ее реактивации. Развивается интерстициальная пневмония, для которой характерны высокая температура, сухой кашель с трудно отходящей мокротой, одышка. Аускультативно могут выслушиваться рассеянные необильные влажные мелкопузырчатые хрипы. Клинические и рентгенологические данные похожи с таковыми при пневмоцистной пневмонии, которую часто подозревают. Однако наличие патологических изменений в тропных к ЦМВ органах и отсутствие лечебного ответа на ко-тримоксазол позволяют исключать пневмоцистоз. Кроме того, возможна коинфекция ЦМВ и *Pneumocystis jirovecii*. ЦМВИ при СПИДе может приводить к гибели пациентов из-за пневмонии (чаще комбинированной этиологии), почечной недостаточности, язвенно-некротического поражения ЖКТ.



У детей с врожденной ВИЧ-инфекцией ЦМВ может ускорить прогрессирование ВИЧ-инфекции и ВИЧ-ассоциированных неврологических заболеваний.

**ЦМВИ при трансплантации органов и тканей.** Активизация собственной ЦМВИ реципиента или заражение ЦМВ от донора может сопровождаться развитием мононуклеозоподобного синдрома. ЦМВ может быть причиной опасных для жизни заболеваний у иммуносупрессивных пациентов, включая развитие пневмонии, ретинитов, поражение ЖКТ, ЦНС и ряда других органов и систем, что представлено в табл. 2.

Таблица 2

**ЦМВИ у реципиентов аллотГСК**

Заболевание	Клиническая симптоматика	Диагностические методы	Лечение
ЦМВ-пневмония	Легочная недостаточность, сухой кашель	ДНК ЦМВ методом ПЦР или антиген ЦМВ, компьютерная томография грудной клетки для исключения признаков матового стекла, анализ БАЛ для определения ЦМВ, биопсия легкого	Индукционная терапия с фоскарнетом или ганцикловиром 2–3 недели и внутривенный Ig в дозе 0,2–0,5 мг/кг
Поражения ЖКТ	Боли в животе, расстройства глотания, кровотечения из ЖКТ, диарея	Компьютерная томография брюшной полости для исключения энтерита или колита + эндоскопическое исследование для исключения язвенно-некротического поражения с иммуногистохимическим исследованием на маркеры ЦМВ	Фоскарнет или ганцикловир 2–3 недели с последующей поддерживающей терапией
Поражения ЦНС	Изменение ментального статуса, когнитивные дисфункции, нистагм, отсутствие речевого общения	Магнитно-резонансная томография для исключения венрикулита и повышения внутричерепного давления + исследование ликвора: плеоцитоз с позитивной ПЦР на ДНК ЦМВ	Фоскарнет или ганцикловир 2 недели
ЦМВ-ретинит	Размывание или снижение центрального зрения, фотопсия	Офтальмологическое обследование, ПЦР внутриглазной жидкости с исследованием ДНК ЦМВ	Системная терапия в течение 6–8 недель

Кроме того, ЦМВ может также оказывать не прямое действие у пациентов после трансплантации на исходы, например, отторжение трансплантата и риск присоединения других оппортунистических инфекций.

Группами риска в отношении развития тяжелой ЦМВИ являются:

- реципиенты аллотГСК;
- реципиенты солидных органов;
- дети с тяжелыми комбинированными врожденными иммунодефицитами.

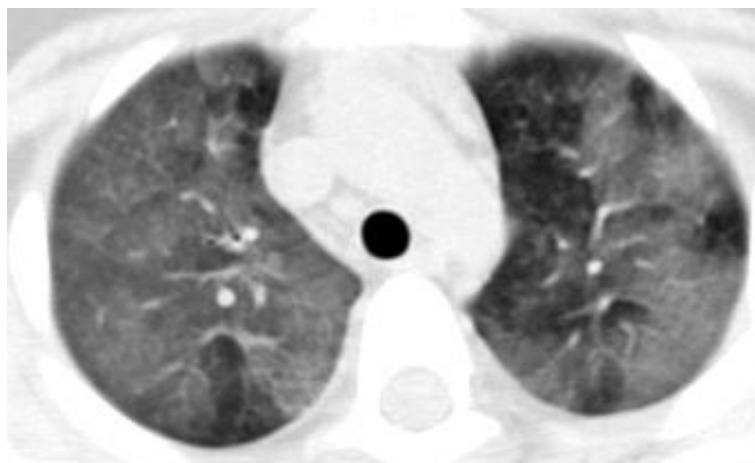
Все кандидаты на аллоТГСК должны быть обследованы на наличие в сыворотке антител класса IgG к ЦМВ до проведения трансплантации с целью определения риска развития первичной инфекции или ее реактивации после проведения трансплантации, что обладает высоким уровнем доказательности (АII). ЦМВ-серопозитивность у реципиента до аллоТГСК является не только главным фактором риска реактивации заболевания, но и, как указывают многие исследования, суррогатным маркером летальности после ее проведения. Без проведения профилактики приблизительно у 80 % серопозитивных пациентов может развиваться ЦМВИ после аллоТГСК. Исследование Ljungman и соавт. показало, что если проводится отбор неродственного ЦМВ-положительного донора для ЦМВ-положительного реципиента, это приводит к увеличению пятилетней выживаемости (35 % против 27 %; степень доказательности  $P = 0,006$ ) и снижению трансплантационно-связанной летальности (49 % против 62 %; степень доказательности  $P < 0,001$ ). Напротив, ЦМВ-серопозитивный реципиент, который получил трансплантат от серонегативного по ЦМВ-статусу донора, имеет высокий риск развития реактивации инфекции или ЦМВИ. С другой стороны, ЦМВ-серонегативный реципиент, который получил трансплантат от ЦМВ-серопозитивного донора, имеет низкий риск ЦМВИ и также очень низкую частоту развития ЦМВИ. При назначении правильной сопроводительной терапии ЦМВ-негативные пациенты имеют низкий риск ее развития. Для снижения риска передачи инфекции ЦМВ-негативным реципиентам аллоТГСК необходимо переливать продукты крови от ЦМВ-серонегативных доноров или использовать лейкодеплецированные продукты крови (AI). В некоторых центрах обязательным является использование лейкоцитарных фильтров при переливании продуктов крови.

Другими факторами риска ЦМВИ у реципиентов аллоТГСК являются:

- возраст;
- трансплантация пуповинной крови;
- тотальное облучение тела в режиме кондиционирования;
- химиотерапия с флударабином или антитимоцитарным глобулином;
- трансплантация с T-деплецией;
- РТПХ;
- низкий уровень CD4+ клеток;
- отсутствие ЦМВ-специфического T-клеточного иммунитета.

**ЦМВ-пневмония.** Излюбленной локализацией инфекций в промежуточном посттрансплантационном периоде являются легкие, что связано с поражением функции ресничек респираторного тракта. Поэтому самым грозным клиническим проявлением ЦМВИ считают пневмонию у пациентов после аллоТГСК, особенно после проведения режима кондиционирования с включением тотального облучения тела. Клиническая симптоматика ЦМВ-пневмонии не всегда специфична или патогномонична и проявляется температурной реакцией, сухим надсадным кашлем, гипоксией и очень часто возникает дыхательная недостаточность, что требует проведения ИВЛ. Рент-

генологически у многих пациентов с ЦМВ-пневмонией типично выявление билатерального, диффузного мутного стекловидного тела (рис. 5).



*Рис. 5.* Двусторонняя интерстициальная ЦМВ-пневмония у пациента после аллотГСК

Другими характерными признаками являются малые, объединенные центрально-долевые затемнения (узелковоподобные), ретикулярные затемнения и плевральный выпот, затрудняющие проведение дифференциальной диагностики с другими вирусными пневмониями (рис. 6).



*Рис. 6.* Двусторонняя пневмония с центрально- долевыми затемнениями у пациента после аллотГСК

Диагноз ЦМВ-пневмонии подтверждается на основании клиники и рентгенологических признаков легочной инфекции с выявлением ЦМВ в крови, в БАЛ или в ткани легкого при отсутствии других причин поражения легких. Для диагностики ЦМВ-пневмонии используют выделение ЦМВ в культуре клеток или методом ПЦР (качественный и количественный метод). При наличии биоптата легкого возможно применение иммуногистохимического метода или метода гибридизации. Однако биопсия легких не всегда возможна у реципиентов аллотГСК, так как является небезопасным методом диагностики.

**Поражение ЖКТ.** Частота поражения ЖКТ приблизительно составляет 2 % в первые 2 года после проведенной аллотГСК и встречается чаще у

реципиентов аллоТГСК, чем при аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (608 случаев против 58 случаев на 100 000 пациентов ретроспективно). Факторы, которые способствуют их развитию, включают аллоТГСК и применение глюкокортикостероидов.

Поражение ЖКТ у иммуносупрессивных пациентов при ЦМВИ клинически проявляется эрозиями и/или язвами на протяжении всего ЖКТ, включая прямую кишку. Клиническая симптоматика зависит от участка поражения ЖКТ. Пациенты с эзофагитом предъявляют жалобы на расстройства глотания и постоянные загрудинные боли, которые связаны с болезненными вторичными изъязвлениями. В случае гастрита классическим симптомом являются боли в эпигастральной области и рвота. Клинические признаки поражения тонкой кишки ЦМВ характеризуются асимптоматическим течением или обструкцией вследствие тяжелого язвенного поражения и воспаления слизистой оболочки. Пациенты с поражением ЦМВ толстой кишки имеют диарею, кровавый стул, острую боль в животе и тенезмы. Однако ни один из этих симптомов не патогномоничен и может быть как важным клиническим признаком РТПХ с поражением кишечника как органа-мишени, так и признаком других кишечных инфекций. Золотой стандарт диагностики ЦМВ-поражения ЖКТ — проведение эндоскопического исследования с биопсией. Макроскопический уровень воспалительных изменений в кишечнике, глубокие язвы и геморрагические изменения слизистой отдельно или в сочетании друг с другом наиболее характерны для ЦМВ-поражения ЖКТ. Но некоторые из этих морфологических признаков характерны и для кишечной формы РТПХ. Поэтому гистологические различия между ЦМВ-поражением и кишечной формой РТПХ в кишечнике основываются на поиске как вирусных включений и положительных маркеров ЦМВ при иммуногистохимическом исследовании биоптата, так и морфологических особенностей этих двух заболеваний. Во многих случаях ЦМВ-поражение кишечника основывается на морфологическом исследовании нисходящей ободочной кишки, однако предпочтительно исследовать весь кишечник вплоть до подвздошной кишки.

**Поражение ЦНС.** ЦМВИ с поражением ЦНС наиболее часто встречается у пациентов с прогрессированием ВИЧ-инфекции на фоне глубокого истощения CD4+ Т-лимфоцитов в отличие от других иммуносупрессивных пациентов, включая реципиентов аллоТГСК. Реальная частота поражения ЦМВ ЦНС неизвестна, и потенциальными факторами риска ее развития являются:

- отсроченное восстановление иммунной системы;
- гаплоидентичная аллоТГСК;
- Т-клеточная деплеция;
- тяжелые III и IV стадии РТПХ с глубоким Т-клеточным иммунодефицитом.

Патогенез развития поражений ЦНС при ЦМВИ после аллоТГСК неизвестен. Предполагают, что, с одной стороны, вирус может мигрировать в

головной мозг в период эпизода виремии, а, с другой стороны, сам головной мозг является большим резервуаром латентной ЦМВИ у серопозитивных пациентов после аллотГСК. У ВИЧ-инфицированных пациентов ЦМВ имеет тенденцию локализоваться в эпендимальных клетках вдоль латеральных желудочков, в пятом желудочке, своде головного мозга, прозрачной перегородке и мозолистом теле. В последующем патофизиологические особенности включают фокальное или диффузное разрушение эпендимальной выстилки и некроз перивентрикулярных, паренхиматозных тканей, связанных с массивным скоплением ЦМВ-клеток в этих зонах.

Обычно оно манифестирует с энцефалита быстрым прогрессированием познавательной дисфункции, спутанностью сознания, часто с развитием паралича краниальных нервов и нистагмом. Обнаружение ДНК ЦМВ в спинномозговой жидкости методом ПЦР рассматривается как диагностический критерий подтверждения этиологии заболевания.

**ЦМВ-ретинит.** Хотя ЦМВ-ретинит — очень частое клиническое осложнение реактивации ЦМВ у пациентов с ВИЧ-инфекцией, он описан у реципиентов аллотГСК только в 1,4 % случаев. Эта частота преуменьшена, что связано с медленным прогрессированием и минимальной клинической симптоматикой. Важными факторами развития являются наличие длительной лимфопении и серопозитивный статус донора. Диагноз основан на клинических симптомах, заключающихся в нечеткости или снижении центрального зрения, дефектах полей зрения, предъявляемых жалобах на плавающий объект, появлении в полях зрения пятен, которые зависят от анатомического места разрушения или отслойки сетчатки.

**ЦМВ-синдром.** ЦМВ-синдром — это нечастое, но достаточно типичное проявление реактивации ЦМВИ, для которого характерны лихорадка, панцитопения, умеренное увеличение печени, селезенки, незначительный цитолиз. Этот синдром может стать причиной длительной необъяснимой цитопении у гематологических пациентов.

**ЦМВ-поражение печени.** ЦМВ-гепатит у пациентов аллотГСК характеризуется лихорадкой, небольшой гепатомегалией и незначительным повышением активности трансаминаз. Желтуха и гипербилирубинемия встречаются редко.

**Другие редкие проявления ЦМВИ.** Из других редких проявлений описаны цистит, миокардит, гемофагоцитарный синдром и вовлечение надпочечников у пациентов с ЦМВИ после аллотГСК.

## **ДИАГНОСТИКА ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

Диагностика ЦМВИ базируется на обнаружении непосредственно вируса или его компонентов (ДНК и антигенов), а также специфических антител. Для этого используются разнообразные методы.

Перед врачом всегда стоит сложная задача не только заподозрить возможность инфицирования пациента, но и правильно выбрать биологический объект и надежный метод диагностики. Трудности в клинической диагностике ЦМВ являются объективными, что связано с абсолютно неспецифическими симптомами и лабораторными признаками этой инфекции. Сходные клинические симптомы наблюдаются при различных инфекциях, вызванных не только вирусами, но и другими возбудителями. Трудности усугубляются, с одной стороны, также возможностью существования сочетанных инфекций, например ЦМВ-пневмонии и легочного аспергиллеза, ЦМВИ и пневмоцистной пневмонии. С другой стороны, например, у пациентов аллотГГСК — наличием комбинированных висцеральных поражений, вызванных ЦМВ и иммунопатологическим процессом: ЦМВ-колит и кишечная форма РТПХ, ЦМВ-гепатит и реакция отторжения после трансплантации печени.

### **ЦИТОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД**

Цитоскопия — определение ЦМВ-трансформированных клеток («совиный глаз») в моче, слюне — имеет низкую специфичность и в настоящее время не используется на практике. При морфологическом исследовании тканей органов в некоторых случаях цитомегалические клетки не выявляются. Чувствительность метода составляет не более 50 %. Обычно его используют в исследовании плаценты или для уточнения постмортального диагноза.

### **ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ**

Золотым стандартом признано определение ЦМВ в культуре клеток. Как правило, для этих целей используют клетки-фибробласты крайней плоти человека. Материалом для исследования являются кровь, моча, слюна, слезно-влагалищный секрет, спинномозговая жидкость, БАЛ и ткани из биоптатов. Репродукция ЦМВ в культуре клеток сопровождается характерным ЦМВ-ассоциированным цитопатическим эффектом. Однако вирус размножается значительно медленнее, чем это может быть полезным для диагностики, поэтому метод, как правило, сочетают либо с ПЦР, либо с иммунофлюоресцентным анализом, направленным на поиск ранних антигенов. В последнем случае используют высокоспецифичные моноклональные антитела.

Обычно положительный результат при исследовании инфицированных культур клеток является доказательством активной ЦМВИ. Однако выделение вируса из мочи, слюны в культуре клеток не всегда свидетельствует об острой инфекции. Необходимо проявлять осторожность при интерпретации результата диагностических исследований ЦМВ у детей раннего возраста. Диагноз ВЦМВИ требует идентификации вируса в образце культуры клеток в возрасте до 3 недель, но и перинатально приобретенная инфекция может также начинать проявляться в эти сроки. Среди иммунокомпрометированных пациентов довольно часто наблюдается реактивация латентного ЦМВ в

условиях отсутствия явной ЦМВИ. В этом случае обнаружение ЦМВ культуральным методом при исследовании мочи или слюны может отражать лишь хроническое выделение вируса, и такие данные трудно интерпретировать в случае тяжелого поражения органов, например при развитии пневмонии или гепатита.

Наиболее часто используемыми методами подтверждения ЦМВИ являются обнаружение антигена ЦМВ (PP65) и количественное определение ДНК ЦМВ (вирусная нагрузка) при помощи ПЦР. Обычно антигенемия ЦМВ в нейтрофилах коррелирует с вирусной нагрузкой. Этот тест сравнительно легкий в постановке и не требует дорогостоящего оборудования, хотя ограничен для стандартизации, включая интерпретацию результата и необходимость адекватного количества нейтрофилов (более 1000 кл./мл). Определение антигена PP65 также очень важно в течение первой недели терапии ЦМВИ.

ДНК ЦМВ может быть обнаружена как в плазме, так и в цельной крови, при этом результаты варьируют в зависимости от типа образца материала (плазма в сравнении с цельной кровью). Определение в крови вирусной нагрузки важно для мониторинга концентрации ЦМВ в трансплантологии. Обычно проводят серийное еженедельное тестирование крови у большинства детей до и после трансплантации. Обнаружение ДНК ЦМВ в ликворе методом ПЦР обладает высокой чувствительностью для подтверждения поражения ЦНС.

Количественное определение ДНК методом ПЦР применимо в качестве маркера риска заболевания и мониторинга ответа на терапию. Для этих целей Национальный институт стандартов и технологий и Комитет экспертов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов разработали эталоны для диагностики методом ПЦР ДНК ЦМВ.

Обнаружение ДНК ЦМВ в амниотической жидкости беременной женщины позволяет оценить возможность антенатальной передачи ЦМВ плоду. Исследование проводят спустя неделю от начала заболевания (при наличии симптомов) или после 21 недели гестации, чтобы уменьшить ложноотрицательные результаты. Вирусная нагрузка  $10^5$  и выше копий/мл в амниотической жидкости увеличивает вероятность вертикальной передачи ЦМВ.

Обнаружение ЦМВ-антигенемии или ДНК ЦМВ методом ПЦР является предиктором ЦМВИ, за исключением реципиентов после аллотГСК с ЦМВ-пневмонией. По литературным данным, при ЦМВИ имеют высокий риск развития летального исхода пациенты с высокой вирусной нагрузкой и/или персистирующей вирусемией на фоне выраженной клинической симптоматики.

Сочетанное применение ПЦР и исследование антигенемии ЦМВ используется при мониторинге состояния репликации ЦМВ и установлении диагноза ЦМВИ у пациентов с иммунодефицитом. Величина вирусной нагрузки ЦМВ в крови у таких пациентов является немаловажным фактором

в принятии решения для назначения превентивной терапии с целью предотвращения серьезных последствий ЦМВИ.

ПЦР применяют для диагностики ВЦМВИ. Тест является положительным практически у всех ЦМВ-инфицированных детей раннего возраста. Исследуются слюна, моча или и то и другое в реальном времени, как можно раньше после рождения, но в течение первых 3 недель жизни, причем слюна является предпочтительным образцом (ВП).

Для ретроспективного подтверждения ВЦМВИ в Японии, странах Европы, Америки для ПЦР-скрининга используют сухую каплю крови, однако чувствительность метода уступает исследованию нативной крови или исследованию мочи. Отрицательный результат сухой капли на ЦМВ ни в коем случае не исключает ВЦМВИ.

### СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Отсутствие IgM у новорожденных детей с ВЦМВИ не является основанием для снятия клинического диагноза. Вероятно, данный факт связан с тем, что IgM-ответ может быть замаскирован высокой концентрацией антител класса IgG или имеет место иммунологическая толерантность в связи с физиологическими особенностями иммунной системы у детей грудного возраста.

Определение авидности антицитомегаловирусных IgG используют для выявления первичной ЦМВИ у взрослых, особенно во время беременности. Низкоавидные антицитомегаловирусные IgG указывают на наличие первичной инфекции. Высокоавидные антицитомегаловирусные IgG свидетельствуют о зрелом иммунном ответе и о давности перенесенной инфекции.

Клиническое применение серологических методов исследования для диагностики ЦМВ представлено в табл. 3.

Таблица 3

**Использование серологических методов для диагностики ЦМВ в клинической практике**

Серологические показатели	Показания для исследования
IgG	<p>Определение инфицированности ЦМВ при исследовании:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– крови и органов доноров;</li> <li>– кандидатов на трансплантацию органов и тканей;</li> <li>– иммунокомпрометированных пациентов;</li> <li>– беременных женщин</li> </ul> <p>Доказательство перенесенной первичной инфекции — сероконверсия ЦМВ-IgG «отрицательного» ответа в ЦМВ-IgG «положительный» ответ</p>
IgM*	<p>Определение текущей или недавно перенесенной ЦМВИ при обследовании:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– пациентов с различными заболеваниями;</li> <li>– беременных женщин (для подтверждения первичной ЦМВИ определяют авидность IgG)</li> </ul>

\*Метод не эффективен для пациентов с иммунодефицитом и для диагностики ВЦМВИ.



Рекомендации по диагностике ЦМВИ у ВИЧ-инфицированных пациентов (Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children, 2013) включают определение антител к ЦМВ:

– у младенцев в возрасте 1 года и потом ежегодно у ЦМВ-серонегативных ВИЧ-инфицированных детей и детей со сниженным иммунитетом (при уровне CD4+ Т-лимфоцитов  $< 100$  кл./мм<sup>3</sup> или проценте CD4+ Т-лимфоцитов  $< 10$  %) (ВІІ);

– ВИЧ-инфицированных детей в возрасте до 5 лет, ЦМВ-инфицированных и с сильно ослабленным иммунитетом (при уровне CD4+ Т-лимфоцитов  $< 50$  кл./мм<sup>3</sup> или проценте CD4+ Т-лимфоцитов  $< 5$  %). Обследование должно быть расширено обследованием офтальмолога с исследованием сетчатки каждые 6 месяцев (АІІІ).

Следует учитывать, что вышеперечисленные тесты могут быть положительными при отсутствии клинической картины заболевания из-за бессимптомной реактивации, и поэтому сами по себе не являются диагнозом ЦМВИ при отсутствии клинических признаков. Кроме того, в случае локализованной ЦМВИ (например, поражение ЖКТ) исследования крови могут быть недоказательными, и потребуется исследование соответствующих органов.

Серологические маркеры ЦМВИ не всегда надежны, так как у детей первых 6 месяцев жизни, а также у пациентов аллотрансплантации способность к синтезу антител резко угнетена, и отсутствие антител класса IgM не свидетельствует об отсутствии инфекции.

Диагностика ЦМВИ зависит от определения маркеров ЦМВ в одном или более соответствующих диагностических тестах, сопровождается документированными признаками или симптомами поражения органов наряду с тем, что ЦМВИ может протекать асимптомно.

### **МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Для подтверждения диагноза ЦМВ-пневмонии или пневмонита может понадобиться исследование БАЛ или биоптата легкого.

Гепатит может потребовать биопсии печени для подтверждения диагноза. Дифференциальная диагностика при трансплантации печени ЦМВ-гепатита и хронического отторжения печени может быть трудной даже при проведении биопсии.

При поражении ЖКТ используют эндоскопические методы исследования с проведением биопсии и морфологической оценкой биоптата.

Наиболее важными исследованиями в диагностической оценке ВЦМВИ являются проведение ультразвукового исследования и/или компьютерной томографии головного мозга. У новорожденных с симптомами ВЦМВИ при этих исследованиях могут выявляться вентрикуломегалия и перивентрикулярные кальцификаты (рис. 7).

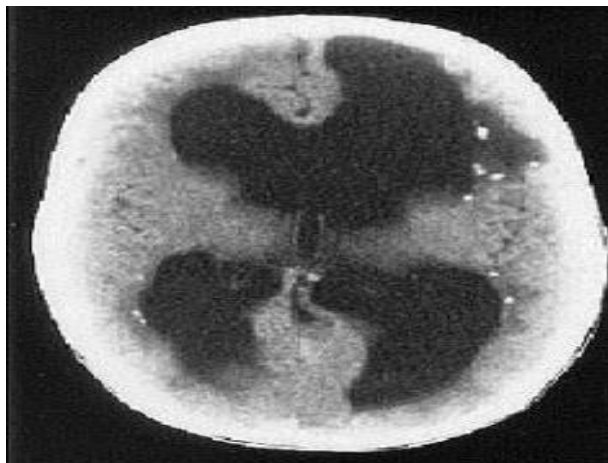


Рис. 7. Компьютерная томография головного мозга ребенка с ВЦМВИ

Проведение компьютерной томографии головного мозга является обязательным для детей с наличием микроцефалии, также являющейся признаком ВЦМВИ, а наличие кальцификатов имеет сильную положительную прогностическую ценность, так как может помочь в выявлении детей, нуждающихся в постоянном неврологическом обследовании и лечении.

Для младенцев с ВЦМВИ в протокол обследования включены осмотр окулиста и аудиологический скрининг.

## **ЛЕЧЕНИЕ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

Большинство случаев первичной ЦМВИ у иммунокомпетентных пациентов связано с минимальными симптомами или обходится без них. Среди пациентов с симптоматической ЦМВИ, особенно при инфекционном мононуклеозе, болезнь, как правило, протекает с полным выздоровлением в течение нескольких дней или нескольких недель. Антивирусная терапия в таких случаях обычно не показана.

В настоящее время используется несколько лекарственных средств, доступных для лечения системной ЦМВИ. К ним относятся ганцикловир, валганцикловир, фоскарнет и цидофовир. Эффективность и токсичность этих лекарственных средств были тщательно оценены только у пациентов с иммунодефицитом.

Однако в нескольких исследованиях описаны случаи, когда имело место успешное лечение ранее здоровых пациентов с тяжелыми проявлениями ЦМВИ. Пациенты с затяжным течением цитомегаловирусного инфекционного мононуклеоза и развитием органоспецифических осложнений были успешно пролечены с применением ганцикловира, Вальцита и фоскарнета. Также описаны случаи рецидивов увеитов, вызванных ЦМВ, после прекращения противовирусной терапии.

Эффективное лечение ЦМВИ сопряжено с определенными трудностями как в диагностике, так и в выборе лекарственных средств. Поскольку

большинство иммунокомпетентных пациентов с приобретенной ЦМВИ восстанавливаются без вмешательства, трудно доказать, оказывает ли противовирусная терапия значительное влияние на клинический исход. Дозы лекарственных средств и длительность терапии также не уточнены для этой группы пациентов. Поскольку тяжелое течение ЦМВИ в этой популяции встречается редко, маловероятно, что когда-либо будет проведено рандомизированное исследование по сравнению противовирусной терапии с плацебо. Таким образом, серьезность и потенциальная заболеваемость ЦМВИ должны быть сбалансированы с риском токсичности используемых лекарственных средств для принятия решения о том, следует ли применять антивирусные препараты у отдельного иммунокомпетентного пациента.

### ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

**Ганцикловир** (Ganciclovir — 2-амино-1,9-дигидро-9-[[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этокси]метил]-6Н-пурин-6-он) значительно эффективнее в лечении ЦМВИ, чем его предшественник — ацикловир. Это лекарственное средство действует не только на ЦМВ, но и на другие виды герпесвирусов. В зараженных вирусом клетках ганцикловир фосфорилируется с участием вирусной протеинкиназы, кодируемой геном UL97, превращается в трифосфат, избирательно подавляющий вирусную ДНК-полимеразу, что приводит к прекращению или ограничению удлинения вирусной ДНК. Ганцикловир подавляет синтез ДНК вируса в активную фазу болезни. При лечении ганцикловиром может возникать устойчивость к нему самого вируса. Ее механизм связан с развитием мутации в гене UL97 или UL54 ДНК-полимеразы. Вирус, имеющий только мутацию гена UL97, устойчив только к ганцикловиру, в то время как вирус с мутациями гена UL54 может обладать перекрестной резистентностью к другим противовирусным препаратам с аналогичным механизмом действия, и наоборот. Штаммы, устойчивые к ганцикловиру, обычно чувствительны к фоскарнету. Показания для применения ганцикловира очень строгие: наличие вируса в культуре клеток, определение антигена ЦМВ в биологических жидкостях или обнаружение ДНК методом молекулярной гибридизации.

В настоящее время ганцикловир имеет внутривенную форму выпуска (флаконы по 500 мг). Для терапии ганцикловир используют в разовой дозе 5 и 6 мг/кг при ВЦМВИ внутривенно, растворенным в физиологическом растворе, 2 раза в сутки через каждые 12 часов (медленное введение в течение 1 часа) в рабочей концентрации от 2 до 10 мг/мл. Курс — 3–6 недель.

**Валганцикловир** (Valganciclovir — 2-[(2-амино-1,6-дигидро-6-оксо-9Н-пурин-9-ил)метокси]-3-гидроксипропил-L-валинат) — L-валиловый сложный эфир ганцикловира и пролекарство этого вещества, применяемый внутрь и быстро превращающийся в ганцикловир под действием кишечных и печеночных эстераз. Он не рекомендуется к использованию для лечения реципиентов с ЦМВИ, но может применяться для поддерживающей терапии

у пациентов с низким риском развития ЦМВИ. Форма выпуска — таблетки (450 мг), суспензия (250 мг/5 мл). Новорожденным и детям грудного возраста его назначают в дозе 16 мг/кг перорально 2 раза в день через 12 часов, длительно — от 6 недель до 6 месяцев.

Фармакокинетический анализ показал, что предложенные режимы дозирования ганцикловира и валганцикловира одинаковы по уровню концентрации лекарственного вещества в плазме крови. Кроме того, оральная форма валганцикловира доступна в применении, так как не требует инвазивного вмешательства, поэтому дети могут длительно лечиться на дому, что благоприятно сказывается на микроклимате в семье и удешевляет лечение.

Широкое применение ганцикловира и валганцикловира ограничено ввиду высокой токсичности, миелосупрессивного действия лекарственного средства, отсутствия подбора оптимальной терапевтической дозы и развития осложнений в месте постановки катетера при длительном внутривенном введении лекарственного средства. Из побочных эффектов наиболее часто встречается нейтропения, которая наблюдается в 40–50 % случаев.

**Фоскарнет** (Foscarnet sodium) является аналогом неорганического пиррофосфата, ингибирует пиррофосфатную связь вирусспецифической ДНК-полимеразы. Фоскарнет подавляет ДНК-полимеразу ЦМВ. Для проявления противовирусного действия ему не требуется фосфорилирование, поэтому он активен и в отношении штаммов, устойчивых к ганцикловиру. Фоскарнет пациентами переносится хуже, чем ганцикловир, более нефротоксичен, вызывает гипомагниемия, гипокалиемию, гипокальциемию, расстройства мочеиспускания, парестезии. Кроме того, фоскарнет можно вводить только в виде инфузии под наблюдением врача с постоянной коррекцией дозы. В настоящее время доказана эффективность комбинированного лечения ганцикловиром и фоскарнетом. В связи с развитием побочных эффектов, фоскарнет рекомендуется во второй линии терапии ЦМВИ, но он предпочтителен у пациентов с миелосупрессией, с низкой клеточностью трансплантата после аллотГСК и у пациентов, имеющих штамм ЦМВ, резистентный к ганцикловиру.

*Цидофовир* (Cidofovir — (S)-1-(3-окси-2-phosphonylmethoxypropyl) цитозина, НРМРС) является ациклическим аналоговым нуклеозидом, утвержденным с 1996 г. для клинического применения при лечении ЦМВ-ретинита у пациентов со СПИДом. Это фосфонометилловый эфир цитозина, эффективный против ЦМВ, в том числе штаммов, устойчивых к ганцикловиру и фоскарнету. Цидофовир имеет широкий спектр активности в отношении ДНК-вирусов, в том числе герпес-, адено-, полиома-, папиллома- и поксивирусов. Максимальная длительность терапии составляет 4 недели.

Фоскарнет и цидофовир для лечения ВЦМВИ не применяются, но их активно применяют у пациентов с иммуносупрессией после проведения трансплантации органов и тканей.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ

В настоящее время проходят испытания во II и III фазах клинических исследований новые лекарственные средства: марибавир, бензимидазол, которые являются конкурентными ингибиторами белка гена UL97. Лекарственное средство CMX001, которое является бивалентным аналогом сложного эфира цидофовира для применения внутрь, характеризуется аналогичным действием, но оказывает менее токсичное влияние на почки. Главным преимуществом этого лекарственного средства является наличие широкого спектра действия на многие ДНК-вирусы, в том числе и ЦМВ. В настоящее время проводятся клинические исследования по использованию CMX001 для профилактики ЦМВИ у пациентов после аллотГСК.

Лекарственное средство летермовир (AIC246) взаимодействует с вирусной единицей UL54 терминального комплекса с вовлечением в процессинг вирусной ДНК. II фаза клинического исследования летермовира в качестве профилактики ЦМВИ после аллотГСК, завершенная в настоящее время, показала многообещающую эффективность и безопасность его применения, что предвещает преуспевающие результаты III фазы клинических испытаний в будущем.

Описано использование лефлуномида в качестве альтернативного лечения лекарственно-резистентного штамма ЦМВ. Среди предположительных потенциальных механизмов действия лефлуномида на ЦМВ — возможно воздействие на оболочки вирусного нуклеокапсида на поздних стадиях вирусной репликации. Лефлуномид не действует на ДНК-полимеразу или другие поверхностные части ДНК репликации ЦМВ. Но до сих пор не выявлена перекрещивающаяся лекарственная резистентность между лефлуномидом и другими доступными противовирусными лекарственными средствами, хотя эффективность контролируемой ЦМВ-репликации остается стойкой.

В настоящее время изучаются различные адаптивные стратегии передачи ЦМВ-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов от донора к реципиенту. После переливания ЦМВ-специфических Т-лимфоцитов временно увеличивается вирусная репликация. Эта популяция Т-лимфоцитов поддерживает функциональную способность, стимулируя восстановление длительного ЦМВ-специфического иммунитета, и в дальнейшем может способствовать предотвращению рецидива вирусной инфекции или развития поздней ЦМВИ. Это является многообещающим в развитии профилактики и стратегии лечения, особенно у пациентов с ЦМВ-резистентной инфекцией. К сожалению, обеспечение продукции специфических Т-клеток и риск возникновения РТПХ являются ограничением для их использования.

В настоящее время опубликованы результаты II фазы клинических испытаний применения ЦМВ-вакцины (TransVax), состоящей из gB и PP65, которая назначается до проведения кондиционирования и через 1, 3 и 6 месяцев после трансплантации. Результаты всего периода наблюдения продемонстрировали значительное снижение возникновения и рецидивирования

виремии ЦМВ после введения TransVax по сравнению с плацебо. Не описано выраженных побочных эффектов и скоро начинается III фаза клинических исследований.

### ПАССИВНАЯ ИММУНИЗАЦИЯ

Применение внутривенных Ig широко используется для профилактики и лечения как бактериальных, так и вирусных инфекций. В случае вирусных заболеваний антитела блокируют проникновение вируса в неинфицированную клетку, индуцируют антителозависимую цитотоксичность натуральными киллерами пораженных вирусом клеток и нейтрализуют вирус. В настоящее время для лечения ЦМВИ у детей до года применяются специфические антицитомегаловирусные лекарственные средства.

**Имуноглобулин человека антицитомегаловирусный** (Immunoglobulin cytomegalovirus, Цитотект) для внутривенного введения оказывает нейтрализующее действие на внеклеточный вирус с помощью содержащихся антител и блокирует проникновение ЦМВ внутрь клетки. Лечебная однократная доза составляет 1–2 мл/кг/сут (100–200 мг/кг/сут) через каждые 48 часов — до исчезновения клинических симптомов. Лекарственное средство вводят внутривенно со скоростью 20 капель в минуту (1 мл/мин). Эффективность лечения заключается в клиническом выздоровлении без элиминации вируса. Оправдано использование лекарственного средства в комплексе с ганцикловиром, что позволяет нейтрализовать внеклеточный вирус и прекратить внутриклеточную репродукцию.

Действующей основой **имуноглобулина антицитомегаловирусного человека** являются антитела, специфические к ЦМВ, в частности IgG. Специфическая активность препарата, не менее 70 МЕ/мл, обусловлена вируснейтрализующим действием антител. Ig вводится внутримышечно:

- для лечения врожденной и острой приобретенной ЦМВИ с клиническими признаками заболевания у новорожденных (Ig вводят 3 раза с интервалом 2–3 дня по 0,5 мл/кг/сут);
- для лечения врожденной и острой приобретенной ЦМВИ с клиническими признаками заболевания у детей младшего возраста (Ig вводят 4–5 раз с интервалом 5 дней по 1,5 мл).

### ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

В лечении ВЦМВИ используется несколько подходов: терапия НСТ и неврологических проявлений, терапия мультисистемной дисфункции и лечение бессимптомных форм для предотвращения поздно проявляющейся НСТ у детей раннего возраста. Кроме этого, применяется введение ганцикловира интравитреально (введение непосредственно в стекловидное тело) у новорожденных детей для лечения ЦМВ-хориоретинита.

В Республике Беларусь утверждена инструкция по применению «Алгоритм выбора терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции» (2013). Согласно алгоритму, у новорожденных детей с ВЦМВИ оценивается клиническая ситуация и на основании оценки клинических и параклинических данных обследования принимается решение о назначении терапии. Показаниями для назначения терапии ганцикловиром у новорожденных и детей первых 3 месяцев жизни с ВЦМВИ являются:

- изменения на глазном дне в виде хориоретинита при офтальмологическом осмотре и/или аудиологические изменения при регистрации отоакустической эмиссии (отрицательный тест, тест со сниженной амплитудой);
- пневмония, требующая искусственной вентиляции легких;
- геморрагический синдром (назначение ганцикловира осуществляется после купирования геморрагического синдрома при стабилизации показателей гемостазиограммы);
- синдром холестаза;
- судорожный синдром.

Для терапии ВЦМВИ ганцикловир используют в разовой дозе 6 мг/кг 2 раза в сутки внутривенно. Курс — 3–6 недель. В период лечения необходим регулярный контроль гемограммы и функции почек. Каждые 5 дней назначают общий анализ крови с подсчетом эритроцитов, нейтрофилов, тромбоцитов. Один раз в 7 дней определяют уровень АлАТ, АсАТ, билирубина, креатинина, мочевины и клиренс эндогенного креатинина. В зависимости от степени нейтропении и тромбоцитопении требуется коррекция режима дозирования или временное прекращение лечения до появления признаков восстановления кроветворения.

Согласно рекомендациям Американской педиатрической академии, лечение ВЦМВИ включает назначение валганцикловира внутрь в дозе 16 мг/кг 2 раза в сутки в течение 6 месяцев (AI). Если прием внутрь противопоказан, например, имеются некротический энтероколит, крайняя степень недоношенности, то в первые 6 недель терапии и на весь период или частично валганцикловир можно заменить ганцикловиром внутривенно в дозе 6 мг/кг каждые 12 часов (AII). Лечение ЦМВИ в перинатальном или послеродовом периоде включает назначение ганцикловира в дозе 12 мг/кг/сутки внутривенно, разделяя на 2 введения в течение 14–21 суток (AIII).

### **ЛЕЧЕНИЕ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ**

В Республике Беларусь лечение ЦМВИ у ВИЧ-инфицированных пациентов регламентировано клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с ВИЧ-инфекцией» (2017). При генерализованной форме ЦМВИ и ЦМВ-ретините у детей назначается ганцикловир в разовой дозе 5 мг/кг внутривенно каждые 12 часов продолжительностью 14–21 день (доза может быть увеличена до 7,5 мг/кг 2 раза в сутки внутривенно до достижения ле-

чебного эффекта), затем 5 мг/кг 1 раз в сутки 5–7 раз в неделю. При ретините лечение назначается совместно с врачом-офтальмологом, местно используется ганцикловир (гель глазной). При ЦМВ-ретините антиретровирусную терапию начинают после стабилизации процесса на фоне противовирусного лечения ганцикловиром (через 1–2 недели). При генерализованной форме ЦМВИ и поражении ЦНС антиретровирусную терапию начинают как можно быстрее после исключения активного туберкулеза, церебрального токсоплазмоза и криптококкового менингита.

**Первичное профилактическое лечение ВИЧ-инфицированных детей с ЦМВИ** показано при наличии антител к ЦМВИ и выраженной иммуносупрессии (количество CD4+ Т-лимфоцитов < 50 кл./мкл у детей в возрасте старше 6 лет; количество CD4+ Т-лимфоцитов < 5 % у детей в возрасте до 6 лет). Детям в возрасте от 4 месяцев до 16 лет назначают валганцикловир в дозе, определяемой по формуле

доза (мг) = 7 · площадь поверхности тела · клиренс креатинина (не более 150 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)

1 раз в день внутрь во время еды (не более 900 мг в сутки).

**Вторичное профилактическое лечение** — ганцикловир 5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

Альтернативные схемы профилактического лечения: валганцикловир + фоскарнет; валганцикловир + цидофовир.

Валганцикловир детям в возрасте от 4 месяцев до 16 лет назначают в дозе, определяемой по формуле

доза (мг) = 7 · площадь поверхности тела · клиренс креатинина (не более 150 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)

1 раз в день внутрь во время еды (не более 900 мг в сутки).

Фоскарнет назначают в дозе 90–120 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки, а цидофовир — в дозе 5 мг/кг внутривенно 1 раз в неделю (назначают с пробенцидом и внутривенной регидратацией солевыми кристаллоидными растворами).

Прекращение профилактического лечения ВИЧ-инфицированных детей с ЦМВИ показано при соблюдении следующих критериев:

- 1) антиретровирусная терапия более 6 месяцев;
- 2) завершено лечение ЦМВИ и отсутствуют клинические симптомы ЦМВИ;
- 3) количество CD4+ Т-лимфоцитов на протяжении 6 месяцев и более:
  - у детей в возрасте 1–6 лет — 15 % и более;
  - у детей в возрасте старше 6 лет — более 100 кл./мкл.

Согласно рекомендациям Американской педиатрической академии, у ВИЧ-инфицированных лучше предотвратить ЦМВИ с помощью антиретровирусной терапии для поддержания CD4+ Т-лимфоцитов на уровне > 100 кл./мм<sup>3</sup>



у детей в возрасте 6 лет и старше или CD4+ Т-лимфоцитов > 10 % у детей моложе 6 лет (ВІІ). Профилактика валганцикловиrom показана (СІІ):

- ВИЧ-инфицированным детям в возрасте  $\geq 6$  лет;
- ЦМВ-серопозитивным ВИЧ-инфицированным детям в возрасте до 6 лет с количеством клеток CD4+ Т-лимфоцитов < 50 кл./мм<sup>3</sup>;
- ЦМВ-серопозитивным детям с уровнем CD4+ Т-лимфоцитов в процентах < 5 %.

Прекращение первичной профилактики допускается тогда, когда уровень CD4+ Т-лимфоцитов достигнет > 100 кл./мм<sup>3</sup> у детей 6 лет и старше или >10 % у детей младше 6 лет (СІІІ).

Внутривенный ганцикловир в разовой дозе 6 мг/кг каждые 12 часов в течение 6 недель показан ВИЧ-инфицированным детям, имеющим симптомы ВЦМВИ с поражением ЦНС (ВІ). Для детей, в том числе и ВИЧ-инфицированных, внутривенный ганцикловир является препаратом выбора для начального лечения ретинита и поражения других органов (например, колиты, эзофагиты, заболевания ЦНС) при ЦМВИ (АІ). Применение валганцикловира внутрь не оценивалось у ВИЧ-инфицированных детей с ЦМВ-ретинитом, но такой подход может быть использован у детей более старшего возраста с достаточной массой тела, чтобы получить дозу для взрослых (СІІІ). Переход от внутривенного ганцикловира на валганцикловир показан молодым пациентам, которые имеют эффект от внутривенной терапии (СІІІ).

Фоскарнет — это альтернативный препарат для лечения ЦМВИ и показан при ганцикловир-резистентных штаммах ЦМВ у ВИЧ-инфицированных детей (АІ). Комбинированная терапия ганцикловиrom и фоскарнетом задерживает прогрессирование ретинита у некоторых пациентов, у которых монотерапия не дала эффекта, и может быть использована в качестве начальной терапии у детей с быстрым прогрессированием нарушений зрения, что является опасным для жизни (ВІІІ). Комбинированная терапия внутривенного ганцикловира и фоскарнета является предпочтительной в качестве начальной терапии для стабилизации неврологических нарушений при ЦМВИ (ВІІ). После индукционной терапии вторичная профилактика рекомендуется при большинстве форм ЦМВИ до восстановления показателей иммунной системы или, при отсутствии их восстановления, на всю оставшуюся жизнь пациента (АІ). Схемы, рекомендуемые для подавления хронической ЦМВИ, включают внутривенный ганцикловир, валганцикловир перорально, внутривенный фоскарнет, комбинированную терапию внутривенным ганцикловиrom и фоскарнетом, парентеральное введение цидофовира (АІ). Длительная поддерживающая терапия не рекомендуется для пациентов с поражением ЖКТ, но необходима при наличии рецидивов (ВІІ). Роль поддерживающей терапии при ЦМВ-пневмонитах не установлена (СІІІ). Прекращение вторичной профилактики показано детям, которые получают антиретровирусную терапию и имеют устойчивое (например, > 6 месяцев) увеличение числа CD4+ Т-лимфоцитов (в процентах на > 15 % для детей в

возрасте до 6 лет или в клетках  $> 100$  кл./мм<sup>3</sup> для детей в возрасте 6 лет и старше) (СIII). Все пациенты с поражением глаз, у которых антицитомегаловирусная поддерживающая терапия была прекращена, должны регулярно проходить офтальмологическое обследование с интервалом от 3 до 6 месяцев с целью раннего выявления рецидива ЦМВ-увеита (АII). Вторичная профилактика должна быть возобновлена у ВИЧ-инфицированных детей, у которых она была прекращена ввиду восстановления иммунной системы, если отмечается снижение содержания CD4+ Т-лимфоцитов до  $< 15$  % у детей в возрасте до 6 лет и уменьшение CD4+ Т-лимфоцитов  $< 100$  кл./мм<sup>3</sup> у детей в возрасте 6 лет и старше (ВIII).

### **ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК**

В трансплантологии существуют 2 стратегии предупреждения ЦМВИ: профилактика и упреждающая терапия. Для этого сегодня используется несколько терапевтических средств — антивирусные препараты (ганцикловир, фоскарнет, валганцикловир) и человеческие Ig, оказывающие как антиинфекционное, так и иммуномодулирующее действие.

Профилактика заключается в использовании противовирусных лекарственных средств или антицитомегаловирусных Ig сразу же после проведения аллоТГСК всем пациентам. Но она менее популярна у пациентов с аллоТГСК в отличие от реципиентов солидных трансплантаций. В рандомизированном клиническом исследовании среди ЦМВ-серопозитивных реципиентов аллоТГСК использовали ганцикловир длительностью от 3 до 4 месяцев в качестве профилактики со стимуляцией приживления трансплантата. Выявлена эффективность подавления ранней ЦМВИ у пациентов до 100 дня после трансплантации, но наблюдалось увеличение частоты бактериальных и грибковых инфекций и развитие поздней ЦМВИ. Эти результаты и присоединение побочных эффектов ганцикловира при профилактике после аллоТГСК привели к низкому использованию ганцикловира с целью профилактики. И напротив, упреждающая стратегия широко применяется во многих трансплантационных центрах. Терапия зависит от факторов риска ЦМВИ, таких как иммуносупрессивная терапия на момент реактивации ЦМВИ и применяемая стратегия лечения в данном центре трансплантации. Специфические антицитомегаловирусные Ig, в отличие от противовирусных лекарственных средств, способствуют нейтрализации свободного и внутриклеточного вируса, тем самым предотвращая инфицирование других клеток. Для нейтрализации антигена ЦМВ и ограничения его размножения в организме используется и нормальный человеческий Ig для внутривенного введения (титр антител к ЦМВ в иммуноферментном анализе 1 : 640 000). Однако результаты использования этих лекарственных средств противоречивы. Доказана их эффективность только у серонегативных реципиентов, но как монотерапия не рекомендуется. Показано, что профилактический прием ацикловира снижает

также частоту ЦМВИ у серонегативных реципиентов, однако для лечения инфекции он неэффективен.

Упреждающая противовирусная терапия является эффективной для профилактики ЦМВИ у пациентов после аллотГСК (AI). В первой линии терапии рекомендуется внутривенное использование двух противовирусных лекарственных средств — ганцикловира (Цимевен) или фоскарнета (Фоскавир) (AI). Валганцикловир (Вальцит) может быть использован вместо внутривенного лекарственного средства у пациентов с низкой группой риска (BII), но исключением являются пациенты с тяжелой кишечной РТПХ. Комбинированная терапия ганцикловира и фоскарнета может быть рекомендована во второй линии терапии (CII). Цидофовир используется как третья линия терапии в дозе 3–5 мг/кг массы тела под тщательным проведением мониторинга функции почек (BII). Марибавир (BII), лефлуномид (BII) и артесунат (CIII) используются также как третья линия терапии у пациентов резистентных или нечувствительных к другим противовирусным лекарственным средствам. Однако упреждающая терапия ганцикловиrom имеет ряд недостатков. Во-первых, она не может полностью предупредить развитие ЦМВИ, а ее значение для профилактики других посттрансплантационных осложнений не изучено. Во-вторых, первые 2–3 месяца после аллотГСК необходим тщательный мониторинг пациентов с еженедельным контролем маркеров ЦМВ в крови. В-третьих, необходимо иметь диагностические тесты для своевременного выявления маркеров активной репликации ЦМВ. При этом до сих пор отсутствуют общепризнанные значения уровня репликации вируса, при которых следует начинать упреждающую терапию.

При упреждающей терапии противовирусные лекарственные средства назначаются только при появлении лабораторно доказанных признаков активной репликации ЦМВ. Наилучшие результаты достигаются при назначении ганцикловира (5–10 мг/кг/сут внутривенно или 3 г/сут перорально).

У реципиентов после аллотГСК с ЦМВ-пневмонией ганцикловир в сочетании с цитомегаловирусным Ig показал эффективность в 50–70 % случаев. Длительность применения следует подбирать индивидуально. Она зависит от вида трансплантации, ЦМВ-статуса реципиента и донора и должна составлять не менее 3 месяцев для предупреждения развития поздней ЦМВИ. При этом у пациентов, получающих препарат более 3 месяцев, возрастает вероятность развития устойчивости вируса к ганцикловиру вследствие мутации в гене UL97. Начальная доза ганцикловира для внутривенного введения составляет 5 мг/кг 1 раз в сутки ежедневно или 6 мг/кг 1 раз в сутки 5 раз в неделю. Поддерживающая доза внутрь может достигать 3 г/сут. Использование ганцикловира иногда ограничено в связи с возникновением гематологических побочных эффектов, главным образом с развитием нейтропении и тромбоцитопении, особенно в ранней фазе аллотГСК. Нейтропенические эпизоды развиваются в 16–29 % случаев, но поддаются лечению назначением колониестимулирующих факторов.

Валганцикловир не рекомендуется к использованию для лечения реципиентов с ЦМВИ, но может применяться для поддерживающей терапии у пациентов с низким риском развития ЦМВИ.

В настоящее время доказана эффективность комбинированного лечения ганцикловиром и фоскарнетом. В связи с развитием побочных эффектов, фоскарнет рекомендуется во второй линии терапии ЦМВИ, но он предпочтителен у пациентов с миелосупрессией, с низкой клеточностью трансплантата после аллотГСК и у пациентов, имеющих штамм ЦМВ, резистентный к ганцикловиру.

В основном лечение ЦМВИ состоит из назначения ганцикловира или фоскарнета в индукционных дозах, вводимых приблизительно в течение 2 недель. Как правило, лечение продолжается до разрешения клинических симптомов и отрицательных тестов на маркеры активной репликации ЦМВ, если у пациента вирусная нагрузка или антигенемия изначально были положительными, либо до снижения ЦМВ-нагрузки или исчезновения антигенемии с последующим назначением поддерживающей терапии. Продолжительность поддерживающей терапии зависит как от факторов самого пациента, таких как ответ на лечение, от факторов риска развития рецидива, от побочных эффектов проводимой терапии, так и от трансплантационного центра. Длительность ее составляет в среднем от 0 до 6 недель. При поражении органов лечение длительное, курс индукционной терапии составляет 3–4 недели с последующей поддерживающей терапией.

По данным некоторых исследователей, установлено, что 66 % пациентов, у которых была неэффективна первая линия терапии или отмечалась реактивация ЦМВИ, имели хороший ответ на цидофовир. Также была показана эффективность цидофовира для лечения ЦМВИ у пациентов после аллотГСК, так как он имеет допустимую токсичность. Побочными эффектами цидофовира являются генерализованная нефротоксичность и миелосупрессия, в связи с этим рекомендуется использовать его во второй и в третьей линии терапии ЦМВИ, и он не является альтернативой ганцикловиру и фоскарнету в первой линии терапии.

Таким образом, своевременное лечение ЦМВИ у пациентов после аллотГСК позволяет добиться хороших результатов и увеличить выживаемость данной категории пациентов.

## **ПРОФИЛАКТИКА**

ЦМВ-серонегативным младенцам, рожденным от ВИЧ-инфицированных матерей, ВИЧ-инфицированным детям, подросткам и взрослым, нуждающимся в переливании крови, должны назначаться только ЦМВ-негативные или лейкодеплецированные препараты крови.

ВИЧ-инфицированные подростки, дети, их родители и медработники, обслуживающие этих детей, должны быть проинформированы о том, что они подвергаются повышенному риску инфицирования ЦМВ (ВП). Риск развития ЦМВИ может быть снижен за счет соблюдения простых правил гигиены (например, мытье рук) (АIII). Сексуально активные подростки подвергаются риску приобретения ЦМВ через оральный контакт (поцелуи) и генитально-генитальный контакт, но риск может быть уменьшен при использовании презерватива.

Профилактика ВЦМВИ основана на выявлении ЦМВ-серонегативных женщин детородного возраста. Следует отметить, что наиболее опасным является первичное инфицирование ЦМВ во время беременности. Особенно тщательно должно проводиться обследование женщин с неблагоприятными исходами беременностей в анамнезе.

19 апреля 2015 г. в Брисбене (Австралия) прошел семинар, организованный в рамках 5-й Международной конференции по ВЦМВИ, где присутствовали представители из Европы, США и Австралии. После обсуждения и оценки научных данных были сформулированы рекомендации по диагностике и профилактике ЦМВИ. Качество доказательств, на основании которых были основаны рекомендации, было оценено с использованием доказательств Оксфордского центра доказательной медицины (ОСЕВМ).

Одним из предложенных подходов к сокращению числа случаев ВЦМВИ является универсальный скрининг беременных женщин на ЦМВ для диагностики первичной инфекции. Соблюдение соответствующих мер предосторожности снижает их риск инфицирования и препятствует развитию первичной материнской ЦМВИ. Тем не менее, универсальный скрининг всех беременных женщин для выявления лиц, которые являются ЦМВ-серонегативными, в рамках рутинного дородового скрининга не рекомендуется. Это связано с экономическими, практическими и юридическими причинами, а также с тем, что ВЦМВИ может возникать у младенцев, рожденных от женщин, которые были до беременности ЦМВ-серопозитивными (непервичная материнская ЦМВИ).

Также необходимо оберегать ЦМВ-серонегативных беременных от контакта с потенциально-инфицированными секретами детей раннего и дошкольного возраста, так как установлено, что дети этого возраста выделяют вирус до 5 лет и дольше во внешнюю среду. Дети могут выделять ЦМВ, часто приобретая его у других детей, в том числе у тех, кто посещает детский сад. Поведенческие меры, направленные на уменьшение контактов с физиологическими жидкостями маленьких детей, снижают риск сероконверсии у беременной женщины. В США Центр по контролю за инфекционными заболеваниями (CDC) рекомендует строгое соблюдение гигиенических правил при осуществлении ухода за младенцами как одну из самых важных составляющих мер профилактики ЦМВИ, особенно для женщин детородного периода.

Почти все ЦМВ-серопозитивные женщины содержат в грудном молоке ЦМВ, и, как упоминалось ранее, для недоношенных детей это представляет реальную угрозу развития тяжелой манифестной формы заболевания. В таких случаях рекомендуют обеззараживать грудное молоко путем его заморозки до  $-20^{\circ}\text{C}$  в течение 72 часов или пастеризации, при этом рутинное замораживание не снижает риск передачи ЦМВ ребенку. Перспективным методом профилактики ЦМВИ является использование вакцины у ЦМВ-серонегативных женщин фертильного возраста. Профилактика материнской ЦМВИ путем вакцинации была протестирована в ходе исследования рекомбинантной вакцины против gB у серонегативных женщин, которая показала 50%-ную эффективность, но наблюдался ослабленный иммунитет, что ставит под сомнение долгосрочную эффективность этой вакцины. В настоящее время разрабатываются несколько ЦМВ-вакцин и завершается несколько клинических испытаний. Однако в настоящее время пока не получено эффективной и готовой для широкого практического применения вакцины.

Проявления ВЦМВИ могут быть бессимптомными или с клиническими проявлениями при рождении. Тяжесть долгосрочных неблагоприятных исходов существенно варьирует от минимальных дефектов в виде односторонней сенсоневральной потери слуха до развития тяжелых неврологических осложнений и смерти новорожденных. Универсальный новорожденный скрининг на слух, который сейчас проводится и в Республике Беларусь, успешно выявляет многих новорожденных с врожденным нарушением слуха при рождении. Тем не менее, почти 10 % изначально бессимптомных новорожденных, инфицированных ЦМВ и позднее развивающих потерю слуха, при скрининге пропускаются, что снижает возможности раннего вмешательства с целью лечения. Глухие от рождения дети не могут говорить, поэтому глухота, возникающая до становления речи (прелингвальная), относится к «критичной», так как является в последующем серьезной социально-экономической проблемой. Эффективность реабилитации детей с прелингвальной тугоухостью определяется обеспечением раннего выявления нарушений слуха, так как своевременно оказанная помощь способствует полноценному развитию речи. Дети раннего возраста с ВЦМВИ, даже при отсутствии у них клинических признаков, нуждаются в диспансеризации в течение первых двух лет жизни. Согласно нашим данным, раннее назначение ганцикловира у детей с ВЦМВИ в течение 3 недель в неонатальном периоде обеспечивает положительный результат, характеризующийся увеличением количества детей со 2-й группой здоровья в возрасте 1 года, то есть способствует снижению инвалидизации. Таким образом, раннее выявление ВЦМВИ у новорожденного позволит определить нарушение слуха у таких детей и своевременно провести реабилитационные мероприятия.

Антивирусная упреждающая терапия у реципиентов после трансплантации позволяет сгладить течение посттрансплантационного периода и тем самым значительно снизить заболеваемость и летальность, связанную с ЦМВИ.

## ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЦМВ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ

Новорожденные и дети грудного возраста с манифестным и бессимптомным течением ЦМВИ подлежат диспансерному наблюдению у врача-инфекциониста или врача-педиатра до 3 лет, согласно утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкции по применению «Алгоритм выявления, комплексного обследования и динамического наблюдения детей раннего возраста с цитомегаловирусной инфекцией» от 13.04.2012 г.

Врач-инфекционист (врач-педиатр) осуществляет осмотр с интервалом в 3 месяца в возрасте до 1 года, затем 2 раза в год по достижении 2 лет и в 3 года, решает вопросы о проведении лабораторно-инструментального исследования и вакцинации.

Клинический осмотр включает оценку кожных покровов, антропометрию с измерением окружности головы, определение размеров печени и селезенки (пальпация и перкуссия), аускультацию легких и сердца. Проводятся общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (общий белок, альбумин и белковые фракции, общий билирубин и его фракции, АлАТ, АсАТ, гамма-глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, холестерин, тимоловая проба). При сохранении гепато-, спленомегалии и выявленных клинических или лабораторных признаков поражения печени (биохимические синдромы цитолиза и/или холестаза) дополнительно проводят ультразвуковую доплерографию сосудов печени, коагулограмму и биопсию печени.

Определение ДНК ЦМВ в крови, моче проводят в 3 и 6–12 месяцев.

Показаны осмотры:

– врача-невролога с интервалом 3 месяца в возрасте до 1 года, затем в 18 месяцев, 2 года, 3 года, который координирует проведение нейросонографии и дополнительно — электроэнцефалограмму, компьютерную томографию головного мозга;

– врача-аудиолога с проведением аудиологического скрининга впервые до 3 месяцев, затем в 6 месяцев и каждые 6 месяцев по достижении 2 лет;

– врача-офтальмолога с обязательным исследованием глазного дна с интервалом 3 месяца в возрасте до 1 года, затем 1 раз в 6 месяцев по достижении 2 лет и в 3 года.

Выздоровление констатируется на основании отсутствия клинической симптоматики и при отрицательных результатах обследования на наличие ДНК ЦМВ/антигена ЦМВ, антицитомегаловирусных IgM в крови при положительном результате обследования на антицитомегаловирусные IgG.

## ИММУНОПРОФИЛАКТИКА ЦМВ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ

Вакцинация ЦМВ-инфицированных детей при отсутствии в крови ви-ремии не отличается от иммунизации здоровых детей. Иммунопрофилактика различных инфекций проводится в соответствии с национальным календарем профилактических прививок с учетом следующих моментов:

- вакцинация проводится в период ремиссии острых инфекций, длящейся не менее 1 месяца;
- ограничено использование некоторых живых вакцин: вакцинация против туберкулеза проводится вакциной БЦЖ-М; вакцинация против полиомиелита проводится только инактивированной полиомиелитной вакциной;
- вводятся дополнительные вакцины: против гриппа (инактивированной вакциной) и против гемофильной инфекции;
- вакцинация у детей, в терапии которых применяли внутривенный или внутримышечный Ig, отсрочивается на 6 месяцев.

### САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

#### 1. К группе риска по развитию ЦМВИ относятся:

- 1) недоношенные новорожденные;
- 2) подростки;
- 3) доноры;
- 4) работники пищевой промышленности.

#### 2. Какие вы знаете пути передачи ЦМВ (выберите 3 правильных ответа):

- 1) половой;
- 2) вертикальный;
- 3) трансмиссивный;
- 4) парентеральный;
- 5) пищевой?

#### 3. Характерными признаками ВЦМВИ являются все, кроме:

- 1) судорог;
- 2) синдрома холестаза;
- 3) того, что все новорожденные имеют тяжелое течение заболевания;
- 4) того, что в большинстве случаев ВЦМВИ протекает бессимптомно (субклинически);
- 5) того, что ВЦМВИ приводит к формированию НСТ.

#### 4. Назовите лекарственные средства для этиотропной терапии ЦМВИ:

- 1) фоскарнет;
- 2) ганцикловир;
- 3) валганцикловир;
- 4) цидофовир;
- 5) все вышеперечисленные.



**5. Диагностика ЦМВИ включает все, кроме:**

- 1) определения avidности антител класса G к ЦМВ в крови;
- 2) определения ДНК ЦМВ в моче;
- 3) определения в крови антител класса M к ЦМВ;
- 4) оценки только клинических признаков инфекции.

**6. Показанием для этиотропной терапии ЦМВИ является:**

- 1) положительный результат крови на ЦМВ методом ПЦР у реципиента;
- 2) мононуклеозоподобный синдром;
- 3) наличие в крови антител класса G к ЦМВ;
- 4) положительный результат крови на ЦМВ методом ПЦР у донора.

**Ответы: 1 – 1; 2 – 1, 2, 4; 3 – 3; 4 – 5; 5 – 4; 6 – 1.**

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Алгоритм* выявления, комплексного обследования и динамического наблюдения детей раннего возраста с цитомегаловирусной инфекцией : инструкция по применению № 031-0312 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 13.04.2012 г. / Бел. гос. мед. ун-т, 3-я гор. детская клинич. больница, Гор. детская инфекц. клинич. больница ; И. Г. Германенко [и др.]. Минск, 2012. 8 с.
2. *Алгоритм* выбора терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции : инструкция по применению № 216-1213 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 27.12.2013 / Т. А. Артемчик [и др.]. Минск, 2013. 5 с.
3. *Артемчик, Т. А.* Клинико-лабораторные критерии выбора терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции / Т. А. Артемчик, Г. А. Шишко, А. А. Астапов // Воен. медицина. 2014. № 1. С. 30–35.
4. *Congenital* cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy / William D. Rawlinson [et al.] // *Lancet*. 2017. Vol. 17, June. P. 177–188.
5. *Young, T. E.* Neofax 2011 / T. E. Young, B. Mangum. 24-th ed. New York : Thomson Reuters, 2011. 446 p.
6. *Ganciclovir* treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: results of phase II study / R. J. Whitely [et al.] // *The J. of Infect. Dis.* 2003. Vol. 175, № 5. P. 1080–1081.
7. *Maternal* human immunodeficiency virus infection and congenital transmission of cytomegalovirus / E. L. Duryea [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* Oct. 2010. Vol. 29 (10). P. 915–918.
8. *Decreased* risk of congenital cytomegalovirus infection in children born to HIV-1-infected mothers in the era of highly active antiretroviral therapy / G. Guibert [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* 2009. Vol. 48 (11). P. 1516–1525.
9. *Use* of cytomegalovirus intravenous immune globulin for the adjunctive treatment of cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipient / B. T. Alexander [et al.] // *Pharmacother. : J. Human Pharmacol. Drug Ther.* 2010. Vol. 30. P. 554–561.
10. *Cytomegalovirus* ventriculoencephalitis in a reduced-intensity conditionin g cord blood transplant recipient / T. Ando [et al.] // *Transpl. Infect. Dis.* 2010. Vol. 12. P. 441–445.
11. *Impact* of cytomegalovirus (CMV) reactivation after umbilical cord blood transplantation / J. C. Beck [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2010. Vol. 16. P. 215–222.
12. *Biron, K. K.* Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases / K. K. Biron // *Antiviral Res.* 2006. Vol. 71. P. 154–163.
13. *Boeckh, M.* Cytomegalovirus : pathogen, paradigm, and puzzle / M. Boeckh, A. P. Geballe // *J. Clin. Invest.* 2011. Vol. 121. P. 1673–1680.
14. *Performance* of the QuantiFERON-cytomegalovirus (CMV) assay for detection and estimation of the magnitude and functionality of the CMV-specific gamma interferon-producing CD8(+) T-cell response in allogeneic stem cell transplant recipients / M. A. Clari [et al.] // *Clin. Vaccine Immunol.* 2012. Vol. 19. P. 791–796.
15. *Deficiency* of cytomegalovirus (CMV)-specific CD8+ T-cells in patients presenting with late-onset CMV disease several years after transplantation / N. W. Cummins [et al.] // *Transpl. Infect. Dis.* 2009. Vol. 11. P. 20–27.
16. *Giulieri, S.* QuantiFERON(R)-CMV assay for the assessment of cytomegalovirus cell-mediated immunity / S. Giulieri, O. Manuel // *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2011. Vol. 11. P. 17–25.
17. *Efficacy* of a viral load-based, risk-adapted, preemptive treatment strategy for prevention of cytomegalovirus disease after hematopoietic cell transplantation / M. L. Green [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplantation.* 2012. Vol. 18. P. 1687–1699.

18. *Cytomegalovirus* ventriculo encephalitis with compartmentalization of antiviral-resistant cytomegalovirus in a Tcell-depleted haploidentical peripheral blood stem cell transplant recipient / T.-D. Jeong [et al.] // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2012. Vol. 74. P. 307–310.
19. A novel therapeutic cytomegalovirus DNA vaccine in allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial / M. A. Kharfan-Dabaja [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* 2012. Vol. 12. P. 290–299.
20. *La Rosa, C.* The immune response to human CMV / C. La Rosa, D. J. Diamond // *Future Virol.* 2012. Vol. 7. P. 279–293.
21. Cytomegalovirus ventriculoencephalitis after unrelated double cord blood stem cell transplantation with an alemtuzumab-containing preparative regimen for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia / S. Lee [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* 2010. Vol. 25. P. 630–633.
22. *Ljungman, P.* Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients / P. Ljungman, M. Hakki, M. Boeckh // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2011. Vol. 25. P. 151–169.
23. *Marty, F. M.* Maribavir and human cytomegalovirus — what happened in the clinical trials and why might the drug have failed? / F. M. Marty, M. Boeckh // *Curr. Opin. Virol.* 2011. Vol. 1. P. 555–562.
24. *Minton, K.* Viral immunity : How CMV by passes immune memory / K. Minton // *Nat. Rev. Immunol.* 2010. Vol. 10. P. 288.
25. An international comparison of current strategies to prevent herpesvirus and fungal infections in hematopoietic cell transplant recipients / M. Pollack [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplantation.* 2011. Vol. 17. P. 664–673.
26. CMV central nervous system disease in stem-cell transplant recipients: an increasing complication of drug-resistant CMV infection and protracted immunodeficiency / S. M. Reddy [et al.] // *Bon Marrow Transplant.* 2010. Vol. 45. P. 979–984.
27. *Vigil, K. J.* Viral pneumonias in immunocompromised adult hosts / K. J. Vigil, J. A. Adachi, R. F. Chemaly // *J. Intensive Care Med.* 2010. Vol. 25. P. 307–326.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений .....	3
Мотивационная характеристика темы.....	3
Введение .....	5
Краткие исторические сведения.....	6
Этиология.....	7
Эпидемиология.....	9
Патогенез .....	12
Патоморфология .....	17
Классификация цитомегаловирусной инфекции.....	17
Клинические проявления цитомегаловирусной инфекции .....	18
Врожденная цитомегаловирусная инфекция и ее последствия .....	18
Постнатальная цитомегаловирусная инфекция.....	21
Приобретенная цитомегаловирусная инфекция у детей	
с нормальным иммунологическим статусом .....	22
Посттрансфузионная цитомегаловирусная инфекция .....	23
Цитомегаловирусная инфекция у иммуносупрессивных пациентов .....	23
Диагностика цитомегаловирусной инфекции.....	29
Цитологический метод.....	30
Вирусологические и молекулярно-биологические методы .....	30
Серологические методы .....	32
Морфологические и инструментальные методы исследования .....	33
Лечение цитомегаловирусной инфекции.....	34
Противовирусные препараты .....	35
Перспективы терапии .....	37
Пассивная иммунизация .....	38
Лечение врожденной цитомегаловирусной инфекции .....	38
Лечение цитомегаловирусной инфекции	
у ВИЧ-инфицированных пациентов .....	39
Подходы к терапии цитомегаловирусной инфекции у пациентов	
после аллотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток.....	42
Профилактика.....	44
Диспансерное наблюдение ЦМВ-инфицированных детей .....	47
Иммунопрофилактика ЦМВ-инфицированных детей .....	48
Самоконтроль усвоения темы.....	48
Список использованной литературы .....	50