



УДК 616.98-022:578

## ОСТРАЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ ВЗРОСЛЫХ

*Давидович Г. М., Грибок И. А.*

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Острая цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) может служить причиной лихорадки неустановленной этиологии как у иммуносупрессивных, так и у иммунокомпетентных взрослых. В статье предоставлен анализ случаев острой ЦМВИ у иммунокомпетентных взрослых, которые находились на лечении в УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска (УЗ ГКИБ) с ноября 2017 по декабрь 2018 г.

**Ключевые слова:** цитомегаловирусная инфекция, лихорадка неясного генеза, лимфаденопатия, гепатомегалия, спленомегалия, атипичные лимфоциты.

**Введение.** Цитомегаловирус (ЦМВ) — герпесвирус человека 5-го типа (HHV-5) широко распространен в человеческой популяции, о чем свидетельствуют данные об обнаружении антител к ЦМВ у населения в разных регионах мира. В большинстве случаев инфицирование происходит в детском возрасте и протекает бессимптомно, не оказывая выраженного патологического влияния на состояние здоровья человека. С другой стороны, персистенция возбудителя может сопровождаться хроническим воспалением, формировать разнообразные многочисленные иммунные дисфункции, что впоследствии приводит к органным нарушениям. Исследования серопозитивности показали, что распространенность ЦМВИ в популяции здоровых взрослых составляет 50–90 %, причем с возрастом она увеличивается [1, 2].

Цитомегаловирусная инфекция у иммунокомпетентных лиц редко вызывает клинически выраженные заболевания, тогда как у лиц с иммуносупрессией различной этиологии заражение ЦМВ может привести к поражениям различных органов и систем, стать причиной тяжелых заболеваний с неблагоприятным исходом.

Цитомегаловирус является наиболее распространенным оппортунистическим патогеном у лиц с ослабленным иммунитетом. У пациентов с иммунодефицитом ЦМВ — главная причина заболеваемости и смертности [3]. Болезнь часто следует после реактивации латентного вируса с вовлечением в

патологический процесс легких, глаз, желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы (ЦНС).

ЦМВИ является одной из оппортунистических инфекций, обуславливающей тяжелые состояния в результате ее реактивации. К тому же ЦМВИ ассоциируется с ВИЧ-прогрессией, требующей мультидисциплинарного подхода в лечении пациента с привлечением инфекциониста, невролога, окулиста, гастроэнтеролога и с выполнением множества диагностических тестов и дорогостоящего лечения. По данным научной литературы частота поражения легких ЦМВ у больных ВИЧ-инфекцией составила 70 % (12 % среди поражений легких на стадии СПИДа), сетчатки — 45 % (95 % среди поражений органов зрения), надпочечников — 60 %, ЖКТ — 39 %, пищевода — 13 % (10 % среди больных эзофагитом), печени — 13 %, головного мозга — 16 % (2 % среди поражений ЦНС), спинного мозга — 8 %, корешков спинных нервов — 20 %. Летальность среди страдающих ЦМВИ стационарных больных ВИЧ-инфекцией составляет 25–27 % [4].

Цитомегаловирусная инфекция — важный фактор, утяжеляющий течение язвенного колита (ЯК) и приводящий к гормональной резистентности и резистентности к иммуносупрессивной терапии. Особая опасность этой инфекции заключается в возможности ее генерализации, что приводит к утяжелению течения основного заболевания. Распространенность активной ЦМВИ у пациен-

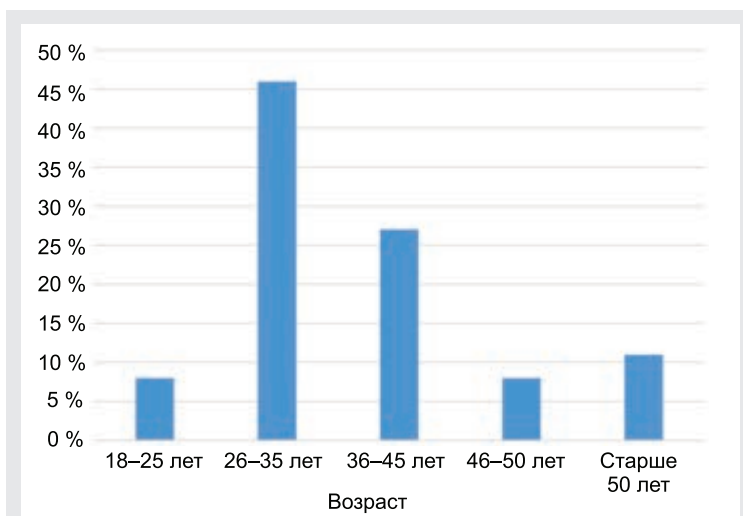
тов с ЯК высокая: 40–57 % — у пациентов с тяжелой атакой ЯК и 31–36 % — у пациентов с гормональной резистентностью [5].

За последние десятилетия проблема врожденной цитомегаловирусной инфекции приобретает все большую актуальность в практической медицине. Врожденная ЦМВИ занимает одно из ведущих мест в структуре перинатальной заболеваемости. Так, ЦМВИ признана серьезной проблемой в акушерстве и неонатологии в связи с широким ее распространением среди беременных женщин и возможностью передачи возбудителя плоду или новорожденному [6]. Врожденная ЦМВИ отличается высоким риском формирования пороков развития, приводящих к инвалидизации ребенка, таких как потеря слуха, зрения, умственная отсталость, микроцефалия, судорожный синдром. Внутриутробная патология развивается примерно у каждого пятого ребенка с врожденной ЦМВИ, что требует проведения обследования беременных для своевременной диагностики риска развития врожденной ЦМВИ [6]. Высокая частота внутриутробного инфицирования ЦМВ обусловлена эпидемиологией инфекции, а также особенностями иммунитета беременной, плода и новорожденного. Заболеваемость ЦМВИ зависит не столько от наличия вируса в организме матери, сколько от активности инфекционного процесса в период беременности. По данным научных литературных источников, частота первичной ЦМВИ у женщин во время беременности не превышает 1–4 %, при этом внутриутробное инфицирование плода происходит в 30–50 % случаев, в том числе у 5–18 % детей отмечается развитие манифестной врожденной ЦМВИ, которая характеризуется тяжелым течением и нередко заканчивается летально [2, 6]. Острая ЦМВИ у беременных протекает бессимптомно или с умеренно выраженными признаками фарингита, незначительного повышения температуры тела, признаками астении. Заражение вирусом в первые 20 недель беременности может быть причиной самопроизвольного выкидыша, внутриутробной гибели плода, мертворождения, пороков развития. При заражении в более поздние сроки у ребенка может быть врожденная инфекция, симптомы которой обнаруживаются с первых дней внеутробной жизни [6].

Для острой ЦМВИ у лиц с сохранным иммунитетом характерны высокая лихорадка длительностью более двух недель, общее недомогание, выраженная утомляемость, лимфаденопатия. Отмечаются головная боль, миалгии, артралгии, гепатоспленомегалия, повышение активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы. Возможно развитие гепатита и пневмонии [1, 2]. Острая инфекция у лиц с сохранным иммунитетом может протекать бессимптомно или вызывать легкое заболевание, которое у взрослых часто описывается как мононуклеоз [2]. Согласно данным научных литературных источников ЦМВ мононуклеоз диагностируется лишь у 5 % взрослых и у 3–5 % беременных. Основные отличительные признаки — высокая лихорадка, слабость, утомляемость, выраженный и длительный астенический синдром, в крови — относительный лимфоцитоз, атипичные лимфоциты. Отличить заболевание по клинической картине от инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейн — Барр, практически невозможно [2]. Многообразие клинической симптоматики заболевания и общность клинических проявлений ЦМВИ с другими инфекциями не позволяют диагностировать ЦМВИ только по клиническим признакам, поэтому лабораторные методы исследования на современном этапе приобретают большое значение.

**Цель работы** — оценка частоты манифестных форм острой ЦМВИ у лиц с сохранным иммунитетом.

**Материалы и методы.** Необходимость клинико-лабораторного обследования: общий анализ крови с оценкой показателей эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, изменений в лейкоцитарной формуле с определением уровня реактивных лимфоцитов, моноцитоза. Исследование биохимического анализа крови включало определение уровня билирубина и его фракций, показателей аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гаммаглутамат-транспептидазы (ГГТП), уровня амилазы, мочевины и креатинина. Назначается общий анализ мочи, а при выявлении изменений — анализ мочи по Нечипоренко, посев мочи на флору. Для верификации диагноза проведено серологическое (ИФА с определением IgM и IgG) и молекулярно-биологическое



**Рисунок 1 — Распределение пациентов, находившихся на стационарном лечении, по возрасту**

кое (ПЦР ДНК ЦМВ) тестирование сыворотки крови. Всем пациентам проведено обследование на ВИЧ (методом ИФА), ВЭБ (иммуноферментный анализ с определением IgM и IgG к капсидному антигену вируса), ВПГ (иммуноферментный анализ с определением IgM и IgG, ПЦР ДНК ВПГ), ВГВ (HBsAg, anti-HB-core-Ig M и Ig G), ВГС (anti-HCV), токсоплазмоз (иммуноферментный анализ с определением IgM и IgG, ПЦР ДНК T.gondii). Для исключения сепсиса проведены посевы крови на стерильность, рентгенограмма ОГК, КТ ОГК, УЗИ и КТ брюшной полости. Статистический анализ проводился с использованием программы «Statistica 10.0»

**Результаты и их обсуждение.** Был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в УЗ ГКИБ г. Минска с ноября 2017 по декабрь 2018 г. Всего за период исследования было изучено 186 историй болезни, из которых 26 пациентов соответствовали критериям включения в данный анализ, что составило 14 %. Средний возраст пациентов составил  $38 \pm 9,2$  года (18–54 года), распределение по полу: 15 пациентов — мужчины (58 %) и 11 пациентов — женщины (42 %). Распределение пациентов по возрасту представлено на рисунке 1.

Выявлено позднее поступление пациентов в стационар: 19 пациентов (73 %) госпитализированы спустя две недели от начала

заболевания, в первую неделю болезни госпитализированы 12 % (3 пациента) и 15 % (4 пациента) госпитализированы через месяц от начала заболевания. Средняя продолжительность заболевания составила  $26 \pm 0,82$  дня при диапазоне 18–45 дней. Средняя длительность пребывания в стационаре составила  $14 \pm 0,35$  дней (от 7 до 45 дней). Диагноз при направлении указан в таблице 1.

Спектр диагнозов, выставленных в направлениях, сроки госпитализации свидетельствуют о низкой настороженности в отношении ЦМВИ на амбулаторном этапе, что приводит к увеличению длительности болезни и госпитализации, а также может способствовать раз-

витию серьезных осложнений и органной дисфункции у пациентов.

**Таблица 1 — Диагноз, выставленный при направлении пациентов в УЗ ГКИБ**

Диагноз	Количество пациентов	
	n	%
Лихорадка неясного генеза	11	42
Инфекционный мононуклеоз	6	23
Без диагноза	4	15
ОРВИ	2	8
Грипп	2	8
Инфекция мочевыводящих путей	1	4

Заболевание в основном протекало в среднетяжелой форме. Тяжелое течение выявлено у двух пациентов (8 %).

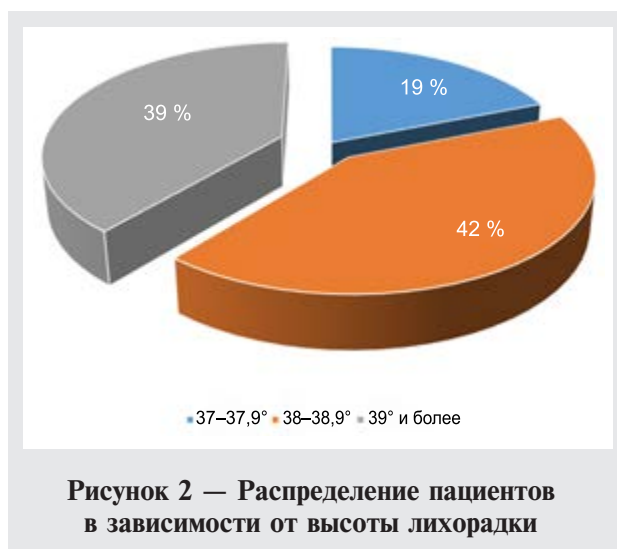
Клиническая манифестация ЦМВИ в исследуемой группе не имела патогномичных проявлений. Наиболее частыми симптомами были лихорадка (92 %), слабость (81 %), ночная потливость (61 %), лимфаденопатия (54 %), увеличение печени (50 %) и селезенки (46 %). Редким проявлением острой ЦМВИ у взрослых была экзантема. Она выявлена у 5 пациентов (19 %). Преобладал пятнисто-папулезный характер сыпи, петехиальная сыпь наблюдалась у одного пациента. Частота встречаемости клинических симптомов представлена в таблице 2.

Таблица 2 — Частота встречаемости клинических симптомов у иммунокомпетентных пациентов

Симптом	Количество пациентов	
	<i>n</i>	%
Лихорадка	24	92
Слабость	21	81
Головная боль	6	23
Кашель	6	23
Артралгии	1	4
Боли в горле	6	23
Потливость	16	61
Экзантема	5	19
Лимфаденопатия	14	54
Гепатомегалия	13	50
Спленомегалия	12	46
Гиперемия зева	8	31
Миалгии	1	4

Следует отметить редкую частоту катаральных явлений на фоне лихорадки у взрослых пациентов. Наиболее частыми проявлениями в исследуемой группе были лихорадка, лимфаденопатия, слабость и гепатомегалия. Лихорадка имела фебрильный характер и длительное течение у большинства обследованных. Повышение температуры более трех недель отмечено у 19 %, от 14 до 20 дней — 46 % и только у 9 пациентов (35 %) длительность лихорадки составила менее 7 дней. Интервалы наиболее часто встречающихся показателей лихорадки представлены на рисунке 2.

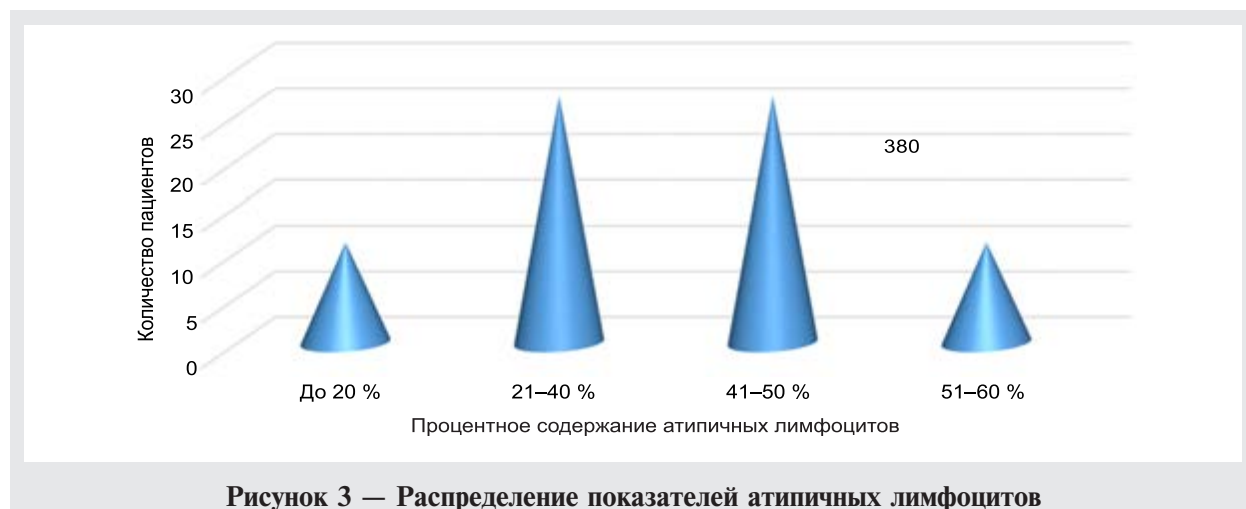
Тяжелое течение заболевания сопровождалось развитием тромбоэмболических осложнений у пациентов молодого возраста,



без сопутствующей патологии: ТЭЛА мелких ветвей на 10-й день госпитализации и тромбоз верхней брыжеечной артерии.

Изменения лабораторных показателей характеризовались относительно неспецифическими изменениями. В гемограмме у большинства выявлен лейкоцитоз (62 %), лимфоцитоз с повышением уровня активированных лимфоцитов у 17 пациентов (65 %). У 38 % пациентов уровень лейкоцитов был в пределах возрастной нормы. Частота встречаемости атипичного лимфоцитоза представлена на рисунке 3.

Количество тромбоцитов (Тц) в среднем составило  $(208 \pm 62) \cdot 10^9/\text{л}$ . Тромбоцитопения с уровнем Тц менее  $100 \cdot 10^9/\text{л}$  выявлена у двух пациентов, что составило 11 %. У одного пациента (4 %) выявлен тромбоцитоз с уровнем Тц  $624 \cdot 10^9/\text{л}$ .





Изменения биохимических показателей сопровождались повышением уровня печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) — 81 % обследованных, повышением ЩФ (38 %), ЛДГ (46 %), ГГТП (50 %). Показатели билирубина оставались в пределах возрастной нормы у всех обследованных. Повышение уровня АЛТ носило умеренный характер (54 %), высокие показатели АЛТ (в 10 раз превышало норму) наблюдались у 12 % обследованных.

При анализе показателей коагулограммы выявлено повышение плазменной концентрации Д-димеров в 15 % случаев, что требует исследования данного показателя в динамике для ранней диагностики тромбоэмболических осложнений. При серологическом обследовании IgM к ЦМВ выявлены у 17 пациентов (65 %), 9 пациентов (35 %) имели отрицательный результат IgM к ЦМВ при наличии ДНК ЦМВ в крови и все пациенты были серонегативными по IgG к ЦМВ. Кроме серологического обследования, всем па-

циентам в исследуемой группе для верификации диагноза проведено молекулярно-биологическое исследование сыворотки крови на наличие ДНК ЦМВ. Так, ДНК ЦМВ выявлена у 96 % обследованных.

Обнаружение Ig M и ДНК ЦМВ в крови при отсутствии IgG к ЦМВ в сочетании с атипичным лимфоцитозом и длительной лихорадкой, гепатоспленомегалией и лимфаденопатией позволили диагностировать острую ЦМВИ.

**Заключение.** В результате проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Острая ЦМВИ встречается у лиц старшей возрастной группы и может быть причиной длительной лихорадки у лиц с сохраненным иммунитетом любой возрастной категории.

2. Острая ЦМВИ не имеет типичных клинических симптомов и поэтому пациенты с длительной лихорадкой, слабостью, ночными потами требуют обязательного тестирования на ЦМВИ.

#### Список цитированных источников

1. Manfredi, R. Primary cytomegalovirus infection in otherwise healthy adults with Fever of unknown origin: a 3-year prospective survey / R. Manfredi, L. Calza, F. Chiodo // *Infection*. Infection. — 2006. — Vol. 34, № 2. — P. 87–90.
2. Кочкина, С. С. Особенности цитомегаловирусной инфекции: обзор литературы / С. С. Кочкина, Е. П. Ситникова // *Pediatrics*. — 2016. — Vol. 6, № 123. — P. 62–67.
3. Primary cytomegalovirus infection in immunocompetent adults in the United States — A case series / N. Nolan [et al.] // *IDCases*. Elsevier Ltd. — 2017. — Vol. 10. — P. 123–126.
4. Покровский, В. В. Лекции по ВИЧ-инфекции / В. В. Покровский. — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 848 с.
5. Харитонов, А. Г. Гормональная резистентность при воспалительных заболеваниях кишечника / А. Г. Харитонов, О. Б. Шукина, Э. А. Кондрашина // *Альманах клинической медицины*. — 2016. — Vol. 44, № 6. — P. 73.
6. Цинзерлинг, В. А. Внутритрунные инфекции: современный взгляд на проблему / В. А. Цинзерлинг // *Журнал инфектологии*. — 2014. — Vol. 6. — P. 5–10.

## Acute cytomegalovirus infection in immunocompetent adults

*Davidovitch G. M., Gribok I. A.*

*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

Acute cytomegalovirus infection (CMVI) can cause fever of unknown origin (FUO) in immunocompetent adults (both immunosuppressive and immunocompetent adults). The article provides an analysis of cases of acute CMVI in immunocompetent adults who were treated at the Healthcare Institution “City clinical infectious hospital” in Minsk from November 2017 to December 2018.

**Keywords:** cytomegalovirus infection, fever of unknown origin, lymphadenopathy, hepatomegaly, splenomegaly, atypical lymphocytes.

*Поступила 19.06.2023*