

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

**И. Г. Германенко, А. П. Кудин**

# **ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2009

УДК 616.988–053.2–022.6 (075.8)  
ББК 57.33 я 73  
Г 38

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 25.03.2009 г., протокол № 7

Рецензенты: доц. каф. детских инфекционных болезней Белорусской медицинской академии последипломного образования, канд. мед. наук В. П. Шевченко; зав. каф. инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета, проф. И. А. Карпов

**Германенко, И. Г.**

Г 38 Цитомегаловирусная инфекция у детей : учеб.-метод. пособие / И. Г. Германенко, А. П. Кудин. – Минск : БГМУ, 2009. – 34 с.

ISBN 978–985–528–079–9

Приводятся современные сведения, касающиеся диагностики и особенностей клинической манифестации врожденной и приобретенной цитомегаловирусной инфекции у детей. Рассматриваются тактика ведения больных, а также вопросы этиотропной, патогенетической, симптоматической терапии. Отдельно описываются вопросы профилактики цитомегаловирусной инфекции у детей и беременных женщин.

Предназначается для студентов 5–6-го курсов лечебного и педиатрического факультетов, для врачей-интернов.

УДК 616.988–053.2–022.6 (075.8)  
ББК 57.33 я 73

ISBN 978–985–528–079–9

© Оформление. Белорусский государственный медицинский университет, 2009

## Список сокращений

АГ — антиген

АТ — антитела

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека

ВУИ — внутриутробные инфекции

ВЦМВИ — врожденная цитомегаловирусная инфекция

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ЗПМР — задержка психомоторного развития

ИЛ — интерлейкин

ИД — иммунодефицит

ИНФ — интерфероны

ИФА — иммуноферментный анализ

НРИФ — непрямая реакция иммунофлюоресценции

ОРВИ — острые респираторные вирусные инфекции

ПЦР — полимеразная цепная реакция

РНК — рибонуклеиновая кислота

СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита

ЦМВ — цитомегаловирус

ЦНС — центральная нервная система

ЭБВ — Эпштейн–Барр вирус

## Введение

Среди всех представителей семейства герпесвирусов цитомегаловирус остается одним из наиболее актуальных в связи с широким распространением в человеческой популяции, значительным разнообразием путей его передачи, полиморфизмом клинической симптоматики, а также риском развития тяжелых форм, нередко приводящих к инвалидизирующим последствиям, среди которых прежде всего развитие поражения ЦНС и нейросенсорная тугоухость.

В последние годы отмечается рост частоты и распространенности внутриутробных инфекций, являющихся ведущими в структуре заболеваемости, а порой, и смертности детей раннего возраста. Среди них особая роль придается вирусам семейства Herpesviridae, к которым относится и цитомегаловирус (ЦМВ). В конце XX ст. ВОЗ определила ЦМВ-инфекцию (ЦМВИ) как одну из наиболее актуальных оппортунистических инфекций, «ответственных» как за вероятность развития патологии беременности и формирования пороков у плода, так и тяжелых состояний, особенно у иммунокомпромированных больных.

В настоящее время при своевременной постановке диагноза есть возможность рано назначить этиотропную терапию и, тем самым, предупредить прогрессирование болезни и развитие осложнений. Многообразие клинических проявлений заболеваний связано со способностью ЦМВ инфицировать практически все клетки организма. Изучается роль ЦМВ в развитии антифосфолипидного синдрома и системных васкулитов, что обосновано высокой степенью инфицированности этим вирусом пациентов с ранней манифестацией и резистентностью к адекватному лечению.

Серьезной проблемой эта, порой безобидная, инфекция становится для лиц со сниженной или измененной иммунологической реактивностью. Среди них следует выделить группы больных с ВИЧ-инфекцией, туберкулезом, онкологическими заболеваниями, особенно при использовании иммуносупрессивных, цитостатических препаратов или лучевой терапии. Как этиологический фактор в инфицировании особую опасность ЦМВ приобретает у пациентов с множественными трансфузиями, после трансплантации различных органов и, в первую очередь, костного мозга.

Наблюдающийся рост ЦМВИ обусловлен не только улучшением ее диагностики, но и абсолютным увеличением уровня инфицированности иммунокомпромированного населения. Преобладание субклинических, инappарантных форм заболевания требуют расширения знаний врачей по вопросам этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечебной тактики при выявлении данной инфекции.

## Этиология

Возбудителем цитомегалии человека является цитомегаловирус (*Cytomegalovirus Hominis*) человека (ЦМВ). Это — условно-патогенный возбудитель, относящийся к семейству герпесвирусов (*Herpesviridae*), подсемейству  $\beta$ -герпесвирусов и называется также герпесвирусом пятого типа. Впервые гистопатологические признаки клеток, пораженных ЦМВ, были описаны в IX в. немецким патологоанатомом Г. Риббертом. Однако он ошибочно предположил роль представителей рода *Protozoa* (в частности, он назвал возбудителя *Entamoeba mortinatalium*) в появлении гигантских клеток со своеобразными внутриядерными включениями. В 1920 г. E. Goodpasture предложил термин «цитомегалия» для характеристики морфологически крупных пораженных клеток. Вирус был впервые выделен в 1956 г. M. Smith в культуре клеток из слюнных желез инфицированного организма. В 1960 г. Weller предложил называть вирус «цитомегаловирусом». 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.

Вирионы ЦМВ человека имеют диаметр около 200 нм и представляют собой двухтяжевые молекулы ДНК, заключенные в нуклеокапсид, окруженный тегументом, покрытым липопротеидной оболочкой. Геном цитомегаловируса человека самый крупный из всех геномов представителей семейства герпесвирусов. Определение антигенов ЦМВ, а также его ДНК имеет большое значение для ранней диагностики ЦМВИ. 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.

ЦМВ обладает тропизмом к различным клеткам человеческого организма, вызывая их цитомегалическую трансформацию (эпителий слюнных желез, слизистую желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и мочевой системы, печень, легкие, селезенку, сердце, головной мозг и др.), но основными очагами латенции вируса являются моноциты/макрофаги, а также, видимо, Т-лимфоциты, стромальные клетки костного мозга и, возможно, эндотелий сосудов.

В клетке вирус способен вызывать как продуктивную, так и abortивную инфекции. Отдельные штаммы ЦМВ человека обладают онкогенными свойствами, приводя к малигнизации клеток. Вирус обладает строгой видовой специфичностью. *In vitro* он размножается только в фибробластах. Оптимальная рН среды 7,2–8,0. ЦМВ термолабилен: инактивируется

при прогревании до +56 °С и хранении при +4 °С в течение недели; при медленном замораживании до –20 °С инфекционность его теряется. Хранить ЦМВ рекомендуется при –90 °С.

## Эпидемиология

ЦМВИ — типичный антропоноз. Источник инфекции — больной человек той или иной формой заболевания, который представляет наибольшую опасность в активной фазе первичного инфицирования или в период обострения инфекции.

Пути передачи ЦМВ — контактно-бытовой, вертикальный, половой, парентеральный, аспирационный. Факторами передачи являются кровь, слюна, цервикальный и вагинальный секреты, сперма, женское молоко, моча, ткани, используемые для трансплантации.

Выделение вируса из организма происходит с мочой, фекалиями, слюной, мокротой и, в значительных количествах, со слезной жидкостью. Заражение может происходить через донорские органы и ткани, трансплантируемые реципиентам. ЦМВ длительно сохраняется в лейкоцитах, что создает опасность развития этой инфекции у реципиентов крови и ее компонентов.

Входными воротами для ЦМВ человека в антенатальном и интранатальном периодах может быть плацента и плодные оболочки, в неонатальном и любом возрасте — дыхательные пути, пищеварительный тракт, а также кровь.

ЦМВ способен преодолевать плацентарный барьер и поражать плод в любом сроке беременности. Причем вначале вирус поражает плаценту (на что уходит до 6 недель от момента инфицирования или реактивации латентной инфекции), вызывая нарушение плацентарного барьера, а уже после этого поражается плод.

К настоящему времени убедительно доказано, что риск инфицирования плода в 40–100 раз выше у первично-инфицированных цитомегаловирусом беременных женщин (а также инфицированных в сроки менее 3 месяцев до зачатия ребенка) по сравнению с иммунными женщинами (20–40 % и 0,1–0,2 % соответственно). Причем, возможно, передача ЦМВ плоду от серопозитивной беременной чаще связана не с реактивацией у нее латентной инфекции, а с инфицированием во время беременности «диким» штаммом вируса (т. е. ситуация чем-то сходна с первичной инфекцией).

Любопытным является тот факт, что независимо от иммунного статуса матери, частота клинической манифестации ЦМВИ примерно одинакова (около 10 %) как у детей от беременных с первичной инфекцией, так и от серопозитивных. Правда, следует иметь в виду, что примерно из 90 %

детей с субклинической формой врожденной ЦМВИ (ВЦМВИ) у 10 % развивались неврологические последствия в первые 6 лет жизни.

На степень выраженности поражения плода и, впоследствии, новорожденного (НР) влияют различные факторы, главные из которых:

1) ранний срок инфицирования матери (до 20-й недели гестации) достоверно чаще дает тяжелое течение ЦМВИ (примерно 26 % против 5 %);

2) высокая вирусная нагрузка в амниотической жидкости плода и в крови плода ( $\geq 10^5$  копий/мл — достоверно чаще сопровождается клинической манифестацией ЦМВИ);

3) недоношенность.

Разработка новых, высокочувствительных методов лабораторной диагностики позволила уточнить распространенность ЦМВИ. По результатам исследований, проведенных в разных странах мира, у 1–2 % новорожденных ЦМВ определяется в моче при рождении (из них около 10 % детей имеют клинические формы заболевания), а далее установлена прямая коррелятивная связь между возрастом пациентов и уровнем инфицированности ЦМВ. Так, если к году жизни 10–20 % детей инфицированы, то к 30 годам инфицированность составляет около 40 % , а к 40–50 годам среди взрослого населения она достигает 90–100 %.

После родов передача ЦМВ происходит при непосредственном контакте с источником инфекции. Следует отметить, что дети могут инфицироваться при вскармливании грудным молоком (по литературным данным, в 50–58 % случаев). Есть данные рандомизированных исследований, где было показано, что у 96 % серопозитивных кормящих матерей вирус был обнаружен в грудном молоке. В таком случае заболевание обычно протекает субклинически, так как с молоком они получают секреторные IgA, однако это не гарантирует абсолютную защиту от развития манифестной формы приобретенной ЦМВИ.

На более поздних сроках развития ребенок может инфицироваться в детских коллективах. ЦМВ может сохраняться на игрушках и других поверхностях в течение 30 мин, его также можно выделить из слюны, попавшей на какие-то предметы в течение 2 ч, а из мочи на пеленках — до 48 ч.

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». Имеются данные о фекально-оральном и воздушно-капельном путях заражения.

К группе риска по инфицированию ЦМВ относятся:

- беременные;
- дети недоношенные, новорожденные и раннего возраста;
- реципиенты крови и органов;
- онкологические больные;

- гематологические больные;
- больные СПИД и ВИЧ-инфицированные;
- пациенты с иммунодефицитами различной этиологии;
- гомосексуалисты;
- медицинские работники.

## Патогенез

Механизм развития цитомегаловирусной инфекции зависит от ряда факторов: дозы вируса, путей заражения, возраста пациента, генетических особенностей и состояния иммунитета в момент заражения.

Репликация вируса происходит следующим образом: вирус адсорбируется на клетке с помощью специфических рецепторов; проникает в цитоплазму, где происходит разрушение оболочки, оставшийся капсид продвигается в ядро. В ядре репликация вириона завершается полной сборкой, при выходе из клетки он покрывается мембраной, которую «заимствует» у клетки человека и на которой экспрессированы рецепторы вируса.

Репродукция попавшего в кровь ЦМВ происходит в лейкоцитах и в клетках системы мононуклеарных фагоцитов. Вирус персистирует в лимфоидных органах. В данном случае клетки не инактивируют вирус, а наоборот, являются элементами крови и лимфоидных органов, в которых он размножается, делая его недоступным для специфических циркулирующих антител и интерферона, что имеет существенное значение в патогенезе заболевания. Многие вирусные частицы захватываются макрофагами и уничтожаются. Однако часть вирусных частиц, связанных с лейкоцитами, продолжает циркулировать в организме, обуславливая диссеминацию вируса.

Важную роль в защите от ЦМВИ играет система клеточного иммунитета. Поэтому в последние годы ЦМВИ отнесена в группу инфекций, являющихся индикаторами клеточной иммунной недостаточности. Причинами проявления заболевания могут быть: физиологическая иммунная недостаточность детей раннего возраста; иммунодефицит, обусловленный беременностью, экологическими факторами, ятрогенными вмешательствами. Реактивацию ЦМВИ обуславливает также ВИЧ-инфекция. Подавление клеточного иммунитета организма человека может быть следствием прямого воздействия ЦМВ на Т-лимфоциты. Поэтому чем выраженнее экспрессия вируса, тем ниже уровень Т-лимфоцитов и их функциональная активность.

Наиболее значительные изменения выявляются в субпопуляции CD4+лимфоцитов, уровни которых падают, в то же время уровни CD8+клеток увеличиваются. Снижаются соотношения CD4/CD8, актив-

ность естественных киллеров. Одновременно нарушается регуляция иммунного ответа, вследствие дисбаланса в выработке интерлейкинов.

На фоне депрессии иммунного ответа ЦМВ током крови разносится в различные органы и системы. Вирус обладает свойством эпителиотропности. Поэтому он адсорбируется на клеточных мембранах эпителия слюнных желез (преимущественно околоушных), а вирионы проникают в цитоплазму, индуцируя цитомегалический метаморфоз клеток (ЦМК) и образование цитомегалов.

Все большее внимание исследователей привлекает патогенез врожденной цитомегалии. Вирус через плаценту попадает в плод, вызывает сиалоаденит и поражение внутренних органов. Поражения головного мозга у детей возникают во внутриутробном периоде или после рождения и крайне редко у детей старшего возраста. При врожденной ЦМВИ часто развивается энцефалит. Очаги энцефалита располагаются в периваскулярных зонах больших полушарий. В этих зонах возникают участки некроза с последующим образованием кальцинатов. Последствиями внутриутробного энцефалита могут быть микроцефалия, гидроцефалия и другие пороки. Таким образом, внутриутробная ЦМВИ плода, не приводя его к гибели, чаще вызывает изменения со стороны ЦНС. Следует помнить о том, что другие органы также поражаются, однако не так тяжело и необратимо, при этом в них могут обнаруживаться в большом количестве внутриядерные включения, характерные для ЦМВ. ЦМВИ может обуславливать замедленный рост плода, и тогда он имеет размеры, не соответствующие срокам гестации.

Ряд авторов считает, что у большинства новорожденных имеется пассивный иммунитет к ЦМВ, полученный от матери. К 3 мес. иммунитет исчезает, поэтому у части детей инфицируются слюнные железы. Следовательно, поражение слюнных желез у детей грудного возраста в большинстве случаев является приобретенным заболеванием.

Характерной особенностью ЦМВ является его пожизненное сохранение в организме человека, связанное с особенностью его цикла развития. Оказалось, что ЦМВ, как и другие герпесвирусы, может находиться как в литическом цикле развития (что обычно сопровождается клинической манифестацией инфекции), так и в состоянии латенции. В последнем случае вирусный геном сохраняется в виде эписомы, воспроизводится вместе с клеткой хозяина при ее делении и экспрессирует минимальное количество белков, необходимых для поддержания состояния латенции, но не активирующий противовирусный иммунитет.

Диагностика заболевания ЦМВИ у беременной женщины представляет известные трудности, так как эта инфекция чаще протекает субклинически, и женщина считается практически здоровой. У внешне здоровых женщин могут определяться ЦМВ в генитальном тракте. ЦМВИ выявля-

ется преимущественно у молодых, в возрасте от 20 до 35 лет. У женщин во время беременности повышается восприимчивость к ЦМВ, или ранее протекавшая у нее ЦМВИ активизируется. При этом предрасполагающим моментом к генерализации ЦМВ у беременной является авитаминоз, наличие у нее другой инфекции, на фоне которых ЦМВИ протекает особенно остро.

В настоящее время установлено, что ЦМВ является слабым индуктором интерферона, что может служить одной из причин, обуславливающих хроническое заболевание. Существуют и другие механизмы «ускользания» ЦМВ от защитного действия иммунной системы человека. К ним относятся:

1) нарушение экспрессии инфицированными клетками молекул главного комплекса гистосовместимости I класса (МНС I), которые представляют вирусные антигены цитотоксическим лимфоцитам (ЦТЛ), нарушая тем самым клеточный иммунитет;

2) нарушение продукции на лимфоцитах молекул адгезии (ICAM-1, LFA-1 и др.) и костимуляторных молекул (например, B7), без чего не развивается полноценный иммунный ответ;

3) повышение продукции факторов (C55), ингибирующих комплемент-опосредованный лизис инфицированных клеток (ЦМВ+клеток);

4) избыточная продукция ЦМВ+клетками Fc-рецептора на их мембране, что опосредованно защищает эти клетки от иммунного лизиса;

5) выделение ЦМВ+клетками противовоспалительных и иммуносупрессивных веществ (например, трансформирующего фактора роста  $\beta$  или TGF- $\beta$ );

6) экспрессия спаренного G-протеина, который похож на клеточные рецепторы, что лежит в основе феномена «клеточной мимикрии». Эти механизмы являются важным фактором патогенеза хронической ЦМВИ (ХЦМВИ) и, вероятно, способствуют «вертикальной» передаче его в разные органы. Хроническая инфекция, вызываемая ЦМВ, сопровождается выработкой различных видов АТ (нейтрализующих, комплементсвязывающих, тормозящих гемагглютинацию, агрегацию тромбоцитов и др.), которые не препятствуют его репродукции в организме.

Таким образом, патогенез различных форм ЦМВИ еще недостаточно изучен. Однако достоверно установлено, что заболевание может развиваться как в результате активации латентной инфекции на фоне снижения резистентности организма, так и в связи с экзогенным инфицированием ЦМВ (у серопозитивных — новым «диким» штаммом).

## Классификация ЦМВИ

В МКБ X все варианты ЦМВИ описаны в нескольких разделах.

V25.0 Цитомегаловирусная пневмония (J 17.1).

V25.1 Цитомегаловирусный гепатит (K 77.0).

V 25.2 Цитомегаловирусный панкреатит (K 87.1).

V 25.8 Другие цитомегаловирусные болезни.

V 25.9 Цитомегаловирусная болезнь неуточненная.

V 27.1 Цитомегаловирусный мононуклеоз.

P 35.1 Врожденная цитомегаловирусная инфекция.

В данной классификации приведены общие принципы систематизации различных форм ЦМВИ. Но в практической работе с конкретным пациентом необходимо учитывать много дополнительных факторов, которые имеют тактическое и прогностическое значение (время инфицирования, степень вовлечения в патологический процесс различных органов и т. д.). Эти моменты обычно пытаются учитывать в рабочих классификациях по каждой патологии.

Несмотря на то, что ЦМВИ известна и изучается давно, единой классификации этой инфекции не существует. Существуют разные подходы к систематизации различных форм ЦМВИ. В качестве критериев для дифференцировки по формам предлагается использовать распространённость поражения различных органов и систем человеческого организма, время и пути инфицирования, течение и т. д. Об интересе и о значении этой проблемы для широкого круга учёных и врачей говорит дискуссия, посвящённая вопросам классификации ЦМВИ (и других перинатальных инфекций), развернувшаяся на страницах научной печати («Педиатрия», 2000. № 1).

В своей работе мы обычно пользуемся классификацией ЦМВИ, предложенной В. А. Матвеевым (1996 г.). В ней даны четкие критерии различных форм ЦМВИ в зависимости от сроков инфицирования, особенностей клинических проявлений и тяжести течения инфекции (приложение).

### Клинические проявления ЦМВИ

Зависят как от возраста пациентов, так и способа инфицирования, а также их иммунологической состоятельности, но преобладают субклинические формы инфекции. Остановимся на основных признаках инфекционного процесса с учетом возраста и пути заражения.

### Врождённая ЦМВИ

Врождённая ЦМВИ — одна из наиболее распространённых внутриутробных инфекций (ВУИ) человека. По данным разных авторов, инфи-

цированность ЦМВ составляет от 0,1 до 14 % у новорождённых, а манифестация инфекционного процесса может наблюдаться в 10–15 % случаев. При этом инфицированность матерей, судя по обнаружению иммуноглобулинов класса G у детей этого возраста, составляет примерно 80–90 %. Это означает, что, несмотря на высокий уровень носительства ЦМВ и наличие физиологического иммунодефицита у беременных женщин, для передачи вируса плоду необходимо действие ещё каких-то дополнительных факторов. Вероятность инфицирования плода увеличивается при первичном инфицировании женщины во время беременности, при наличии у беременных гестоза, выше — у женщин, перенесших во время беременности острые инфекционные заболевания (чаще ОРВИ), с обострением хронических заболеваний (пиелонефрит, цистит, тонзиллит, синуситы и др.), с сопутствующими генитальными инфекциями, с фетоплацентарной недостаточностью.

Исход внутриутробного инфицирования зависит от срока попадания ЦМВ к плоду. При заражении в ранние сроки беременности в ряде случаев происходит гибель плода, выкидыш, мертворождение. Чаще развиваются эмбриопатии в виде различных аномалий развития: пороки сердца (наиболее часто), микроцефалия, микро- и макрогирия, гипоплазия лёгких, аномалии строения почек, различных отделов ЖКТ и др.

При заражении ЦМВ в более поздние сроки беременности пороки развития не формируются, однако в этом случае дети рождаются с признаками ВУИ, которая характеризуется воспалительно-дистрофическими поражениями различных органов. Вероятность трансмиссии ЦМВ в 3 триместре беременности подвергалась сомнению. Однако наблюдения за 28 женщинами в Израиле с первичной ЦМВ-инфекцией после 25-й недели гестации показало высокий риск инфицирования плода — 75 % новорождённых имели признаки заболевания, протекавшего малосимптомно. Врождённая ЦМВИ, как и большинство других ВУИ, является системной инфекцией, но манифестировать может в виде отдельных клинических синдромов. При наличии генерализованной формы врождённой ЦМВИ заболевание нередко заканчивается летальным исходом в первые недели жизни. Летальность при манифестных вариантах врождённой ЦМВИ составляет 10–30 %. Наиболее частой причиной смерти являются энцефалит или пневмония.

У всех детей с клинически выраженной врождённой ЦМВИ отмечается синдром интоксикации: вялость, сниженный аппетит, срыгивания, субфебрильная температура сроком от 7–10 дней до 1 месяца, низкие темпы прибавки массы тела.

Типичными проявлениями врождённой ЦМВИ являются: задержка роста, внутриутробная гипотрофия, микроцефалия, гепатоспленомегалия (иногда сохраняется до года), желтуха, геморрагический синдром (кото-

рый может быть следствием тромбоцитопении, ДВС-синдрома, недостатка факторов свёртывания, синтезируемых в печени). С первых дней жизни могут отмечаться геморрагическая сыпь на коже, кровоизлияния в слизистые, кровавая рвота, примесь крови в стуле, кровотечение из пупка. Геморрагический синдром и тромбоцитопения исчезают через 2–3 недели.

Практически все дети с манифестными формами врождённой ЦМВИ имеют признаки поражения печени. Желтуха часто проявляется с первых дней жизни. Интенсивность желтухи нарастает в течение первых 2–3 недель, а затем медленно, иногда волнообразно, снижается на протяжении 2–6 месяцев. Одновременно отмечаются лабораторные признаки гепатоцитолита (незначительное повышение активности трансаминаз — обычно в 1,5–3 раза) и холестаза (повышение уровня связанного билирубина, холестерина,  $\gamma$ -глутамил-трансферазы и щелочной фосфатазы). По некоторым данным, около 40 % всех холестазов у новорожденных связаны неонатальным гепатитом (и в первую очередь, цитомегаловирусным). Цитомегаловирусный гепатит не всегда заканчивается выздоровлением. В ряде случаев (примерно у 4–6 %), несмотря на проводимое этиотропное и иммунокорректирующее лечение, у детей развивается цирроз печени, обычно как следствие холестатического варианта гепатита. Без трансплантации печени такие дети погибают в возрасте 1–3 лет.

Желтуха при ВЦМВИ в ряде случаев может быть обусловлена также и гемолизом.

У всех детей с манифестной врождённой ЦМВИ в первые дни жизни наблюдается неврологическая симптоматика. Примерно у 40 % преобладает синдром гипервозбудимости: усилена спонтанная двигательная активность, отмечается тремор нижней губы и подбородка, тремор конечностей, разбросанность движений, мышечная дистония по гипертоническому типу. У 60 % детей отмечается синдром угнетения ЦНС: гипотония, гипорефлексия.

Поражение ЦНС при врождённой ЦМВИ может проявляться менингоэнцефалитом, который не имеет каких-либо клинических особенностей. Очаги энцефалита располагаются в периваскулярных зонах больших полушарий. В этих зонах возникают участки некроза, которые в последующем кальцифицируются. Как правило, отмечается вялое, подострое течение энцефалита (снижение рефлексов, мышечная дистония, у одной трети детей имеют место судороги). Такое течение энцефалита часто приводит к поздней диагностике и, следовательно, позднему началу специфической терапии. Это, наряду со сложностями и часто низкой эффективностью медикаментозного лечения, определяет высокую вероятность развития остаточных явлений со стороны нервной системы. Так, у большинства детей (более 80 %) после перенесенного ЦМВ-менингоэнцефалита развиваются неврологические последствия в виде задержки психо-

моторного развития, гипертензионно-ликворного и гидроцефального синдрома, нейросенсорной тугоухости, микроцефалии, синдрома пирамидной недостаточности и т. д.

Осложнения со стороны ЦНС (в виде гипертензионно-ликворного синдрома задержки ЗПМР, тугоухости) могут проявляться не сразу, а спустя 3–6 лет, в том числе, и у детей с латентным субклиническим течением ЦМВИ. Это обуславливает необходимость длительного наблюдения за детьми с врождённой ЦМВИ, даже при её субклиническом течении. Из всех врожденных инфекций ЦМВИ является главной причиной ЗПМР и снижения слуха у детей (из всех врожденных заболеваний, приводящих к нейросенсорной тугоухости, ВЦМВИ уступает по частоте только наследственным болезням).

Поражение ЦНС часто сопровождается патологией глаз в виде ретиinita, увеита, катаракты, атрофии зрительного нерва. Новые очаги ретиinita при врождённой ЦМВИ могут появляться и в последующие годы, поэтому необходимы периодические повторные обследования у офтальмолога.

При ВЦМВИ (и ЦМВИ у детей первого года жизни), по сравнению с другими внутриутробными инфекциями, достоверно чаще развиваются менингоэнцефалиты, вендрикулиты, микроцефалия, кальцинаты (в головном мозге и других органах), кисты, ангиопатии и поражение сосудистых сплетений, судорожный синдром, синдром внутричерепной гипертензии, поражение сердца (кардит) и печени.

Другие органные поражения включают: воспаление слюнных желёз (сиалоденит), обструктивный бронхит, интерстициальную пневмонию (сухой коклюшеподобный кашель с выделением скудной мокроты, одышка, минимальные физикальные изменения, длительность заболевания от 2 недель до 4 месяцев), миокардит (который при разрешении способен перейти в дилатационную кардиомиопатию), эзофагит, энтерит, энтероколит (иногда некротизирующий), колит, экссудативную энтеропатию, гипернатриемическую дегидратацию, фиброз или поликистоз поджелудочной железы, нефрит (протеинурия, лейкоцитурия, редко — микрогематурия). Возможно поражение эндокринных органов (надпочечников, гипофиза и других желез внутренней секреции). При этом у каждого четвертого ребенка с врожденной ЦМВИ выявляются признаки надпочечниковой недостаточности, а у каждого третьего — признаки недостаточности щитовидной железы (синдром низкого  $T_3$ ).

Интересными представляются описанные некоторыми авторами еще в 70-е годы, а далее представленные одиночными описаниями возможность развития двустороннего мышечного дефекта в области диафрагмы у пациентов с врожденной ЦМВИ, что требует не только оперативной

коррекции, но и этиотропной терапии инфекции, так как мышечные повреждения могут прогрессировать (V. S. Jones et al., 2007).

Врождённая ЦМВИ может проявляться различными гематологическими синдромами, которые могут быть как изолированными, так и сочетаться с органными поражениями. Мононуклеозоподобный гематологический вариант проявляется лейкоцитозом, лимфоцитозом (сумма всех мононуклеаров — лимфоцитов, моноцитов, атипичных мононуклеаров — составляет 70–80 % и более), появлением атипичных мононуклеаров в количестве обычно не превышающем 25 %. Тромбоцитопенический, нейтропенический и анемический гематологические варианты, а также их сочетание проявляется снижением уровня соответствующих показателей гемограммы. Развитие этих гематологических вариантов связано со способностью ЦМВ прямо повреждать клетки крови, неблагоприятно воздействовать на стволовые и полипотентные клетки костного мозга, вызывать угнетение выделения гемопоэтинов и колониестимулирующих факторов. Анемический синдром, кроме того, может быть обусловлен аутоиммунным гемолизом эритроцитов, а также гемолизом вследствие гиперспленизма. Миело- и иммуносупрессия, связанная с ЦМВИ, может привести к летальному исходу от присоединения вторичной бактериальной, грибковой, вирусной или сочетанной инфекции, причём некоторые авторы считают что это значительно более частая причина смерти, чем непосредственно ЦМВИ.

В некоторых работах генерализованная форма ЦМВИ, проявляющаяся поражением 3 и более органов, обозначается термином «энцефалогематовисцеропатия». Клиника этой формы ЦМВИ складывается из признаков поражения соответствующих органов.

Однако, в большинстве случаев, ВЦМВИ проявляется в виде субклинической формы (выявляется вирус, его ДНК, иммуноглобулины классов М и низкоavidные иммуноглобулины класса G без клинических проявлений).

Каждому врачу важно помнить, что ЦМВИ, развивающаяся в любом возрасте, является иммуносупрессирующим фактором. Особенно это касается детей с различными формами врожденной и перинатальной инфекции, включая субклиническое течение ЦМВИ. В первую очередь, это проявляется более высокой частотой развития ОРВИ и бактериальных инфекций, их более тяжелым течением и более высокой вероятностью развития осложнений. С этой точки зрения, о ЦМВИ можно говорить как о инфекционном заболевании иммунной системы.

Центром контроля болезней (CDC, Атланта, США) в 2006 г. опубликованы признаки, наличие которых должно заставить врача задуматься о роли ЦМВ в их генезе:

1. Постоянные симптомы или расстройства:
  - а) потеря слуха;

- б) слепота;
- в) поражение ЦНС;
- г) микроцефалия;
- д) нарушение координации;
- е) апноэ;
- ж) внезапная смерть.

2. Временные симптомы:

- а) проблемы со стороны печени;
- б) проблемы со стороны селезенки;
- в) желтуха;
- г) мраморный рисунок кожи;
- д) маловесный к сроку гестации;
- е) судорожные припадки.

Таким образом, наличие вышеуказанных симптомов требует уточнения их природы (этиологии).

### **ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ЦМВИ**

Эта форма ЦМВИ возникает в случае заражения ЦМВ при родах или в первые 3 недели жизни. По данным разных авторов, инкубационный период при ЦМВИ колеблется в пределах от 15 до 90 дней и более. Часто установить инкубационный период не удаётся. Это связано с тем, что перинатальная и приобретённая форма ЦМВИ более чем у 90 % детей протекает субклинически и не имеет клинических проявлений, поэтому не представляется возможным точно оценить интервал между моментом инфицирования и началом инфекционного процесса.

Количество детей с перинатальной ЦМВИ значительно превышает число инфицированных внутриутробно. Симптомы заболевания или появление маркеров инфекции впервые появляется после 14-го дня и до 4 месяцев жизни.

Манифестация ЦМВИ происходит в виде изолированного поражения слюнных желёз или протекает с признаками поражения различных внутренних органов. При этом возможен вариант поражения какого-то одного органа или генерализованная форма ЦМВИ с поражением нескольких органов. Течение перинатальной ЦМВИ напоминает врождённую, но первая протекает легче.

Заболевание, при котором вирус выделяется только из слюнных желёз, может протекать с их изолированным поражением или в сочетании с поражением внутренних органов. В тоже время изолированный или органный вариант ЦМВИ может служить источником генерализованной инфекции. В зависимости от ведущего клинического синдрома на основании преобладающего органного поражения можно выделить следующие формы: респираторная (пульмонит), желудочно-кишечная, гепатобилиар-

ная, почечная, церебральная (энцефалитическая), гематологическая и др. Реже встречаются признаки поражения глаз, щитовидной железы, половых желёз, надпочечников, тимуса. В клинике может преобладать генерализованная лимфаденопатия.

Из органных форм наиболее часто регистрируются поражения печени и лёгких. Гепатиты обычно безжелтушные со слабо выраженным синдромом гепатоцитолита. Гематологические сдвиги сходны с таковыми при врождённой ЦМВИ. Летальность при манифестных формах может составлять до 5 %, среди недоношенных — до 20 %. Остаточные явления незначительны и представлены умеренным фиброзом тканей (чаще в печени).

Отдельно следует ещё раз обратить внимание на иммуносупрессивную активность ЦМВ, которая чётко проявляется, в первую очередь, у больных с врождённой и перинатальной формой ЦМВИ. Оказалось, что даже при субклиническом течении этой инфекции, дети с данной патологией на первом году жизни значительно чаще болеют ОРВИ и бактериальными инфекциями. Следовательно, о ЦМВИ можно говорить как об инфекционном заболевании иммунной системы. Поэтому действие ЦМВ на организм больного ребёнка складывается из прямого повреждающего влияния вируса на органы и ткани и действия суперинфекции, присоединяющейся в условиях иммуносупрессии.

### **ПРИБРЕТЁННАЯ ЦМВИ**

Обычно эта форма ЦМВИ у иммунокомпетентных детей протекает бессимптомно (примерно у 95–99 %). Наиболее известный клинический вариант манифестного течения приобретённой ЦМВИ — мононуклеозоподобный. Встречается у детей разного возраста, но чаще у старших детей и взрослых. По своим проявлениям он напоминает инфекционный мононуклеоз, вызываемый ВЭБ. Обычно ЦМВ-мононуклеоз проявляется синдромом интоксикации различной степени выраженности (лихорадка, обычно до 38 °С, продолжительностью до 2 недель и более; общее недомогание, головные боли, миалгии, снижение аппетита, слабость, утомляемость, вялость, повышенная сонливость), полиаденопатией с преимущественным увеличением шейных лимфоузлов, гепатоспленомегалией, болями в животе. Эта форма ЦМВИ нередко сопровождается признаками незначительного гепатоцитолита. К клиническим особенностям ЦМВ-мононуклеоза можно отнести следующие: налеты на миндалинах обычно отсутствуют, менее выражена полиаденопатия (часто ограничивается только шейной группой лимфоузлов), заложенность носа менее выражена и не приводит к нарушению носового дыхания и храпу во сне, может сопровождаться поражением слюнных желез, атипичных мононуклеаров в крови обычно  $\leq 25$  %, реакция Пауль–Буннеля отрицательная. При на-

значении  $\beta$ -лактамовых антибиотиков, так же, как и при ВЭБ-инфекции, может встречаться экзантема. Эта форма ЦМВИ в большинстве случаев заканчивается благоприятно. Лишь у незначительной части больных в ближайшие 2–3 года могут отмечаться повышенная утомляемость, периодические и довольно частые боли в горле, повторные кратковременные подъемы температуры (обычно, до субфебрильного уровня).

Органное поражение встречается практически только у детей первого года жизни и процесс по течению напоминает перинатальную ЦМВИ. Исход приобретённой формы заболевания благоприятный. Существенные остаточные явления не характерны.

Из органных поражений необходимо отметить изолированное поражение слюнных желез. Об этой форме ЦМВИ нужно думать в случае развития сиалоаденита (чаще — паротита, реже — субмаксиллита) у детей первых 3 лет жизни. Процесс чаще односторонний, но может быть и двухсторонним. Иногда поражаются все слюнные железы (обычно в течение 1–2 суток, в отличие от паротитной инфекции, при которой на это уходит 3–5 дней и более). Слюнные железы, как правило, не- или малоболлезненны при пальпации. Лихорадка и синдром интоксикации обычно отсутствуют.

Латентное носительство, субклинические формы хронической инфекции не проявляются клиническими симптомами, и диагноз ставят только на основании данных лабораторного обследования.

**Реактивация инфекции (рецидив)** происходит у детей с иммунодефицитными состояниями на фоне СПИДа, онкологических заболеваний, лучевой болезни, тяжёлой ожоговой травмы, трансплантации органов, у длительно принимающих иммунодепрессанты (цитостатики, глюкокортикостероиды).

При реактивации ЦМВИ формируется широкий спектр клинических проявлений: от увеличения слюнных желёз и регионарного лимфаденита (локализованная форма) до тяжёлых генерализованных форм. Чаще поражаются печень (в виде холестатического гепатита, склерозирующего холангита), лёгкие (интерстициальная пневмония), желудочно-кишечный тракт (эзофагит, энтероколит, в том числе, язвенно-некротическая форма, панкреатит), ЦНС (энцефалит). При этом заболевание напоминает сепсис, протекает тяжело с выраженным синдромом интоксикации и длительной лихорадкой, полиаденопатией, снижением массы тела и т. д. Прогноз у таких пациентов всегда грозен, а при отсутствии специфической терапии и при сохранении иммунодефицита — обычно неблагоприятный.

В отличие от детей приобретённая форма ЦМВИ у взрослых (на фоне иммунодефицита) чаще проявляется поражением глаз. Клиническими проявлениями при этом являются двухсторонний характер поражения, тяжёлое, рецидивирующее течение ретинита, часто развиваются различ-

ные осложнения. В процесс вовлекается задний полюс глаза, включая зрительный нерв и периферическую сетчатку. Следствие ЦМВ-ретинита — снижение остроты зрения, что является наиболее частой причиной обращения к врачу. Зрительные расстройства обычно прогрессируют и плохо поддаются обратному развитию даже на фоне специфического лечения.

Реже в патологический процесс вовлекаются органы желудочно-кишечного тракта и лёгкие, ещё реже — другие органы и системы.

Актуальной проблемой является ЦМВИ *при трансплантации органов и тканей*. В этом случае активизация собственной ЦМВИ реципиента или заражение ЦМВом от донора может сопровождаться развитием манифестной формы инфекции. Это связано с необходимостью постоянного проведения иммуносупрессивной терапии, на фоне которой возможна активация ЦМВИ. Первыми проявлениями инфекции в этом случае часто бывают лихорадка, кашель, насморк, боли в мышцах и суставах. В дальнейшем картина заболевания определяется клиникой поражения соответствующих органов. Для профилактики этой инфекции, наряду с тщательным обследованием донора, как правило, используют противцитомегаловирусный внутривенный иммуноглобулин и/или противовирусные препараты (обычно ганциловир или валганцикловир).

### ЦМВИ и ВИЧ-инфекция

В настоящее время ЦМВИ — одна из самых распространённых СПИД-ассоциированных инфекций. У 20–50 % больных на стадии СПИДа наблюдается клинически выраженная генерализованная ЦМВИ, которая примерно у 20 % больных может оказаться непосредственной причиной смерти. При СПИДе ЦМВИ проявляется поражением глаз, ЖКТ, лёгких, нервной системы, печени и надпочечников.

Наиболее характерными при ЦМВ-ретините являются жалобы больных на появление «плавающих мошек», затуманивание зрения, скотомы, снижение остроты зрения, выпадение полей зрения. Развивается при количестве СД4+клеток < 50/мкл. Чаще всего встречается геморрагическая экссудативная, реже — гранулярная формы. При осмотре глазного дна выявляются периваскулярные желтовато-белые инфильтраты и возможны кровоизлияния в сетчатку.

ЦМВ-колит проявляется продолжительным диарейным синдромом с частотой до 5–10 раз в сутки. Часто при этой форме инфекции отмечается выраженная лихорадочная реакция, сильные боли в животе и достаточно быстрое снижение массы тела (более 10 %). Боли часто локализуются в параумбиликальной и правой подвздошной области. ЦМВ-колит носит эрозивно-язвенный или язвенно-некротический характер, может осложняться перфорацией стенки кишечника, и, следовательно, приводить к гибели больного.

У больных СПИДом может развиваться эрозивно-язвенный эзофагит. Клинически он проявляется болями при глотании, болями за грудиной, лихорадкой.

Симптомы пневмонита: лихорадка, кашель, одышка и интерстициальные инфильтраты (затенения на рентгенограмме легких). Минимальный список диагностических критериев, необходимых для установления диагноза, включает следующие: 1) инфильтраты в легких; 2) наличие характерных внутриклеточных включений в легочной ткани; 3) отсутствие в легких другого патогенного микроорганизма, способного вызывать пневмонит.

Поражение лёгких проявляется интерстициальной пневмонией, для которой характерны высокая температура, сухой кашель с трудно отходящей мокротой, одышка. Аускультативно могут выслушиваться рассеянные необильные влажные мелкопузырчатые хрипы.

Формы поражения ЦНС: деменция, вентрикулоэнцефалит, восходящая полирадикуломиелопатия (миелорадикулит). У пациентов с деменцией наблюдаются: 1) сонливость, спутанность сознания, лихорадка; 2) в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) — моноклеарный плеоцитоз и повышенное содержание белка. У пациентов с полирадикуломиелопатией наблюдаются: 1) прогрессирующий парез нижних конечностей, затем нарушение функции мочевого пузыря и кишечника; 2) в ЦСЖ — полиморфно-ядерные лейкоциты и повышенное содержание белка. У пациентов с энцефалитом наблюдаются: 1) быстро прогрессирующий делирий, поражение черепных нервов, атаксия и нистагм; 2) в ЦСЖ — повышенное содержание белка и моноклеарный плеоцитоз; 3) на МРТ головного мозга — усиление интенсивности сигнала от перивентрикулярной зоны.

Поражение нервной системы цитомегаловирусом при СПИДе может протекать в виде подострого энцефалита, миелита (редко), полирадикулоневрита. Из черепных нервов при развитии менингоэнцефалита чаще всего в процесс вовлекаются лицевой и глазодвигательные нервы. На более поздних стадиях энцефалита присоединяются психические нарушения: нарушение памяти, внимания, потеря различных навыков, деменция.

ЦМВИ при СПИДе может приводить к гибели пациентов из-за пневмонии (чаще комбинированной этиологии), почечной недостаточности, язвенно-некротического поражения ЖКТ.

## Диагностика

Клиническая диагностика представляет большие трудности в связи с полиморфизмом симптоматики данного заболевания.

### Методы диагностики ЦМВ-инфекции:

- 1) морфологический;
- 2) вирусологический;
- 3) сероиммунологические:
  - а) иммунофлюоресцентная реакция (РИФ);
  - б) иммуноферментный анализ (ИФА);
  - в) иммуноблоттинг;
- 4) определение нуклеиновых кислот вируса (ДНК или мРНК);
- 5) определение вирусных белков;
- 6) определение циркулирующих и «цитомегалических» эндотелиальных клеток в крови.

Лабораторная диагностика позволяет выявить следующее: клетки в организме больного, пораженные ЦМВ; количественное определение прераннего антигена pp72, раннего антигена pp65 в лейкоцитах периферической крови (ЛПК); количество общих вирусных антигенов в ЛПК; вирус, содержащийся в биологических материалах больных в культуре клеток ЦПД (цитопатическое действие); специфические антитела А, М, G; вирусные нуклеиновые кислоты. Почти все перечисленные методы наряду с достоинствами имеют отдельные недостатки.

**Морфологические исследования** (цитоскопия) материалов больного (осадок мочи, слюна, ликвор), заключающиеся в фиксации мазков и окраске по Романовскому–Гимзе или гематоксилином и эозином, позволяют обнаружить характерные трансформированные по гигантскому типу цитомегалические клетки, называемые «совиным глазом». Однако в отдельных случаях эти клетки не выявляются и, напротив, возможны ложноположительные результаты. Чувствительность метода до 50 %.

**«Золотым стандартом» в диагностике ЦМВИ является выделение вируса** из материалов больного (лейкоцитов крови, мочи, слюны, ликвора, спермы и др.) в культуре клеток. Для проведения указанных анализов большое значение имеет правильный забор материала и приготовление его для исследования. Ввиду относительной неустойчивости ЦМВ к изменению температуры и замораживанию, желательно все биологические материалы от больного доставлять «свежими», не позднее 4 ч после забора.

Однако выделение вируса из мочи, слюны в культуре клеток не всегда свидетельствует об острой инфекции. При бессимптомной форме инфекции вирус можно выделять из мочи, слюны длительное время (2–5 лет), и, напротив, установленная инфекция может не сопровождаться вирурией.

#### **Методы генной амплификации**

В острой фазе инфекции ДНК-вируса находят в цитоплазме полиморфноядерных клеток, в моноцитах выявляют мРНК.

*Полимеразная цепная реакция (ПЦР)* в разных ее модификациях — высокочувствительный метод, обладающий практически 100 % специфичностью. Определение нуклеиновых кислот вируса в различных биологических жидкостях (амниотической жидкости, крови, слюне, моче, ликворе) является в настоящее время наиболее информативным методом верификации диагноза ЦМВИ.

Кроме того, определение вирусной нагрузки с помощью ПЦР имеет еще и прогностическое значение у лиц с иммунодефицитом.

Обнаружение ДНК-вируса в лейкоцитах крови в настоящее время считается признаком первичной инфекции, т. к. у серопозитивных иммунокомпетентных людей этот показатель всегда отрицательный. Реактивация ЦМВИ в этом случае подтверждается обнаружением ДНК в моче и слюне.

Чувствительным маркером активной ЦМВИ является также определение мРНК в крови, которая не выявляется при латентной инфекции.

Появление в крови маркеров первичной ЦМВИ идет в следующей последовательности: ДНК и мРНК → вирусная антигенемия → вирусемия. Исчезновение этих маркеров происходит в обратной последовательности.

При невозможности применения методов выделения вируса или определения вирусных ДНК и РНК, а также в дополнение к ним, значительная роль отводится **серологическим методам диагностики**. Установлено, что специфические АТ отвечают за лизис внеклеточного вируса, а также ингибируют его внутриклеточную репликацию или распространение от клетки к клетке. Методы определения АТ (ИФА, РИФ) становятся более информативными, когда осуществляется титрование сывороток или другое количественное определение АТ, и в динамике анализируется титр АТ в парных сыворотках.

Обнаружение специфических АТ класса IgM у людей с нормальным иммунитетом свидетельствует о наличии у них активной инфекции и обеспечивает более раннюю диагностику ЦМВИ.

Сероконверсия — надежный признак первичной ЦМВ-инфекции. Высокий титр АТ IgM свидетельствует о первичной инфекции и сохраняется в течение 1-3 месяцев. В низких титрах IgM у некоторых иммунокомпетентных людей могут сохраняться до 6–12 месяцев. Рецидивирующая ЦМВИ редко дает высокие титры IgM. Однако не все индивидуумы способны вырабатывать АТ IgM. У лиц с ослабленным иммунитетом IgM к ЦМВ не формируется даже в случае клинически выраженной инфекции.

Обнаружение специфических АТ IgA в крови повышает эффективность серодиагностики активной формы ЦМВ-инфекции у реципиентов органов, а также больных СПИДом, страдающих либо первичной, либо обострением вторичной ЦМВ-инфекции. АТ IgA выявляются в течение очень короткого периода, по происшествии первых 2–3 месяцев после

острой инфекции они не определяются. Положительный результат по IgA поможет отличить первичное заражение от других форм инфекции.

**Иммуноблотинг** — современный метод, позволяющий оценивать соотношения между АТ различных классов. Тем не менее, в качестве эталона при определении АТ IgM применяется редко.

У иммунокомпетентных лиц IgM к 3–6 месяцу снижаются и заменяются АТ IgG, уровень которых нарастает.

Определение АТ класса G в динамике методами ИФА- и РИФ (НРИФ)-анализов позволяет при 4-кратном нарастании титров АТ с уверенностью говорить об остром инфекционном процессе. Кроме того, определение степени авидности IgG также позволяет отличить первичную инфекцию от рецидивирующей. АТ IgG с низкой или умеренной авидностью (20–40 %) являются признаком первичной инфекции.

Хотелось бы суммировать приведенные данные о диагностических возможностях при ЦМВИ в соответствии с рекомендациями, предложенными во многих руководствах по педиатрии, среди которых заслуженным авторитетом пользуется неоднократно переизданное под редакцией Нельсона (18 издание). Для диагностики ЦМВИ у беременных с отягощенным анамнезом следует использовать в качестве материала для исследований амниотическую жидкость (особенно после 22 недели гестации). Показано, что при вирусной нагрузке в амниотической жидкости  $10^5$  и выше, вероятность вертикальной трансмиссии крайне высока. Кроме этого, как указывалось ранее, наиболее опасной является ситуация, когда беременная женщина переносит острую ЦМВИ, когда вероятность трансмиссии значительно выше. Поэтому серонегативные женщины (отрицательные АТ IgG) должны быть отнесены в группу риска. Это подтверждает возможность использования серологических тестов для мониторинга за инфицированностью женщины.

Для врожденной инфекции предпочтение следует отдавать молекулярно-генетическим методам (ПЦР), а серологические тесты относятся в этой группе к ненадежным.

Таким образом, перед врачом всегда стоит сложная задача не только заподозрить возможность инфицирования пациента, но и правильно выбрать не только биологический объект для исследования, но и надежный метод диагностики. Изучение эпидемиологических особенностей ЦМВИ и формирования иммунного ответа позволит сделать адекватный выбор.

## **Лечение**

Лечение ЦМВИ является комплексным и осуществляется с учетом возраста, клинической формы и тяжести течения заболевания. К сожалению, спектр лекарственных препаратов, обладающих противовирусным

действием, ограничен. Наибольшей селективностью и эффективностью обладает ганцикловир. Ганцикловир — производное нуклеозида гуанина, получаемый методом химического синтеза. Антивирусный эффект обусловлен образованием в пораженных вирусом клетках ганцикловиратрифосфата, тормозящего синтез вирусной ДНК в результате двух механизмов: конкурентного ингибирования ДНК-полимеразы и прямого включения в вирусную ДНК (что прекращает ее элонгацию). Препарат применяют у детей с ВЦМВИ, для лечения ретинитов, генерализованной инфекции у больных СПИДом, ЦМВ-пневмонии, колитах, эзофагитах, клинически выраженной инфекции у онкологических больных с иммуносупрессией.

С профилактической целью препарат используют больным после трансплантации органов, на фоне противоопухолевой химиотерапии, у пациентов со СПИДом (при обнаружении в крови ДНК-вируса в концентрации  $10^2$ – $10^3$  в  $10^5$  лейкоцитов либо 2500–50000 копий в 1 мл плазмы, его ранних антигенов и самого вируса).

Способ применения: внутрь (с пищей) и внутривенно. До сих пор во многих регионах используют следующую схему применения препарата: при активной инфекции — по 5–6 мг/кг веса, растворенного в 100 мл физиологического раствора, 2 раза в сутки, через каждые 12 ч (медленное введение в течение 1 ч). Курс лечения — 6 недель.

Однако поиск наиболее эффективной схемы этиотропной терапии ЦМВИ продолжается. III фаза рандомизированных исследований возможности применения ганцикловира в дозе 12 мг/кг/сутки при лечении врожденной ЦМВИ показала хорошую эффективность как в плане прекращения репликации вируса, так и предупреждения развития нарушений слуха, которые чаще манифестируют после 1-го года жизни. Мы также используем дозу ганцикловира 12 мг/кг/сутки на 3–6 недель, причем наиболее адекватным является курс лечения — 6 недель. Также продолжают I/II фазы исследования эффективности применения оральной формы «пролекарства» ганцикловира — валганцикловира. В настоящее время существуют работы, в которых описывается успешное применения валганцикловира при ВЦМВИ в дозе 16 мг/кг/сут, в 2 приема, в течение 6 недель. Его эффективность оказалась сопоставимой с таковой при использовании в/венного ганцикловира.

Ганцикловир проникает во все ткани и ЦСЖ. Препарат можно назначать только пациентам с нормальной функцией почек.

Поддерживающее лечение ганцикловиrom назначают больным с ослабленным иммунитетом при опасности рецидива. Суточная доза — 6 мг/кг при использовании 5 раз в неделю или 5 мг/кг ежедневно. При ЦМВ-ретините поддерживающая доза у взрослых и подростков —

3 г/сутки. Для профилактики ЦМВ-инфекции в этом возрасте используется в дозе 1 г 3 раза в сутки, в том числе у больных СПИДом.

При использовании ганцикловира следует соблюдать следующие меры предосторожности:

- избегать попадания препарата на кожу и слизистые;
- в период лечения пациент должен получать избыточное количество жидкости для улучшения выведения препарата;
- кормящие матери на время лечения обязаны прекратить грудное вскармливание;
- мужчины и женщины с сохраненной детородной функцией в период лечения (а мужчины и в течение 3 мес. после его окончания) должны использовать эффективные методы контрацепции.

Однако следует помнить о токсичности препарата и целом ряде побочных эффектов, среди которых: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, диарея, рвота, кожная сыпь, головные боли и др. Ввиду возможных цитопенических реакций рекомендуется на фоне терапии контроль анализа крови каждые 7 дней. В связи с возможностью развития различных побочных реакций, клиническое использование ганцикловира ограничено, тем более, что имеется официальное разрешение на применение препарата в нашей стране только у детей старше 12 лет. Поэтому решение о целесообразности использования ганцикловира с этиотропной целью при лечении ЦМВИ всегда должно приниматься индивидуально.

Альтернативными препаратами для этиотропной терапии ЦМВИ являются цидофовир, фоскарнет.

Фоскарнет — это натриевая соль фосфорно-муравьиной кислоты. Данный препарат стимулирует фосфорилирование, в результате чего происходит ингибирование вирусной ДНК. Используют для лечения и вторичной профилактики манифестной ЦМВ-инфекции у лиц с иммунодефицитами и в случае неэффективности или непереносимости ганцикловира. Лечение манифестной инфекции начинают с в/в инфузии 60 мг/кг за 1 ч каждые 8 ч, используют в течение 14–21 дня в зависимости от эффективности терапии. Поддерживающая суточная доза — 90–120 мг/кг в течение 2 ч. Однако и этот препарат не рекомендуется использовать у детей раннего возраста.

Цидофовир (cidofovir, Vistide) назначают 5 мг/кг внутривенно в течение 1 ч 1 раз в неделю на 2 недели, затем 1 раз в 2 недели. Имеются публикации о безопасном применении препарата только у взрослых. Чаще используется для ВИЧ-инфицированных.

В настоящее время проходит клинические испытания (3 фаза) новый противовирусный препарат, ингибирующий активность вирусной протеинкиназы — марибавир (Maribavir). Его эффективно используют для лечения ЦМВ-инфекции у пациентов, реципиентов клеток костного мозга.

Препарат имеет низкую токсичность и хорошо переносится больными, имеет оральную форму выпуска.

В последние годы в лечении инфекционных заболеваний успешно используются стандартные человеческие внутривенные иммуноглобулины. Они нашли свое применение и в лечении ЦМВИ. Практически все схемы лечения наряду с ганцикловиром предусматривают введение внутривенных иммуноглобулинов, среди которых, несомненно, наиболее эффективными представляются гипериммунные препараты, содержащие специфические анти-ЦМВ-иммуноглобулины, что позволяет первично связывать антиген и инициировать ряд вторичных явлений, таких как активация комплемента. Это, в свою очередь, нейтрализует вирусы, а также стимулирует процесс антителозависимой клеточной цитотоксичности.

В доступной литературе предложены 2 режима введения препаратов у пациентов с приобретенной ЦМВИ: 1) ганцикловир 7,5 мг/кг/сутки в 3 введения в течение 14 дней + противоцитомегаловирусный иммуноглобулин 400 мг/кг в 1, 2 и 7 дни лечения и 200 мг/кг на 14 день; 2) ганцикловир 7,5 мг/кг/сутки в 3 введения в течение 20 дней + человеческий иммуноглобулин 500 мг/кг через день № 10.

Цитотект (Германия, Biotest Pharma) — это гипериммунный  $\gamma$ -глобулин анти-ЦМВ человеческий. Механизм действия заключается в нейтрализации внеклеточного вируса с помощью содержащихся антител. Лечебная однократная доза составляет 2 мл/кг (200 мг/кг) через каждые 2 дня — до исчезновения клинических симптомов. Препарат вводят в/венно со скоростью 20 капель в мин (1 мл/мин). Эффективность лечения заключается в клиническом выздоровлении без элиминации вируса. Оправдано использование препарата в комплексе с ганцикловиром, что позволяет нейтрализовать внеклеточный вирус и прекратить внутриклеточную репродукцию. Реципиентам донорских органов для профилактики назначают в дозе 400 мг/кг внутривенно ежемесячно с контролем титра АТ.

Противоцитомегаловирусный иммуноглобулин вводится в/мышечно и содержит до 60 % специфических противоцитомегаловирусных АТ. Детям вводится 2 дозы (3 мл) ежедневно в течение 10 дней.

Показанием для применения поливалентных иммуноглобулинов у новорожденных и недоношенных детей являются внутриутробные инфекции смешанной этиологии с клиническими проявлениями сепсиса.

Пентаглобин (Германия, Biotest Pharma) используется у детей в дозе 3–5 мл/кг в течение 3 дней подряд со скоростью 0,4 мл/кг/ч. При необходимости — повторный курс после недельного перерыва.

Сандоглобулин (Швейцария, Sandoz Pharma) — используется для новорожденных и недоношенных в дозе от 0,5 до 1 г/кг с перерывом в 1–2 дня в течение 1–2 недель.

Имеются публикации об успешном использовании интерферонов как неспецифических противовирусных препаратов. Среди них — лейкоцитарный  $\alpha$ -интерферон ( $\alpha$ -ИНФ), непосредственно обеспечивающий противовирусное действие, и иммунный  $\gamma$ -интерферон ( $\gamma$ -ИНФ), оказывающий, в первую очередь, иммуностимулирующий эффект. Для лечения ЦМВ-инфекции у детей используется  $\alpha_2$ -интерферон (реаферон) в свечах в дозе 50–100 тыс. ед/кг в сутки в течение 5–7 дней.

Для беременных женщин с 3-го триместра используется гипериммунный анти-ЦМВ-иммуноглобулин или интерфероны по схеме: первые 1–2 недели применяют только 3 раза в неделю, затем на 3–6 неделе —  $\alpha$ -ИНФ 2 раза +  $\gamma$ -ИНФ по 0,5 млн МЕ 1 раз в неделю, на 7–10 неделе —  $\alpha$ -ИНФ 1 раз +  $\gamma$ -ИНФ 2 раза в неделю, а на 11–12 неделе —  $\alpha$ -ИНФ 3 раза в неделю.

Показателем успешного лечения должно служить улучшение субъективного состояния и уменьшение уровня IgM в периферической крови. При торпидном течении инфекции разовую дозу  $\gamma$ -ИНФ необходимо увеличить до 1 млн МЕ. В случае необходимости можно дополнительно провести курс  $\alpha$ -ИНФ 2 раза и  $\gamma$ -ИНФ 1 раз в неделю, вплоть до родов.

В последнее время все более широкое применение находят индукторы интерферона, среди которых циклоферон, анаферон, гроприносин и др.

Правда, следует признать, интерферонотерапия при ЦМВИ не столь эффективна, как при многих других вирусных инфекциях. Как уже говорилось, это связано с низкой чувствительностью ЦМВ к противовирусному действию этого цитокина. Поэтому интерферонотерапию следует рассматривать как вспомогательный метод лечения, которым может быть дополнена противовирусная терапия.

Для профилактики ЦМВИ у серонегативных реципиентов трансплантатов в некоторых странах рекомендуют использовать ацикловир внутривенно или орально. Однако следует помнить — только для профилактики, а никак не для лечения!

### **Профилактика и мероприятия в очаге**

Специфическая профилактика ЦМВИ в стадии разработки. Имеются единичные сообщения о возможности использования для оптимизации целенаправленной профилактики заболевания ганцикловир. Вопрос, кому назначать пероральную профилактику ганцикловиром, все еще не решен, необходимо оберегать беременных от контакта с детьми, больными с врожденной ЦМВИ. Установлено, что дети длительно (до 5 лет) выделяют вирус во внешнюю среду. В США СДС (the Center for Disease Control) рекомендует строгое соблюдение гигиенических правил при осуществлении ухода за младенцами как одну из самых важных составляющих

мер профилактики ЦМВ-инфекции, особенно для женщин детородного периода.

Следует помнить, что наиболее опасным представляется первичное инфицирование ЦМВ во время беременности. С целью предотвращения внутриутробного инфицирования плода производится обследование женщин с неблагоприятными исходами беременностей в анамнезе. У женщин с отчетливым приростом специфических антител к ЦМВИ в период беременности или при изоляции от них вируса может возникнуть необходимость искусственного прерывания беременности (для предупреждения эмбриопатии). Имеются данные ряда исследователей, которые рекомендуют назначать женщинам с первичной ЦМВИ на фоне беременности в первые 20 недель гестации гипериммунный иммуноглобулин против ЦМВ. Препарат назначается в дозе 100–200 ЕД/кг в течение 10 дней трижды с недельным интервалом между курсами.

В дальнейшем, при положительных результатах контрольного обследования на ЦМВ, назначаются иммунокорректирующие препараты вне беременности. С целью повышения естественной резистентности организма к ЦМВ может быть рекомендовано применение индукторов эндогенного интерферона (интерфероногенов) и иммуностимуляторов, приведенных в разделе «лечение».

При необходимости проводят повторные курсы в зависимости от клинико-иммунологических показателей.

Женщинам фертильного возраста, перенесшим первичную ЦМВИ (моноклеозоподобная клиника, сиалодениты), рекомендуется воздержаться от беременности в течение 6 месяцев после заболевания в связи с возможностью сохранения в течение этого времени вируса в крови.

При рождении ребенка с врожденной ЦМВИ следующая беременность может быть рекомендована не ранее чем через 2 года (срок персистенции вируса при локализованной приобретенной ЦМВИ). Необходимо обязательное соблюдение правил личной гигиены при уходе за новорожденным.

Почти все серопозитивные женщины содержат в грудном молоке ЦМВ и если для доношенных детей без иммунодефицита это обстоятельство не имеет значения, то для недоношенных оно представляет реальную угрозу (особенно у детей с массой менее 1000 г). У таких детей часто развивается клинически манифестная форма и, нередко, с тяжелым течением. Поэтому в таких случаях рекомендуется обеззараживать молоко с помощью его заморозки до  $-20^{\circ}\text{C}$  или пастеризации.

Перспективный метод профилактики ЦМВИ — использование вакцины у серонегативных женщин фертильного возраста.

Потенциально вакцины против ЦМВ могут быть следующие: живая ослабленная вакцина, рекомбинантная вирусная вакцина, субъединичные

вакцины (вирусные гликопротеины или фосфопротеины), пептидные вакцины (содержат фрагменты иммуногенных вирусных белков с высоким сродством к МНС I и II), ДНК-вакцины. Однако, несмотря на то, что этой проблемой занимаются уже более 30 лет, до настоящего времени не получено эффективной и готовой для широкого практического применения вакцины.

Обязательному обследованию на наличие ЦМВИ подвергаются доноры крови и органов. Показано применение с профилактической целью специфического гипериммунного иммуноглобулина и/или противовирусных препаратов в группах риска: реципиенты костного мозга, сердца, почек, печени; больные, получающие цитостатические препараты, и др. К профилактическим мерам следует отнести мероприятия, направленные на снижение риска парентерального заражения, а также отказ от неоправданных ятрогенных вмешательств, приводящих к иммунодепрессии. Дети с ЦМВИ, даже при отсутствии у них клинических признаков, нуждаются в диспансеризации.

Обследованию на ВЦМВИ, в первую очередь, подлежат дети с поражением центральной нервной системы, врожденными уродствами, желтухой, гепатоспленомегалией, тромбоцитопенической пурпурой, пневмонией, частыми повторными острыми респираторными заболеваниями, а также недоношенные дети.

С целью диагностики ЦМВИ у детей старшего возраста и у взрослых обследованию подлежат лица с онкологическими заболеваниями, получающие химиотерапию; с пневмонией; с острыми и хроническими гепатитами неустановленной этиологии; с поражениями ЦНС; с лимфаденопатией; с рецидивирующими ОРЗ; с длительным субфебрилитетом или лихорадкой неясной этиологии и др. С учетом полиморфизма клинических признаков ЦМВИ и разрешения ряда вопросов, связанных с выяснением распространения цитомегаловирусной инфекции среди населения, целесообразно проведение обследования подозреваемых на ЦМВИ больных.

Мероприятия в очаге не проводятся. Активные выделители вируса, особенно в детских лечебных учреждениях, должны быть разобщены с восприимчивыми в изоляторах или боксах. Несмотря на то, что возбудитель заболевания малоустойчив в условиях внешней среды, рекомендуется производить обеззараживание выделений больного и дезинфекцию помещений обычными средствами.

**Мероприятия в эпидемическом очаге.** При выявлении больного цитомегаловирусной инфекцией карантин не назначается. Все члены семьи должны быть ознакомлены с путями передачи инфекции и правилами поведения при уходе за больным. Больного госпитализируют в зависимости от тяжести его состояния. Материалы от больного, потенциально

содержащие вирус, обрабатывают раствором 6%-ной перекиси водорода с моющим раствором или 1–3%-ным хлорамином. Поверхности предметов, пол, игрушки протереть 6%-ным раствором перекиси с моющим раствором или 1%-ным хлорамином. Пеленки замачивать в 3%-ном растворе перекиси водорода и моющего раствора или в 1%-ном хлорамине.

Ухаживающий персонал и другие лица в очаге должны быть в халатах, масках и перчатках. За переболевшими должно быть установлено диспансерное наблюдение, включающее периодическое лабораторное обследование на маркеры ЦМВ и иммунный статус.

Классификация ЦМВИ у детей (В. А. Матвеев, 1995)

Форма инфекции	Критерии установления	Вариант течения	Степень тяжести	Вид инфекции
Врождённая (при внутриутробном инфицировании)	Появление симптомов заболевания или выявление маркеров инфекции в течение первых 2 недель жизни	1. Субклинический 2. Гематологический (мононуклеозоподобный, нейтропенический, тромбоцитопенический, анемический, панцитопенический синдромы) 3. Органный (с поражением печени, лёгких, ЦНС, почек, сердца, ЖКТ, поджелудочной железы, сердца, надпочечников, слюнных желёз, кожи, внутреннего уха, глаз и т. д.) 4. Генерализованный (при поражении 3 органов и более)	1. Лёгкая 2. Среднетяжёлая 3. Тяжёлая	1. Первичная 2. Рецидив
Перинатальная (при инфицировании интранатально или в течение 1-го месяца жизни)	Появление симптомов заболевания либо обнаружение маркеров инфекции впервые после 14-го дня и до 4 месяцев жизни*	То же	То же	То же
Приобретённая (при инфицировании в возрасте старше 1 месяца)	Появление симптомов заболевания или первичное выявление маркеров инфекции впервые после 4 месяцев жизни	1. Субклинический 2. Мононуклеозоподобный 3. Гематологический (нейтропенический, тромбоцитопенический, анемический, панцитопенический синдромы) 4. Органный (с поражением печени, лёгких, ЦНС, почек, сердца, ЖКТ, поджелудочной железы, сердца, надпочечников, слюнных желёз, кожи, внутреннего уха, глаз и т. д.) 5. Генерализованный (при поражении 3 органов и более)	То же	То же

\* — по данным других авторов (А. М. Ожегов и соавт., 2000) появление признаков инфекции после 3-й недели жизни говорит о приобретенном характере инфекции (постнатальное инфицирование)

## Литература

1. *Клинические проявления цитомегаловирусной инфекции у детей первого года жизни* / И. П. Баранова [и др.] // *Детские инфекции*. 2008. № 2. С. 29–32.
2. *Скворцов, В. В.* Цитомегаловирусная инфекция в клинике внутренних болезней / В. В. Скворцов, Р. Г. Мязин, Д. Н. Емельянов // *Лечащий врач*. 2004. № 9. С. 8–11.
3. *Малаховский, Ю. Е.* Дискуссионные вопросы статьи А. М. Ожегова и соавт. «К вопросу о классификации цитомегаловирусной и других перинатальных инфекций у детей» // *Педиатрия*. 2001. № 1. С. 83–87.
4. *Матвеев, В. А.* Цитомегаловирусная инфекция у детей / В. А. Матвеев, С. В. Жаворонок // *Здравоохранение*. 1998. № 3. С. 28–31.
5. *Ожегов, А. М.* К вопросу о классификации цитомегаловирусной и других перинатальных инфекций у детей / А. М. Ожегов, С. В. Мальцев, Э. М. Шакирова // *Педиатрия*. 2001. № 1. С. 82–83.
6. *Русанова, Н. Н.* Клинические особенности цитомегаловирусной инфекции у детей первых месяцев жизни / Н. Н. Русанова, С. А. Коченгина, С. Н. Теплова // *Педиатрия*. 2001, № 1. С. 26–29.
7. *Цитомегаловирусная инфекция. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика : метод. пособие* / Н. А. Малышев [и др.]. М., 2001. 52 с.
8. *Revello, M. G.* Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant / M. G. Revello, G. Gerna // *Clinical Microbiology Reviews*. 2002. Vol. 15. № 4. P. 680–715.
9. *Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease* / D. W. Kimberlin [et al.] // *J. infect. Dis.* 2008. Vol. 197. № 6. P. 836–845.
10. *Breastfeeding and cytomegalovirus infections* / M. Stronati [et al.] // *J. Chemother.* 2007. Oct. 19. Suppl. 2. P. 49–51.
11. *Mark R. Schleiss.* Cytomegalovirus Infection. 2008. [www.medscape.com](http://www.medscape.com).
12. *Whitley, R. I.* Is Congenital cytomegalovirus infection a treatable disease? / R. I. Whitley // *Book of Abstracts. 26th annual meeting of the. European society for paediatric infectious diseases. ESPID. Graz, Austria, may 13–17, 2008.* P. 23.
13. *Jones, V. S.* Absent phrenic nerve and eventration of diaphragm associated with congenital cytomegalovirus infection / V. S. Jones // *European society for paediatric infectious diseases. Porto, Portugal, may 2–4, 2007. Book of abstracts.* 2007. P. 248.
14. *Бартлетт, Дж.* Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Дж. Бартлетт, Дж. Галант. *MMHIV Infection. Johns Hopkins Medicine, Baltimore, 2007.* 563 с. [www.hopkins-aids.edu](http://www.hopkins-aids.edu).
15. *Knowledge and practices of Obstetricians and Gynecologists regarding Cytomegalovirus infection during pregnancy — United States, 2007* / B. Anderson [et al.] // *MMWR*. 2008. № 57(3). P. 65–68.

## Оглавление

Список сокращений.....	3
Введение.....	4
Этиология.....	5
Эпидемиология.....	6
Патогенез.....	8
Классификация ЦМВИ.....	11
Клинические проявления ЦМВИ.....	11
Врожденная ЦМВИ.....	11
Перинатальная ЦМВИ.....	16
Приобретённая ЦМВИ.....	17
ЦМВИ и ВИЧ-инфекция.....	19
Диагностика.....	20
Лечение.....	23
Профилактика и мероприятия в очаге.....	27
Приложение.....	31
Литература.....	32

Учебное издание

**Германенко** Инна Геннадьевна  
**Кудин** Александр Петрович

# **ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск И. Г. Германенко  
Редактор Н. А. Лебедко  
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 26.03.09. Формат 60×84/16. Бумага писчая «КюмЛюкс».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 2,09. Уч.-изд. л. 1,76. Тираж 99 экз. Заказ 729.

Издатель и полиграфическое исполнение:  
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.