

А.И. Смирнова, Е.В. Россихина
**ЦИТОМЕГАЛОВИРУС - ВОЗБУДИТЕЛЬ ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ
ИНФЕКЦИЙ**

A.I. Smirnova, Ye.V. Rossikhina
CYTOMEGALOVIRUS AS A CAUSATIVE AGENT OF OPPORTUNISTIC INFECTIONS

ГОУ ВПО Кировская ГМА Минздравсоцразвития

Цитомегаловирус является типичным возбудителем оппортунистических инфекций, которые поражают в основном лиц с иммунодефицитными состояниями. Он широко распространен среди населения. Установлена роль ЦМВИ в акушерстве, неонатологии, педиатрии, клинической вирусологии, трансплантологии.

Ключевые слова: цитомегаловирус (ЦМВ), цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), острая и персистирующая формы ЦМВИ, первичное инфицирование, иммунодефицитные состояния, физиологическая иммуносупрессия, внутриутробное инфицирование, постнатальное инфицирование

Cytomegalovirus (CMV) is a typical agent of opportunistic infections that mainly affect people with an immunodeficiency disorder. It is widely spread among population. The role of CMV infection is determined in obstetrics, neonatology, pediatrics, clinical virology and transplantology.

Key words: cytomegalovirus (CMV), cytomegalovirus infection, (CMVI), acute and persistent forms of CMV infection, primary infection, immunodeficiency disorder, physiological immunosuppression, intrauterine infection, postnatal infection.

Актуальность проблемы

Одной из современных проблем клинической микробиологии является изменение спектра и характера инфекционных заболеваний, что связано с увеличением доли патологических процессов, развивающихся на фоне угнетения функций иммунитета. Отмечаемый повсеместно рост оппортунистических инфекций обусловлен многими факторами: снижением иммунологической резистентности у населения, экологическим неблагополучием, ухудшением социально-экономических условий жизни людей, широким применением в клинической практике антибиотиков, гормонов, иммунодепрессантов. Среди этих заболеваний важная роль принадлежит цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) в связи с широким распространением ее возбудителя и его способностью поражать различные органы и ткани, вызывая тем самым серьезные поражения, порой угрожающие жизни больного человека. Обращают на себя внимание факты, свидетельствующие об увеличении распространенности ЦМВИ во всех странах мира и о значительном расширении спектра заболеваний, вызываемых цитомегаловирусом (ЦМВ). С этим возбудителем связывают такие патологические состояния, как гепатиты, энцефалиты, болезни желудочно-кишечного тракта, а также внутриутробное инфицирование плода, посттрансфузионные и посттрансплантационные осложнения. ЦМВИ называют болезнью цивилизации, так как именно развитие цивилизации привело к

внедрению в медицинскую практику трансплантации органов и тканей, искусственное оплодотворение, которые создают условия для проникновения в организм человека ЦМВ [7, 12, 19, 24].

Многочисленными исследователями разных стран мира получены данные, свидетельствующие о наличии среди населения большого количества вирусоносителей и лиц со скрытой формой ЦМВИ. Доказательством инфицированности человека признан факт обнаружения у него сывороточных антител к ЦМВ как показатель того, что данный организм уже встречался с возбудителем. По имеющимся данным, большинство взрослых людей (от 65 до 90%) инфицируется возбудителем в течение жизни. Имеются сведения о широком распространении ЦМВ в человеческой популяции, о тенденции к повышению связанной с ним заболеваемости и о все возрастающей ее значимости в патологии человека [8, 9, 21, 25, 33].

Учитывая актуальность проблемы, ЦМВИ по решению Европейского бюро ВОЗ была включена в список «новых и таинственных заболеваний, определяющих будущее инфекционной патологии» [50].

История изучения цитомегаловируса

Первые сведения о необычной инфекции относятся к 1881 году, когда на заседании Нижнерейнского общества врачей-патологоанатомов Х. Рибберт сделал доклад о своеобразном поражении почечных канальцев у мертворожденного младенца с врожденным сифилисом. В эпителии канальцев его почек были обнаружены необычные крупные клетки с ядерными включениями. Автор предположил, что их образование связано со специфической инфекцией [28]. Впоследствии подобные клетки обнаруживались в печени, легких, слюнных железах погибших детей. Е. Гудпасчер и Ф. Тэлбот предположили, что агент, вызывающий превращение нормальных клеток в патологически измененные, может передаваться от матери плоду. В 1921 году авторы предложили назвать измененные гигантские клетки цитомегалами (от греч. *cytos* –клетка, *megal* – большая), а само заболевание – цитомегалией.

В 1926 году Р. Коле и А. Куттнер доказали вирусную природу заболевания; им удалось вызвать специфические изменения клеток слюнных желез морских свинок, зараженных фильтрующимся агентом, полученным из пораженной цитомегалами ткани. Спустя еще 6 лет К. Фарбер и К. Вольбах высказали мысль о том, что цитомегалия, выявляемая у детей, – тоже вирусного происхождения. С появлением электронного микроскопа были описаны вирусные частицы в цитоплазме и внутри ядер клеток-цитомегалов, что подтверждало причастность вируса к появлению гигантских клеток (В. Миндер, 1953). А. Смит и В. Робе в 1956 году одновременно и независимо друг от друга выделили цитомегаловирус из культуры клеток почек и подчелюстной железы детей, погибших от ЦМВИ. Через год А. Веллер с сотрудниками обнаружили этот вирус в моче детей с клиническими признаками ЦМВИ [2].

В нашей стране первые сообщения о ЦМВ появились в 1961 году, и принадлежали Ф. И. Ершову, который сообщил о выделении вируса из мочи, слюны и молока кормящей матери [7].

В 1967 году ЦМВИ была включена в Международную номенклатуру ВОЗ как отдельная нозологическая единица [20].

Биологические свойства цитомегаловируса

Морфология. Возбудителем ЦМВИ является вирус герпеса 5 типа. Он относится к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Betaherpesvirinae*, роду *Cytomegalovirus*.

Морфология вируса – довольно сложная. Он имеет овальную или круглую форму, диаметр вируса – 150-250 нм. Геном представлен 2 нитями ДНК, ковалентно связанными между собой. Одна нить значительно короче другой (20% и 80% ДНК соответственно). Геном окружен белковым капсидом, состоящим из 162 капсомеров. Тип симметрии - кубический. Вирус - сложноорганизованный, так как имеет суперкапсид – липопротеидную оболочку с гликопротеиновыми шипиками на поверхности. Между капсидом и суперкапсидом имеется промежуточный слой, называемый тегументом [14, 16, 24].

Химический состав. В состав вируса входит 70% белка, 22% фосфолипидов, 6,5% ДНК и 1,6 % углеводов. Белки содержатся в капсиде и наружной оболочке; углеводы – в составе шипиков.

Белки и антигены. В составе вириона – более 30 белков. Гликопротеины внешней оболочки (gA, gB, gC, gD, gE) являются типоспецифическими, и по ним дифференцируются отдельные серотипы вируса в реакциях нейтрализации, иммунофлюоресценции, связывания комплемента. Основными иммуногенами, иницирующими в организме человека синтез антител и клеточный иммунный ответ, являются гликопротеины gB, gC, gD [35]. Белки нуклеокапсида являются, в основном, группоспецифическими и выявляются в реакции иммунодиффузии в агаре. Фосфорилированный белок pp65 и главный структурный белок pp150 имеют диагностическое значение [25, 35].

Вирус обладает изменчивостью. В настоящее время в Международном каталоге зарегистрированы штаммы ЦМВ: Davis, Kerr, Esp., Town, AD109, C87.

Культивирование. ЦМВ в лабораторных условиях выращивают в культуре фибробластов и в диплоидных клетках из ткани легких эмбриона человека [59, 60]. Вирус обладает цитопатическим действием на клетки, которое наиболее выражено после 5-10-дневного инкубирования при температуре 37⁰ С. К этому времени размеры пораженных возбудителем клеток увеличиваются в 3-4 раза по сравнению с нормальными. В эксцентрично расположенном ядре образуются 1-3 характерных оксифильных включений. Между клеточной мембраной и ядром располагается светлая зона, что создает картину, напоминающую «совиный глаз». Таким образом формируются цитомегалы. В цитоплазме пораженных клеток также наблюдаются изменения в виде вакуолизации. Деструкция ядра завершает разрушающее действие вируса на клетки. Способность вызывать подобные морфологические изменения пораженных клеток свойственна только ЦМВ [11, 22, 23, 24, 30, 40].

Резистентность. ЦМВ неустойчив во внешней среде. Он отличается термоллабильностью и при нагревании до 56⁰С быстро теряет активность. Замораживание в короткие сроки снижает его инфекционность. Вирус

чувствителен к эфиру, спирту и другим жирорастворителям. Следует отметить, что он обладает слабой чувствительностью к интерферонам, и это имеет значение в патогенезе вызываемой им инфекции [13, 23, 45].

Особенности репродукции. Прикрепление ЦМВ к чувствительным клеткам осуществляется за счет высокоспецифического взаимодействия гликопротеинов суперкапсида с рецепторами клетки хозяина. В клетку возбудитель проникает путем рецепторного эндоцитоза и слияния мембран. При депротеинизации он сбрасывает только суперкапсид, а нуклеокапсид попадает в клетку, приближается к ядру и проникает в него, оставив капсидные белки на ядерной мембране. В ядре происходит транскрипция и репликация вирусной ДНК с участием клеточной транскриптазы и вирусной ДНК-полимеразы. Капсидные белки синтезируются на рибосомах клетки, затем они транспортируются в ядро, где соединяются с ДНК (происходит сборки), и новые молекулы ДНК, «упаковываются» в капсиды. Синтез вирусных белков достигает максимума через 15 часов. Сначала образуются сверххранние белки, затем – все остальные. При этом существенно подавляется синтез собственных клеточных белков. Образовавшиеся в ядре нуклеокапсиды прикрепляются к внутренней поверхности клеточной мембраны, из которой затем происходит формирование суперкапсида, оно заканчивается при выходе вирусов из клетки. Таким образом, из модифицированных вирусом ядерной и клеточной оболочек строятся суперкапсиды дочерних вирионов. Образовавшиеся молодые вирионы после выхода готовы к взаимодействию с новыми неповрежденными клетками-мишенями. Процесс формирования поколения новых вирионов длится около 18 часов [2, 34, 40].

Таким образом, для цитомегаловируса характерны такие свойства, как медленная репродукция, сравнительно низкая вирулентность, слабая чувствительность к интерферонам, выраженная цитопатическая активность по отношению к поражаемым клеткам. С его биологическими особенностями связана способность к длительной персистенции в организме человека и к реактивации при иммунодепрессивных состояниях.

Эпидемиология ЦМВИ

Многочисленными исследованиями, проводимыми в разных странах мира, показано широкое распространение ЦМВ среди населения. Большинство взрослых людей (65-70%) в течение жизни инфицируются этим вирусом, о чем свидетельствует наличие у них специфических сывороточных антител [3, 4, 9, 33, 45]. О значительной циркуляции возбудителя среди населения говорят наблюдения американских исследователей о том, что при обследовании ЦМВИ выделяется из мочи у 1% новорожденных, а специфические антитела к нему обнаруживаются в сыворотках крови у 10-20% детей первого года жизни и у 40% взрослых людей в возрасте 30-40 лет, а после 50 лет они определяются в 99% случаев [20, 21, 37]. По опубликованным данным, в США у 0,2-2,0% новорожденных детей регистрируется врожденная ЦМВИ, а это означает, что в стране ежегодно рождается 30-40 тысяч детей, инфицированных ЦМВ [33]. При этом заражению подвержены разные контингенты населения: специфические

антитела обнаруживались у 19,2% женщин, страдающих бесплодием [22], 22-90% гомосексуалистов [9, 11, 33], 18% реципиентов органов и тканей [43, 44, 46], у 56% доноров крови [11]. Широкая распространенность возбудителя большинством авторов объясняется преобладанием латентных, субклинических форм ЦМВИ над формами с явными клиническими проявлениями, а также высокой частотой встречаемости вирусоносителей. Установлено, что ЦМВИ занимает лидирующее место среди многих заболеваний по частоте вирусоносительства [9, 45]. Имеются сообщения о том, что в возрастной группе от 16 до 30 лет при специальном обследовании ЦМВ выделялся из урогенитального тракта практически здоровых мужчин и женщин в 33-35% случаев [12, 42].

Согласно имеющимся данным отечественных исследователей, серопозитивные лица (т.е. лица, имеющие в сыворотке крови антитела к ЦМВ), составляют от 32 до 96% городских жителей России, и 50% - сельских [4, 26, 31]. Так, Н. В. Каражас с соавторами при проведении соответствующих исследований обнаружили антитела к ЦМВ у 40-95% взрослых людей и 13-90% детей [12, 15]. Исследованиями, проведенными в Омской области, было установлено, что инфицированность населения ЦМВ составила 76,1% [6].

Т.А. Пашанина с сотрудниками, обследовав 120 детей в возрасте от 1 года до 12 лет, часто и длительно болеющих различными инфекционными заболеваниями, у 80% из них обнаружила маркеры ЦМВ [26]. По наблюдениям Л.А. Иванова с сотрудниками, наличие специфических антител к ЦМВ было установлено у 33% детей, страдающих гепатитами неясной этиологии и у 50% больных с затяжным бронхитом.

Отмечается, что распространенность ЦМВИ варьирует в зависимости от возрастных, географических, социально-экономических, этнических и некоторых других факторов. Так, в Великобритании и США численность серопозитивных лиц со средним и высоким социально-экономическим статусом составляла 40-60%, а в популяции с низким статусом - 80% среди детей и почти 100% - среди взрослых. В развивающихся странах показатели инфицированности значительно выше, чем в развитых [2, 12, 19]. О влиянии этнических факторов говорят результаты наблюдений, которые обнаружили, что у коренных жителей Лондона инфицированность не превышала 3,1%, тогда как среди эмигрантов из Азии она была значительно выше и составляла 8,7% , причем наиболее высокий уровень отмечался у лиц негроидных рас [24].

Источниками ЦМВИ являются, в основном, больные люди и вирусоносители. Из инфицированного организма возбудители выделяются различными путями: с мокротой, мочой, слезной жидкостью, слюной, с молоком кормящих женщин, цервикальным и вагинальным секретами, спермой [23, 31, 32]. Следовательно, факторами передачи инфекции могут быть все биологические жидкости. При этом возможны разнообразные пути заражения. Контактным-бытовым путем возбудители могут передаваться через предметы обихода, через поврежденные кожные или слизистые покровы (при несоблюдении гигиенических норм). Контактное-половое заражение реализуется при гетеро- и гомосексуальных контактах. Вирус может попадать в организм парентеральным

путем при разнообразных медицинских лечебных и диагностических манипуляциях. Описаны случаи заражения в результате гемотрансфузий или трансплантации органов и тканей. Допускается возможность попадания вируса в восприимчивый организм воздушно-капельным путем [5, 18, 24]. Следует отметить, что, несмотря на широкое распространение ЦМВ и возможность людей заразиться на любых этапах своей жизни, этот возбудитель не отличается высокой контагиозностью, и для его передачи требуется близкий или интимный контакт между источником инфекции и восприимчивым организмом: постоянная и тесная связь матери с ребенком, общение детей в закрытых детских коллективах, сексуальные контакты [13, 19].

Велика роль ЦМВИ в патологии плода и новорожденных. Она регистрируется в 0,5-2,0% случаев, по данным зарубежных авторов, и в 2,3-3,7% - отечественных и признана самой распространенной из известных вирусных инфекций или прочих патологий плода. При этом реализуется вертикальный механизм передачи заболевания. Источником инфекции являются беременные женщины [12, 30]. Это связано с тем, что беременность обычно протекает на фоне физиологической иммуносупрессии, а к ЦМВ, как условно патогенному возбудителю, особенно восприимчивы лица с иммунодефицитами [19, 52]. Поэтому среди беременных женщин довольно часто (от 3 до 28%, а по некоторым данным, - до 79,2% случаев) выявляются инфицированные ЦМВ лица. Еще большая встречаемость сероположительных лиц (в 95-98% наблюдений) отмечена у женщин с отягощенным акушерским анамнезом [6, 11, 13, 16]. И хотя ЦМВИ у беременных в большинстве случаев протекает бессимптомно, имеется риск внутриутробного заражения развивающегося плода; он особенно высок (35-50%) в случаях первичного инфицирования. (Если источником инфекции являются женщины, у которых диагностируется ревактивация ЦМВИ, опасность инфицирования плода значительно ниже и не превышает 0,2-2,0%) Так, по результатам исследований, проведенных А. И. Ожеговым, 96% из обследованных беременных были серопозитивными в отношении ЦМВ, и 86,8% рожденных ими детей оказались инфицированными [21]. Аналогичные наблюдения описаны и другими авторами [6]. Заражение детей возможно во время родов и в послеродовом периоде, когда возбудитель передается новорожденному через молоко кормящих женщин [12, 13].

В. И. Кузьмин считает, что имеется 2 «волны» подъема ЦМВИ – к 3-летнему возрасту и в период половой зрелости [17]. У взрослых людей прослеживается прямая корреляция между частотой инфицированности и сексуальной активностью. Для взрослых наиболее частыми путями заражения являются контактно-половой и гемотрансфузионный [11]. Распространенности инфекции способствуют часто встречаемое вирусоносительство и такая особенность заболевания, как склонность к латентному, бессимптомному течению.

Довольно часто (в 43-53% случаев) источником заражения взрослых являются инфицированные дети, которые в течение многих лет выделяют вирус с мочой и слюной. Возможность такого заражения подтверждается наблюдениями американских исследователей, обследовавших работников детских садов и других

дошкольных учреждений. Их инфицированность составила 8-20%, тогда как в общей популяции населения она не превышала 3-5% [11, 19].

Высокому риску заражения подвержены больные лейкозами, аплазией костного мозга, СПИДом, реципиенты органов и другие пациенты, получающие в процессе лечения неоднократные гемотрансфузии [5, 7, 18, 27, 48]. У этой группы больных иммунитет подавлен вследствие основного заболевания и подвергается дальнейшей супрессии под влиянием проводимого лечения с применением гормонов, цитостатиков, антибиотиков, лучевой терапии. Такие пациенты получают многократные гемотрансфузии, некоторым проводится пересадка костного мозга. Учитывая способность ЦМВ длительно персистировать в клетках крови инфицированных людей, опасность для ослабленных лиц может представлять кровь, ее компоненты (в частности, лейкоциты) или костный мозг доноров, не тестированных на маркеры ЦМВ [6, 11, 27]. Подтверждением этого могут быть результаты изысканий немецких исследователей, обследовавших около 3500 доноров крови и обнаруживших, что 56% из них инфицированы ЦМВ [11]. Не исключается опасность заражения и реципиентов костного мозга, если его доноры не были обследованы на предмет вирусоносительства [11, 22, 29].

Таким образом, ЦМВ является возбудителем одной из распространенных инфекций, которая может поражать различные контингенты населения и разные возрастные группы людей. Для данного заболевания характерны разнообразные механизмы и пути заражения, склонность к бессимптомному течению патологического процесса и широкому распространению вирусоносительства. К группам повышенного риска заражения относятся: беременные женщины, новорожденные, дети раннего возраста, реципиенты донорской крови, органов и тканей, больные, получающие в составе комплексного лечения иммунодепрессанты, химио- и лучевую терапию, а также гомосексуалисты и проститутки.

Патогенез цитомегаловирусной инфекции

Учитывая, что ЦМВ - условно-патогенный возбудитель, необходимым условием для развития вызываемого им заболевания является наличие первичного или вторичного иммунодефицита [11, 16, 46]. Последний может быть обусловлен различными эндогенными и экзогенными факторами. К экзогенным относятся: плохие социально-экономические условия жизни, неблагоприятная экологическая обстановка, а также многочисленные ятрогенные воздействия. Среди эндогенных факторов первое место по частоте встречаемости и по значимости в патологии занимает физиологическая иммуносупрессия, сопровождающая беременность. Большое значение имеют также нарушения иммунного статуса вследствие разных заболеваний, авитаминоза и других причин [11, 17, 39].

Независимо от путей проникновения ЦМВ в организм человека, их начальная репродукция происходит в месте входных ворот, а далее на фоне иммунодефицита возбудители проникают в региональные лимфатические узлы, где могут длительное время персистировать [13, 24]. Патология лимфоидной ткани усугубляет органные и системные проявления заболевания. Из лимфоузлов

вирусы с током крови распространяются по всему организму, вызывая многочисленные поражения внутренних органов.

ЦМВ обладает тропизмом по отношению ко многим тканям, но особенно быстро поражает слюнные железы. При этом наблюдается отечность желез и местная болезненность. В ткани желез образуются моноклеарные инфильтраты, где возбудители могут существовать длительное время [2, 13]. Пораженные вирусом клетки превращаются в цитомегалы. Обнаружение их при микроскопическом исследовании имеет диагностическое значение [2, 25]. Несмотря на активную репродукцию возбудителя, макромолекулярный синтез клеток не нарушается, и параллельно с размножением вируса продолжается синтез клеточных белков. Поэтому инфицированные клетки долго не погибают, и это является одной из причин частого развития затяжной ЦМВИ [7].

Установлено, что у иммунонекомпromетированных лиц первичное инфицирование протекает бессимптомно, клинические проявления заболевания отсутствуют. Лишь у 5% взрослых первичная инфекция начинается как острый локализованный процесс и проявляется моноклеозоподобным синдромом (наблюдается субфебрильная температура, миалгия, головные боли, боли в горле). Гораздо реже первичное инфицирование протекает по типу быстро (в течение нескольких недель) прогрессирующего гепатита. В дальнейшем инфекция протекает латентно [17, 24]. У иммунокомпрометированных лиц чаще развивается генерализованная форма инфекции, при которой возможно поражение различных органов. В таких случаях одновременно с поражением слюнных желез наблюдается перерождение эпителия желудка и кишечника с развитием эрозий и язв в толще кишечной стенки [7, 32]. Поражение органов дыхания включает развитие бронхита, бронхиолита, интерстициальной пневмонии. Воспалительные процессы в легких часто протекают со стафилококковыми осложнениями и нередко сопровождаются абсцедированием. Крайне тяжелое течение наблюдается при сочетании цитомегаловирусной инфекции с пневмоцистозом, что объясняется иммунодефицитом, вызванным ЦМВ, на фоне которого происходит активизация возбудителя - *Pneumocistic carini* [2, 11, 24].

Поражение почек сопровождается изменениями клеток эпителия извитых канальцев, капсул клубочков, мочеточников и мочевого пузыря. С этим связано частое обнаружение в осадке мочи цитомегалических клеток [11].

Особое место при данной инфекции занимает патология печени. Цитомегаловирусный гепатит характеризуется перерождением эпителия желчных путей, гепатоцитов и эндотелия сосудов. В них образуются цитомегалические клетки, окруженные моноклеарными инфильтратами. Пораженные вирусом гепатоциты деструктивно изменяются вплоть до некроза [2, 11, 24]. Клинические проявления при этом наблюдаются в течение недели; в дальнейшем инфекция протекает латентно. В процессе формирования патологических изменений в тканях пораженных органов возникает интерстициальное воспаление, дистрофические явления, васкулиты. Эти изменения могут быть локальными или диффузными [23].

Поражение клеток РЭС и развитие гепатолиенального синдрома сопровождается обычно анемией, лимфопенией и тромбоцитопенией. ЦМВ

активно размножаются в пораженных клетках, затем попадают в кровь и оседают в лимфоузлах и мононуклеарных фагоцитах. Они могут поражать тромбоциты, эритроциты, макрофаги, клетки костного мозга, гениталий [13, 24].

Поражение урогенитального тракта у женщин носит хронический характер. При этом возбудители выделяются с экскретами, и частота их выделения может достигать 3-18% и более. Характерно то, что у геникологических больных наряду с вульвовагинитами, кольпитами, цервицитами имеются хронические заболевания слюнных и околоушных желез [16, 24].

Первичное инфицирование иногда протекает в виде вирусоносительства, при котором ЦМВ не выводится из организма, а персистирует в органах длительное время, возможно - пожизненно. В большинстве случаев у перенесших ЦМВИ в сыворотке крови долго сохраняются антитела - иммуноглобулины класса G. В период иммуносупрессии возможно обострение инфекционного процесса. Длительная персистенция ЦМВ в организме человека способствует еще большему угнетению функций иммунной системы и создает предпосылки для развития бактериальных осложнений.

Генерализованная форма приобретенной ЦМВИ у взрослых наблюдается редко. Как правило, ее клинические признаки выявляются на фоне резкого снижения иммунитета после тяжелых операций или при гемобластозах. Генерализация процесса проявляется вялотекущей пневмонией или своеобразным острым инфекционным заболеванием, характеризующимся лихорадкой, увеличением и болезненностью печени, поражениями со стороны желудочно-кишечного тракта [9, 12, 28].

Находясь в лимфоцитах или других клетках крови, возбудители защищены от действия специфических антител, что и обуславливает развитие латентного, субклинического течения заболевания или вирусоносительства на протяжении многих лет. Этому способствует также слабая чувствительность ЦМВ к интерферонам. Все это обуславливает особенности ЦМВИ, основными из которых являются: склонность к длительному, часто хроническому течению, преобладание инапарантных и субклинических форм над вариантами с явными клиническими проявлениями. Со способностью ЦМВ поражать различные органы и ткани связано необыкновенное разнообразие клинических вариантов заболевания, полиморфизм его клинических проявлений [2, 9, 28, 32]. Установлено, что при длительно протекающей инфекции сам ЦМВ индуцирует формирование вторичного иммунодефицита [13, 16, 19].

Значительную группу риска по ЦМВИ составляют пациенты гематологических, онкологических клиник, реципиенты донорской крови, органов и тканей. У этих больных иммунитет угнетен вследствие основного заболевания и подвержен дополнительной супрессии под влиянием проводимого лечения с применением цитостатических, гормональных, антибактериальных препаратов, лучевой терапии [11, 32]. На этом фоне нередко возникают различные инфекционные процессы. Среди вторичных осложнений, вносящих существенный вклад в формирование соответствующей патологии, особое место занимает ЦМВИ [6, 11, 27, 29]. Так, Т.И. Долгих с сотрудниками у 95,5% больных лейкозами выявили специфические антитела-иммуноглобулины G и у 37,9% -

иммуноглобулины класса М, что превышало уровень, установленный при обследовании практически здоровых взрослых людей почти в 3 раза [5]. Другими исследователями у 100% детей с апластической анемией были выявлены антитела класса G; в 28,6% - иммуноглобулины-М и в 46% наблюдений определялись низкоавидные антитела класса М [6].

По сообщению В. Г. Савичевой, инфицированность ЦМВ больных острым лейкозом составила 90%; после проведения химиотерапии у 18% пациентов появились признаки активной ЦМВИ, а в 30% случаев была зарегистрирована активация до этого латентно протекавшей инфекции [27]. Высокая инфицированность ЦМВ больных гемобластозами (от 61,9 до 95% случаев) подтверждалась результатами серологических исследований. При этом у 28,4-37,9% пациентов наряду с высокими титрами антител, относящихся к иммуноглобулинам класса G, обнаруживались антитела класса М и одновременно с этим - ранние вирусные белки и ДНК в исследуемом патологическом материале, полученном от этих больных [6, 28].

Полученные данные не только свидетельствуют о довольно частой встречаемости ЦМВИ у лиц с иммуносупрессией, но и констатируют факт наличия у них активной формы этой инфекции. Об аналогичных наблюдениях сообщалось и другими авторами [7, 28, 29, 38].

Группу наибольшего риска заражения ЦМВ составляют больные с аплазией и гипоплазией костного мозга. У 38-60% из них имеет место острая форма ЦМВИ [11, 13, 36, 37]. Процент инфицированных этим вирусом значительно возрастал после пересадки им костного мозга, достигая 98% случаев [11]. При этом у 38-96% пациентов диагностировалась острая форма ЦМВИ. У них часто наблюдались случаи осложнения основного заболевания присоединением бактериальной или грибковой микрофлоры, что на фоне ЦМВИ могло приводить к угрожающим жизни последствиям [9]. Так, примерно у 20% наблюдаемых после трансплантации развивалась пневмония, которая считается самым тяжелым посттрансплантационным осложнением [9, 18, 29, 44, 47]. Пневмония возникала обычно в ранние сроки после пересадки костного мозга и характеризовалась быстро прогрессирующим воспалительным процессом, нарастающей интоксикацией; у 80-90% больных она заканчивалась летально, несмотря на проводимую химиотерапию [11, 24, 32, 43, 46].

В последние годы ЦМВИ приобретает большую актуальность в связи с повсеместным широким распространением ВИЧ, так как она занимает одно из ведущих мест в структуре вторичных заболеваний у больных СПИДом.

По имеющимся данным, серопозитивными по отношению к ЦМВ являются почти 100% ВИЧ-инфицированных лиц; примерно у 20-40% из них развивается клинически выраженная ЦМВИ. В 10-39% случаев прогрессирующая генерализованная форма этого заболевания является непосредственной причиной смерти больных [9, 32, 33, 37]. По наблюдениям В.Г. Савченко и В.В. Троицкой, 39% больных СПИДом погибают от прогрессирующей ЦМВИ, из них 56% - от присоединения к ней пневмонии и 34% - от почечной недостаточности [10]. О большой частоте пневмонии как наиболее тяжелом осложнении течения СПИДа свидетельствуют и сообщения других исследователей [11, 46, 36].

У 38,9% больных СПИДом обнаруживаются антитела к вирусу цитомегалии, относящиеся к классам G и M, а в исследуемом материале определяется антиген ЦМВ, что свидетельствует об активной форме инфекции, вызванной этим возбудителем [9, 11]. У 10-20% пациентов отмечается поражение центральной нервной системы, при котором инфицированию подвергаются как нервные клетки, так и глия. При этом развиваются радикулиты, энцефалиты. Появляются расстройство памяти, нарушение ориентации, некритическое отношение к своему состоянию. Одним из частых проявлением ЦМВИ является ретинит, который при несвоевременно проводимом лечении может привести к потере зрения [6, 9, 32].

В патологический процесс нередко вовлекаются органы желудочно-кишечного тракта с поражением пищевода, тонкого или толстого кишечника; в таких случаях в клетках слизистой оболочки обнаруживается цитомегаловирусный антиген [9, 13, 32].

Установлено, что сам ЦМВ может вызывать и поддерживать супрессивное состояние; у больных СПИДом он играет роль ко-фактора, и в результате смешанной инфекции усиливается репликация обоих вирусов, что способствует значительному отягощению течения заболевания. Этим объясняется опасность сочетания СПИДа с ЦМВИ [9].

Генерализованная ЦМВИ настолько характерна для патогенеза ВИЧ-инфекции, что ее считают СПИД-ассоциированным заболеванием, и в соответствии с критериями ВОЗ, СПИД можно диагностировать при лабораторном подтверждении ВИЧ-инфекции и наличии ряда заболеваний, подтвержденных недостаточно убедительно, в частности при наличии цитомегаловирусного ретинита с понижением зрения [28].

Ведущим механизмом развития перечисленных осложнений у ослабленных больных чаще всего является реактивация ранее протекавшей латентно ЦМВИ, возникающая в результате развития иммунодефицитного состояния. Нельзя исключить и возможность первичного инфицирования реципиентов переливаемой им донорской кровью или лейкоцитарной взвесью, а также клетками костного мозга – в случае его трансплантации, если доноры предварительно не были обследованы на предмет выявления у них маркеров ЦМВ [6, 7, 37, 46]. Полагают, что при гемотрансфузиях риск заражения этим вирусом составляет от 0,4 до 2,4%. Развивающаяся после этого ЦМВИ обычно протекает бессимптомно [9].

По наблюдениям отечественных авторов, за последнее десятилетие как среди детей, так и среди взрослых отмечено повышение в 5-9 раз заболеваемости, обусловленной герпесвирусами; увеличилась летальность от них [8]. Имеется информация о том, что инфицированность детей ЦМВ повысилась на 30,3%, а среди новорожденных она возросла в 2,1 раза [7, 12]. В 5 раз увеличилось число случаев внутриутробного заражения. Отмечается, что среди госпитализированных пациентов с внутриутробным механизмом заражения инфекционными болезнями преобладают дети первого года жизни, страдающие ЦМВИ [19, 24].

Представленные данные свидетельствуют о том, что ЦМВИ является важнейшей и актуальнейшей медико-социальной проблемой здравоохранения.

Это обусловлено, прежде всего тем, что ее возбудитель является одним из наиболее распространенных в мире вирусов. Вызываемая им инфекция характеризуется склонностью к длительному и бессимптомному течению. Однако у лиц с ослабленным иммунитетом возможно развитие крайне тяжелых форм заболевания с непредсказуемым исходом. Такая опасность грозит пациентам с иммунодефицитом приобретенного (в результате, например, иммуносупрессивной терапии) или физиологического характера (что свойственно беременным женщинам, новорожденным).

ЦМВ является типичным возбудителем оппортунистических заболеваний, для которых характерны разнообразные механизмы и пути передачи. В настоящее время установлено большое значение ЦМВ в акушерстве, неонатологии, педиатрии, клинической вирусологии, трансфузиологии, трансплантологии. Хотя история изучения этой инфекции началось более 100 лет тому назад, и за последние годы достигнуты определенные успехи при исследовании многочисленных аспектов ЦМВИ, некоторые вопросы остаются до конца не решенными и до настоящего времени. Так, отсутствует единая в мире классификация ЦМВИ, не определены основные факторы риска внутриутробного инфицирования плода, мало изучены вопросы прогнозирования отдельных форм заболевания у лиц с иммунодефицитами.

Список литературы:

1. Асранкулова Д.В., Ризопулу А.П., Курбанов Д.Д. Иммунный статус и противовоспалительные цитокины у беременных с острой цитомегаловирусной инфекцией // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2004. № 4. С. 84-86.
2. Вартанян Р.В., Малышева И.А., Радостина Е.В. Организация лечебно-профилактической помощи при цитомегаловирусной инфекции в поликлинических условиях // Справочник поликлинического врача. 2005. № 3. С. 72-76.
3. Выдумкина С.П., Зазимко Л.А., Кузенкова А.В. Частота острой цитомегаловирусной инфекции среди лиц разновозрастных групп // Вопросы вирусологии. 1999. № 1. С. 19-21.
4. Гранитов В.М. Герпесная инфекция. М.: Медкнига, 2001. С. 36-49.
5. Долгих Т.И., Бычкова Е.Ю. Цитомегаловирусная инфекция у больных меланомой // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2004. № 4. С. 68-70.
6. Долгих Т.И., Черешнев В.А., Назарова О.И. Распространенность и диагностика оппортунистических инфекций, вызванных цитомегаловирусом и парвовирусом В19 у больных с вторичными иммунодефицитами // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2004. № 1. С. 24-27.
7. Долгих Т.И., Долматов В.З., Гашина Е.А. Эпидемиологические аспекты цитомегаловирусной инфекции у детей первого года жизни // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2004. № 5. С. 26-30.
8. Дроздов В.Н. Эволюция инфекционных болезней к исходу XX века // Материалы всероссийского совещания «Инфекционные болезни человека». Омск, 2001. С. 3-9.

9. Ершов Ф.И., Касьянов Н.В. Цитомегаловирусная инфекция. Современные представления об эпидемиологии, клинике, диагностике и терапии // Инфекция и антимикробная терапия. 2002. № 4. С. 116-119.
10. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции у человека. С-Пб: Спецлит, 2006. С. 24-29.
11. Каражас Н.В., Рыбалкова Т.Н., Евсеева Л.Ф. Лабораторная диагностика цитомегаловирусной инфекции // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2000. № 8. С. 15-16.
12. Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Евсеева Л.Ф. Цитомегаловирусная инфекция у беременных и новорожденных // Актуальные вопросы эпидемиологии, дерматологии, инфекционных болезней: сб. науч. тр. М., 2002. С. 188-190
13. Кистенева Л.Б., Мартынова К.А., Хижнякова Т.М. Цитомегаловирусная инфекция у беременных. Диагностика, трактовка результатов обследования // Вопросы вирусологии. 2003. № 6. С. 4-6.
14. Козлова С.Н., Савельева Е.В. Цитомегаловирусная инфекция у детей (этиология, эпидемиология, клиника, противовирусная терапия). Екатеринбург, 2004. 347с.
15. Корсакова И.И., Пашанина Т.П., Елизарова В.В. Основные параметры иммунного статуса у лиц с цитомегаловирусной инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2004. № 3. С. 32-34.
16. Краснов В.В., Малышева Е.Б. Цитомегаловирусная инфекция. Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2004. С. 29-35.
17. Кузьмин В.Н. Цитомегаловирусная инфекция у беременных и новорожденных // Лечащий врач. 2001. № 10. С. 55-58.
18. Моисеев С.И., Нуйя М.А., Чеботкевич В.Н. Цитомегаловирусная инфекция в практике трансплантации костного мозга // Терапевтический архив. 2002. № 7. С. 44-48.
19. Никонов А.П., Асранкулова О.Р. Цитомегаловирусная инфекция и беременность // Гинекология. 2007. № 1. С. 46-49.
20. Нисвандер К., Эванс А. Акушерство // Справочник Калифорнийского университета: пер. с англ. М., Медкнига. 1999. С. 224-231.
21. Ожегов А.И., Мякишева Л.С. Распространенность цитомегаловирусной инфекции у детей // Российский педиатрический журнал. 1999. № 3. С. 16-18.
22. Ожегов А. И., Мальцев С.В., Мякишева Л.С. Клинико-иммунологическая характеристика активной цитомегаловирусной инфекции и сочетания с другими инфекциями у детей первого года жизни // Педиатрия. 2001. № 2. С. 26-31.
23. Орехов К.В., Голубева М.В., Барычева Л.Ю. Врожденная цитомегаловирусная инфекция // Детские инфекции. 2004. №1. С. 49-56.
24. Орджоникидзе Н.В., Тютюнина В.Н. Цитомегаловирусная инфекция и беременность // Акушерство и гинекология. 2002. № 3. С. 59-63.
25. Пархоменко Ю.Г., Солнышкова Т.Г., Тишкевич О.А. Морфологические изменения фибробластов при цитомегаловирусной инфекции // Архив патологии. 2006. № 1. С. 3-8.
26. Пашанина Т.П., Тихонов Н.Г., Смелянский В.П. Цитомегаловирусная инфекция в Волгоградской области // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2000. №4. С. 14-16.

27. Савченко В.Г. Цитомегаловирусная инфекция у больных гемобластозами // Терапевтический архив. 2003. № 7. С. 52-58.
28. Скворцов В.В., Мязин Р.Г., Емельянов Д.Н. Цитомегаловирусная инфекция в клинике внутренних болезней // Терапевтический архив. 2005. № 3. С. 30-34.
29. Троицкая В.В. Профилактика и лечение цитомегаловирусной инфекции у больных гемобластозами // Проблемы гематологии и трансфузиологии. 2004. № 2. С. 2-12.
30. Федорова Н.Е., Соколова Т.М., Меджидова М.Г. Цитомегаловирусиндуцированная гибель клеток и экспрессия гена *fas* в покоящихся и пролиферирующих фибробластах человека // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2008. № 5. С. 42-48.
31. Чешик С.Г., Малышев Н.А., Стаханова В.Н. Цитомегаловирусная инфекция у женщин репродуктивного возраста с отягощенным акушерским анамнезом: диагностика и лечение // Биопрепараты. 2002. № 2. С. 7-10.
32. Шахильдян В.И., Тишкевич О.А., Пархоменко Ю.Г. Цитомегаловирусное поражение пищеварительного тракта у больных ВИЧ-инфекцией // Терапевтический архив. 2005. № 11. С. 14-20.
33. Almedia L.N., Azevedo R.S., Amacu M. Cytomegalovirus, seroepidemiology in a urban community of San Paulo // Brazil Rev. Saude Pable. 2001. Vol. 351. P. 124-129.
34. Britt W.J. Cytomegalovirus // New– York: Raven Press. 1996. P. 2423 -2593.
35. Castillo J. P., Kowalik T.G. Citomedalovirus infection: modulating the cell cycle and cell death // Int.Rev.Immunol. 2004. № 23. P. 113-139.
36. Crippa F., Holmberg L., Carter R.A. Infection complication after autologous CD3 selected peripheral blood stem cell transplantation // Biol. Blood Marrow Transplant. 2002. № 8. P. 281-283.
37. Cromber P. Incident of CMV infection on and CMV disease in allogeneic transplanted patients from no prophylaxis to preemptive treatment // Bone Marrow Transplant. 2004. № 27. P. 157.
38. Einsell H., Roosnek E., Rufet T. Infusion of CMV- specific T-cells for the treatment of CMV infection not responding to antiviral chemotherapy // Blood. 2002. № 4. P. 3916-3922.
39. Gaytant M.A., Rours G.J., Steegers E.A. Congenital CMV infection after recurrent infection case reports and review of the literature // Eur. J. Pediatr. 2003. Vol. 162. № 4. P. 248-253.
40. Goldmacher V.S. Cell death suppression by cytomegaloviruses // Apoptosis. 2005. № 10. P. 251- 256;
41. Guo T. Study of primary CMV infection in pregnant women // Chung H Lin Hsing Ping Hsueh Tsa Chin. 1992. Vol. 13. №2. P. 77-78.
42. Ho M. Epidemiology of cytomegalovirus infection // Rev. Infect. Dis. 1990. № 2. P. 701-710.
43. Ljungman P., Reusser P., de la Camara. Management of CMV infections recommendations from the infectious diseases working party of the EBMT // Bone Marrow Transplant. 2004. № 33. P. 1075-1078.

44. De Medeiros C.R., Moreira V.A., Pasqiri R. Cytomegalovirus as a cause of very late interstitial pneumonia after bone marrow transplantation // Bone Marrow Transplant. 2002. №20. P.443-444.
45. Munro S.C. Symptomatic infant characteristics of cytomegalovirus disease in Australia // J. Paediatr. Child. Health . 2005. № 41. P. 449-452.
46. Nguyen Q., Champlin R., Girolt T. Late cytomegalovirus pneumonia in adult allogeneic blood and marrow transplant recipients // Clin. Infect. Dis. 1999. № 28. P. 618-623.
47. Piazza J.N., Nigro J., Mazzocco M et al. The effect of primary cytomegalovirus infection on fetal lung maturity indices // Early Hum. Dev. 2002. Vol. 54. № 2. P. 137-144.
48. Stocchi R., Ward K.N., Fanin R. Management of cytomegalovirus infection and disease after allogeneic bone marrow transfusion // Haematologica. 1999. №84. P. 71-79.
49. Tortorella D., Gewusz B.E., Furman M.H. Viral subversion of the immun-system // Ann. Rev. Immunol. 2000. Vol. 1. №3. P. 861-926.
50. Velimirovic B., Greco D., Grist C. Infections Diseases in Europa. A Fresh Look. Copengagen, 1984. 245 p.

Сведения об авторах:

Смирнова Альбина Ивановна - доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии с вирусологией и иммунологией ГОУ ВПО Кировская ГМА Минздравсоцразвития.

Россихина Екатерина Владимировна - очный аспирант кафедры микробиологии с вирусологией и иммунологией ГОУ ВПО Кировская ГМА Минздравсоцразвития, e-mail: rossikhina-ekaterina@mail.ru.