

ВРОЖДЕННАЯ И ПРИОБРЕТЕННАЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ

Тартаковская Р.
Израильский Дом науки и технологии, г. Ашдод

Цитомегаловирусная инфекция – широко распространенное заболевание, вызываемое герпесвирусом 5 типа. Характеризуется многообразными клиническими проявлениями: от бессимптомных форм (вирусоносительство) до тяжелых генерализованных форм с поражением внутренних органов. Особенно опасно первичное заражение ЦМВ во время беременности, так как в этих случаях риск передачи заболевания от матери к плоду достигает 80%. В настоящее время пути диагностики лечения и профилактики разработаны. Эффективность современных методов лечения достигает 80-85%.

Cytomegalovirus infection is a widespread disease caused by herpesvirus type 5. It is characterized by diverse clinical manifestations, from asymptomatic forms to severe generalized forms with a lesion of internal organs. Especially dangerous is the primary CMV infection during pregnancy, because in these cases, the risk of disease transmission from mother to fetus reaches 80%. Currently, the ways of diagnostic treatment and prevention are developed. The effectiveness of modern treatments reaches up to 80-85%.

Ключевые слова: внутриутробное заражение, вирусоносительство, поражение нервной системы, органа слуха и зрения, генерализованные формы, иммуноферментный анализ (ИФА).

Keywords: fetal infection, virus infection carrier state, nervous system lesion, hearing and vision organs, generalized forms, immune ferment analysis (IFA).

Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция (CMVDisease) – очень распространенное вирусное заболевание из группы герпесвирусных инфекций (герпесвирус человека типа 5). По данным ВОЗ, цитомегаловирусом заражены более 80% населения. Обычно заражение ЦМВ происходит незаметно, но если инфицирование произошло внутриутробно, то возникает тяжелое заболевание. Тяжелая форма болезни отмечается также у ВИЧ-инфицированных и лиц с ослабленным иммунитетом.

Заболевание ЦМВ характеризуется многообразием клинических проявлений: от бессимптомного вирусоносительства до генерализованных (септических) форм. При всех клинических вариантах болезни образуются крупные гигантские

клетки в различных органах, но чаще всего в слюнных железах, отсюда и название болезни – цитомегалия. Впервые эти изменения были описаны патологоанатомом Н. Ribbert (США) в 1882 году, а спустя 74 года (1956) микробиолог М. Smith (США) открыл и описал вирус, который, как сказано выше, является герпесвирусом 5 типа, носит название Cytomegalovirus hominus и имеет сродство (т. е. обладает тропизмом) с тканью слюнных желез. При легких и стертых формах вирус обнаруживается только в слюнных железах и сохраняется в них всю жизнь (вирусоносительство), при тяжелых генерализованных формах поражает почти все органы и системы: почки, поджелудочную железу, печень, костный мозг, глаза и т. д. [5, 7, 8].

Вирус видоспецифичен, вызывает заболевания только у человека, живет и размножается внутриклеточно, обычно в клетках слюнных желез, при этом пораженные клетки не гибнут, как при других вирусах, а увеличиваются в размерах, превращаясь в гигантские клетки (цитомегалы), которые в 3-4 раза крупнее обычных клеток. Внутри цитомегал происходит размножение [4, 9, 12, 11].

Особенно чувствительны к ЦМВ клетки плода и новорожденных. Из слюнных желез вирус проникает во все жидкости организма и находится в них длительное время: в слюне (особенно), в грудном молоке, в моче, в сперме. Инфицированные больные остаются вирусоносителями в течение всей жизни. Источниками инфекции является больной человек или вирусоноситель.

Пути передачи являются:

1. Воздушно-капельный: при разговоре, кашле, чихании (с капельками слюны).
2. Контактнo-бытовой: через загрязненные слюной руки, дверные ручки, игрушки и другие предметы.
3. Половой.
4. Трансплацентарный (внутриутробный). ЦМВ занимает одно из первых мест по внутриутробному инфицированию плода.
5. Гемотрансфузионный (при переливании крови или ее препаратов) при пересадке органов.

Независимо от путей передачи вирус попадает в кровь (виремия), разносится по всему организму и первоначально фиксируется в клетках слюнных желез, где находит благоприятные условия для размножения [9, 12]. При локализованных формах вирус обнаруживается только в слюнных железах и сохраняется в них, как сказано выше, в течение всей жизни. Переход латентной формы инфекции в клинически выраженные формы обычно происходит при ослаблении организма, т. е. при снижении функции иммунной системы, например, при наложении интеркуррентных заболеваний, при назначении цитостатиков или других

иммунодепрессантов, а также при ВИЧ инфицировании.

Материалы и методы

Исследованием было охвачено 26 детей, больных разными формами цитомегалии, в возрасте от рождения до 18 лет (10 мальчиков и 16 девочек), проходивших лечение в больничной кассе «Леумит», в секции Дома науки и технологии в г.Ашдоде (Израиль).

Результаты и обсуждение

Наблюдения за 26 детьми, больных разными формами цитомегалии, позволили выявить: у двух детей была диагностирована врожденная форма цитомегалии, у трех детей – приобретенная в периоде новорожденности, у восьми – мононуклеозная форма, у остальных 13 детей – латентная инфекция (вирусоносительство). Диагноз устанавливался на основании клинической картины и лабораторных данных: иммуноферментный анализ (ИФА) + ДНК диагностика (ПЦР).

Дети с врожденной и приобретенной во время родов цитомегалией (5 детей) находились под наблюдением врача неонатолога, детского невропатолога, врача-окулиста и лор-врача.

В настоящее время трое детей из этой группы (в возрасте 2,5 лет, 5 лет и 7,5 лет) практически здоровы, не отстают в психофизическом развитии, жалоб не предъявляют.

У двоих детей (в возрасте 8 месяцев и 2,5 года) пока сохраняются остаточные явления: дрожание ручек (тремор) и периодические вздрагивания у 8-месячной девочки; косоглазие у 2,5-летнего ребенка. Психофизическое развитие этих детей соответствует возрасту, наблюдение врачей продолжается.

Приведем клинические примеры случаев ЦМВ.

Пример 1. Девочка Одая С., 2,5 лет. Второй ребенок в семье, родители – выходцы из Марокко, здоровы; старший брат 3,5 лет, здоров.

Беременность и роды протекали нормально, родилась в больнице Каплан с весом 3 кг, все показатели при

рождении были в норме, выписана на третий день после рождения. На второй день после выписки, т. е. на пятый день жизни, появилась желтуха кожных покровов и слизистых, которая усилилась спустя два дня, а также появилась петехиальная сыпь, увеличились размеры печени и селезенки. Ребенок был госпитализирован в больницу Каплан, где установлен диагноз: врожденная цитомегалия.

Проведено лечение препаратом Сутевене в дозе 5 мг/кг внутривенно 2 раза в день в течение 15 дней.

Девочка на грудном вскармливании, выписана на 20-й день госпитализации в удовлетворительном состоянии.

Однако в течение первого года жизни девочка отставала в развитии: ползать начала в 10 месяцев, сидеть – в год, ходить – в 1,5 года, первые слова – в год и 8 месяцев. Сейчас она все говорит, хорошо двигается, нормально развивается, но у нее постепенно сформировалось косоглазие левого глаза, что окулисты связывают с перенесенной врожденной цитомегалией и готовят ее к операции. Других отклонений от нормы нет, девочка посещает детский коллектив, по-прежнему находится под наблюдением врачей – педиатра, невропатолога, окулиста и лор-врача.

Пример 2. Мальчик Ариель Ц., 8,5 лет. Первый ребенок в семье, родители – выходцы из Грузии, здоровы.

Мальчик родился в срок, беременность и роды протекали без патологии, до этого заболевания практически ничем не болел, психофизическое развитие соответствует возрасту. Детский коллектив посещает с 2 лет. Заболевание началось с болей в животе, которые носили приступообразный характер, локализовались вокруг пупка и в правой подвздошной области. С целью исключения хирургической патологии сделан US живота и дважды был проконсультирован детским хирургом.

На третий день болезни появилась желтушность кожных покровов и слизистых, которая нарастала в течение

последующих дней, одновременно увеличились размеры печени и селезенки. На четвертый появилась температура 38-38,5°, умеренное увеличение периферических лимфоузлов, легкая гиперемия слизистой оболочки зева, миндалины без налетов.

В первый день болезни в общем анализе крови не было патологических изменений, а на четвертый появились атипичные мононуклеары до 25%, что характерно для инфекционного мононуклеоза (болезнь Эпштейн-Барр).

На восьмой день болезни произведен иммуноферментный анализ крови (JgM + JgG) на выявление антител к мононуклеозу и цитомегалии.

Анализ на мононуклеоз оказался отрицательным, а при исследовании на цитомегалию было выявлено увеличение JgM в 10 раз по сравнению с нормой. Клинический диагноз: цитомегалия, острая мононуклеозная форма.

Был проведен пятидневный курс терапии Zovirax по 5 мл 4 раза в день. Боли в животе прекратились на 4-й день лечения, печень и селезенка сократились через 3,5-4 недели. Сейчас ребенку 8,5 лет, он учится в 4-м классе, занимается спортом, практически здоров. Осложнений и рецидивов не было.

Особенностью данного случая является то, что ведущим симптомом при мононуклеозной форме цитомегалии были боли в животе в начале заболевания, что затруднило диагностику.

У беременных с латентной ЦМВ-инфекцией плод поражается редко, в среднем у 0,5-1% женщин [2, 6].

Если заражение женщины произошло в период беременности (первичное инфицирование), то риск передачи болезни от матери к плоду достигает 85-90% [7], так как вирусемия происходит в период беременности и в организме матери еще нет антител, поэтому возбудитель проникает в плаценту беспрепятственно. Именно поэтому женщины, в крови которых во время беременности не обнаружены антитела к цитомегаловирусу, входят в группу

риска и требуют более тщательного внимания и наблюдения.

В настоящее время выделяют следующие варианты болезни:

1. Врожденная цитомегаловирусная инфекция, которая может протекать в острой и хронической форме.

2. Приобретенная, протекающая в латентной, острой и генерализованной форме.

Врожденная цитомегалия – это наиболее тяжелая форма болезни, которая характеризуется высоким процентом летальности или формированием тяжелых врожденных пороков. Клиническая картина и исход заболевания зависят от срока беременности, при котором /во время которого/ произошло заражение. Если инфицирование произошло на раннем этапе беременности (до 8-й недели), то плод погибает, а беременность заканчивается самопроизвольным выкидышем. При инфицировании женщины в период от 8-й до 12-й недели беременности, когда еще не закончено формирование органов и систем, плод остается жив, но ребенок рождается с пороками: микро- или гидроцефалия, пороки сердца, глухота, слепота, врожденные гепатиты, анемии. Если заражение цитомегаловирусом произошло после 12-й недели беременности, то, по нашим данным, только у 5,5% новорожденных отмечаются симптомы болезни сразу после рождения: острая форма врожденной цитомегалии. С первых дней у ребенка отмечается желтуха, увеличение печени и селезенки, уменьшение количества тромбоцитов в крови (тромбогеморрагический синдром: кровотечение из пупочной ранки, кровь в стуле, кровоизлияния в кожу и слизистые), а также поражение центральной нервной системы (24,5%), дрожание ручек, вздрагивания, сонливость, судорожные подергивания. Почти у всех детей (92,5%) с врожденной цитомегалией отмечаются сыпи на лице и туловище, чаще петехиального характера. При правильной и своевременной диагностике с последующим адекватным лечением дети выздоравливают, и в дальнейшем их психофизическое

развитие не отстает от нормы. 94,5% детей рождаются практически здоровыми с нормальным последующим развитием, однако при обследовании у 85% детей выявляется вирусоносительство, которое сохраняется в течение всей жизни – хроническая форма врожденной цитомегалии. Однако у этих детей возможны поздние проявления болезни через 8-12 месяцев, а иногда через 5 лет и позже, чаще всего отмечается потеря слуха или зрения, при этом со стороны глаз отмечаются хориоретинит, катаракта, атрофия зрительного нерва [2, 11].

При врожденной цитомегалии часто развивается энцефалит, а при приобретенной болезни энцефалит почти не встречается. Очаги энцефалита располагаются в области больших полушарий, где образуются участки некроза с последующим образованием кальцинатов. Это приводит впоследствии к микроцефалии или гидроцефалии, обычно сочетающимся с поражением глаз. Важно отметить, что врожденная цитомегалия всегда имеет генерализованный характер, в отличие от приобретенной формы болезни, которая чаще бывает локализованной с изолированным поражением слюнных желез.

У новорожденных заражение может произойти во время прохождения через родовые пути, при переливании крови по медицинским показаниям, а чаще – через грудное молоко (30-40%). Эта приобретенная форма цитомегалии новорожденных не так опасна, как при внутриутробном инфицировании, и не ведет к страшным последствиям.

Однако в течение первого года жизни почти у всех детей (92,8%) отмечается увеличение печени и селезенки, анемия, легкая желтушность, которая сохраняется в течение 3-4 месяцев, плохая прибавка в весе, всегда увеличены слюнные железы. При целенаправленном лечении вся симптоматика исчезает, но вирусоносительство сохраняется в течение всей жизни.

Важно отметить, что врожденная цитомегалия всегда имеет

генерализованный характер, в отличие от приобретенной формы болезни, которая чаще бывает локализованной с изолированным поражением слюнных желез.

Приобретенная цитомегалия у детей старше года и у взрослых встречается в следующих клинических вариантах:

1. Латентная форма (вирусоносительство).
2. Острая форма
 - а) мононуклеозная
 - б) по типу ORVI (гриппоподобная)
3. Генерализованная (септическая) форма.

О широком распространении латентной цитомегалии свидетельствует наличие антител у здоровых лиц. Например, у доноров обнаруживаются антитела к вирусу цитомегалии у 68-75% обследованных. Вирусоносительство продолжается всю жизнь и клинически ничем не проявляется. Однако при заражении вирусом СПИДа процесс активизируется и переходит в манифестную форму, причем именно ЦМВ может стать причиной летального исхода у ВИЧ-инфицированных больных.

Острая приобретенная форма цитомегалии в 10% случаев протекает по типу ОРВИ, и ее невозможно отличить от вирусной инфекции. У 90% больных с острой формой цитомегалии болезнь протекает по типу инфекционного мононуклеоза. Заболевание характеризуется высокой температурой, головной болью, недомоганием, слабостью, увеличением всех групп лимфоузлов, тонзиллитом с сильными болями в горле. У 45% больных этой формой цитомегалии отмечается легкая желтушность кожных покровов и слизистых, увеличение печени и селезенки. В анализе крови, как и при мононуклеозе, вызванном вирусом Эпштейн-Барра, отмечаются лимфоцитоз, атипичные мононуклеары от 15 до 45%. Таким образом, клинически нельзя отличить острую приобретенную цитомегалию от инфекционного мононуклеоза, поэтому

всех больных обследуют одновременно на вирус цитомегалии и вирус Эпштейн-Барра. Заболевание продолжается в течение 9-60 дней и заканчивается полным выздоровлением, хотя остаточные явления в виде слабости, недомогания и увеличения лимфоузлов сохраняются в течение нескольких месяцев (поствирусная астения). Характерные для мононуклеоза осложнения: разрыв селезенки, энцефалиты, пневмонии, артриты, – при цитомегалии не встречаются.

При генерализованной форме приобретенной цитомегалии клинические проявления разнообразны и зависят от состояния иммунной системы. Заболевание протекает тяжело, по типу сепсиса: высокая температура, плохое общее состояние, анемия, сыпь, поражение внутренних органов: печени, селезенки, поджелудочной железы, почек, сосудов глаза (хориоретиниты), поражаются также периферические нервы и головной мозг. Всегда отмечается увеличение околоушных и подчелюстных слюнных желез. Летальность очень высокая (91,5%).

Диагностика и лечение

1. Выявление антител к ЦМВ (иммуноферментный анализ).

Антитела (иммуноглобулины) начинают вырабатываться сразу после попадания вируса в организм. Иммуноглобулины класса G (IgG) выявляются при латентном течении болезни, при обострении и первичном заражении, а иммуноглобулины класса M (IgM) указывают на текущую инфекцию. Диагностическое значение имеет определение титров антител обоих классов (G + M), при этом исследование следует повторить через 2-3 недели. Если результат анализа на IgG отрицательный, то это свидетельствует об отсутствии инфицирования пациента ранее и восприимчивости к первичному заражению, что следует учитывать при беременности. Этот тест положительный у 93% населения [2, 4, 6].

Присутствие антител класса IgM свидетельствует о наличии острой стадии инфицирования в данный момент, что очень важно учитывать при диагностике,

особенно если определение IgM проведено в динамике с интервалом 7-10 дней.

2. Выделение культуры вируса из крови, мочи, слюны, грудного молока и других жидкостей.

Исследуемый материал помещают в специальную питательную среду, благоприятную для роста цитомегаловирусов. Точность исследования – 95-99%. Недостатком метода является длительность исследования (до двух недель и более).

3. ДНК-диагностика (включающая в себя метод ПЦР).

Этот метод основан на выявлении ДНК-вируса цитомегалии. Материалом для исследования являются выделения из мочеиспускательного канала и из шейки матки, моча. Метод характеризуется высокой точностью (90-95%), время исследования – 1-2 суток.

В течение последних 45 лет для лечения герпетических заболеваний с успехом применяется ацикловир. При цитомегаловирусной инфекции профилактический прием ацикловира снижает частоту заболеваний, однако для лечения ЦМВ препарат оказался неэффективен. Значительно эффективней в лечении ЦМВ-инфекции Ганцикловир, в Израиле он носит название Сумеვენе, производится фармакологической фирмой RocheIsrael, выпускается в ампулах по 500 mg, вводится только внутривенно в дозе 5 mg/kg 2 раза в сутки в течение 14-21 дня. При генерализованных формах доза увеличивается до 6 mg/kg и вводится ежедневно, 2 раза в день в течение 7 дней.

Действие препарата основано на прямом воздействии на вирусную клетку и разрушение ее, так как препарат избирательно подавляет вирусную ДНК-полимеразу. Сумеვენе эффективен в 80-90% случаев лечения цитомегаловирусного ретинита и в 50-60% случаев лечения других форм ЦМВ.

Препаратом следующего поколения является Фоскарнет, в Израиле Foscavir, производства израильской фармакологической фирмы Тес-О-Pharm-

Libra. Действие основано также на прямом внутриклеточном разрушении ДНК-полимеразы, вследствие чего вирус не только не способен размножиться, он погибает в течение нескольких дней. Выпускается во флаконах по 250 ml, вводится внутривенно капельно.

Препарат более активен в отношении штаммов, устойчивых к ганцикловиру. Его эффективность достигает 95% при герпетических ретинитах и 80-85% при других формах ЦМВ. Но переносится этот препарат хуже, так как он нефротоксичен и снижает содержание магния, калия, кальция в крови.

В течение последних 5-6 лет применяют цидофовир, в Израиле носит название Valcyte (valganciclovir), выпускается фирмой RocheIsrael, в таблетках в дозе 450 mg. Детям до 18 лет не рекомендуется. Взрослым назначают по 2 таблетки (900 mg) 1 раз в день для профилактики и по 2 таблетки (900 mg) 2 раза в день в течение 21 дня для лечения различных форм цитомегалии.

Для профилактики цитомегалии широко и с хорошим эффектом используется цитомегаловирусный иммуноглобулин. При тяжелых генерализованных формах его применяют для лечения в сочетании с ганцикловиром или фоскарнетом, что повышает эффективность лечения цитомегалии.

Для профилактики также испытывается живая вакцина на основе штамма Towne, но она еще далека от внедрения в практику.

Кроме специфической антивирусной терапии, необходимо укреплять иммунную систему и лечить сопутствующие заболевания. Все это способствует переводу вируса из активной в латентную форму, когда вирус будет находиться в организме человека под контролем его иммунной системы. Латентные формы цитомегалии лечению не подлежат.

Выводы

1. Цитомегавирус является распространенным оппортунистическим вирусом из группы герпесвирусов 5

типа, которым заражены более 80% населения земного шара.

2. Латентная форма цитомегалии (бактерионосительство) является самой распространенной формой, не представляет опасности для больного и окружающих, не требует наблюдения врача и лечения.

3. Опасность представляет первичное заражение вирусом цитомегалии во время беременности, а также для лиц с

ослабленным иммунитетом и больных СПИДом.

4. В настоящее время высокоинформативные методы диагностики и эффективные методы лечения дают хорошие результаты даже при тяжелых генерализованных формах.

5. Цитомегалия гораздо чаще встречается, чем диагностируется, так как многие формы болезни проходят под другими диагнозами.

Примечания

1. Островская О. В., Ивахнишина Н. М., Бутко Н. М., Власова М. А., Наговицына Е. Б., Морозова О. И. Инфекция матери – одно из звеньев мультифакториальной природы врожденных дефектов // Научный журнал «Мысль» (Израиль). 2011. № 12. С. 48-54.
2. Островская О., Когут Е. Пренатальная диагностика цитомегаловирусной инфекции // Клиническая лабораторная диагностика. 2001. № 2. С. 20-23.
3. Островская О., Сысолетина И., Когут Е. Маркеры цитомегаловирусной инфекции у беременных // Тезисы докл. конференции «Актуальные вопросы цитомегаловирусной инфекции». Хабаровск, 1996. С. 19-21.
4. Самохин П. Цитомегаловирусная инфекция у детей. М. : Медицина, 1987. 160 с.
5. Adler S. Transfusion – associated cytomegalovirus infection. Rev. infect. Dis., 1983. 5. P. 977-990.
6. Bodeus M., Beulne D., Gouban P. Ability the three IgG-avidity assays to exclude recent CMV-infection. Clin. Microbiol. Infect. Disease. 2001, 20. P. 248-252.
7. Cohen J, Corey G. Cytomegalovirus infection in the normal hospital, Medicine, 1985. 64. P. 100-115.
8. Handsfield H. et al. Cytomegalovirus infection in sex partners. J. infect. Dis., 1985. 151. P. 344-350.
9. Ho M. Cytomegalovirus Biology and infection. NY, Plenum, 1982.
10. Jordan M. et al. Spontaneous cytomegalovirus mononucleosis: Clinical and laboratory observation in nine causes. Ann. Intern. Med., 1973. P. 79-153.
11. Nelson. Textbook of Pediatrics. 2004, 2010. P. 1066-1069.
12. Plotkin S. et al. CMV: Patogenesis and Prevention of Human infection. NY, Liss, 1984.

Статья поступила в редакцию 21.07.2012 г.