



Врожденная цитомегаловирусная инфекция: подходы к терапии

В настоящее время проблема диагностики и лечения цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) крайне актуальна в силу широкого спектра клинических проявлений и осложнений, многообразия способов передачи, роста частоты перинатальной инфекции. В рамках IX ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 27 марта 2017 г.) состоялся симпозиум «Актуальные вирусные инфекции различных возрастных периодов». На симпозиуме выступила д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии с пропедевтикой детских болезней Ярославской государственной медицинской академии Елена Павловна СИТНИКОВА с докладом об особенностях течения, методах диагностики и лечения ЦМВИ. Она отметила необходимость комплексного подхода к лечению ЦМВИ с применением препаратов интерферона альфа-2b, обладающих прежде всего противовирусной и иммуномодулирующей активностью и отвечающих современному пониманию проблемы в возрастном аспекте.



Клетки, пораженные цитомегаловирусом (ЦМВ) и впервые описанные в 1882 г. немецким патологоанатомом Н. Ribbert, были выявлены в эпителии околоушных слюнных желез и мочевых канальцев, имели гигантские размеры и своеобразные внутриядерные включения. Впоследствии такие клетки были обнаружены в легких, печени, почках и других органах мертворожденных детей с цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ). В 1921 г. E. Goodpasture и F. Talbot предложили назвать болезнь детской цитомегалией, подчеркнув специфичность гигантоклеточного метаморфоза пораженных клеток. Вирус был выделен в 1956 г. M. Smith. Цитомегаловирусная инфекция – общее инфекционное заболевание, вызываемое герпесвирусом человека 5-го типа (семейство *Herpesviridae*, подсемейство *Beta-herpesviridae*) и характеризующееся многообразием форм – от бессимптомных до генерализованных. Морфологически проявляется образованием в слюнных железах, висцеральных органах и центральной нервной системе цитомегалов – гигантских

клеток с типичными внутриядерными и цитоплазматическими включениями. Возбудитель (*Cytomegalovirus hominis*) относится к медленно размножающимся цитолитическим вирусам, вызывающим цитомегалию клеток и латентную инфекцию в слюнных железах и почках. Вирион содержит дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), имеет размер 150–300 нм. Вирус состоит из капсида, вирусной оболочки и слабо характеризованной области под названием *tegument*.

Вирусный геном представлен двойной молекулой ДНК и несет генетическую информацию о синтезе 100 вирусных протеинов. Капсид, окружающий вирусный геном, состоит из 162 капсомеров – нефосфорилированных протеинов. Область между вирусным геномом и оболочкой (*tegument*) представлена 20 белками, многие из которых фосфорилированы. Главный фосфорилированный белок pp UL83 (pp65) составляет 95% *tegument* и вместе с главным структурным белком pp UL32 (pp150) имеет значение в диагностике ЦМВИ. Вирус цитомегалии обладает строгой видовой специфичностью, тер-

молабилен, инактивируется при температуре 56 °С, но сохраняется при комнатной температуре, быстро теряет инфекционность при замораживании. Оптимальные условия его жизнедеятельности в биологических объектах – рН 7,2–8,0, температура 4 °С. Вирус характеризуется слабым интерферогенным действием, нечувствителен к антибиотикам.

На сегодняшний день известно шесть штаммов ЦМВИ (Davis, AD 169, Kerr, C-87, Esp, Towne). Не исключена возможность возникновения суперинфекции. Как и все остальные герпесвирусы, ЦМВ после внедрения в организм способен переходить в латентное состояние, которое периодически сменяется реактивацией с возможностью выделения вируса из организма с любыми биологическими жидкостями. Пребывание в детских учреждениях, школах способствует распространению ЦМВИ среди детей разного возраста. При этом инкубационный период при заражении ЦМВ составляет от 15 дней до трех месяцев.

По эпидемиологическим данным, ЦМВИ заболевают на всех континен-



Сателлитный симпозиум компании «Ферон»

тах, во всех социально-экономических группах. В США процент инфицированных варьируется в пределах 50–80% взрослого населения. Доля сероположительных лиц зависит от возраста: в возрасте от шести лет инфицировано 58,9% индивидов, старше 80 лет – 90,8%¹.

Основными группами риска по ЦМВИ являются беременные, новорожденные, особенно недоношенные, дети с иммунодефицитными состояниями, ВИЧ-инфицированные, внутривенные наркопотребители, реципиенты гемотрансфузий и трансплантатов, лица пожилого возраста, пациенты, принимающие лекарственные препараты (антибиотики, химиопрепараты, гормоны, рентгенотерапию и др.). Кроме того, к группе риска относятся медицинский персонал родильных домов, отделений интенсивной терапии, перинатальных центров.

ЦМВ обнаруживается в различных биологических жидкостях инфицированного человека: грудном молоке, слезной жидкости, носоглоточной слизи, крови, слюне, моче, ликворе, сперме, цервикальном и вагинальном секрете, фекалиях.

Известно несколько путей заражения ЦМВИ: трансплацентарный, интранатальный, контактный, воздушно-капельный, фекально-оральный, контаминационный и половой.

Цитомегалия относится к персистирующим инфекциям, что дает основание рассматривать ее как одну из форм взаимодействия микро- и макроорганизма на клеточном уровне, позволяющих вирусу длительное время находиться в организме человека. Персистенцию рассматривают как разновидность облигатного внутриклеточного паразитизма вирусов в лейкоцитах, системе мононуклеарных фагоцитов, эндотелии сосудов, лимфоидных и других органах.

Основными путями внутриутробного инфицирования ЦМВИ являются гематогенный (трансплацентарный), восходящий и нисходящий.

При внутриутробном инфицировании плода, как правило, имеет место трансплацентарный путь передачи ЦМВИ. Находящийся в материнской крови вирус проникает через плаценту к плоду по пупочной вене. Инфицирование возможно и при повреждении плаценты. Плод может инфицироваться от матери с латентной или острой формой ЦМВИ. Для трансплацентарной передачи ЦМВИ решающую роль играют длительная и выраженная вирусемия и синдром плацентарной недостаточности. Вероятность инфицирования плода при латентном течении процесса практически отсутствует, при реактивации и хроническом персистирующем течении она составляет 0,5–0,7%, при первичном инфицировании – 40–50%.

При восходящем (трансцервикальном) пути заражения происходит при наличии вируса в цервикальном и вагинальном секретах, а также через инфицированные околоплодные воды, которые заглатывает плод. Нисходящий (трансовариальный) путь внутриутробного заражения ЦМВИ характеризуется проникновением вируса из брюшной полости по маточным трубам. Нисходящий путь развития внутриутробной инфекции возможен только у женщин с очагами хронического воспаления в яичниках и маточных трубах.

ЦМВИ отличается от большинства внутриутробных инфекций тем, что плод чувствителен к ней на всех этапах развития. В зависимости от срока гестации, на котором произошло инфицирование ЦМВ, различают инфекционные blastopatii, эмбрио- и фетопатии.

Интранатально заражается до 5–7% новорожденных как путем непосредственного контакта с инфицированными тканями родового канала, так и при аспирации околоплодных вод, содержащих ЦМВ.

В постнатальном периоде новорожденный заражается в 30% случаев

от выделений матери, содержащих вирус: слюны, мочи, выделений из гениталий, грудного молока, крови. Риск инфицирования новорожденного возникает во время родов или сразу после рождения от медицинского персонала в случае вирусносительства, а также при переливании компонентов крови².

Характер поражения плода и новорожденного зависит от сроков инфицирования и отличается многообразием проявлений – от серьезных дефектов развития, генерализованных форм до бессимптомного течения.

Врожденная ЦМВИ манифестирует в течение первых двух-трех недель жизни ребенка. При появлении симптомов болезни после третьей недели жизни можно говорить о постнатальном инфицировании. ЦМВИ относится к группе TORCH-инфекций и чревата серьезными последствиями у новорожденных. Клиническая картина острой формы врожденной ЦМВИ характеризуется наиболее тяжелым течением с признаками гипотрофии второй-третьей степени, длительной желтухой, пневмонией, сиалоаденитом, панкреатитом, поражением почек, микроцефалией, хориоретинитом, петехиями. Нередко наблюдаются тромбоцитопения, прогрессирующая анемия.

У детей, перенесших острую форму заболевания, отмечается волнообразное течение хронической формы ЦМВИ. Часто формируются кальцификаты в головном мозге, имеют место микро- или гидроцефалия, нейросенсорная глухота, церебральный паралич, задержка психомоторного и речевого развития, поражение глаз (атрофия зрительного нерва, катаракта), хронический гепатит, панкреатит, пневмофиброз.

Лабораторная диагностика ЦМВИ основана на выявлении в исследуемых пробах клеток, пораженных цитомегаловирусом, самого вируса и его ДНК, антигенов, а также специфических антител к вирусу.

инфекции

¹ Staras S.A., Dollard S.C., Radford K.W. et al. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988–1994 // Clin. Infect. Dis. 2006. Vol. 43. № 9. P. 1143–1151.

² www.lvrach.ru/2006/03/4533630.



В настоящее время основными методами лабораторной диагностики ЦМВИ являются цитологический, вирусологический, молекулярно-генетический (полимеразная цепная реакция – ПЦР), иммуноферментный анализ, реакция иммунофлуоресценции.

Характерный патоморфологический признак ЦМВИ – цитомегалические клетки, выявляемые в тканях, слюне, мокроте, осадке мочи и цереброспинальной жидкости. При исследовании в световом микроскопе клетки в слюнных железах имеют вид совиного глаза. В ядре цитомегалических клеток формируется плотное внутриядерное включение, отделенное от оболочки ядра светлой оптической пустой зоной. Эти клетки настолько специфичны, что при их обнаружении не требуется вирусологического подтверждения диагноза ЦМВИ.

Диагностическими критериями острой врожденной ЦМВИ служат клинические проявления, развившиеся в первые три месяца жизни ребенка, обнаружение антигена вируса в моче, крови, наличие иммуноглобулинов М и G в крови, низкоавидных антител (индекс авидности до 30%) и определение ДНК или антигена вируса в лейкоцитах крови.

Цели лечения при ЦМВИ – устранение симптомов острой формы заболевания и удержание вируса в пассивном, неактивном состоянии. В остром периоде ЦМВИ применяют этиотропную и посиндромную терапию. Этиотропная терапия предполагает применение противовирусных препаратов (виростатиков), специфического гипериммунного антицитомегаловирусного иммуноглобулина (Цитотект/Неоцитотект) и интерферонов.

К этиотропной терапии прибегают только в фазе репликации вируса, при наличии клинических симптомов и выявлении специфических низкоавидных иммуноглобулинов G и/или иммуноглобулинов M.

При тяжелой генерализованной форме ЦМВИ используют виростатические препараты – ганцикловир, фоскарнет. Применение ганцикловира имеет возрастные ограничения: детям препарат назначают, если польза от лечения превышает существенный риск.

Особое место в лечении детей с ЦМВИ занимают интерфероны. Противовирусный эффект – одно из основных свойств интерферонов. В невысоких терапевтических дозах они являются модуляторами иммунитета, что позволяет отнести их к семейству регуляторных цитокинов.

Введение экзогенного интерферона обеспечивает элиминацию инфекционного агента задолго до того, как собственные клетки начинают синтезировать интерферон в необходимом количестве. Поступление интерферона помогает разгрузить пораженные клетки и компенсировать недостаток в продукции собственного интерферона в достаточном количестве. При лечении внутриутробной ЦМВИ экзогенный интерферон жизненно необходим в связи с возрастными различиями свойств интерферона у новорожденных, который не обладает противовирусным эффектом и направлен в первую очередь на пролиферацию, а не на борьбу с вирусами. Это показано в фундаментальных работах по изучению системы интерферона в России и за рубежом³. Ускоренная элиминация инфекционного агента при введении экзогенного интерферона сокращает сроки инфекционного процесса.

У детей с рождения можно использовать интерферон альфа-2b ВИФЕРОН® (ООО «Ферон»), полученный методом генной инженерии. Препарат обладает противовирусным, антипролиферативным и иммуномодулирующим эффектами.

Научными сотрудниками Ярославской государственной медицинской академии в 2016 г. был запатентован

способ лечения генерализованной ЦМВИ у детей раннего возраста. Предложена комбинированная схема противовирусного лечения. При вирусной нагрузке 10^5 коп/мл и более применяется ганцикловир (Цимевен) в дозе 5–7,5 мг/кг в течение 14–21 дня. Препарат отменяют при достижении положительной динамики и снижении вирусной нагрузки в крови до 10^4 – 10^3 коп/мл. Далее лечение продолжают препаратом ВИФЕРОН® (150 000 МЕ) по схеме: один суппозиторий два раза в сутки в течение десяти дней, затем – по одному суппозиторию три раза в неделю (понедельник, среда, пятница).

Данную схему применяли в клиническом исследовании: 48 детей с ЦМВИ получали ганцикловир (Цимевен) под контролем количества вируса в сыворотке крови на 14-й и 21-й дни от начала лечения. Далее в течение 3–6 месяцев ежемесячно контролировали вирусную нагрузку методом ПЦР. Группа из 22 детей перешла на ВИФЕРОН®. При достижении полной элиминации вируса из крови (отрицательной ПЦР) лечение препаратом ВИФЕРОН® завершали. Результаты наблюдения показали, что рецидив ЦМВИ не зафиксирован ни у одного ребенка, получавшего комбинированную терапию. В группе из 26 детей, не принимавших ВИФЕРОН®, вирусная нагрузка оставалась на прежнем уровне (11 пациентов) или увеличивалась на 10^{1-2} коп/мл (15 пациентов), что свидетельствовало о репликации вируса и продолжении инфекционного процесса. Исследователи сделали вывод, что внедрение новой схемы терапии ЦМВИ у детей может приводить к успешной эрадикации инфекции.

Таким образом, ЦМВИ остается актуальной проблемой в педиатрической практике. Эффективный подход к противовирусной терапии ЦМВИ должен включать комбинацию препаратов различных групп разнонаправленного действия. ☉

³ Greene J.J., Ts'o P.O. Preferential modulation of embryonic cell proliferation and differentiation by embryonic interferon // Exp. Cell. Res. 1986. Vol. 167. № 2. P. 400–406.

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов

реклама



Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и уrogenитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).

- ✓ Разрешен детям с первых дней жизни и будущим мамам — с 14 недели беременности
- ✓ Сочетается с другими противовирусными и антибактериальными препаратами
- ✓ Высокая терапевтическая эффективность, обусловленная оригинальной формулой препарата, сочетающей интерферон-α2b и антиоксиданты



P N000017/01*

P N001142/02

P N001142/01



**Блокирует
размножение
вируса**



**Защищает
здоровые клетки
от заражения**



**Восстанавливает
баланс иммунной
системы**

* ВИФЕРОН® Мазь — детям с 1 года.
ВИФЕРОН® Суппозитории, Гель



ферон

(499) 193 30 60

viferon.su