

ЦИТОМЕГАЛИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ИММУНОСУПРЕССИЕЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Цитомегалия относительно редко диагностируется в терапевтической практике несмотря на многообразие ее форм с поражением органов дыхания, печени, поджелудочной железы и других органов. Эта патология при генерализации процесса может привести к летальному исходу, поэтому требует своевременной диагностики и адекватного этиотропного лечения.

В статье приводится описание клинического случая успешного лечения пациентки с цитомегалией, ассоциированной с преходящей иммуносупрессией. В комплексную ее терапию наряду с антибиотиками, дезинтоксикационным и симптоматическим лечением был включен противовирусный препарат ацикловир. Состояние пациентки значительно улучшилось на пятый день лечения. Через три недели пациентка полностью выздоровела и приступила к своим служебным обязанностям.

Ключевые слова: цитомегалия, цитомегаловирусная инфекция, иммуносупрессия, ацикловир.

T. M. Tserah, A. V. Polynskaya

CYTOMEGALOVIRUS ASSOCIATED WITH IMMUNOSUPPRESSION

Cytomegalovirus relatively rarely diagnosed in therapeutic practice, in spite of the diversity of its forms with the defeat of the respiratory system, liver, pancreas and other organs. This pathology at the generalization of the process may lead to death, therefore, requires timely diagnosis and adequate treatment etiotrop.

The article describes a case report of successful treatment of a patient with cytomegaly associated with transient immunosuppression. In its complex therapy along with antibiotics, detoxification and symptomatic treatment was included antiviral drug acyclovir. The patient's condition improved significantly on the fifth day of treatment. Three weeks later, the patient completely recovered and started his official duties.

Key words: salivary gland disease, cytomegalovirus infection, immunosuppression, acyclovir.

Цитомегалия или цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) – вирусное инфекционное заболевание человека, возбудителем которого является ДНК-содержащий цитомегаловирус (ЦМВ). Слово «цитомегалия» происходит от греческих слов «мегало» (большой) и «цитос» (клетка). В переводе с греческого «вирус» – яд. ЦМВ относится к семейству герпесвирусов, подсемейству бета-герпесвирусов, роду герпесвирусов человека 5-го типа [1]. Он имеет размеры 150–200 нм, состоит из 162-х капсомеров и покрыт замкнутым капсидом. Попав в человеческий организм, ЦМВ никогда его не покидает. Он имеет тропизм к слюнным железам, сродство к слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, печени, селезенке, головному мозгу. Латентно находясь в организме человека, ЦМВ является потенциально опасным для окружающих.

ЦМВИ широко распространена в мире. Инфицированность взрослого населения в различных регионах мира составляет от 50 до 95% [3]. Часто эта инфекция диагностируется в инфекционной, акушерско-гинекологической, педиатрической клиниках [4]. Ее опасаются трансплантологи. Но она относительно редко диагностируется в терапевтической практике у взрослых. Согласно МКБ-10 выделяют цитомегаловирусные пневмонию, гепатит, панкреатит, врожденную инфекцию и другие цитомегаловирусные болезни.

Контингент групп риска ЦМВИ – это беременные женщины, недоношенные дети, пациенты с иммунодефицитами, в том числе инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), реципиенты крови и органов, гомосексуалисты и медицинские работники [9]. Пути распространения инфекции являются контактно-бытовой (например, при поцелуе), аспирационный, вертикальный, парентеральный, половой. Полагают, что при воздействии вируса на организм человека происходит активация гуморального и клеточного иммунитета с выработкой антител – иммуноглобулинов класса М и G, клеточная реакция лимфоцитов CD4+ и CD8+. Повышенная продукция иммуноглобулина класса М наблюдается через 1–2 месяца после заражения ЦМВ. Иммуноглобулин класса G обнаруживается в крови у инфицированных лиц в течение всей жизни.

ЦМВИ может протекать бессимптомно, иногда в виде мононуклеозоподобного синдрома или с другими клиническими вариантами в зависимости от степени тяжести процесса. Дебют заболевания проходит под маской острого респираторного заболевания или острой респираторной вирусной инфекции (насморк, слабость, недомогание, голов-

ная боль, субфебрильная температура тела, першение в горле). При объективном обследовании наряду с повышением температуры тела можно обнаружить увеличение слюнных желез, воспаление небных миндалин, белесоватые налеты на языке. Эти изменения выявляются через 20–60 дней после инфицирования ЦМВ.

Большую опасность представляет генерализованная форма ЦМВИ с поражением внутренних органов: легких, печени, поджелудочной железы, надпочечников, кишечника, сосудов глазного яблока, головного и костного мозга, нервной и мочеполовой систем. Прогрессирование висцеральных проявлений ЦМВИ может привести к летальному исходу.

Диагностика цитомегалии представляет значительные трудности, что обусловлено многообразием клинических проявлений заболевания, их неспецифичностью, частым сочетанием основного заболевания с другими инфекциями или его латентным течением. При хорошем иммунитете и легком течении болезнь может остаться нераспознанной. Большое значение должны иметь анамнестические сведения и осведомленность врача о наличии риска заражения пациента ЦМВ, информация о группах риска. Так, ВИЧ-инфицированные практически всегда заражены ЦМВ. Это же имеет место у лиц с врожденными иммунодефицитами, а также у людей, перенесших трансплантацию органов и тканей из-за необходимости использования в лечении последних иммунодепрессантов. Особую опасность представляет инфицированный ЦМВ материал, который может попасть к неинфицированному реципиенту. Случаи мертворождения детей должны рассматриваться в отношении инфицированности матерей ЦМВ.

Клиническая картина ЦМВИ всегда учитывается в диагностике этой вирусной инфекции. Однако в большинстве случаев диагноз ЦМВИ может быть поставлен только при его подтверждении лабораторными тестами [10, 11].

В лабораторной диагностике ЦМВИ используются следующие методы исследования: цитологический, вирусологический, серологический, молекулярно-генетический [5]. Цитологический метод позволяет обнаружить патологические изменения в клетках, которые вызывает ЦМВ; вирусологический – идентифицировать возбудителя, выращенного в культуре клеток; серологический – определить наличие сывороточных антител и вирусных антигенов и молекулярно-генетический – исследовать ДНК вируса. Цитологический метод прост и доступен, но обладает низкой чувствительностью, так как даже у пациентов с явными клиническими

признаками ЦМВИ патологически измененные клетки удается обнаружить лишь в 33–50% случаях [5]. Вирусологический метод является высокоспецифичным и достоверным, и считается «золотым стандартом» в диагностике ЦМВИ [5]. Однако из-за дороговизны этого метода и большой длительности исследования (для получения окончательных результатов требуется 2–3 недели) вирусологический метод не нашел широкого применения в клинической практике. Из серологических методов чаще всего используются реакция иммунофлюоресценции (РИФ) и иммуноферментный анализ (ИФА) [5, 8]. С помощью этих методов в короткие сроки в сыворотке крови выявляются антитела к ЦМВ, которые могут быть представлены иммуноглобулинами разных классов. Выявление сывороточных антител класса М методом РИФ свидетельствует о наличии активно текущего инфекционного процесса при свежем заражении или о реактивации хронической персистирующей ЦМВИ [7]. Повышение в динамике заболевания титров сывороточных антител-иммуноглобулинов класса G в 4 и более раз также является индикатором реактивации инфекции. Выявление в сыворотке крови одновременно высоких титров антител, относящихся к обоим классам иммуноглобулинов (М и G), свидетельствует об активном течении острой ЦМВИ [2]. Предложены методы идентификации вирусных антигенов при помощи моноклональных антител или гипериммунных сывороток, однако для их реализации необходимо специальное оборудование. Все большее значение в диагностике ЦМВИ приобретают молекулярно-генетические методы, основанные на полимеразной цепной реакции (ПЦР), которые являются высоко специфичными и чувствительными (90–97%), дают возможность определить ДНК вируса-возбудителя в биологических жидкостях и тканях в любой клетке в течение нескольких часов, дать прогноз течения ЦМВИ и оценить эффективность ее лечения [2]. Особой информативностью обладает количественный метод ПЦР [5].

Лечение ЦМВИ

При бессимптомном течении заболевания лечение не требуется.

В настоящее время не разработаны средства и методы эрадикации ЦМВ. Предлагается общеукрепляющая и иммуномодулирующая терапия. Рекомендуется к использованию растительные средства: калина, шиповник, корень солодки. Полагают, что выделенная из солодки глипиризиновая кислота ингибирует многие вирусы, в том числе и ЦМВ. Рекламируется российский растительный препа-

рат панавир, который подавляет репликацию герпесвирусов. Вводить его рекомендуется внутривенно по 200 мкг три раза с интервалом 48 часов. Выбор лекарственных средств при лечении ЦМВИ зависит от клиники заболевания, его осложнений и состояния иммунной системы пациента [6]. При достоверном наличии ЦМВИ с клиническими ее проявлениями рекомендуется лечение валганцикловиром или ганцикловиром (цимевеном). Эти препараты вводятся внутривенно и имеют много побочных проявлений. При их использовании могут наблюдаться панцитопения, кожные реакции, желудочно-кишечные расстройства, повышение температуры тела, ознобы и т.д. Тем не менее, их приходится применять в лечении ЦМВИ, особенно при генерализованной ее форме. Препарат фоскарнет рекомендуется для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов. Фоскарнет может вызывать снижение в плазме крови магния, калия, изъязвление половых органов, нарушение мочеиспускания, поражения почек и т.д. Временную эффективность оказывают большие дозы иммуноглобулинов, но это очень дорогостоящее лечение, и поэтому не всегда доступное. По мнению Barlett et al., при противопоказаниях к ганцикловиру может назначаться внутривенно ацикловир [9]. Хорошие результаты терапии этим препаратом подтверждаются нашим наблюдением, которое приводится ниже.

Профилактика ЦМВ сводится к общеукрепляющим мероприятиям. В группах риска проводится ПЦР-исследование для выявления инфицирования ЦМВ и своевременного проведения соответствующих мероприятий. Важен тщательный контроль донорского материала при трансплантологии. Указывается, что при планировании беременности следует проводить исследование на наличии ЦМВ.

Наше наблюдение

Пациентка К., 59 лет, медсестра, поступила в приемное отделение УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска с жалобами на высокую температуру тела, озноб, одышку, слабость. Заболела 3 дня назад. До болезни считала себя здоровым человеком. Простудные заболевания были очень редкими.

Объективно: гиперстенического телосложения, повышенного питания. Температура тела – 39,6 °С. Зев гиперемирован, лимфоузлы не пальпируются. Над легкими выслушивалось ослабленное дыхание, хрипов не отмечалось. Частота дыхания – 22 в 1 минуту. Тоны сердца слегка приглушены, ритмичные. АД – 120/80 мм рт. ст. Частота сердеч-

ных сокращений – 112 ударов в минуту. В остальном, со стороны внутренних органов – возрастная норма.

Общий анализ крови: выраженная лейкопения (лейкоциты – $1,46 \cdot 10^9$), почти полное отсутствие нейтрофилов (палочкоядерные – 1%, сегментоядерных нейтрофилов не обнаружено), моноциты – 9%, лимфоциты – 89%, СОЭ – 39 мм/час.

Рентгенологически отмечалось снижение пневматизации легочной ткани в нижней доле правого легкого. Заключение рентгенолога: подозрение на пневмонию.

Пациентка была госпитализирована в пульмонологическое отделение с предположительным диагнозом пневмонии в нижней доле правого легкого, были назначены антибиотики, дезинтоксикационная терапия, жаропонижающие средства.

На следующий день состояние пациентки ухудшилось: появились клинические проявления сепсиса. Неоднократно был взят посев крови на стерильность – кровь оказалась стерильной. В общем анализе крови при резком снижении количества лейкоцитов (до $1,35 \cdot 10^9$) и почти полном отсутствии нейтрофилов ($0,04 \cdot 10^9$) появились миелоциты и метамиелоциты. Заподозрен лейкоз. Проведено иммунологическое исследование крови методом проточной цитометрии, материал – венозная кровь. Результаты исследования: лейкоциты – $1,35 \cdot 10^9$, лимфоциты – $0,7 \cdot 10^9$, в их числе CD3+ – 0,55 тыс./мкл, В-лимфоциты (CD19+) – 0,08 тыс./мкл, ЕК-клетки (CD 16+, 56+) – 0,06 тыс./мкл, Т-хелперы (CD 4+) – 0,25 тыс./мкл, Т-супрессоры (CD8+) – 0,29 тыс./мкл. При иммунофенотипировании лимфоцитов определялось 12,1% клеток В-лимфоидного ряда без признаков клональности. Стало понятно, что наличие лейкоза у пациентки маловероятно. Заподозрена ЦМВИ. Начата терапия ех *juvantibus*. Из-за отсутствия в клинике ганцикловира в течение пяти дней проводилось лечение ацикловиrom по I грамму 2 раза в сутки внутривенно капельно. Получен ответ исследования крови на наличие ЦМВ в ПЦР: реакция положительная. После назначения ацикловира состояние пациентки начало улучшаться. К пятому дню лечения нормализовалась температура тела. Общий анализ крови: количество лейкоцитов – в пределах нормы, появились нейтрофилы – $3,58 \cdot 10^9$ со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, миелоциты – 2%, метамиелоциты – 3%, палочкоядерные – 8%, сегментоядерные – 40%, лимфоцитов стало 37%, моноцитов – 10%. Оставалась увеличенной СОЭ – 56 мм/час. Получен результат иммунологического исследования крови: в высоком титре обнаружены антитела-иммуноглобулины класса М и G к ЦМВ. Маркеров других вирусных

и бактериальных инфекций у пациентки выявлено не было.

Через 10 дней самочувствие пациентки – удовлетворительное, температура тела – нормальная, общий анализ крови и иммунологическое исследование методом проточной цитометрии венозной крови – в норме, рентгенологические данные со стороны легких – без отклонения от нормы. Через три недели пациентка приступила к работе.

Таким образом, немотивированная в дебюте заболевания высокая лихорадка, выраженные проявления интоксикации, значительная лейкопения, почти полное отсутствие нейтрофилов в периферической крови, снижение показателей клеточного и гуморального иммунитета ассоциировалось у пациентки К. с цитомегалией. Эффективным было лечение ацикловиrom, назначались также антибиотики, дезинтоксикационные и другие средства. Благодаря проведенному лечению пациентка выздоровела и смогла вернуться к своим профессиональным обязанностям.

Литература

1. Германенко, И. Г., Кудин, А. Н. Цитомегаловирусная инфекция. Этиология патогенез, клиника, диагностика и лечение / И. Г. Германенко, А. Н. Кудин // Пособие для врачей. – Минск, 2009. – 144 с.
2. Каражас, Н. В. Цитомегаловирусная инфекция – современная диагностика / Н. В. Каражас // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. – № 12. – С. 16–17.
3. Полукчи, А. К. [и др.]. Герпесвирусная инфекция / под ред. В. П. Малого. – Эксмо, 2009. – С. 144–190.
4. Рижвадзе, М. А. Окислительно-восстановительный потенциал крови и состоятельность системы антиоксидантной защиты при цитомегаловирусной инфекции у беременных // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 2. – С. 12–15.
5. Смирнова, А. И. Лабораторная диагностика цитомегаловирусной инфекции / А. И. Смирнова, Е. В. Россихина, Е. П. Колевых // Вятский медицинский вестник. – 2010. – № 3. – С. 45–50.
6. Трахман, П. Е., Балашов, Д. Н., Пашанов, Е. Д. Современные подходы к лечению цитомегаловирусной инфекции // Проблемы репродукции. – 2005. – Т. II. – № 4. – С. 47–50.
7. Чешик, С. Г. Диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции у беременных женщин / С. Г. Чешик // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2005. – № 5. – С. 27–33.
8. Эбралидзе, Л. К. Иммуноферментная тест-система для выявления низкоавидных I-g-антител к цитомегаловирусу человека (ЦМВ – диагностика) / Л. К. Эбралидзе и соавт. Вопросы вирусологии. – 2005. – № 6. – С. 41–44.

9. *Barlett, g.c. et all. Medical Management of HIV-Infection//JHUP. Lighthous Point, 2003, p. 432.*

10. *Bissinger, A. L. Human cytomegalovirus as a direct pathogen correlation of multiorgan involvement and cell distribution with clinical findings in a case of congenital inclusion diseases / A. L. Bissinger, C. Sin-*

ger, E. Kaiserling // J. Medical. Viral. 2002. – № 67(2). – P. 200–206.

11. *Revello, M. G., Gerna G. Diagnosis and management of the human CMV in the mother, fetus and newborn infant // Clin. Microbiol. Rev. 2002, Vol. 15, № 4, P. 680–705.*

Поступила 16.02.2016 г.