



© Д. О. Маркова, М. О. Ревнова,
Р. А. Насыров

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет»
Минздрава России

Резюме. Цитомегаловирусная инфекция желудочно-кишечного тракта является относительно распространенным проявлением у больных, получающих иммуносупрессивную терапию, ВИЧ-инфицированных или реципиентов органов и тканей. Однако в некоторых случаях, у иммунокомпетентных лиц также может развиваться цитомегаловирусная болезнь с поражением кишечной стенки. В особенности недавние исследования выявили потенциальную связь между ЦМВ-индуцированным колитом и различными формами воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Стандартная диагностика цитомегаловирусной инфекции в биопсийном материале основана на выявлении типичных внутриядерных включений при окраске гематоксилин-эозином. Однако чувствительность данного метода для диагностики ЦМВ низкая. Иммуногистохимическое исследование биопсийного материала является чувствительным и высокоспецифичным методом. В настоящее время считается, что метод иммуногистохимии для диагностики ЦМВ является «золотым» стандартом. Некоторыми авторами сделан вывод, что наличие ЦМВ инфекции играет важную роль в усугублении течения болезни в группе больных ВЗК. Эти исследования предполагают, что у некоторых пациентов цитомегаловирусное поражение кишечной стенки может лежать в основе рефрактерного к терапии течения ВЗК.

Ключевые слова: цитомегаловирус; воспалительные заболевания кишечника; иммуногистохимический метод.

УДК: 616.34-002+616.9

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

Герпес (от греч. *herpes* — ползучий) — одна из наиболее распространенных и плохо контролируемых инфекций человека [2]. Герпес-вирусы могут циркулировать в организме с нормальной иммунной системой бессимптомно, но у людей с иммуносупрессией вызывают тяжелые заболевания со смертельным исходом [1]. По данным ВОЗ, смертность от герпетической инфекции среди вирусных заболеваний находится на втором месте (15,8 %) после гепатита (35,8 %) [1]. На сегодняшний день открыто более 80 представителей семейства вирусов герпеса (Herpesviridae), из которых 8 типов патогенны для людей. Все 8 типов представлены ДНК-содержащими вирусами с единой морфологией, не дифференцируемой при электронной микроскопии [7].

Цитомегаловирус (ЦМВ) — это важный человеческий патоген, вызывающий различные синдромы, от асимптоматического течения инфекции до жизнеугрожающих органных поражений. Цитомегаловирусная инфекция желудочно-кишечного тракта является относительно распространенным проявлением у больных, получающих иммуносупрессивную терапию, ВИЧ-инфицированных или реципиентов органов и тканей [5]. Однако в некоторых случаях, у иммунокомпетентных лиц также может развиваться цитомегаловирусная болезнь с поражением кишечной стенки. В особенности недавние исследования выявили потенциальную связь между ЦМВ-индуцированным колитом и различными формами воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) [5].

ЦМВ представляет собой ДНК-содержащий вирус семейства Herpesviridae. При размножении ЦМВ действует цитопатически с образованием гигантских клеток с типичными внутриядерными и цитоплазматическими включениями [2]. Так, в Великобритании и США серопозитивны 40–60 % взрослого населения среднего и высокого социально-экономического уровня (в популяции с низким социальным статусом — 80 %). В развивающихся странах распространенность ЦМВ-инфекции еще более высокая — 80 % детей и почти все взрослое население [8]. Хотя ЦМВ — широко распространенный возбудитель и большинство людей заражаются им на каком-то этапе своей жизни, данный вирус не отличается высокой контагиозностью, и для его передачи требуется близкий или интимный контакт между людьми с инфицированными секретами (кровь, моча, слюна, сперма, цервикальное отделяемое и т. д.) [8]. Считается, что почти в половине (43–53 %) случаев источником ЦМВ для взрослых являются инфицированные дети, которые в течение многих лет выделяют вирус с мочой и слюной [9]. Поэтому к группе повышенного риска инфицирования относятся женщины, работающие с детьми в детских садах и других дошкольных учреждениях. В США ежегодно частота ЦМВ-инфицирования в таких группах составляет 8–20 %, тогда как в обычной популяции — 3–5 %.

Другие пути передачи инфекции среди взрослых — при сексуальных контактах, переливании препаратов крови, пересадке органов и тканей [9].

При любом пути инфицирования размножение вируса происходит в клетках эпителиального происхождения. В результате этого при световой микроскопии в ядре появляются включения с диаметром, близким 10 мкм. Они вначале оксифильны, позднее становятся базофильными. Вокруг этих включений имеется зона просветления вещества ядра. Наряду с этим возникают более мелкие цитоплазматические включения диаметром до 3 мкм, они обычно светлозофильные. Необходимо подчеркнуть, что этот характерный для цитомегалии гигантоклеточный метаморфоз, обозначаемый термином «совиный глаз», определяется не сразу, а через значительный срок (до 2 месяцев и более) после заболевания [4].

Наибольшей степени выраженности такой метаморфоз достигает на фоне иммунодефицитных состояний. В этом случае поражаются не только эпителиальные, но и многие другие клетки.

Таким образом, стандартная диагностика цитомегаловирусной инфекции в биопсийном материале основана на выявлении типичных внутриядерных включений при окраске гематоксилин-эозином. Однако чувствительность данного метода для диагностики ЦМВ низкая. Иммуногистохимическое исследование биопсийного материала является чувствительным и высокоспецифичным методом. В настоящее время считается, что метод иммуногистохимии для диагностики ЦМВ является «золотым» стандартом [10]. ЦМВИ характеризуется разнообразием клинических проявлений, однако у иммунокомпетентных индивидуумов заболевание протекает, как правило, клинически бессимптомно. В редких случаях картина напоминает инфекционный мононуклеоз, клинические проявления которого невозможно отличить от мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна–Барр. Около 10% всех случаев инфекционного мононуклеоза обусловлено ЦМВ [12].

Особое внимание обращено на способность ЦМВ и ВПГ повреждать клеточный иммунитет, оказывая иммуносупрессивное воздействие на организм и проявляя этим свой онкогенный потенциал [6]. В период обострения происходит активизация вирусов. К тому же, длительная персистенция вирусов приводит к вторичному иммунодефициту, однако же и вторичный иммунодефицит способствует активации самих вирусов.

Длительная же персистенция вирусов приводит к необратимости клеточных и тканевых процессов в органах и системах с последующим апоптозом. Так, по последним данным литературы, реактивация

герпес-вирусов в ганглиях тройничного нерва и антигенемия коррелирует с повышением уровня цитокинов, в том числе ИФН- γ , ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α , что является еще одним доказательством вовлеченности системы ИФН и каскада цитокинов в патогенез реактивации латентных герпес-вирусных инфекций (ВПГ, ЦМВ) [1].

Поэтому в патогенезе заболевания большое значение имеет иммунокомпетентность организма больного. Группой наибольшего риска для активации ЦМВ-инфекции являются лица с супрессией системы иммунитета. У таких больных часто наблюдается диссеминированная форма заболевания с вовлечением почти всех систем и органов [1].

Инфицирование ЦМВ и цитомегаловирусная болезнь должны быть четко разделены в представлении специалиста. Цитомегаловирусная болезнь включает в себя, помимо присутствия ЦМВ, такие клинические симптомы, как лихорадка, лейкопения и вовлечение органа-мишени [13]. Поражение кишечной трубки является наиболее распространенной формой ЦМВИ с поражением гастроинтестинальной системы. Хотя инфекция может иметь любую локализацию, эзофагит и колит являются наиболее часто наблюдаемыми синдромами [14].

Цитомегаловирусная инфекция желудочно-кишечного тракта является относительно распространенным проявлением у больных, получающих иммуносупрессивную терапию, ВИЧ-инфицированных или реципиентов органов и тканей.

Однако в некоторых случаях у иммунокомпетентных лиц также может развиваться цитомегаловирусная болезнь с поражением кишечной стенки. В особенности недавние исследования выявили потенциальную связь между ЦМВ-индуцированным колитом и различными формами воспалительных заболеваний кишечника [5].

В группу ВЗК объединены два заболевания — болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК). Для этих заболеваний характерны различная распространенность патологического процесса в ЖКТ, разная глубина поражения слизистой оболочки кишки, определенные морфологические признаки, а также различное течение и прогноз. Несмотря на это, некоторые сходные особенности, такие как общность патогенетических механизмов развития этих заболеваний, и вследствие этого единые подходы к лечению, а также сходные клинические проявления позволяют объединять эти два заболевания в одну группу [3]. Больные ВЗК должны рассматриваться как группа риска по манифестации ЦМВИ по нескольким причинам. Во-первых, они часто получают иммуносупрессивную терапию (кортикостероиды, АЗА,

Таблица 1

Анамнестическая оценка предыдущих госпитализаций

Дата	Стул	СОЭ мм/ч	Фиброколоноскопия	Терапия
Май 09 г	к/образный, 2–3 р/д, примесь крови	47	Эрозивно-язвенный проктосигмоидит	Салофальк, клизмы с гидрокортизоном
Октябрь–декабрь 10 г			Стриктура кишки, язвенный проктосигмоидит	Салофальк, а/б, индукционный курс биол-ой терапии
Июнь–июль 10 г			Без динамики	Салофальк, метрогил
Май 11 г			Хроническая анальная трещина	Салофальк, г/к внутрь 1 месяц

6-МП, ЦС-А или метотрексат). Более того, воспаление само по себе является предрасполагающим фактором, так как ЦМВ имеет явную тропность к пролиферирующим клеткам и грануляционной ткани [11].

Клинический случай

Пациент А, 16 лет.

Анамнез жизни: ребенок от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания. Роды в 38 недель. Грудное вскармливание до 1 месяца, затем — смешанное. Прикормы с 3 месяцев — творог, кефир, после года — цельное молоко. Моторные навыки, нервно-психическое развитие по возрасту.

- В 2003 г. перенес афтозный стоматит, отмечались высыпания на губах по типу *Herpes labialis*. Получал противовирусную терапию. Рецидив в 2004 и 2008 годах. С 2007 года — частые ОРВИ.
- В 2004 г. (январь, ноябрь) — наблюдался инфекционистом с болями в животе, тошнотой, жидким стулом до 3 р/сут. (без примеси крови).
- Летом 2008 года впервые отмечалась примесь крови в каловых массах в виде прожилок, стул кашицеобразный, 2–3 р/день.
- В январе 09 года госпитализирован в хирургическое отделение с подозрением на «острый живот», с жалобами на боли в околопупочной и правой подвздошной области. В анализе крови впервые СОЭ 47 мм/ч.

Диагноз: болезнь Крона поставлен в возрасте 12 лет на основании клиниколабораторной картины и данных фиброколоноскопии. Получал противовоспалительную и гормональную терапию,

антибиотики широкого спектра действия. Проведен индукционный курс биологической терапии препаратом Инфликсимаб, по месту жительства в течение года получал только противовоспалительную терапию препаратом 5-АСК (табл. 1).

С июня 11 года наблюдается в СПбГПМА, отделение гастроэнтерологии. Поступил в тяжелом состоянии с жалобами на боли в животе, стул до 10 раз в сутки с примесью крови. Лабораторно отмечалась высокая параклиническая активность, повышение фекального кальпротектина до 875 мкг/г. Ребенку начата комплексная терапия: препаратами группы 5-АСК, иммуносупрессивная, гормональная и антибактериальная. Также начат индукционный курс биологической терапии. Фиброколоноскопия не выполнена по тяжести состояния. По ирригографии выявлен стеноз дистальных отделов толстой кишки без явлений кишечной непроходимости.

На фоне проводимой терапии стабилизировано общее состояние пациента, отмечалась положительная лабораторная динамика. Однако, через 6 месяцев от начала терапии появилась высокая гуморальная активность с повышением СОЭ до 48 мм/ч, усугубилась белково-калорийная недостаточность. При обследовании выявлен высокий уровень фекального кальпротектина, выполнена фиброколоноскопия — язвенный проктосигмоидит, стриктура дистальных отделов толстой кишки, непроходимая для гастроскопа d 5 мм (табл. 2).

При иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании биоптатов толстой кишки с использованием моноклональных антител к антигену цитомегаловируса выявлена выраженная его экспрессия:

Таблица 2

Клинико-лабораторная динамика при обследовании в СПбГПМУ

Дата	Вес	Стул	СОЭ мм/ч	ЦРБед/л	ФК мкг/г	PCDAI	Фиброколоноскопия	Терапия по результатам обследования
06–07.11г	–25 %	До 10 р/д, тенезмы, кровь	50	217	875	52	–	а/б, 5-АСК, АЗА, г/к (пульс-терапия + внутрь), начало биологической терапии 5 мг/кг инфузии 1 и 2
08.11г.	–16 %	1–2 р/д, оф	17	4	–	25	–	г/к (снижение дозы), АЗА, 5-АСК, биологическая терапия 5 мг/кг, 3 инфузия
10.11г.	–12 %	1 р/д, оф	36					АЗА, 5-АСК, биологическая терапия 5 мг/кг, инфузия 4

Таблица 2 (Продолжение)

Клинико-лабораторная динамика при обследовании в СПбГПМУ

Дата	Вес	Стул	СОЭ мм/ч	ЦРБед/л	ФК мкг/г	PCDAI	Фиброколоноскопия	Терапия по результатам обследования
12.11г	-12 %	1 р/д, лентовидный	48	10		30		Биологическая терапия 5 мг/кг, инфузия 5
02.12.	-16 %	1 р/д, лентовидный	30	10	770	37,5	Язвенный проктосигмоидит, стриктура дистальных отделов, непроходимая для гастроскопа d 5 мм	Отмена 5 АСК и АЗА (нейтропения), а/б, г/к (пульс-терапия, внутрь), увеличение дозы биологического препарата до 10 мг/кг, инфузия 6
03.12.	-16 %	1 р/д, лентовидный	18	отр	345	25	–	
04.12г	-15 %	1 р/д, лентовидный, примесь крови	30	5	778	20	–	г/к внутрь, ганцикловир 10 мг/кг/сут 10 дней в/в
04.12.	-15 %	1 р/д, лентовидный	30	отр	272	15	Частичное закрытие язвенных дефектов, стриктура проходима для колоноскопа	Биологическая терапия 10 мг/кг, инфузия 7

антиген ЦМВ в виде темно-коричневых гранул выявлялся на клеточной оболочке, в цитоплазме, в ядрах клеток стромы и желез, а также в эндотелии микрососудов.

Учитывая наличие нейтропении в анализах крови, высокой параклинической активности, высокого уровня фекального кальпротектина, тяжелого язвенного поражения кишки с развитием рефрактерности к проводимой терапии, что потребовало увеличения дозы биологического препарата, а также с учетом данных иммуногистохимии, состояние расценено как непрерывно рецидивирующее течение болезни Крона, осложненное цитомегаловирусной инфекцией.

Пациенту назначена противовирусная терапия препаратом Ганцикловир в дозе 10 мг/кг/сут в/в в течение 10 дней.

После курса терапии: снижение активности заболевания, фиброколоноскопия (выполнена тотально): выраженная положительная динамика в виде частичного закрытия язвенных дефектов, проходимости стриктуры кишки (табл. 2).

При проведенном повторном иммуногистохимическом исследовании биоптатов толстой кишки после курса противовирусной терапии выявлена значительно меньшая экспрессия цитомегаловируса. Антиген ЦМВ в виде гранул бледно-коричневого цвета выявлялся в цитоплазме единичных клеток стромы. Обращало также на себя внимание отсутствие антигена ЦМВ в клетках желез и эндотелии микрососудов.

Выписан с диагнозом:

Болезнь Крона толстой кишки, тяжелая форма, непрерывно рецидивирующее течение, осложненное стенозом дистального отдела толстой кишки. Цитомегаловирусная инфекция (колит).

Таким образом, рефрактерность к проводимой терапии при ВЗК у детей требует поиска причин отсутствия эффекта лечения, одной из которых может быть цитомегаловирусная инфекция. Выявление клинически значимой цитомегаловирусной инфекции у больных ВЗК требует рассмотрения вопроса о назначении пациенту противовирусной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ершов Ф.И., Оспельникова Т.П. Современный арсенал антигерпетических лекарственных средств // Consilium Medicum. – 2001. – Т. 04, № 3.
2. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Цитомегаловирусная инфекция // Consilium Medicum (Педиатрия). – 2009, № 1.
3. Румянцев В.Г., Щиголева Н.Е. Болезнь Крона в детском возрасте // Consilium Medicum. – 2002. – Т. 04, № 6.
4. Самохин П.А. Цитомегаловирусная инфекция у детей: Клинико-морфологические аспекты. – М.: Медицина, 1987. – 159 с.
5. David A. Bobak. Gastrointestinal Infection Caused by Cytomegalovirus // Current Infectious Disease Reports. – 2003. – Vol. 5. – P. 101–107.
6. Doherty P. Immunologist. – 1995. – Vol. 3(5). – P. 231–233.
7. Dubinsky M. C. Serologic and laboratory markers in prediction of the disease course in inflammatory bowel disease // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16(21). – P. 2604–2608.
8. Haywood L., Abernathy B. Infection // Sem Perinatol. – 1998. – Vol. 22(4). – P. 260–266.
9. Herpesvirus Infections in Pregnancy // The 7th Ann. Meeting of the International Herpes Management Forum / Whitley R.J., Weber T., Pass R. Eds. – 1999. – P. 40–60.

10. Kaniel A., Lashner B. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease // *Am. Journal Gastroenterology*. — 2006. — Vol. 101. — P. 2857–2865.
11. Karakozis S., Gongor E., Caceres M. et al. Life-threatening cytomegalovirus colitis in the immunocompetent patient: report of case and review of the literature. // *Dis. Colon. Rectum*. — 2001. — Vol. 44. — P. 1716–1720.
12. Klemola E., Kaariainen L. Cytomegalovirus as a possible cause of a disease resembling infections mononucleosis // *BMJ*. — 1965. — Vol. 2. — P. 1099–1102.
13. Maha M. Maher, Mahmoud I. Nassar. Acute Cytomegalovirus Infection Is a Risk Factor in Refractory and Complicated Inflammatory Bowel Disease. — Springer Science+Business Media, LLC. — 2008.
14. Sissons J.G.P., Carmichael A.J. Clinical aspects and management of cytomegalovirus infection // *J. Infection*. — 2002. — Vol. 44 — P. 78–83.

CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN THE PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Markova D.O., Revnova M.O., Nasyrov R.A.

◆ **Resume.** Cytomegalovirus infection of the gastrointestinal tract is a relatively common occurrence in patients receiving immunosuppressive drugs, those infected with HIV, or those who are transplantant recipients. CMV infection may be diagnosed if typical intranuclear inclusion bodies are seen on standard hematoxylin and eosin (H&E) stain. However, the sensitivity of H&E exam for CMV infection is low. Immunohistochemistry (IHC) exam performed on colon biopsy specimens is more sensitive than routine histologic exam and has excellent specificity. Currently IHC is considered the gold standard for detecting CMV infection in patients with refractory or complicated IBD should be ruled out before aggressive immunosuppressive therapy for treatment-resistant disease to decrease morbidity and mortality.

◆ **Key words:** cytomegalovirus infection; immunohistochemistry; inflammatory bowel disease.

◆ Информация об авторах

Маркова Дарья Олеговна — врач-педиатр, детский гастроэнтеролог. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: dashkasobk@mail.ru.

Насыров Руслан Абдуллаевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: rrm99@mail.ru.

Ревнова Мария Олеговна — д.м.н., профессор кафедры поликлинической педиатрии, заведующая педиатрическим отделением №4. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: revnoff@mail.ru.

Markova Darya Olegovna — Paediatrician. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: dashkasobk@mail.ru.

Nasyrov Ruslan Abdullayevich — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: rrm99@mail.ru.

Revnova Mariya Olegovna — MD, PhD, Professor, Head of the Clinical Department. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: revnoff@mail.ru.