

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАТА (CMV) ИНФЕКЦИЯ Е ШИРОКО РАЗПРОСТРАНЕНА

сред човешката популация, като степента на серопозитивност се увеличава с възрастта. CMV е β -херпес вирус с установена пожизнена латентност и потенциал за реактивация при различни състояния на имunosупресия. Способността на CMV да предизвиква вродени и придобити инфекции го определя като важен патоген в инфекциозната патология. Клиничната презентация на CMV инфекцията е в пряка зависимост от имунния статус на заразените лица. Протичането ѝ при иммунокомпетентни индивиди обичайно е безсимптомно или субклинично. При рискови групи от населението, към които се отнасят бременни жени, новородени, HIV позитивни, трансплантирани и пациенти с онкохематологични заболявания, инфекцията може да бъде животозастрашаваща или с тежки и трайни последици.



г-р **Анелия Гоцева,**
гм

Лаборатория по
Вирусология, ВМА,
гр. София

Човешкият цитомегаловирус (CMV) за първи път е бил наблюдаван през 1881 г. от немския патолог *H. Ribbert*, който забелязал клетки с увеличени размери и ядра. По-късно през 1956 г. е изолиран в тъканна култура от *M. Smith* и *W. Rowe* и през 1957 г. от *T. Weller* и сътр.

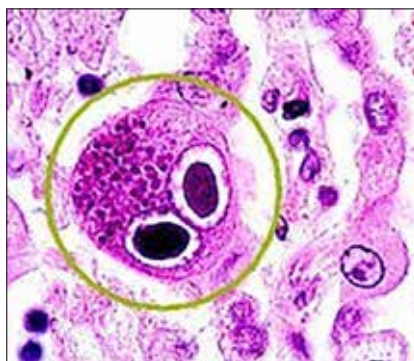
Сред известните херпесни вируси, засягащи човека, CMV (*Cytomegalovirus*, Human betaherpes virus 5, HHV-5) се отличава с най-голям геном (dsDNA, 235 kb). Множество гени на CMV кодират гликопротеини (gp), като само част от тях са компонент на вирусната обвивка.

CMV има дълъг репликативен цикъл (40 h) и проявява директен цитопатичен ефект с образуване на гигантски клетки с характерни вътреядрени включвания, описвани като "очи на сова" (Фиг. 1). Изолирането на CMV от левкоцити потвърждава интралевкоцитарното вирусно персистиране.

Ключови думи:

Cytomegalovirus,
вродена CMV
инфекция,
реактивация

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНА ИНФЕКЦИЯ



Фигура 1: Морфологични промени в инфектираните със CMV клетки

CMV е широко разпространен сред човешката популация със серопревалентност, варираща от 45% до 100%^[1]. Степента на серопозитивност варира в зависимост от възрастта, географския регион и социално-икономическия статус на населението^[2]. Отчетено е най-голямо разпространение на тази инфекция в Африка, Азия и Южна Америка, а най-ниско в Западна Европа и Северна Америка^[3]. Ретроспективно серологично проучване установява 78.4% инфектираност на населението в Североизточна България^[4]. Данните от друго изследване, проведено в нашата страна, сочат 59% обща честота на разпространение на CMV IgG антителата сред общата популация, с възрастовото разпределение от 54.5% при деца от 4-14 години и 61.5% над 19-годишна възраст^[5].

CMV се предава чрез директен контакт с различни биологични течнос-

ти (слюнка, урина, сперма, цервикален и вагинален секрет, кръв, кърма), което определя и множествените механизми на инфектиране (посредством целувка, при кърмене, сексуален контакт, кръвопреливане, трансплантация на органи или костен мозък). Възможно е интраутеринно заразяване на плода, както и перинатално по време на родовия акт или постнатално с кърмата. За CMV е характерно безсимптомното вирусотделяне ("viral shedding"). Кърмачетата и малките деца са важен източник на инфекция, тъй като могат да отделят вируса с урината и слюнката продължително време след заразяването^[6].

Ключова роля в контрола на CMV инфекцията има клетъчно-медицираният имунитет. Първичната CMV инфекция при иммунокомпетентни индивиди е асимптоматична или протича като леко, самоограничаващо се заболяване^[7].

Случаите на симптоматична остра инфекция биват описвани като лека настинка или мононуклеозоподобен синдром (продължителен субфебрилитет, фарингит, лимфаденопатия). Има спорадични съобщения за случаи на остър CMV хепатит при иммунокомпетентни индивиди^[8]. За CMV е характерна персистираща инфекция с нисък вирусен товар, която бива контролирана при адекватно функционираща имунна система.

След първично заразяване вирусът е с установена латентност в периферните мононуклеарни клетки, с периодични епизоди на реактивация при потиснат имунитет.

Степената на имunosупресия корелира с тежестта на клиничната симптоматика. CMV е важен фактор за заболяемост и смъртност при имунокомпрометирани пациенти. Повтарящите се (рекурентни) инфекции са в резултат от ендогенна реактивация на латентен вирус или могат да се дължат на екзогенна реактивация (реинфекция с друг шам). CMV инфекцията обуславя повишен риск от бактериални, други вируси и инвазивни гъбични инфекции^[9]. Съобщава се, че смесената инфекция с повече от един шам е свързана с тежки клинични резултати, повишен вирусен товар и прогресия до CMV заболяване.

CMV инфекция и бременност. Конгенитална CMV инфекция

CMV инфекцията е сред клинично значимите вирусни инфекции при бременни и е компонент на TORCH панела. Заразяването по време на бременност може да има неблагоприятни последици както за майката, така и за плода. CMV може да доведе до спонтанен аборт, мъртво раждане или конгенитална инфекция с пантропност на вирусното засягане. CMV е най-честата вродена инфекция и водеща негенетична причина за сензонеурална глухота^[10]. По литературни данни засяга около 1% (0.2-2.5%) от всички живородени деца. В повечето случаи вродената CMV инфекция е асимптоматична и

само 10-15% от новородените имат клинични признаци при раждането. Дългосрочните последици включват вирусиндуцирана загуба на слуха, двигателен/когнитивен дефицит и увреждане на зрението^[11].

Рискът от майчино-фетална трансмисия е по-висок при серонегативни бременни жени, които придобиват първична инфекция по време на бременност^[12]. Най-голям е рискът през първите 20 седмици от бременността. Възможностите за предаване на CMV на плода се оценяват на 30-40% при първичната инфекция и на 1% при вторична инфекция (реактивация или реинфекция)^[13].

Посттрансплантационна CMV инфекция

Трансплантациите на солидни органи (Solid Organ Transplantation, SOT) и хемопоеични стволови клетки (Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT) са жизненоважни при лечението на определена група заболявания. Прилагането на имunosупресивна терапия е от съществено значение за поддържане на функцията на алографта след органна трансплантация. Въпреки това употребата на медикаменти с имunosупресивен ефект предразполага към развитието на опортюнистични инфекции. CMV се посочва като най-важния инфекциозен агент, свързан със значителна заболяемост и смъртност сред пациентите, претърпели трансплантация на солидни органи^[14]. Инфекцията със CMV след трансплантация може да възникне както в ранната (в рамките на 100 дни след трансплантацията), така и в късната посттрансплантацион-

на фаза. Най-висок риск съществува при CMV позитивен донор (D+)/CMV негативен реципиент (R-)^[15].

CMV инфекцията е често срещана сред реципиентите на бъбречна трансплантация (KTRs)^[16]. Сред факторите, определящи прогнозния риск от развитие на CMV инфекция/заболяване при KTRs са серостатусът на донора (D) и реципиента (R), типът донор (жив или починал), видът на трансплантирания орган, нивото на имunosупресия и използваните стратегии за превенция. CMV-негативни реципиенти, получили бъбрек от CMV-негативни донори, имат ниска честота на инфекция с вируса. В случаите на серонегативен реципиент и серопозитивен донор и при липса на профилактика, в 70-90% от случаите може да се развие първична инфекция. При над 70% от серопозитивните трансплантирани реципиенти се наблюдава вторична инфекция в резултат от ендогенна реактивация на латентен вирус.

Развитието ѝ се благоприятства от приложението на кортикостероиди и цитостатици. Реактивирането на CMV при KTRs може да протече като асимптоматична виремия или с грипopodobна симптоматика, включваща фебрилитет, астеноадинамия и миалгии (CMV синдром). В определени случаи може да се развие тъканно-инвазивно потенциално фатално заболяване, отхвърляне на алографта и намалена преживяемост на пациента^[17]. CMV може да причини гломерулно и интерстициално увреждане с последващо нарушение в бъбречната функция и отхвърляне на присадката.

Установено е, че рискът от CMV инфекция е 4.9 пъти по-голям сред реципиенти на бъбрек от починал донор, отколкото от жив донор^[18].

Въпреки подходите за превенция, приблизително 1/4 от KTRs развият CMV инфекция/заболяване.

CMV е отговорен за развитието на интерстициална пневмония при пациенти след солидна органна трансплантация и в частност след бъбречна трансплантация. В случаите на активна инфекция един от таргетните органи са белите дробове, като симптомите на вирусна пневмония са неспецифични. Установената честота на CMV-асоцираната пневмония след бъбречна трансплантация е от 2-10%^[19]. Сред патогенетичните механизми за развитието ѝ се посочват вирус-индуцираният инфламаторен отговор с локална цитокинова продукция (IL-1, IL-6 TNF-α), както и активирането на комплемента. CMV-пневмонията остава една от водещите причини за заболяемост и смъртност сред пациентите, претърпели бъбречна трансплантация.

CMV е най-честата опортюнистична инфекция при реципиенти на чернодробна трансплантация^[20]. Без профилактика показва тенденция за изява през първите три месеца след трансплантацията. CMV има склонност да атакува трансплантирания алографт, причинявайки хепатит при чернодробните реципиенти. Инфекцията с вируса е с докладвана честота от 78-88% при серонегативни реципиенти (R-), получили серопозитивен донор (D+) без профилактика, като този процент намалява до 13% при серонегативни реципиенти и серонегативни донори^[21]. Имуносупресивната терапия блокира функцията на Т-клетките и предизвиква тежка лимфопения, което обуславя повишен риск от CMV инфекция след чернодробна трансплантация^[22]. Други рискови факто-

ри включват напреднала възраст на донора и/или реципиента, HLA несъответствие, нарушен хуморален имунитет и коинфекция с други херпесни вируси^[23]. Инфекцията със CMV е свързана с четирикратно повишен риск от отхвърляне на алографта. Повечето случаи (60%) при пациенти след чернодробна трансплантация се представят като мононуклеозоподобен синдром, хепатит или с хематологични отклонения. Трансплантираният чернодробен алографт е податлив на развитие на CMV хепатит, протичащ с иктер и повишени стойности на чернодробните ензими. Описани са също случаи на фулминантен и грануломатозен хепатит на фона на CMV инфекция^[24].

CMV играе важна роля в прогресията на хроничните хематологични заболявания. Високата серопревалентност в тази рискова група с увреден клетъчен имунитет, обуславя и висока честота на реактивация. CMV е сериозен проблем след алогенна трансплантация на хемопоетични стволови клетки поради риска от реактивация. Последствията, които са животозастрашаващи включват отхвърляне на трансплантата, намаляване на преживяемостта на присагката и предразположение към развитие на опортюнистични инфекции. Профилактиката и лечението на CMV инфекция при пациенти след HSCT включва прилагането на антивирусни препарати, които инхибират репликацията на вируса – Ganciclovir, Valganciclovir и Letermovir^[25].

CMV инфекция и HIV

Хората, живеещи с ХИВ/СПИН, обикновено имат висок процент на CMV серопозитивност. При тази рискова група във фазата на активна вирусна

репликация съществува 5.2-51% риск от развитие на CMV инфекция^[26]. CMV е важен патоген и кофактор в прогресията на HIV инфекцията, като клиничните прояви са резултат от реактивация на латентна инфекция. Ниският брой CD4+Т лимфоцити и високият вирусен товар се определят като рисков фактор за развитие на CMV заболяване (пневмония, хепатит, ретинит, ентерит, колит).

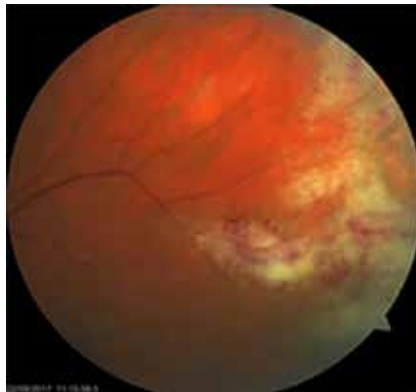
CMV колит

CMV може да засегне стомашно-чревния тракт под формата на гастрит, езофагит, ентерит и колит, като чревните лезии най-често ангажират дебелото черво. CMV колитът е много рядък при имунокомпетентни индивиди. Реактивацията е често срещана при пациенти с тежък кортикостероид рефрактерен улцерозен колит и при 5 до 10% от болните със СПИН. В хода на заболяването може да се наблюдава рязко повишаване на С-реактивния протеин^[27]. Симптомите на CMV колит, ако са налице, обикновено са неспецифични и включват диария, коремна болка, субфебрилитет, общо неразположение и загуба на тегло. Ендоскопските находки се представят с еритемо-ексудативни възпалителни изменения на лигавицата, ерозии, язви и псевдотуморни лезии^[28]. Перфорацията, свързана със CMV асоцииран колит, е животозастрашаващо усложнение.

CMV ретинит

CMV ретинитът е най-честата офталмологична опортюнистична инфекция, която може да доведе до

загуба на зрение^[29]. В 50% от случаите протичането е асимптомно. При клинично изявена инфекция най-често съобщаваните симптоми са замълено зрение, загуба на периферно зрение и очен дискомфорт, като първо се засяга едното око, а впоследствие и другото. При преглед се установяват обширна съдова оклузия, тежко вътреочно възпаление и некроза (Фиг. 2). Много сериозно усложнение е отлепването на ретината.



фигура 2: CMV ретинит (Wu et al., 2019)

CMV ретинитът е чест при болните от СПИН, като първите случаи са докладвани през 1982 г. Тъй като е прогресиращо заболяване, ако не бъде диагностициран и лекуван навреме, може да доведе до слепота, поради което от особено важно значение е провеждането на офталмологичен скрининг при рискови групи.

Диагноза

Класическият метод на култивиране на CMV в клетъчни култури е бавен и трудоемък, поради което не намира приложение в рутинната лабораторна практика. В диагностицирането и мониторирането на CMV инфекцията се използват съвременни диагностични методи, които включват детекция на CMV pp65 антигенемия, откриване и количествено определяне на CMV-DNA и доказване на специфични anti-CMV IgM/IgG антитела.

CMV антиген се експресира в ранните фази на вирусна репликация. Количественият real-time PCR е бърз, надежден, високочувствителен и специфичен метод за детекция на CMV DNA в клинични проби (плазма, урина, ликвор, амниотична течност, БАЛ, слюнка). Нивата на CMV ви-

ремия (IU/mL) имат прогностична стойност. Хуморалният имунен отговор е свързан със синтез на anti-CMV IgM/IgG антитела. CMV IgM се появяват рано (7-10 ден, с пик около 20 ден) и са чувствителен маркер за остра инфекция при имунокомпетентни индивиди, установяват се също при реактивация и реинфекция.

За определяне на риска от интраутеринна трансмисия на вируса и за разграничаване на първична инфекция от реактивация на латентна инфекция се препоръчва изследване на CMV IgG Avidity (авидитет, антиген-свързваща активност). Доказателство за първична инфекция е установяването на CMV IgM антитела и ниска авидност на CMV IgG антителата. При реактивация, CMV IgG са с висок авидитет.

При съмнение за вътреутробна инфекция след 21 г.с. CMV DNA може да се докаже в амниотична течност. Препоръчителен скринингов тест за уточняване CMV серостатуса при бременни и жени в репродуктивна възраст, планиращи бременност, е Line blot IgG (TORCH). Определянето на продукцията на IFN- γ с Quantiferon CMV тест при ХИВ позитивни и трансплантирани пациенти позволява прогнозиране на риска от

реактивация и мониторинг на анти-вирусната терапия. ■

Книгопис:

- Goodrum F. Human cytomegalovirus latency: approaching the Gordian knot. *Annu Rev Virol.* 2016; 3: 333-357.
- Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. 2010. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev. Med. Virol.* 20:202-213.
- Hassan J, O'Neill D, Honari B, et al. (2016). Cytomegalovirus infection in Ireland: Seroprevalence, HLA Class I Alleles, and Implications. *Medicine (Baltimore)*, 95(6) e2735.
- Stoykova Zh, Ivanova L, Todorova T, et al. Seroprevalence of cytomegalovirus in the North-Eastern Bulgarian population, 2003-2015. *Acta Microbiologica Bulgarica* 2016; 32(3): 27-32.
- Теохаров П. Прочувания върху епидемиологията на вирусните хепатити, разпространението и специфичната профилактика на основните хепатитропни вируси и разпространението на други потенциални хепатитропни вируси в България. Автореферат на дисертация за присъждане на научна степен "доктор на науките". София, ИЦНБ. 2013.65.
- Cannon MJ, Stowell JD, Clark R et al (2014) Repeated measures study of weekly and daily cytomegalovirus shedding patterns in saliva and urine of healthy cytomegalovirus-seropositive children. *BMC Infect Dis* 14:569.
- Nolan N, Halaj U-A, Regunath H et al (2017) Primary cytomegalovirus infection in immunocompetent adults in the United States-a case series. *IDCases* 10:123-126.
- Gupta P, Suryadevara M, Das A. Cytomegalovirus-induced hepatitis in an immunocompetent patient. *Am J Case Rep.* 2014;15:447-49.
- Eid A J., Razonable R.R. Cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients: advances lead to new challenges and opportunities. *Curr Opin Organ Transplant.* 2007;12(6):610-617.
- Stehel EK, Shoup AG, Owen KE, et al. Newborn hearing screening and detection of congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics.* 2008;121:970-975.
- Manickal S, Emery V C., Lazzarotto T, et al. The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev.* 2013; 26: 86-102.
- Naing ZW, Scott GM, Shand A, et al.: Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: A review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention. *Aust NZ J Obstet Gynaecol.* 56:9-18. 2016.
- Schleiss MR. Congenital cytomegalovirus infection: update on management strategies. *Curr Treat Option N* 2008; 10(3): 186-92.
- Ramanan P, Razonable RR. Cytomegalovirus infections in solid organ transplantation: a review. *Infect Chemother.* 2013;45:260-271.
- Fisher RA. Cytomegalovirus infection and disease in the new era of immunosuppression following solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2009;11:195-202. doi: 10.1111/j.1399-3062.2009.00372.x.
- Cordero E, Casasola C, Ecarma R, Danguilan R. Cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients: incidence, clinical profile, and risk factors. *Transplant Proc.* 2012;44:694-700.
- De Keyzer K, Van Laecke S, Peeters P, Vanholder R. Human cytomegalovirus and kidney transplantation: a clinician's update. *Am J Kidney Dis.* 2011;58:118-126.
- de Matos SB, Meyer R, Lima FWM. Cytomegalovirus Infection after Renal Transplantation: Occurrence, Clinical Features, and the Cutoff for Antigenemia in a University Hospital in Brazil. *Infect Chemother.* 2017;49(4):255-261. doi:10.3974/ic.2017.49.4.255.
- Chang G, Wu C, Pan S, et al. The diagnosis of pneumonia in renal transplant recipients using invasive and noninvasive procedures. *Chest.* 2004; 125:541-547.
- Lizaola-Mayo BC, Rodriguez EA. Cytomegalovirus infection after liver transplantation. *World J Transplant.* 2020;10(7):183-190. doi:10.5500/wjt.v10.i7.183.
- Lautenschlager I, Halme L, Höckerstedt K, Krogerus L, Taskinen E. Cytomegalovirus infection of the liver transplant: virological, histological, immunological, and clinical observations. *Transpl Infect Dis.* 2006;8:21-30.
- Gardiner BJ, Nierenberg NE, Chow JK, Ruthazer R, Kent DM, Snyderman DR. Absolute Lymphocyte Count: A Predictor of Recurrent Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. *Clin Infect Dis.* 2018;67:1395-1402.
- Razonable RR. Cytomegalovirus infection after liver transplantation: current concepts and challenges. *World J Gastroenterol.* 2008;14:4849-4860.
- Tjwa M, De Hertogh G, Neuville B, Roskams T, Nevens F, Van Steenberghe W. Hepatic fibrin-ring granulomas in granulomatous hepatitis: report of four cases and review of the literature. *Acta Clin Belg.* 2001;56:341-348.
- McIntosh M, Hauschild B, Miller V. Human cytomegalovirus and transplantation: drug development and regulatory issues. *J Virus Erad.* 2016, Jul 1; 2(3):143-8.
- Reitter A, Buxmann H, Haberl AE, et al. Incidence of CMV co-infection in HIV-positive women and their neonates at a tertiary referral centre: a cohort study. *Med Microbiol Immunol.* 2016;205(1):63-71. doi: 10.1007/s00430-015-0427-9.
- Park SC, Jeon YM, Jeon YT. Approach to cytomegalovirus infections in patients with ulcerative colitis. *Korean J Intern Med.* 2017 May;32(3):383-392. doi: 10.3904/kjim.2017.087. Epub 2017 Apr 20. Erratum in: *Korean J Intern Med.* 2021 May;36(3):751.
- Suzuki H, Kato J, Kuriyama M, et al. Specific endoscopic features of ulcerative colitis complicated by cytomegalovirus infection. *World J Gastroenterol* 2010;16:1245-1251.
- Jabs DA. Cytomegalovirus retinitis and the acquired immunodeficiency syndrome-bench to bedside: LXVII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 2011;151:198-216e1.