Джемилева Азиме Тимуровна[1], Кальфа Маргарита Алексеевна[2], Голубинская Елена Петровна[3], Моцарь Валерия Валентиновна[4]

[1]ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского", Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (Симферополь)
Эл.почта: dazime@mail.ru

[2]ассистент кафедры патологической анатомии с секционным циклом
ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского", Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (Симферополь)
Эл. почта: rita.kalfa@mail.ru

[3]доцент кафедры патологической анатомии с секционным циклом
ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского", Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (Симферополь)
Эл. почта: missive@mail.ru

[4]доцент кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней
ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского", Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (Симферополь)
Эл. почта: valeriya67motsar@mail.ru

Морфологические особенности врожденной цитомегаловирусной инфекции

Аннотация. Цитомегаловирусная инфекция является широко распространенным заболеванием, возбудителем которого является ДНК-содержащий вирус из семейства герпесвирусов. Для данного заболевания характерно многообразие клинических проявлений: от бессимптомных форм (вирусоносительство) до тяжелых генерализованных форм с поражением внутренних органов. Наиболее опасным является первичное заражение ЦМВ во время беременности, так как в этих случаях риск передачи заболевания от матери к плоду достигает 80%. В работе освещены основные клинико-морфологические проявления цитомегаловирусной инфекции у новорожденных и детей первого года жизни.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, беременность, внутриутробное инфицирование, плод, новорожденный.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — широко распространенное вирусное заболевание, которое характеризуется различными проявлениями от бессимптомного течения до тяжелых генерализованных форм с поражением внутренних органов и центральной нервной системы. Цитомегаловирус (ЦМВ) имеет способность к быстрому росту, размножению и длительной персистенции в организме человека, сохраняется в лимфоцитах. ЦМВ относится к семейству Herpesviridae, подсемейству Betaherpesvirinae, роду Cytomegalovirus.

По данным ВОЗ, ЦМВ заражены более 80% населения. Обычно заражение ЦМВ происходит незаметно, но если инфицирование произошло внутриутробно, то вирус вызывает поражение жизненноважных органов и систем. Тяжелая форма болезни отмечается также у ВИЧ-инфицированных больных и лиц с ослабленным иммунитетом [1,5] .

Актуальность изучения цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) обусловлена широкой циркуляцией цитомегаловирусов в популяции и высокой частотой передачи их от матери к плоду. Цитомегаловирусная инфекция является одной из ведущих причин мертворождаемости, самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, младенческой смертности, заболеваемости и инвалидизации новорожденных и детей первого года жизни, а также часто служит причиной гибели детей во втором полугодии жизни. Именно поэтому поставленная проблема является актуальной и требует дальнейшего изучения.

Входными воротами для первичной ЦМВИ являются слизистые оболочки полости рта, желудочно-кишечного тракта и половых органов. Репродукция вируса происходит в клетках системы мононуклеарных фагоцитов. Клетки, инфицированные ЦМВ, видоизменяются, появляется характерный патоморфологический признак — гигантские клетки, выявляемые в различных тканях и биологических жидкостях (слюне, осадке мочи, мокроте и т.д). В период персистенции ЦМВ можно выделить две стадии — латентную и стадию продуктивной репликации. Латентная (непродуктивная) инфекция представляет собой состояние скрытого вирусоносительства, предполагает длительное сохранение вируса в клетке и его передачу дочерним клеткам. В продуктивном периоде инфекция проходит ряд стадий, которые завершаются образованием полноценных вирусных частиц [2].

Особую группу риска составляют беременные женщины. В период беременности возможно первичное инфицирование и реактивация латентной ЦМВИ. Первичная ЦМВИ в период беременности является наиболее неблагоприятной в отношении внутриутробной передачи инфекции плоду. В случае первичного инфицирования матери, родители должны быть информированы о высоком (от 30 % до 40 %) риске внутриутробной передачи и инфицирования плода. В случае инфицирования плода также высок риск развития врожденных патологий (от 20 % до 25 %). У инфицированных детей отмечается манифестная врожденная ЦМВИ, которая характеризуется тяжелым течением и нередко заканчивается летально. При вторичной инфекции риск инфицирования плода и развития тяжелых форм врожденной ЦМВИ значительно ниже. Клиническая симптоматика ЦМВИ во время беременности более чем в 90 % случаев отсутствует, однако у некоторых женщин возможно появление симптомов, характерных для инфекционного мононуклеоза (субфебрильная температура, слабость, головная боль, миалгия, кашель, боли в горле, тошнота, диарея, лимфаденопатия, редко гепатоспленомегалия и сыпь). Длительность клинических проявлений колеблется от 1–2 недель при легком течении заболевания и достигает 6 недель в случаях тяжелого течения. Иногда на фоне имеющейся выраженной иммуносупрессии могут возникать осложнения, к которым относят интерстициальную пневмонию, гепатит, менингоэнцефалит, миокардит, гемолитическую анемию. У беременных с острой ЦМВИ и реактивацией латентной инфекции велика вероятность развития следующих осложнений беременности: самопроизвольные выкидыши, неразвивающаяся беременность, преждевременные роды, многоводия, пороков развития плода, инфекционных фетопатий, задержки внутриутробного развития и даже антенатальной гибели плода. Пути инфицирования плода и новорожденного при ЦМВИ:
I. Антенатальный или внутриутробный встречается примерно в 0,2–2,2 % случаев: трансплацентарный, когда ЦМВ, находящийся в крови матери, проникает через плаценту; восходящий (редко), когда ЦМВ из влагалища и шейки матки проникает через плодные оболочки в околоплодные воды.

II. Интранатальный, когда плод проходит по инфицированному родовому каналу. III. Постнатальный (через грудное молоко) [3,12].

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. 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 сочетающимися 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 [4,6].

Одним из ведущих признаков врожденной ЦМВИ является поражение центральной нервной системы. Морфологические изменения в ЦНС характеризуются развитием гранулематозного или гранулематозно - некротического менингоэнцефалита. Образование некрозов обусловлено прямым цитолитическим действием вируса, сосудистыми и иммунопатологическими механизмами. При гематогенной диссеминации ЦМВ попадает, прежде всего, в сосуды перивентрикулярной области и при локальном развитии в ней оказывает токсическое и цитопатическое действие, вызывая субэпендимальные кровоизлияния. Тяжесть процесса усугубляются при появлении массивных кровоизлияний в мозг, что обусловлено тромбоцитопенией. Действуя на наиболее активную в функциональном отношении зону мозга, ЦМВ может нарушать развитие нейробластов приводя к формированию анэнцефалии, эпендиматита, вентрикуломегалии, перивентрикулярной лейкомаляции, кальцинозу базальных ганглиев. Из-за нарушения регенераторной способности суправентрикулярного слоя могут

нарушаться процессы компенсации и восстановления нервной ткани, что ведет к глиозу и атрофии мозга даже постнатально. Наиболее ранней и постоянной структурной реакцией в мозге являются деструктивные изменения в астроцитарной глии. Астроциты концентрируют вирусный антиген в пределах периваскулярной зоны, но сами подвергаются выраженным цитопатическим изменениям. В нейронах и глие идут процессы некроза и апоптоза. Некроз способствует перивентрикулярной леикомаляции и мультикистозной энцефалопатии. Апоптоз приводит к атрофии мозга [8,11].

Органы дыхания при ВЦМВИ вовлекаются в процесс почти всегда. Возможно развитие острой, затяжной и хронической ЦМВ пневмонии. Для ЦМВ пневмонии характерно не только поражение легочной паренхимы в виде интерстициальной пневмонии, но и вовлечение в процесс мелких бронхов и бронхиол с развитием перибронхита. ЦМВ поражает эпителий альвеол, бронхов, реже трахеи и слизистых желез. Пневмония проявляется с первых недель жизни в виде кашля, интенсивность которого усиливается, нарастающей одышки. Тяжесть обусловлена быстрым появлением синдрома дыхательных расстройств и нарастающей интоксикацией. Преобладает отек интерстициальной ткани. Поражение легких часто обусловлено не только цитомегаловирусом, но и наслоившейся бактериальной и вирусной инфекцией. При хронической форме процесса в легких развивается фиброз и пневмосклероз [7].

Поражение почек протекает малосимптомно, манифестирует редко (19,3%) мочевым, иногда нефротическим синдромами. Частая локализация цитомегалических клеток в почечных канальцах используется для обнаружения клеток с включениями в осадке мочи. У умерших детей поражение почек диагностируется чаще (68,9%), проявляясь очаговым или диффузным тубулоинтерстициальным нефритом, в том числе с признаками хронизации процесса в виде фиброза стромы и гломерулосклероза (8,7%).У детей, перенесших ВЦМВИ в раннем возрасте, развиваются вторичные инфекции мочевыводящих путей в виде острого (18,6%) или хронического (7,1%) пиелонефрита, цистита, а также иммунопатологические процессы в форме острого (5%) или хронического (1,4%) гломерулонефрита [7].

ЦМВ нередко вызывает у новорожденных поражение печени. При этом наблюдается большая вариабельность морфологических изменений в гепатобилиарной системе. Эта неспецифичность морфологических изменений может свидетельствовать о разных фазах одного и того же патологического процесса, протекающего в антенатальном периоде на фоне особенностей воспалительной реакции плода. Патоморфологические изменения самые разнообразные: дистрофия, инфильтрация, некроз, холестаз, склероз, гигантоклеточная трансформация гепатоцитов. Клиническая симптоматика при этом сводится к возникновению у новорожденного ребенка печеночной недостаточности с нарушением той или иной функции – экскреторной, белково-синтетической, водно-электролитной, а также коагулопатией. В некоторых случаях ЦМВ может вызывать поражение печени с последующим формированием гипоплазии, атрезии желчевыводящих путей и холестатической патологии. При цитомегаловирусном гепатите чаще диагностируются нормохромная анемия 1–2 степени, тимомегалия и гастро-эзофагальный рефлюкс. Нарушения морфологической структуры печени при ЦМВИ характеризуются не только некрозом и воспалительными изменениями, но и проявлениями внутрипеченочного холестаза. Возможно прогрессирование

заболевания до тяжелой стадии фиброза и нарушение метаболизма железа с формированием гемосидероза гепатоцитов. При ЦМВИ поражение гепатобилиарной системы может прогрессировать до стадии цирроза печени, а в течение первого года жизни от печеночной недостаточности погибает 7,1 % детей. Характерными симптомами цитомегаловирусного гепатита у детей первого года жизни являются затяжная желтуха, холестаз, гепатолиенальный синдром, ранний дебют заболевания с повышением уровня трансаминаз и доминированием уровня аспартатаминотрансферазы. У детей с ЦМВИ в структуре пороков развития доминируют аномалии сердечно-сосудистой системы, представленные фиброэластозом эндокарда, дефектом межпредсердной и межжелудочковой перегородок, незаращением овального окна [9,10].

Заключение. Высокая распространенность инфицирования цитомегаловирусом, полиморфизм его клинических проявлений и многогранное негативное влияние на организм ребенка с вовлечением центральной нервной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной, гастроинтестинальной, эндокринной и иммунной систем с высокой вероятностью неблагоприятных исходов в форме задержки физического и нервно-психического развития, стойкого нарушения функции пораженных вирусом систем, присоединением вторичных вирусно-бактериально-грибковых осложнений делает ЦМВИ самой распространенной из всех врожденных инфекций.

Ссылки на источники

1. Тартаковская Р.А.Врожденная и приобретенная цитомегаловирусная инфекция у детей / Тартаковская Р.А. //Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки. 2012. № 2. С. 79-84.
2. Мельникова С.Е., Троик Е.Б.Цитомегаловирусная инфекция и беременность / Мельникова С.Е., Троик Е.Б. // Детская медицина Северо-Запада. 2012. Т. 3. № 3. С. 63-67.
3. Гусева Л.Н.Цитомегаловирусная инфекция (цмви): классификация и варианты течения / Гусева Л.Н., Рогова Л.А., Егорова Н.Ю., Балашова Т.Б.//Детские инфекции. 2003. № 1. С. 57-61.
4. Баранова И.П.Особенности течения цитомегаловирусной инфекции у детей первого года жизни / Баранова И.П., Керимова Ж.Н., Жеворченкова О.А., Сосновский А.Е. // Профилактическая и клиническая медицина. 2008. № 3. С. 84-87
5. Кальфа М.А. Морфологические особенности диссеминированного туберкулеза легких на фоне ВИЧ-инфекции в зависимости от степени угнетения иммунитета / Кальфа М.А., Филоненко Т.Г. // Таврический медико-биологический вестник. 2013. Т.16. №4 (64). С. 65-59.
6. Кирилочев О.К.Современное состояние проблемы цитомегаловирусной инфекции у новорожденных / Кирилочев О.К., Кибирова А.И., Каширская Е.И. //Астраханский медицинский журнал. 2015. Т. 10. № 2. С. 6-17.
7. Орехов К.В.Врожденная цитомегаловирусная инфекция / Орехов К.В., Голубева М.В., Барычева Л.Ю. //Детские инфекции. 2004. № 1. С. 49-55.

8. Джумагазиев А.А.Цитомегаловирусная инфекция: влияние на здоровье детей раннего возраста / Джумагазиев А.А., Джальмухамедова Э.И., Райский Д.В. // Астраханский медицинский журнал. 2014. Т. 9. № 1. С. 8-23.
9. Ушакова Р.А.Клинические проявления и оптимизация лечения цитомегаловирусных гепатитов у детей первого года жизни / Ушакова Р.А., Ковтун О.П., Шеина О.П., Пустынникова С.В. //Вестник Уральской медицинской академической науки. 2013. № 4 (46). С. 71-74.
10. Ушакова Р.А.Клинико-морфологические варианты нарушения структуры печени при цитомегаловирусной инфекции у детей первого года жизни (2 случая из практики) / Ушакова Р.А., Крохина Н.Б., Кобелева Я.М., Шварц М.А., Тупоногов С.Н., Каганов Б.С. //Вестник Уральской медицинской академической науки. 2011. № 2 (34). С. 37-40.
11. Дробаченко О.А.Цитомегаловирусная инфекция с перинатальным поражением центральной нервной системы / Дробаченко О.А., Тимченко В.Н., Малашенко Т.В. // Педиатр. 2010. Т. 1. № 2. С. 38-42.
12. Щербак В.А. Современные представления о цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста / Щербак В.А., Попова Н.Г., Степанова Н.Н. // Забайкальский медицинский вестник. 2013. № 1. С. 166-174.