

Т. А. Артемчик¹, И. Г. Германенко¹, С. К. Клецкий²

ЗНАЧЕНИЕ ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ ФЕТОИНФАНТИЛЬНЫХ ПОТЕРЯХ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹
УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро»²

В статье приведены результаты морфологических проявлений врожденной цитомегаловирусной инфекции, выявленных постмортально.

Ключевые слова: врожденная цитомегаловирусная инфекция, плацента, патоморфологические проявления

T. A. Artsiomchyk, I. G. Germanenko, S. K. Kletsy

THE VALUE OF CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN FETOINFANTILNYCH LOSES

In the article were presented results of morphological manifestations of congenital cytomegalovirus infection.

Key words: congenital cytomegalovirus infection, placenta, patomorphological manifestations

Проблема внутриутробных инфекций в настоящее время является актуальной, затрагивающей интересы современной перинатологии, педиатрии и инфектологии. Более пристальное внимание уделяется герпесвирусным инфекциям, представители которых являются наиболее частыми возбудителями среди внутриутробных инфекций как в нашей стране, так и за рубежом [1,2]. Среди наиболее частых врожденных инфекций лидирующую позицию занимает цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), распространенность которой составляет в среднем около 1% по странам мира.

Сложность ранней диагностики врожденной ЦМВИ определяется тем, что с клиникой заболевания рождается только 10-15% новорожденных, перенесших инфекцию внутриутробно [6,7], клинические проявления заболевания полиморфны, поскольку вирус обладает полигистиотропностью и отсутствует неонатальный скрининг на наличие ЦМВ в нашей стране. Для ранней диагностики врожденной ЦМВИ важно проводить детекцию ДНК ЦМВ мочи, крови в первые 3 недели жизни методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) [3].

Целью нашей работы явилась оценка клинико-лабораторных особенностей врожденной ЦМВИ, выявление маркеров ЦМВИ в материалах аутопсии плодов, умерших новорожденных и у детей первого года жизни, а также морфологических изменений в ткани плацент.

Материалы и методы

Проведено патологоанатомическое исследование 13 умерших за 2010-2011 гг. плодов и детей, в которую входили: мертворожденные, новорожденные с клиникой внутриутробной инфекции, умершие в неонатальном и грудном периодах у которых морфологически диагностирована ЦМВИ. Патологоанатомические исследования проводились на базе отделения детской патологии Городского клинического патологоанатомического бюро г. Минска (заведующий Клецкий С.К.). Диагноз ЦМВИ верифицировался на основании обнаружения цитомегаловирусных клеток с характерной трансформацией ядер типа «соминоного глаза» в материалах аутопсии. У погибших плодов и новорожденных были обследованы аутопсийные материалы: мазки-отпечатки сердца, почек, головного мозга, слюнных железах, печени, поджелудочной железы, плаценты (в реакции непрямой иммунофлуоресценции) с антигенами уреоплазмы, микоплазмы, хламидий, респираторных вирусов, ЦМВ, ВПГ; бакпосевы с легких, плаценты, селезенки, тонкой и толстой кишки.

Для светооптического исследования кусочки органов и плаценты фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Оценивали изменения в плаценте, течение беременности, родов, неонатального периода при врожденной ЦМВИ.

Результаты и обсуждение

Врожденная ЦМВИ была выявлена в 9 (69,2%) случаях и характеризовалась генерализацией патологического процесса с поражением трех органов и более во всех случаях, что указывает на превалирование поражения ЦМВИ у умерших детей. Цитомегалическая трансформация клеток встречалась с разной частотой: в почках в 9 (100%) случаях, легких – 7 (77,8%), ткани головного мозга, слюнных железах, печени – 4 (44,5%), поджелудочной железе – 3 (33,3%), миокарде – 2 (22,2%). При поражении почек специфические изменения выявлялись в канальцах во всех случаях. Этот факт может подтверждать обоснованность назначения ПЦР мочи новорожденному для диагностики врожденной ЦМВИ, особенно субклинических форм инфекции. В трех случаях (33,3%) были обнаружены кальцинаты в печени и перивентрикулярно в головном мозге, врожденные пороки развития (открытый аортальный проток, дефект межжелудочковой перегородки, лиссэнцефалия, синдром Денди-Уокера, дивертикул Меккеля – в 5 (55,6%) случаях, что, по-видимому, свидетельствует о длительности инфекционного процесса и внутриутробном инфицировании [4]. В настоящее время имеются трудности с выяснением времени инфицирования ЦМВ плода и новорожденного ребенка. Известно, что вирусное воздействие на плод может вызывать индуцированные мутации, повреждения хромосом, непосредственное нарушение дифференцировки тканей и органов плода. В свою очередь, возникает ответная реакция плода со способностью к специфическому иммунному и тканевому ответу. Однако, воспалительная реакция невозможна на ранних этапах эмбриогенеза и может быть результатом гибели зародыша или общих тяжелых пороков развития. Влияние ЦМВ в раннем фетальном периоде приводит к тканевым порокам развития, а в позднем фетальном периоде к генерализованному воспалительному процессу. Продолжающееся влияние инфекционного агента на ребенка и после родов усугубляет тяжесть уже имеющейся врожденной патологии [6]. Кроме того, гематрансфузии в раннем неонатальном периоде, особенно у недоношенных новорожденных, являются источником заражения ЦМВ, поскольку в нашей стране кровь и ее препараты не тестируются на наличие ЦМВ. Поэтому в диагностике врожденной и постнатальной ЦМВ важно не только клинико-лабораторное обследование, но тщательно собранный анамнез течения антенатального и неонатального периодов.

Анализ медицинской документации показал, что масса тела плодов и детей с врожденной ЦМВИ составила Me (P25-P75) 1700г (950-2270), гестационный возраст Me (P25-P75) 29 недель (26-37). Оценка по шкале Апгар 8 баллов на 1-ой минуте жизни у живых новорожденных была только у 1 ребенка (11,1%) детей, у остальных 6 (66,7%) составила 5 баллов и менее, что является критерием асфиксии

умеренной и тяжелой степени в раннем неонатальном периоде и потребовало перевода на ИВЛ на 5-ой минуте жизни. В нашем наблюдении в группе живорожденных, наличие асфиксии свидетельствовало о тяжелом течении ЦМВИ.

В литературе имеются данные, что у женщин младше 20 лет и старше 35 лет возрастает риск передачи вируса плоду во время беременности [6]. Молодой возраст матери увеличивает риск внутриутробной передачи ЦМВ плоду, что может быть связано с большей вероятностью первичного контакта с вирусом. В тоже время у беременных старшей воз-

растной группы высокая вероятность передачи инфекции плоду связана с наличием неблагоприятного преморбидного фона (аборты в анамнезе, изменение гормонального статуса, требующего коррекции глюкокортикостероидами, инфекционные заболевания), который возможно приводит к развитию антенатальной гипоксии, способствует инфицированию плода и реализации у него внутриутробной инфекции [5]. В нашем анализе средний возраст матерей, родивших детей с врожденной ЦМВИ, составил Me (P25-P75) 26 (25-28) лет. У 8 (88,9%) женщин имел место отягощенный акушерско-гинекологический анамнез: антенатальные потери, ОРВИ, кольпит, маловодие, фетоплацентарная недостаточность. Известно, что развитие фетоплацентарной недостаточности способствует активной репликации ЦМВ и накоплению его в тканях плода [5].

Гистологическое исследование в 7 случаях плацент выявило в 1 (14,3%) случае зрелую плаценту, в 6 (85,7%) - нарушение созревания плаценты в виде ускоренного или диссоциированного созревания. Характерные признаки ЦМВ-плацентита (виллузит, субхориальный интервиллезит, кальцинаты) выявлялись в 3 (42,9%) плацентах, причем в 1 случае одновременно определялись кальцинаты стромы вор-

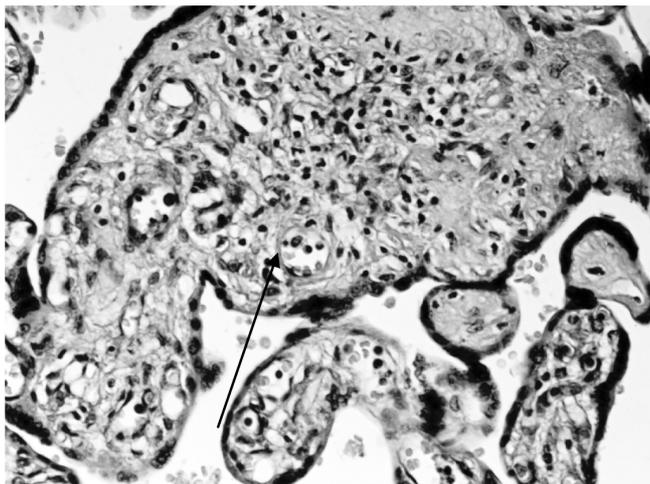


Рисунок 1. Лимфоцитарный виллузит

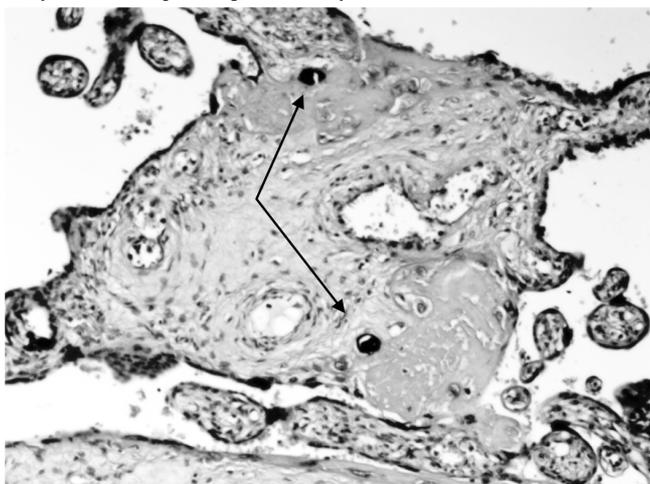


Рисунок 2. Кальцинаты стромы ворсин

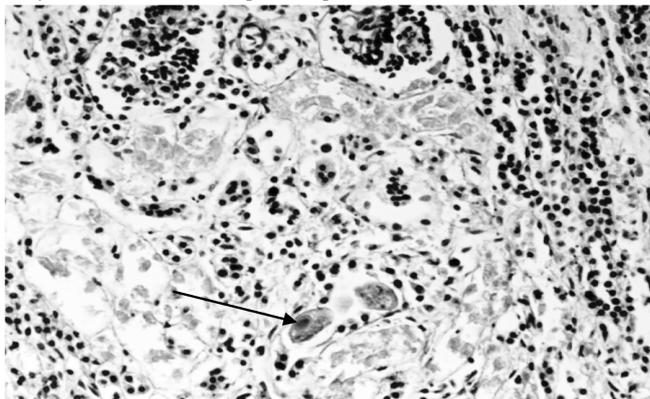


Рисунок 3. Цитомегалический метаморфоз в почках

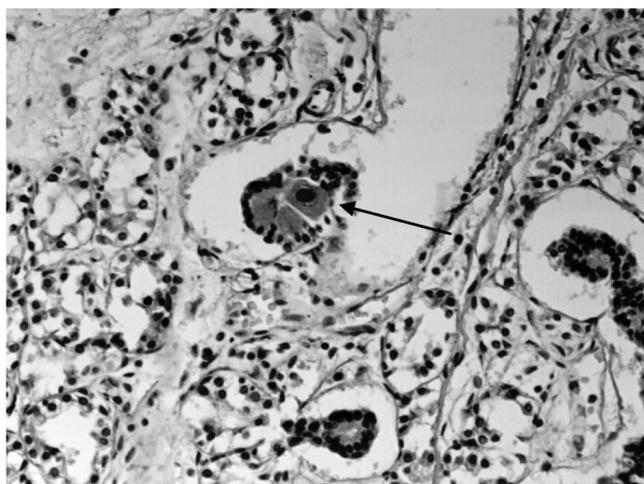


Рисунок 4. Цитомегалические клетки в выводных протоках слюнных желез

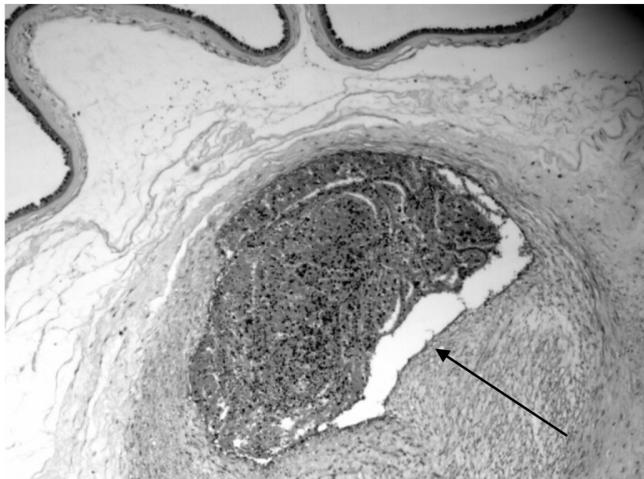


Рисунок 5. Смешанный свежий тромб хориальной пластинки

син, виллузит, пристеночные тромбы сосудов стволых ворсин.

Во время беременности при проведении УЗИ были зафиксированы органые поражения, характерные для ЦМВИ в 4 (44,5%): синдром задержки роста плода, кальцинаты печени и головного мозга, вентрикуломегалия, водянка плода. Эти данные могут служить факторами высокого риска по врожденной ЦМВИ. В тоже время отсутствие УЗИ признаков генерализованного поражения у плода говорит о сложности диагностики врожденной ЦМВИ, с поражением трех органов и более на аутопсийном материале.

Ранний неонатальный период у всех детей протекал с осложнениями: врожденная пневмония, бронхолегочная дисплазия, неимунная водянка плода, синдром угнетения ЦНС, судорожный синдром, гидроцефальный синдром, неонатальная желтуха, гепатит. врожденные пороки развития, врожденный сепсис, причем все патологические состояния имели сочетанный характер. Среди живорожденных причинами летальных исходов были внутрижелудочковые кровоизлияния, отек головного мозга с дислокационным синдромом, мозговая кома, полиорганная недостаточность, дистрофические поражения паренхиматозных органов.

Поскольку ЦМВ относится к оппортунистическим инфекциям, активизируясь на фоне иммунодефицитного состояния, то было интересно оценить изменения в тимусе. Поражение вилочковой железы является одним из признаков внутриутробной инфекции и косвенной чертой иммунодефицита. В наших наблюдениях у 3 (33,3%) детей с врожденной ЦМВИ имелись изменения тимуса в виде акцидентальной трансформации тимуса незрелого типа и ретикулярной дисплазии.

Таким образом, дети с врожденной ЦМВИ маловесные, со сниженным сроком гестации, рождаются в асфиксии, имеют в неонатальном периоде признаки генерализованной внутриутробной инфекции.

Как отражение роли ЦМВ в структуре перинатальной смертности, приводим клинический пример, подтверждающий генерализованный характер внутриутробной инфекции с характерными гистологическими изменениями в плаценте.

Ребенок Л. 26/09/2011 г.р. от первой беременности, протекавшей на фоне: ОРВИ с повышением температуры до высоких цифр, кольпита в 14.33,37 недель, анемии 1ст. в 36 недель. Роды 1-е, срочные (40 недель), индуцированные. Околоплодные воды зеленые. Основные проявления болезни младенца: родился доношенный мертвый плод женского пола массой 3240г., длиной 53 см. с мацерацией кожных покровов.

Патологоанатомический диагноз: врожденная генерализованная ЦМВИ с преимущественным поражением околоушных слюнных желез, поджелудочной железы, почек (цитомегаловирусные клетки с внутрицитоплазматическими включениями и харак-

терной трансформацией ядер типа “совиного глаза”, интерстициальные лимфогистиоцитарные инфильтраты), очаговый лимфогистиоцитарный межочный миокардит. Патогистологическое исследование плаценты выявило задержку созревания – вариант промежуточных зрелых ворсин с фиброзированной, малососудистой стромой; лимфогистиоцитарный виллузит, кальцинаты стромы ворсин, свежие пристеночные тромбы сосудов стволых ворсин и хориальной пластинки.

Приведенный пример подтверждает данные литературы в отношении врожденной ЦМВИ у ребенка, мать которого имела отягощенный гинекологический анамнез. Поскольку одной из особенностей развития инфекционного процесса при внутриутробном инфицировании плода и новорожденного являются входные ворота инфекции, то заражение плода при наличии у беременной женщины инфекционного заболевания приводит к повреждению плаценты, плодных оболочек и пуповины и в результате этого все структурные элементы последа становятся проницаемыми для ЦМВ. Кроме того особенности строения плаценты: наличие кальцинатов, виллузита, нарушения созревания, указывает на давнее действие вируса, вероятно в первом триместре, когда беременная женщина имела признаки респираторной инфекции.

Выводы

1. Внутриутробное инфицирование ЦМВ может приводить к неблагоприятным последствиям в виде формирования врожденных пороков развития и риска развития летального исхода.

2. Обнаружение цитомегалического метаморфоза клеток в различных органах свидетельствует о генерализованном характере инфекции.

3. В большинстве случаев (71,4%) проявлениями ЦМВ-плацентита при врожденной ЦМВИ, по-видимому, являются виллузит, интервиллезит, кальцинаты ворсин и тромбозы сосудов ворсин. Это доказывает, что выявление данных изменений в плаценте имеет диагностическое значение при внутриутробной ЦМВИ и является показанием для последующего иммуногистохимического исследования для выявления прямых маркёров ЦМВ в тканях.

4. Риск заражения плода ЦМВ возрастает при патологическом течении беременности и отягощенном акушерском анамнезе: неразвивающаяся беременность, самопроизвольный выкидыш, мертворождение, острая респираторная инфекция, хроническая фетоплацентарная недостаточность, кольпит, маловодие, хроническая патология у матери, что требует налаживания системы выявления женщин детородного возраста по группе риска внутриутробной трансмиссии ЦМВ. Это позволит разработать меры профилактики и предупредить инфицирование плода и новорожденного.

Литература

1. Владимирова, Н. Ю. Эпидемиологические аспекты репродуктивных потерь / Н. Ю. Владимирова, Е. Б. Наговицина, А. Л.

Лечебно-профилактические вопросы

Сятковская // Проблемы репродукции. – 2001. – №7. – С. 76–77.

2. Володин, Н. Н. Показатели смертности и рождаемости в Российской Федерации / Н. Н. Володин // Педиатрия: журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2006. – №1. – С. 5–8.

3. Ивахнишина, Н. М. Перинатально значимые вирусы в этиологии врожденных пороков развития при фетоинфантильных потерях: автореф. дис....канд. мед. наук: 14.00.09 / Н. И. Ивахнишина, 2009. – 24 с.

4. Терещенко, И. П. Анализ результатов детекции ДНК вируса простого герпеса, цитомегаловируса и токсоплазмы в тканях детей с врожденными пороками развития / И. П. Терещенко [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – №5. – С. 36–40.

Оригинальные научные публикации ☆

5. Цинзерлинг, В. А. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений: практическое руководство / В. А. Цинзерлинг, В. Ф. Мельникова. – СПб.: Элби, 2002. – 352с.

6. Cheeran, M. C Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: disease mechanisms and prospects for intervention / M. C Cheeran, J. R. Lokensgard, M. R. Schleiss // Clin Microbiol Rev. 2009. – №22. – P.99–126.

7. Kenneson, A. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus infection. / A. Kenneson, M. J. Cannon / Rev Med Virol. – 2007. – Vol 17. – P. 253–276.

Поступила 13.08.2012