

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Институт последипломного образования

Кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом последипломного образования

Заведующая кафедрой: ДМН, профессор Тихонова Е. П.

Руководитель ординатора: КМН, доцент Кузьмина Т. Ю.

РЕФЕРАТ

«Цитомегаловирусная инфекция»

Проверено Т. К.

Выполнила: ординатор 1 года

обучения по специальности

«Инфекционные болезни»

Лютостанская Татьяна Валерьевна

Красноярск, 2020

Цитомегаловирусная инфекция – инфекционное заболевание, вызванное герпесвирусом 5 типа Cytomegalovirus, характеризующееся полиморфной клинической симптоматикой и специфичной морфологической картиной с присутствием цитомегалических клеток (ЦМК) на фоне лимфогистиоцитарных инфильтратов. ЦМВ – наиболее частый возбудитель врожденной инфекции. Структура заболеваемости: Инфицированность цитомегаловирусом распространена повсеместно. От 20 до 60 % детей и от 40 до 95% (по различным эпидемическим данным в разных регионах) взрослых в мире инфицировано ЦМВ. Среди беременных женщин частота выявления антител к ЦМВ по разным исследованиям колеблется от 40 до 90%. Частота первичной ЦМВИ у женщин во время беременности не превышает 1%. Внутриутробное инфицирование плодов вирусом цитомегалии у женщин с первичной ЦМВИ во время беременности достигает 30-50%, при этом только у 5-18% инфицированных детей отмечается манифестная врожденная ЦМВИ, характеризующаяся тяжелым течением и нередко заканчивающаяся летально. У умерших детей новорожденного и раннего возраста в 5-15% выявляется ЦМВИ в виде генерализованной формы и в 10-30% – локализованной. У большинства выживших детей в дальнейшем сохраняются серьезные осложнения, приводящие к инвалидизации и значительному нарушению качества жизни: у 28% – отставание в умственном развитии, у 58% – нейромышечные нарушения, в том числе церебральный паралич, а также соматосенсорная недостаточность, у 20% – потеря слуха, у 24% – нарушения зрения. При реактивации ЦМВИ во время беременности (6-20% женщин) частота вертикальной передачи вируса значительно ниже (0,2-2%), заболевание у детей протекает в основном в латентной форме, а отдаленные последствия практически не регистрируются. Примерно 20% серопозитивных кормящих матерей выделяют ЦМВ с грудным молоком, слюной, мочой, калом и являются источником заражения детей. В течение первых месяцев жизни ЦМВ заражаются 5—30% детей. ЦМВИ протекает у них, как правило, в субклинической форме, однако ЦМВ обладает иммуносупрессирующей способностью и утяжеляет течение заболеваний, вызванных другими патогенами. При бронхолегочной патологии ДНК ЦМВ выявлялась в 52,6% случаев, причем особенно часто (в 72,7%) ее детектировали при острых деструктивных пневмониях. У детей с ХОБЛ этот показатель составил 42%. При этом отмечалась также корреляция между частотой выявления ЦМВ и тяжестью заболевания. Серологические маркеры ЦМВИ, перенесенной внутриутробно или постнатально, выявляются у 40-60% детей первых 5 лет жизни.

12 У лиц с иммунодефицитными состояниями ЦМВИ является одной из причин дисфункций органов и систем, приводящих к летальному исходу. В России генерализованная ЦМВИ развивается более чем у 40% больных ВИЧ на поздних стадиях.

Этиология.

Возбудитель ЦМВИ под видовым названием Cytomegalovirus hominis относится к семейству Herpesviridae, подсемейству Betaherpesvirinae. Особенности цитомегаловируса являются более крупный ДНК-геном (диаметр нуклеокапсидов 120-180 нм), возможность репликации без повреждения клетки, меньшая цитопатогенность в культуре ткани, медленная репликация, сравнительно низкая вирулентность, меньшая чувствительность к аналогам нуклеозидов, резкое подавление клеточного иммунитета. ЦМВ способен поражать практически все органы и системы человека, хорошо проникает через плаценту, вызывая уродства плода или его гибель. Выделено три штамма цитомегаловируса: Davis, AD169, Kerr и Towne. Вирус термоллабилен, инактивируется при температуре 56°C, длительно сохраняется при комнатной температуре, быстро теряет инфекционность при замораживании. Культивируется вирус в фибробластах эмбриона человека.

Эпидемиология.

Источником инфекции является человек — хронический носитель вируса или больной. Возбудитель находится в его биологических жидкостях и выделениях: крови, моче, слюне, цервикальном и вагинальном секретах, слезах, сперме, амниотической и цереброспинальных

жидкостях, грудном молоке, отделяемом носоглотки, фекалиях. К источникам инфекции относятся органы и ткани, используемые для трансплантации. Таким образом, передача инфекции возможна воздушно-капельным, контактно-бытовым, парентеральным и половым путями. Патогенез. Входными воротами для ЦМВ в ante- и интранатальном периодах могут быть плацента, плодные оболочки, внешние покровы тела, эпителий дыхательных путей и пищеварительного тракта. Последние два пути проникновения вируса наблюдаются и в постнатальном периоде. При проникновении вируса в кровь ЦМВ репродуцируется в лейкоцитах и в клетках моноцитарно-макрофагальной системы и пожизненно персистирует в лимфоидных органах, при этом он защищен от воздействия специфических циркулирующих антител и интерферона. Инфекционный процесс при цитомегалии реализуется либо в виде бессимптомной латентной инфекции, либо в виде клинически манифестных локализованной или генерализованной форм. При этом важнейшую роль играет система клеточного иммунитета. В настоящее время ЦМВИ отнесена в группу инфекций, являющихся индикаторами клеточной иммунологической недостаточности. Физиологическая иммунная недостаточность детей раннего возраста, иммунодефицит, вызванный беременностью, антропогенным воздействием на окружающую среду, ятрогенными вмешательствами, а также ВИЧ-инфекция обуславливают реактивацию ЦМВИ и ее клинические проявления. В то же время подавление клеточного иммунитета может быть следствием прямого воздействия вируса на Т-лимфоциты. Кроме того, нарушается регуляция иммунного ответа, в основе которого лежит повреждение системы интерлейкинов. При депрессии иммунитета вирус током крови разносится в различные органы. Важное значение имеет эпителиотропность вируса. Особо высокой чувствительностью к нему обладают клетки эпителия слюнных желез, преимущественно околоушных. Адсорбируясь на клеточных мембранах, вирионы проникают в цитоплазму, индуцируя цитомегалический метаморфоз клеток.

Патоморфология.

Основными морфологическими признаками ЦМВИ являются образование цитомегаловирусных клеток (ЦМК), или цитомегалов, а также интерстициальная лимфогистиоцитарная инфильтрация. ЦМК достигает в размере 28–30 мкм в световом микроскопе имеет вид совиного глаза. В ядре определяется включение, окруженное оптически пустым светлым облаком. Ядро и цитоплазма увеличиваются в размерах пропорционально. В цитоплазме формируются цитоплазматические включения. Кроме ЦМК и лимфогистиоцитарной инфильтрации, к морфологическим особенностям относят узелковые инфильтраты, фиброз железистых органов, кальцификаты во внутренних органах, образование железистоподобных структур эпителием желудочков мозга.

Клиническая картина и классификация. Клиника ЦМВИ полиморфна, часто не имеет специфических черт и протекает под маской других заболеваний. Вирус цитомегалии может вызвать как системное заболевание, так и поражения отдельных органов: слюнные железы, печень, легкие, головной мозг, сердце, мочеполовые органы, слизистую желудочно-кишечного тракта и др. Единой классификации ЦМВИ не существует, что связано с широким спектром ее клинико-патогенетических вариантов. Согласно Международной классификации болезней (МКБ-10), выделяют врожденную ЦМВИ и приобретенные формы, проявляющиеся в виде пневмонии, гепатита, панкреатита, инфекционного мононуклеоза, хориоретинита, тромбоцитопении и др. Также цитомегаловирусную инфекцию классифицируют по клиническим проявлениям:

- латентная;
- субклиническая;
- клинически выраженные (манифестные) формы (может протекать по типу острой, подострой и хронической инфекции).

Степень тяжести: легкая, среднетяжелая и тяжелая. При легкой степени тяжести – поражения внутренних органов незначительны, не сопровождаются функциональными нарушениями.

При среднетяжелой – отмечаются поражения внутренних органов, сопровождаемые функциональными нарушениями. При тяжелой форме – резко выражена интоксикация, генерализованный характер поражения внутренних органов с тяжелыми функциональными нарушениями. Врожденная ЦМВИ может протекать как бессимптомно, так и в тяжелой форме, при которой нередко отмечается летальный исход. При этом почти у 90% детей, перенесших тяжелую форму ЦМВИ, в дальнейшем отмечаются разнообразные соматические и неврологические дефекты развития, а при бессимптомном течении только у 5-17% детей выявлены различные нарушения здоровья – сенсорная глухота, задержка внутриутробного развития плода, внутриутробная гипотрофия, малые мозговые дисфункции и другие психоневрологические изменения. Кроме того, внутриутробное инфицирование плода ЦМВ создает предпосылки для развития иммунологической толерантности к этому возбудителю с формированием длительной его персистенции и реактивации в постнатальном периоде. Характер поражения плода зависит от сроков инфицирования. Заражение в ранние сроки беременности приводит в ряде случаев к внутриутробной гибели плода и выкидышам, мертворождениям, рождению детей с пороками развития. У больных ЦМВИ описаны следующие дисплазии: сужение легочного ствола и аорты, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, фиброэластоз миокарда, микроцефалия, микро-и макрогирия, гипоплазия легких, атрезия пищевода, аномалии строения почек и др. Приведенные патологические изменения объединяют термином «явный цитомегаловирусный синдром», который составляет 10–15% всей врожденной ЦМВИ. В большинстве случаев ЦМВИ остается без клинических проявлений, по крайней мере, в раннем неонатальном периоде. Скрытый цитомегаловирусный синдром включает в себя нарушения, выявляемые на более поздних стадиях развития ребенка: хориоретинит с атрофией зрительных нервов, глухота, нарушение речи, снижение интеллекта. При заражении в поздние сроки беременности пороки развития не формируются. О пренатальном инфицировании свидетельствует выявление симптомов заболевания с первых дней жизни ребенка. Наиболее типичными симптомокомплексами врожденной ЦМВИ являются низкая масса тела при рождении (дети часто рождаются недоношенными), гепатоспленомегалия, персистирующая желтуха, геморрагическая сыпь, микроцефалия, хориоретинит, интерстициальный нефрит, тромбоцитопения, анемия, лимфоаденопатии). Желтуха при врожденной ЦМВИ может быть обусловлена поражением печени (врожденные гепатиты и циррозы), атрезией желчных путей, а также повышенным гемолизом эритроцитов. Могут поражаться и другие органы и системы: легкие (интерстициальная пневмония), ЦНС (гидроцефалия, менингоэнцефалит), желудочно-кишечный тракт (энтерит, колит, фиброз, поликистоз поджелудочной железы), почки (нефрит), сердце (миокардит). По данным М. С. Логиновой, 2012, миокардит ЦМВ-этиологии встречался у 9% пациентов детского кардиоцентра, из них у 63,6% на фоне врожденных пороков сердца. У всех детей с цитомегаловирусным миокардитом наблюдалась сердечная недостаточность, которая обычно была тяжелой степени. Острая врожденная форма ЦМВИ, как правило, носит генерализованный характер, протекает тяжело, осложняется присоединением вторичных инфекций и часто заканчивается летально в первые недели жизни ребенка. Приобретенные формы. Инкубационный период колеблется в пределах 15–90 дней. Латентная и субклиническая формы обычно не имеют какой-либо четкой симптоматики. Наблюдаются симптомы, напоминающие легкое течение гриппа или неясный субфебрилитет. Диагностика этих форм основывается на данных лабораторных исследований. Приобретенная инфекция у взрослых и детей не сопровождается поражением ЦНС (как это свойственно врожденной форме) и часто протекает по типу инфекционного мононуклеоза, сопровождается лихорадкой, катаральными явлениями, увеличением шейных и подчелюстных лимфоузлов, а также отеком и болезненностью околоушных слюнных желез. Заболевание может протекать с изолированным поражением слюнных желез или с поражением внутренних органов. Выделяют, исходя из ведущего клинического синдрома, респираторную, церебральную, желудочно-кишечную, гепатобилиарную, почечную, гематологическую формы. Помимо перечисленных органов и систем могут поражаться сердце, надпочечники,

щитовидная железа, яичники, яички, глаза, кожный покров, тимус. В крови при ЦМВИ отмечают, как правило, лейкоцитоз с увеличением как нейтрофилов, так и атипичных мононуклеаров, возможен выраженный моноцитоз или лимфоцитоз. Инфицирование детей старшего возраста и взрослых в большинстве случаев приводит к формированию бессимптомного вирусоносительства или субклинической, инapparантной формы хронической ЦМВИ. Манифестация заболевания происходит у лиц с дефектным иммунологическим статусом: онкологических больных, при лучевой болезни, тяжелой ожоговой травме, после трансплантации органов, на фоне приема цитостатических, иммунодепрессивных, кортикостероидных препаратов, при ВИЧ-инфекции и других иммунодепрессиях. Последние не только вызывают реактивацию латентной инфекции, но и повышают чувствительность к первичному экзогенному заражению. Реактивация ЦМВИ приводит к широкому спектру патологических проявлений — от сиалоаденита со скудной клинической симптоматикой (увеличение слюнных желез, регионарный лимфаденит) до тяжелых диссеминированных форм. Чаще поражаются печень (ЦМВ-гепатит с холестатическим компонентом), легкие (интерстициальная пневмония), желудочно-кишечный тракт (энтероколит, в том числе язвенно-некротический, эзофагит), сердце (миокардит). ЦМВ играет роль в развитии гинекологических заболеваний (цервицит, вульвовагинит, эндометрит, эрозии шейки матки). При тяжелых генерализованных формах, изменения носят полиорганный характер. Заболевание по клинической картине напоминает сепсис, сопровождается длительной лихорадкой, симптомами интоксикации, увеличением лимфатических узлов.

Общие подходы к диагностике ЦМВИ.

Клиническая диагностика ЦМВИ представляет большие трудности. Сходную клиническую картину могут давать многие заболевания, в том числе токсоплазмоз, листериоз, гемолитическая болезнь и др. Распознавание цитомегалии основано на клинических и лабораторных данных. Обследованию на ЦМВИ в первую очередь подлежат дети раннего возраста с поражением центральной нервной системы, врожденными пороками развития, желтухой, гепатоспленомегалией, тромбоцитопенической пурпурой, пневмонией, повторными острыми респираторными заболеваниями, а также недоношенные дети. С целью диагностики ЦМВИ у детей старшего возраста и у взрослых обследованию подлежат лица: с синдромом инфекционного мононуклеоза, онкологическими заболеваниями, получающие химиотерапию; острыми и хроническими гепатитами неустановленной этиологии; поражениями ЦНС; лимфаденопатией; рецидивирующими респираторными заболеваниями, поражением мочеполовой системы, поджелудочной железы, субфебрилитетами и лихорадками неясного генеза. Опорные клинико-диагностические признаки цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста: • врожденными пороками развития; • поражение центральной нервной системы; • затяжная желтуха; • гепатит;

• гепатоспленомегалия;

• тромбоцитопеническая пурпура, анемия, нейтропения;

• пневмония;

• рецидивирующий характер заболеваний с поражением респираторного, желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей.

Опорные клинико-диагностические признаки цитомегаловирусной инфекции у детей старшего возраста:

• лимфопролиферативный синдром, синдром инфекционного мононуклеоза;

• острый или хронический гепатит неустановленной этиологии;

• длительный субфебрилитет или периодические подъемы температуры до фебрильных цифр, недомогание, слабость;

• поражение ЦНС;

• рецидивирующие респираторные заболевания, рецидивирующие заболевания мочеполовой системы.

Для подтверждения диагноза используются методы выделения вируса, его антигена или ДНК,

серологические реакции для выявления антител.

Лечение.

Выбор метода лечения детей больных ЦМВИ зависит от клинической картины, степени проявлений симптомов и синдромов, степени тяжести заболевания, осложнений. Лечение больных ЦМВИ включает:

Режим.

Диета.

Методы медикаментозного лечения:

- средства этиотропной терапии;
- средства симптоматической терапии;
- средства иммунотерапии и иммунокоррекции.

Методы немедикаментозного лечения:

- физиотерапевтические методы лечения;
- физические методы снижения температуры;
- гигиенические мероприятия

Медикаментозное лечение

Противовирусные препараты: интерферон и индукторы синтеза интерферонов:

- Специфический антицитомегаловирусный иммуноглобулин – Цитотект 2 мл/кг (Неоцитотект в дозе 1мл/кг) с повышенным содержанием IgG 1-4 антител против вируса цитомегалии. При манифестных формах цитомегаловирусной инфекции Цитотект назначается: по 2 мл/кг/сутки с введением через 1 день, на курс – 3-5 введений или по 4 мл/кг/сутки введение через каждые 3 дня: в 1-й день терапии, на 5-й и на 9-й день терапии. В дальнейшем суточная доза снижается до 2 мл/кг/сутки и в зависимости от клинической симптоматики и активности инфекционного процесса Цитотект вводится еще 1-3 раза с тем же интервалом.

Цитотект является препаратом выбора у новорожденных и детей первого года жизни для лечения ЦМВ-инфекции.

- Ганцикловир – в/в 5-7,5 мг/кг/сутки в 2 приема с интервалом 12 часов (вводить медленно в течение часа), курс лечения 14-21 день (Уровень С).

- Интерферон рекомбинантный альфа-2в суппозитории ректальные 150000 МЕ (до года), 500000 МЕ (от года до 3 лет), 1000000 МЕ (старше 3 лет) по 1 суппозитории 2 раза в сутки 10-14 дней и далее через день – от 3 недель до 3 месяцев в зависимости от клинической формы и течения заболевания (Уровень С).

Индукторы интерферона:

- Циклоферон в таблетках: (в возрасте 4-6 лет - по 0,15 г (1 табл.), в возрасте 7-11 лет - по 0,3 г (2 табл.), старше 12 лет - по 0,45 г (3 табл.) на прием 1 раз в сутки per os по схеме 1,2,4,6,8,11,14,17,21,23 дни., В инъекциях: суточная терапевтическая доза составляет 6-10 мг/кг массы тела в/м или в/в 1 раз №10.

Патогенетическое и симптоматическое лечение – по показаниям:

– дезинтоксикационная терапия: при легких и средних степенях тяжести процесса больным назначается обильное питье в виде фруктовых и овощных соков, морсов, питьевой воды. В тяжелых случаях и в случаях, когда перорально не удастся купировать явления интоксикации, требуется применение инфузионной терапии. С этой целью используют кристаллоиды (физиологический раствор, ацессоль, лактосоль, ди- и трисоль и т.п.) и коллоиды (реополиглюкин, растворы гидроксипропилкрахмала, желатина).

Перечень основных медикаментов:

Противовирусные препараты:

1 Виферон суппозитории ректальные 150 000 МЕ, 500 000 МЕ, 1 000 000 МЕ.

2. Ганцикловир – в/в 5-7,5 мг/кг/сутки в 2 приема, 14-21 дней.