

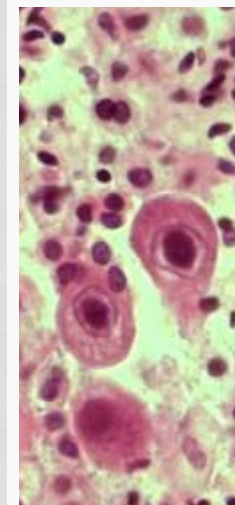
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова
(Сеченовский университет)
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра инфекционных болезней



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

ВИРУС ГЕРПЕСА V ТИПА



Материал подготовлен:

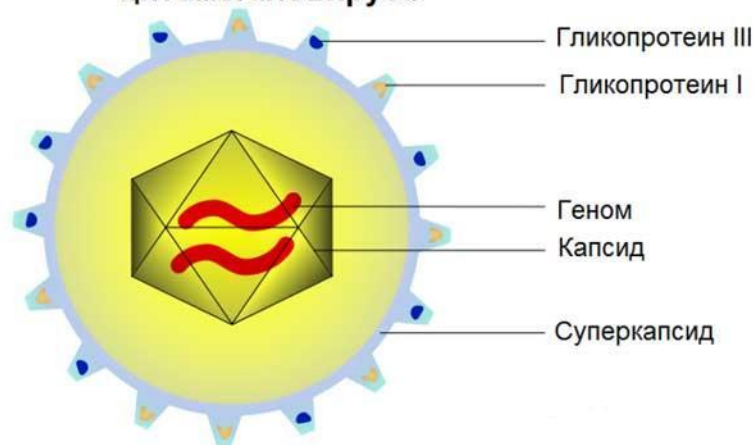
студентка 5 курса, 6 группы, педиатрического факультета Безносова Любовь.

Докладчик: Лукьянов Александр, МГМСУ им. А.И. Евдокимова,
лечебного факультет, 6 курса, 20 группы Лукьянов Александр

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (ЦМВИ, ЦИТОМЕГАЛИЯ)

- хроническая **антропонозная** болезнь вирусной этиологии
- характеризуется многообразием форм патологического процесса от **латентной инфекции** до клинически выраженного **генерализованного заболевания**
- **оппортунистическая инфекция**, индикатор дефицита клеточного звена иммунного ответа
- включена в группу **СПИД-ассоциированных болезней**.

Схема вирусной частицы
цитомегаловируса

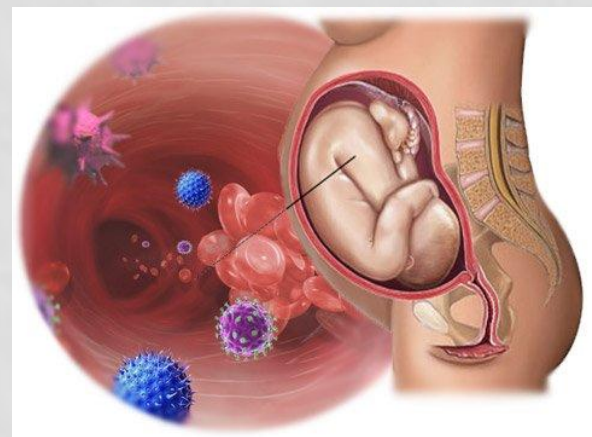


Семейство Herpesviridae
Подсемейство Betaherpesviridae
Род Cytomegalovirus
Вид Cytomegalovirus hominis
3 штамма: AD 169, Davis и Kerr

- крупный ДНК-геном
- невысокая цитопатогенность в культуре клеток
- медленная репликация
- низкая вирулентность
- слабо чувствителен к действию интерферона

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- доля серопозитивных лиц среди взрослого населения РФ - **73–98%**
- **источник инфекции** — человек с манифестной / латентной формой ЦМВИ
- вирус может находиться
 - в любой биологической жидкости
 - в органах и тканях, используемых для трансплантации
- **механизмы передачи:**
контактный, вертикальный,
аэрогенный, искусственный
- **пути передачи:**
половой, парентеральный,
вертикальный, контактно-бытовой
- **входные ворота**
 - слизистые оболочки ДП, ЖКТ, половых путей
 - плацента и плодные оболочки плода
- **естественная восприимчивость** высокая,
чаще **латентная инфекция**
- **сезонность, вспышки, эпидемии** не характерны



**Основные пути
передачи для детей**

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- доля серопозитивных лиц среди взрослого населения РФ - **73–98%**
- **источник инфекции** — человек с манифестной / латентной формой ЦМВИ
- вирус может находиться
 - в любой биологической жидкости
 - в органах и тканях, используемых для трансплантации
- **механизмы передачи:**
контактный, вертикальный,
аэрогенный, искусственный
- **пути передачи:**
половой, парентеральный,
вертикальный, контактно-бытовой
- **входные ворота**
 - слизистые оболочки ДП, ЖКТ, половых путей
 - плацента и плодные оболочки плода
- **естественная восприимчивость** высокая,
чаще **латентная инфекция**
- **сезонность, вспышки, эпидемии** не характерны

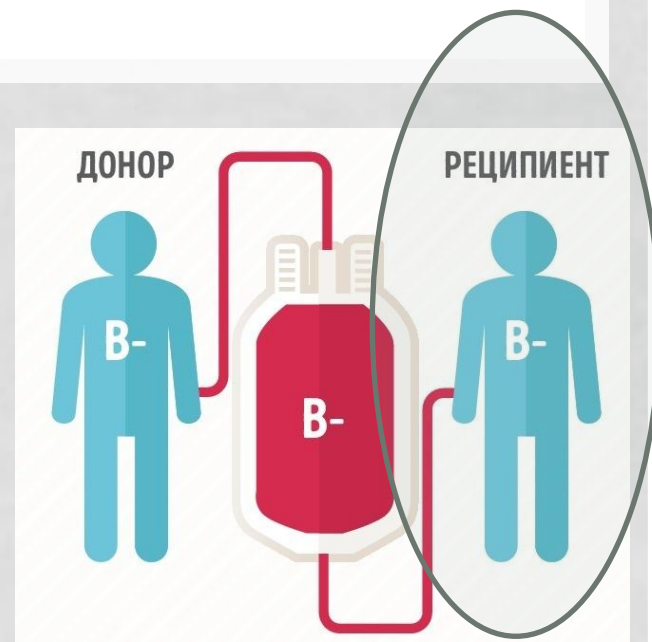


**Основные пути передачи
для взрослых**

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Группа риска:

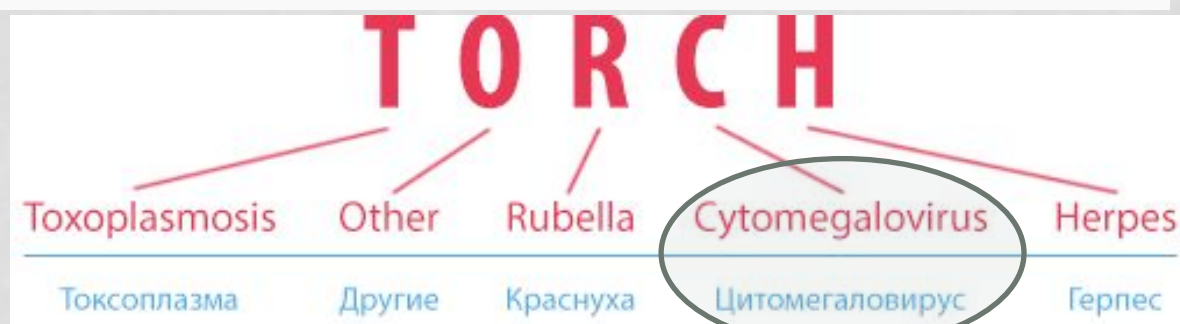
- **медицинские работники**
- недоношенные новорождённые
- рождённые от серопозитивных матерей
- реципиенты крови и органов
- онкологические и гематологические больные
- ВИЧ-инфицированные
- работники коммерческого секса



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

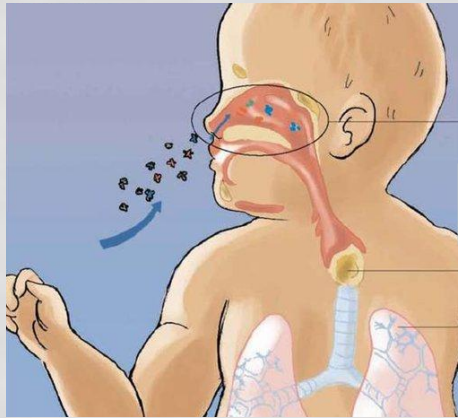
Группа риска:

- **медицинские работники**
- недоношенные новорождённые
- рождённые от серопозитивных матерей
- реципиенты крови и органов
- онкологические и гематологические больные
- ВИЧ-инфицированные
- работники коммерческого секса



- **ЦМВИ** – наиболее частая врожденная инфекция
- тяжелые поражения плода при **ЦМВИ** могут развиваться в любом триместре беременности (в отличие от других инфекций группы **TORCH**)

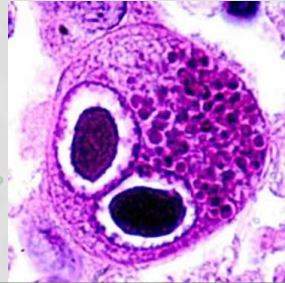
ПАТОГЕНЕЗ



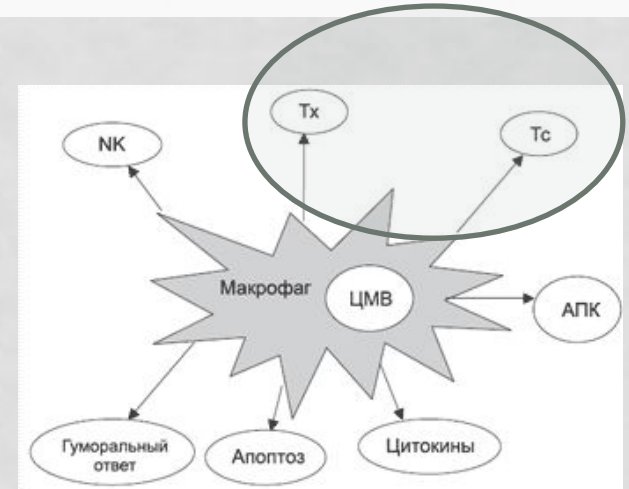
ворота инфекции

- СО ВДП, ЖКТ, половых органов
- плацента и плодные оболочки

кратковременная
виремия



локализация
внедрение в
лейкоциты и
мононуклеары



персистенция в органах, богатых
лимфоидной тканью

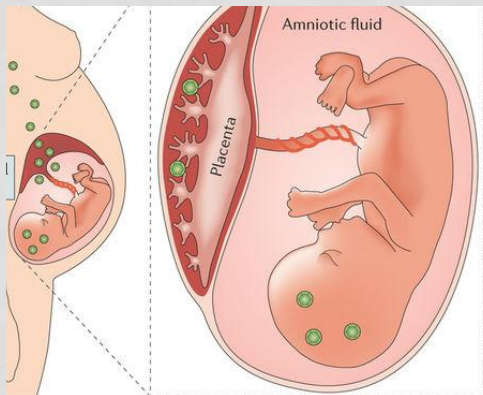
1. латентная стадия

- эпителиотропен (слюнные железы, каналцы почек)
- возможно бессимптомное вирусывыделение
- подавление клеточного иммунитета

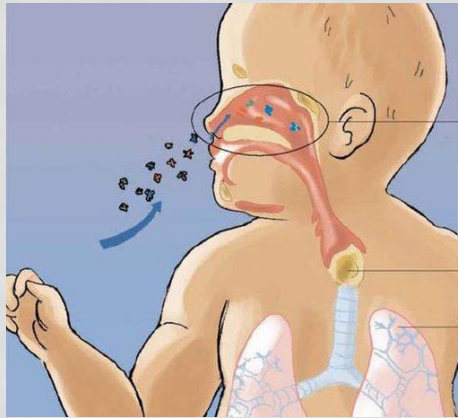
— уклоняется от элиминации NK
— нарушает функцию АПК (снижает экспрессию HLA-I и II, изменяет алгоритм цитокиновой секреции, нарушает миграцию ДК)
— **супрессия прямого**

Т-клеточного ответа

— предотвращает активацию CD4+ Т-л
— нарушает гуморальный ответ
— углубляет иммуносупрессию в инфицированном организме
— ингибирует апоптоз

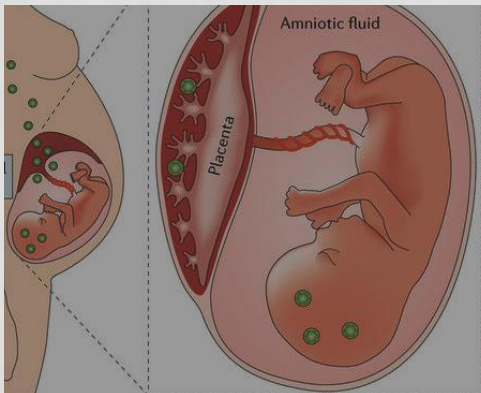


ПАТОГЕНЕЗ

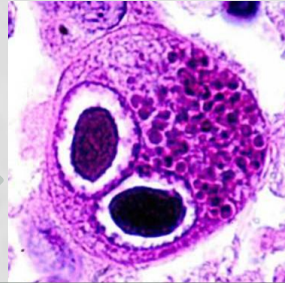


ворота инфекции

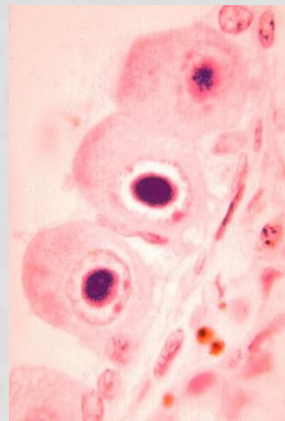
- СО ВДП, ЖКТ, половых органов
- плацента и плодные оболочки



кратковременная
виремия

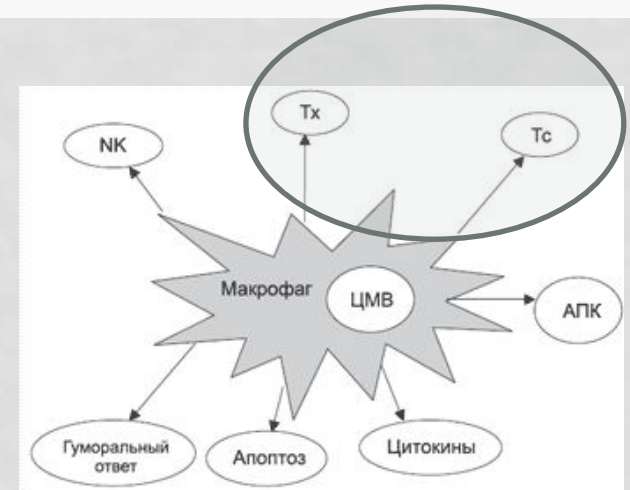


локализация
внедрение в
лейкоциты и
моноклеары



Морфология:

- цитомегалы («совиный глаз»)
- ЛГИ
- продуктивно-инфильтративные панваскулиты с исходом в склероз
- распространённый фиброз



1. латентная стадия

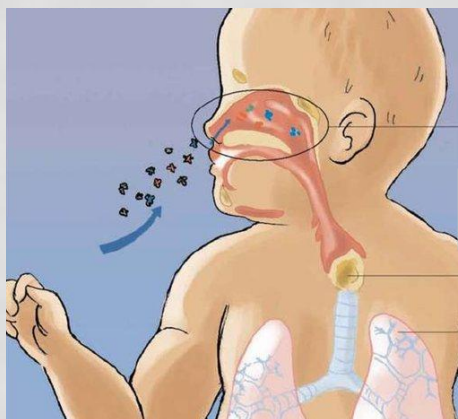
- ранний детский возраст
- беременность
- применение цитостатиков и иммунодепрессантов
- ВИЧ-инфекция

ИД
С

2. стадия продуктивной репликации

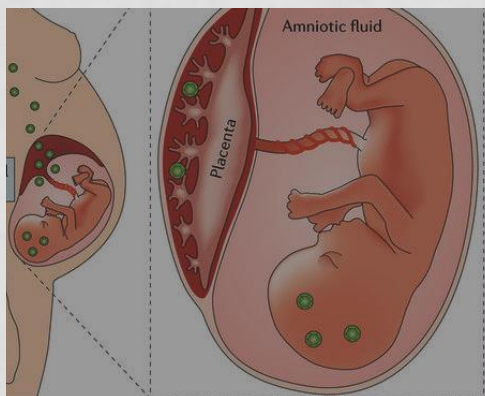
- реактивация
- гематогенная генерализация
- поражением органов и систем
- эпителиотропен (слюнные железы, каналцы почек)

ПАТОГЕНЕЗ

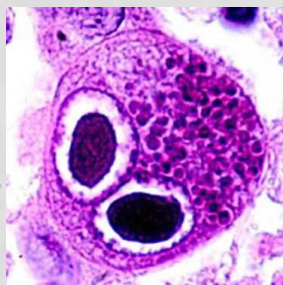


ворота инфекции

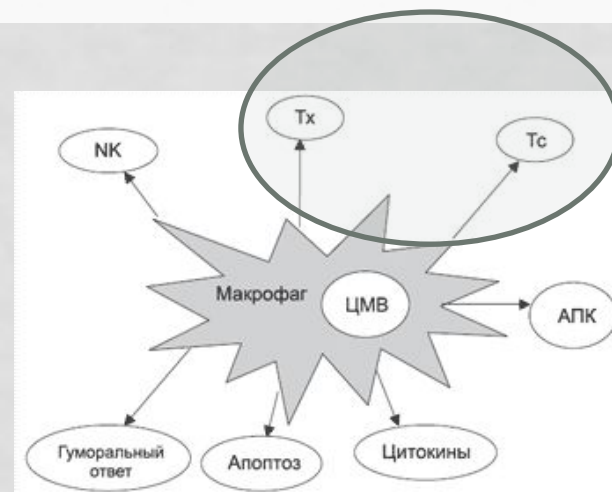
- СО ВДП, ЖКТ, половых органов
- плацента и плодные оболочки



кратковременная
виремия



локализация
внедрение в
лейкоциты и
моноклеары



1. латентная стадия

- ранний детский возраст
- беременность
- применение цитостатиков и иммунодепрессантов
- ВИЧ-инфекция

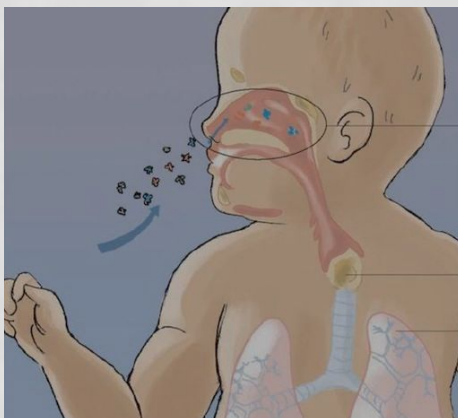
ИД
С

2. стадия продуктивной репликации

- реактивация
- гематогенная генерализация
- поражением органов и систем
- эпителиотропен
(слюнные железы, каналцы почек)

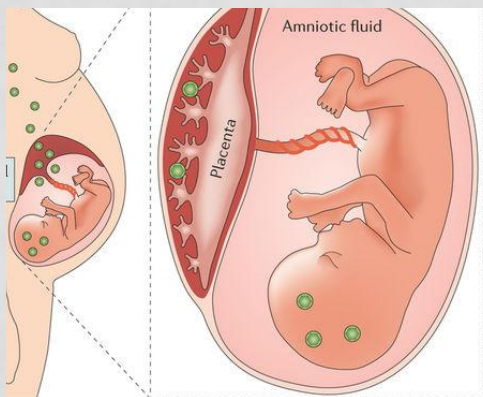
**активная
ЦМВ-инфекция**
индикатор дефектов
клеточного
иммунитета

ПАТОГЕНЕЗ



ворота инфекции

- СО ВДП, ЖКТ, половых органов
- **плацента и плодные оболочки**



тяжёлое поражение
плода

выкидыш,
мёртворождение,
пороки развития

- острая врождённая ЦМВИ
- бессимптомная форма

первичное инфицирование

- активная репликация
- виремия
- медленное нарастание IgG



вторичная инфекция реактивация/реинфекция другим штаммом

- сдерживание репликации и виремии антителами
- меньше риск передачи плоду инфекции

более лёгкое
течение ЦМВИ

бессимптомная форма

- **низкой степени активности** - вирус **в моче или слюне**
- **высокой степени активности** - вирус определяют **в крови**

КЛАССИФИКАЦИЯ

- **Врождённая ЦМВИ**

- бессимптомная форма
- манифестная форма (цитомегаловирусная болезнь)

- **Приобретённая ЦМВИ**

- **Острая ЦМВИ**

- бессимптомная форма
- цитомегаловирусный мононуклеоз

- **Латентная ЦМВИ**

- **Активная ЦМВИ** (реактивация, реинфекция)

- бессимптомная форма
- ЦМВ-ассоциированный синдром
- манифестная форма (цитомегаловирусная болезнь)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- инаппарантная форма
- умеренно выраженное заболевание
- формирование поздних осложнений

через родовые пути

новорождённый

трансплацентарный

плод

в ранние сроки (до 20 нед)

- выкидыш
- мёртворождение
- пороки развития

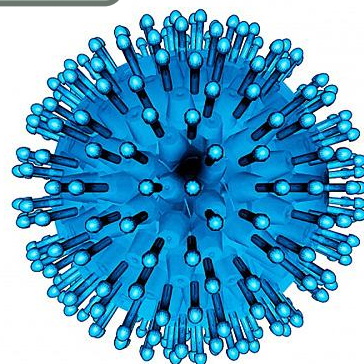
в поздние сроки

- острая врождённая ЦМВИ
- бессимптомная форма

ребёнок до 1 года

через грудное молоко

дети младшего возраста



лица с ИДС

- тяжёлая ЦМВИ
- «ЦМВ-ассоциированный синдром»

реципиенты тканей и органов

- острая ЦМВИ
- ↑ риска отторжения трансплантата

взрослое население

контактно-бытовой

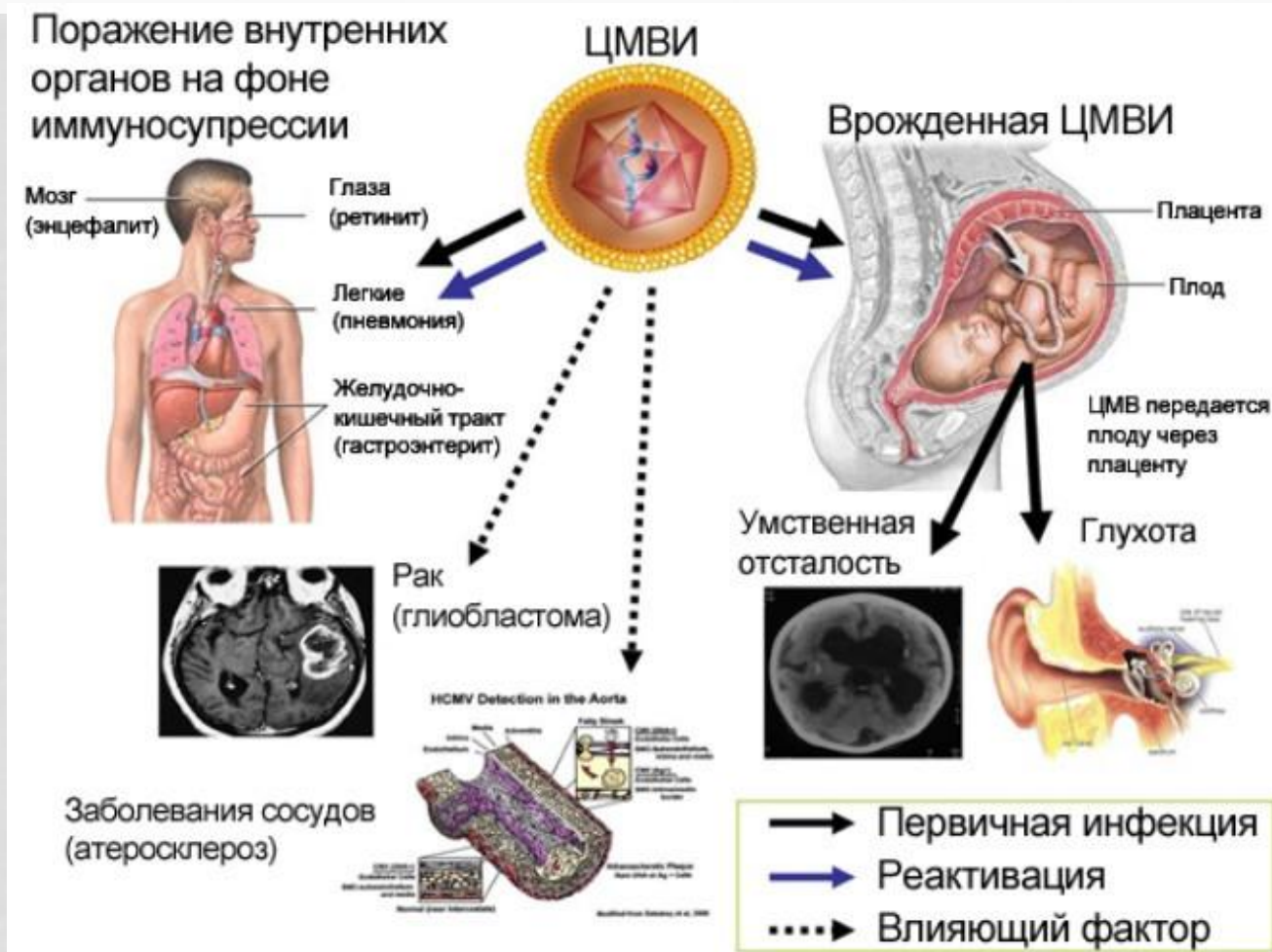
половой
артифициальный
гемотрансфузии

- латентная форма
- мононуклеозо-подобный синдром (5%)

латентная,
субклиническая
форма

латентная,
субклиническая
форма

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

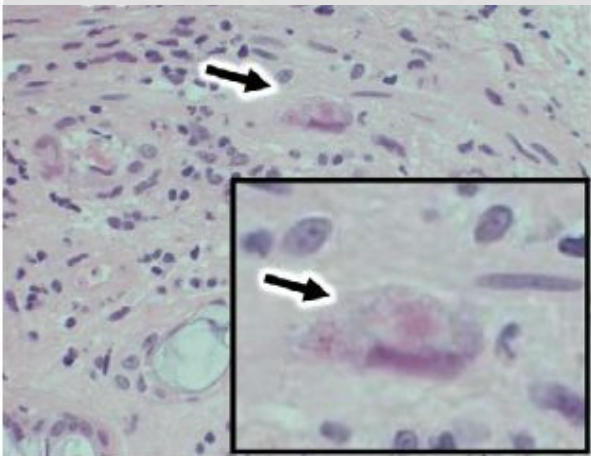


- Инкубационный период 2–12 нед.
- Широкий спектр органных поражений

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

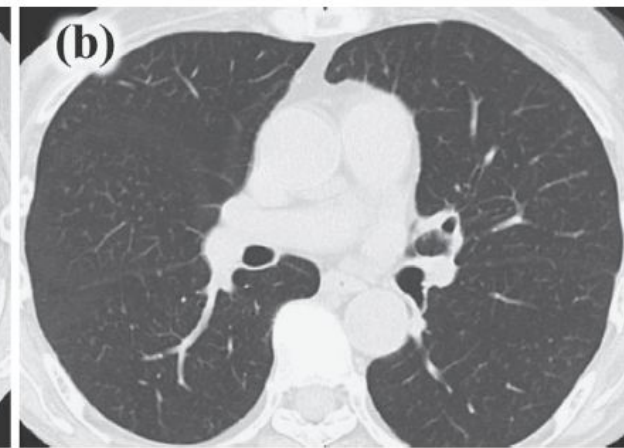
Дыхательная система

- от минимально выраженной интерстициальной пневмонии до распространённого фиброзирующего бронхиолита и альвеолита с формированием двустороннего полисегментарного фиброза лёгких
- **ДН, РДС** и летальный исход при несвоевременной диагностике



Биоптат бронха в месте язвенного дефекта

Обнаружение клеток, поражённых ЦМВ



КТВР грудной клетки у пациентки с полимиозитом, принимающей метотрексат и преднизолон

(а) при поступлении двустороннее диффузное помутнение в виде «матового стекла» и очаговые затемнения

(b) после курса ганцикловира

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Желудочно-кишечный тракт

- ЦМВ-эзофагит
- поражение желудка
- ЦМВ-колит или энтероколит

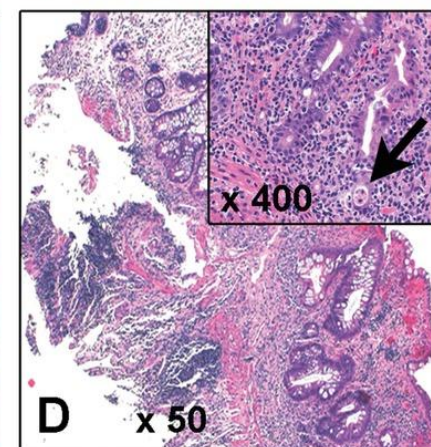
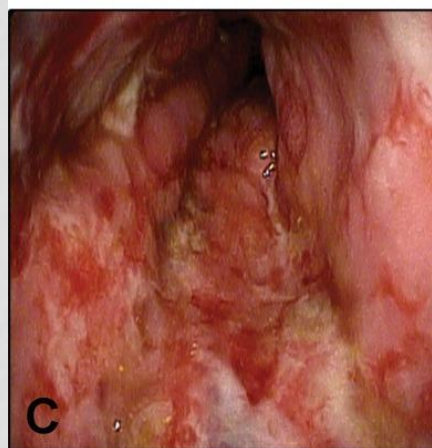
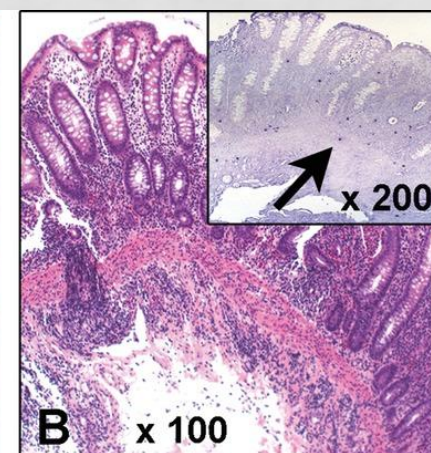
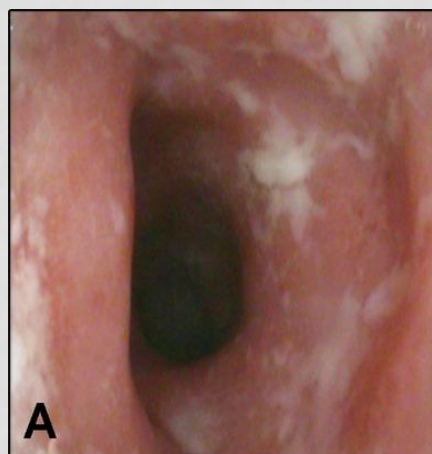
Микофенолат-ассоциированный колит у пациентки с гигантоклеточным миокардитом и ЦМВ-, ЭБВ- поражением кишечника

А) нисходящая ободочная кишка, эрозивный колит

Б) гистология биоптата:
тяжёлое лимфоцитарное и гранулоцитарное воспаление с крипт-абсцессами. Эпштейн-Барр вирус-инфицированные мононуклеары (РНК-гибридизация in situ, **стрелка**)

С) сигмовидная кишка, выраженный колит, язвы

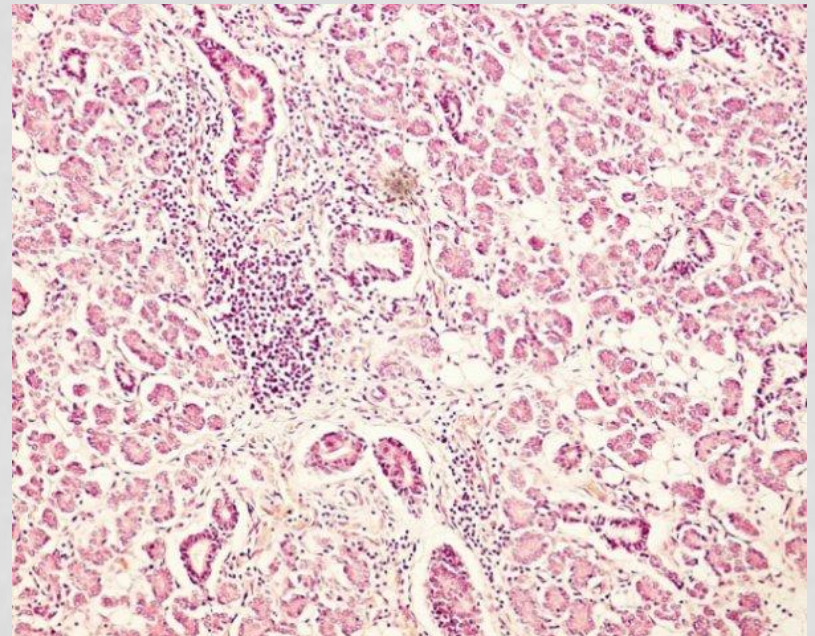
Д) гистология биоптата:
многочисленными апоптотическими клетками железистого эпителия (**стрелка**)



КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Пищеварительные железы

- гранулематозный гепатит
**при трансплацентарном заражении,
у реципиентов после пересадки печени, гемотрансфузий**
склерозирующий холангит;
в редких случаях наблюдают
выраженный фиброз, даже ЦП
- панкреатит
(чаще бессимптомный)
- сиалоаденит
(чаще околоушная СЖ)
очень часто у детей!



цитомегалический сиалоаденит

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Надпочечники

- вторичная надпочечниковая недостаточность – часто у больных ВИЧ-инфекцией

ДНК ЦМВ в крови + стойкая гипотония, астения, анорексия → определение уровня калия, натрия, хлоридов крови, гормонов надпочечников

- ЦМВ-адrenalит

Нервная система

- ЦМВ-энцефалит
 - у больных ВИЧ-инфекцией скудная неврологическая симптоматика, выраженные изменения в психическом статусе
 - у детей, перенёсших ЦМВ-энцефалит, замедление психического и умственного развития.

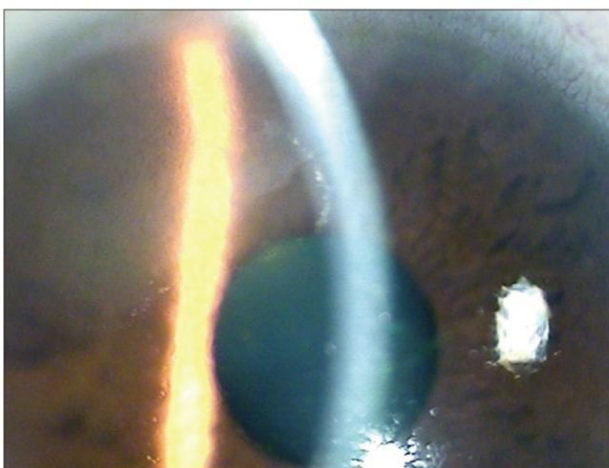
СМЖ: ↑ белка, возможен моноклеарный плеоцитоз, глюкозы и хлориды - N.

- Полинейропатия и полирадикулопатия
- ЦМВ-миелит – главная причина миелита у ВИЧ-инфицированных!

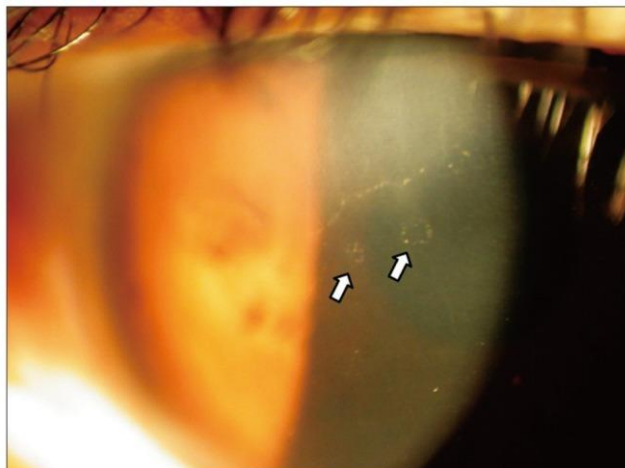
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

ЦМВ-ретинит

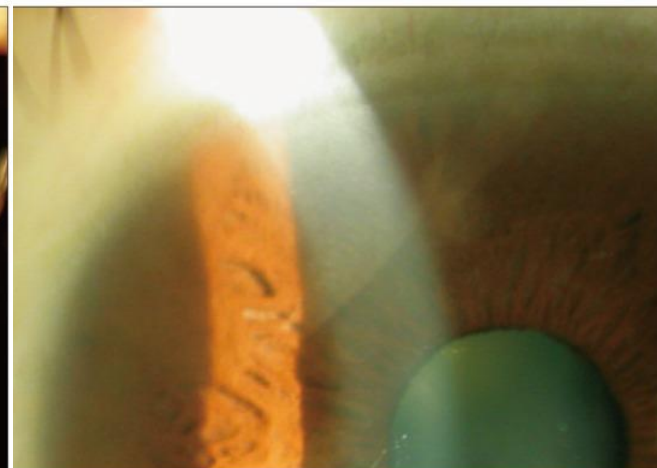
- без терапии приводит к потере зрения
- основная причина потери зрения у больных **ВИЧ-инфекцией** ; на фоне ВААРТ возможно развитие **увеита** (синдром восстановления иммунной системы)



Исследование в щелевой лампе:
секторный отек роговицы,
преципитаты по границе отека



2 новых монетовидных очага
поражения через 1 неделю после
добавления ГКС к курсу лечения



После введения ганцикловира
интравитреально отек роговицы,
линейные кератиновые преципитаты
исчезли

Сенсоневральная глухота

- воспаление, ишемия улитки и слухового нерва
- 60% **детей с клинически выраженной врождённой ЦМВИ**
- возможно у **взрослых ВИЧ-инфицированных**

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Манифестная форма врождённой ЦМВИ

Риск летального исхода

в первые 6 нед. жизни – 12%
(шок, ДВС-синдром)

90% выживших детей имеют

отдалённые последствия:

снижение умственного развития,
нейросенсорная глухота или
двустороннее снижение слуха,
снижения зрения



- часто **недоношенность**, дефицит массы тела, признаки внутриутробной гипоксии
- **патология ЦНС: микроцефалия**, реже гидроцефалия, энцефаловентрикулит, судорожный синдром, снижения слуха
- **врождённая сенсоневральная глухота**
- гепатоспленомегалия
- геморрагическая или пятнисто-папулёзная сыпь
- тромбоцитопения, гемолиз эритроцитов

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Первичное инфицирование иммунокомпетентных лиц

- бессимптомное течение
- 5% случаев – **мононуклеозоподобный синдром**:
 - высокая лихорадка
 - выраженный, длительный астенический синдром
 - ОАК — относительный лимфоцитоз, атипичные лимфоциты
 - **ангина и увеличение лимфатических узлов не характерны!**

Заражение путём гемотрансфузии / трансплантации инфицированного органа

- острая форма заболевания
- переходит в **латентную с пожизненной персистенцией**
- иммуносупрессия → **реинфекция** / реактивация → репликация → манифест. ф.

ЦМВИ у иммуносупрессивных лиц

- постепенное развитие заболевания
- появление симптомов-предвестников – **«ЦМВ-ассоциированный синдром»**

ДИАГНОСТИКА

1. **Исследование крови пациента на наличие специфических антител класса IgM и/или антител класса IgG**
Увеличение титра анти-ЦМВ IgG в ≥ 4 раза в «парных сыворотках» с интервалом в 14–21 сут.

2. **ПЦР**

3. **Метод амплификации нуклеиновых кислот (НААТ)**

4. **Морфологическое исследование**

5. **Культуральный метод**

6. **Вирусологический метод**

7. **Иммунологический метод**

Показатель	Расшифровка
IgM–, IgG–	Отсутствие иммунитета к вирусу. Существует опасность первичного инфицирования
IgM–, IgG+	Иммунитет. Нет риска первичного заражения, риск вторичного обострения зависит от состояния иммунной системы, поддается профилактике
IgM+, IgG–	Первичное инфицирование. Необходимо лечение. Во время планирования беременности требует отсрочки зачатия до формирования иммунитета
IgM+, IgG+	Вторичное обострение. Необходимо лечение

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

- **Врождённая ЦМВИ**

- с инфекциями TORCH-комплекса, бактериальной инфекцией, гемолитической болезнью новорождённых, родовой травмой, наследственными синдромами.

- ✓ **специфическая лабораторная диагностика** в первые недели жизни

- ✓ **гистологическое исследование плаценты** с привлечением **молекулярных методов**

- **Мононуклеозоподобный синдром**

- с ЭБВИ, герпесвирусами 6 и 7 типов, острой ВИЧ-инфекцией

- **ЦМВ-заболевание органов дыхания** у детей раннего возраста

- с коклюшем, бактериальным / герпетическим трахеобронхитом

- **Манифестная ЦМВИ у больных с иммунодефицитом**

- с др. оппортунистическими инфекциями, лимфопролиферативными заболеваниями, ВИЧ-энцефалитом

- **Полинейропатия и полирадикулопатия ЦМВ-этиологии**

- с герпесвирусной полирадикулопатией, синдромом Гийена-Барре, токсической полинейропатией

- ✓ **оценка иммунного статуса**

- ✓ **стандартные лабораторными анализы**

- ✓ **МРТ головного и спинного мозга**

- ✓ **ПЦР** крови, СМЖ, лаважной жидкости, плеврального выпота, биопсийных материалов

ЛЕЧЕНИЕ

- **ганцикловир**
- **валганцикловир**



- конкурентное ингибирование вирусной ДНК-полимеразы
- прямое включение в вирусную ДНК

лечение, вторичная профилактика и предупреждение манифестной ЦМВИ

- фоскарнет натрия
- цидофовир



ингибирование вирусной ДНК-полимеразы

ТОКСИЧНЫ!

- **иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный (неоцитотект)**

при активной ЦМВИ у беременных

Препараты интерферонового ряда, иммунокорректоры при ЦМВИ не эффективны.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечебный курс:

- **ганцикловир** в/в, 5 мг/кг, 2 р/сут или **валганцикловир** 900 мг 2 р/сут, min 14–21 сут

Поддерживающая терапия:

- **валганцикловир** 900 мг/сут не менее месяца

Превентивная терапия активной ЦМВИ у иммуносупрессивных больных с целью профилактики развития ЦМВ-заболевания:

- **валганцикловир** 900 мг/сут в течение не менее месяца до отсутствия ДНК ЦМВ в крови

Критерии для назначения превентивной терапии:

- глубокая иммуносупрессия (при ВИЧ-инфекции — Т-л CD4+ < 50 кл/мкл)
- ДНК ЦМВ в цельной крови > 2,0 lg10 ген/мл
- ДНК ЦМВ в плазме

Поддерживающее лечение у больных ВИЧ-инфекцией, перенёсших ЦМВ-ретинит

- на фоне ВААРТ
- до момента повышения Т-л CD4+ > 100 кл/мкл не менее 3 мес
- лечение uveита (синдром восстановления иммунной системы) – системное / периокулярное введение **стероидов**

ЛЕЧЕНИЕ

Превентивная терапия активной ЦМВИ

- во время беременности с целью профилактики вертикального заражения плода:

- **неоцитотект** 1 мл/кг в сутки в/в 3 введения с интервалом в 2–3 нед.

- у новорождённых, детей младшего возраста для предупреждения развития манифестной формы заболевания:

- **неоцитотект** 2–4 мл/кг в сутки в/в 6 введений под контролем наличия ДНК ЦМВ в крови

Терапия при развитии у ребёнка

- угрожающей жизни манифестной ЦМВИ

- **ганцикловир**, 6 мг/кг, в/в, каждые 12 ч. в течение 2 нед
- далее при наличии эффекта - 10 мг/кг, через день, в течение 3 мес

- ЦМВИ и других инфекционных осложнений

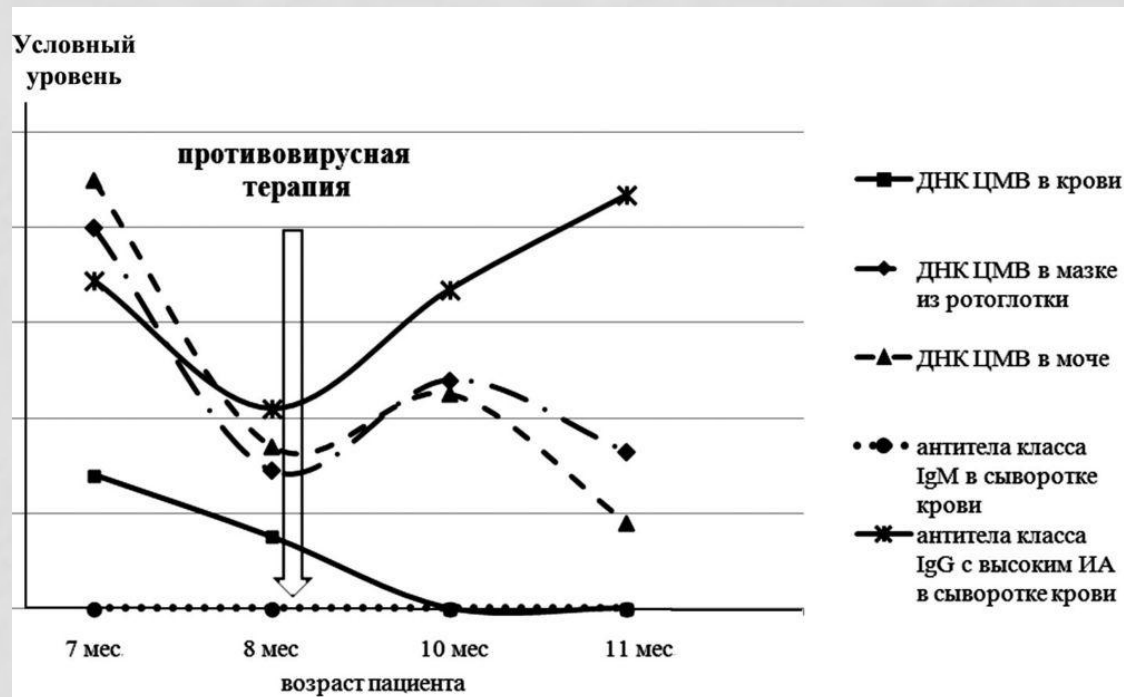
- возможно применение **пентаглобина**, 5 мл/кг/сут, 3 дня (повтор. курс при необх.-сти)

Монотерапия **неоцитотектом** у больных, страдающих **манифестной ЦМВИ**, угрожающей наступлением тяжёлых последствий, не показана.

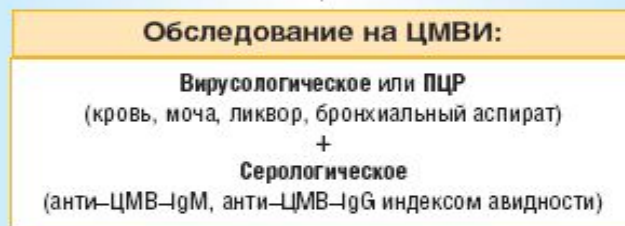
ЛЕЧЕНИЕ

Критерии эффективности терапии:

- нормализация состояния пациента
- отчётливая положительная динамика по результатам инструментальных исследований
- исчезновение ДНК ЦМВ в крови



Анамнестические данные матери:	Клинические симптомы у новорожденного:
• перенесенные матерью в период беременности мононуклеозоподобные заболевания • выявление у матери во время беременности лабораторных маркеров активной ЦМВИ	• поражение ЦНС • желтуха • гепатоспленомегалия • геморрагический синдром • задержка внутриутробного развития • недоношенность



Вирус или геном ЦМВ или анти-ЦМВ-IgM +/-анти-ЦМВ-IgG низкоавидные



Положительные

Отрицательные



Врожденная ЦМВИ

Врожденная ЦМВИ не доказана



Специфический
анти-ЦМВ-иммуноглобулин для в/в введения
+
рекомбинантный интерферон

Алгоритм диагностики и лечения врождённой ЦМВИ в неонатальном периоде

Подготовлен Н.В. Садовой, проф. А.А. Заплатниковым, РМАПО

https://www.rmj.ru/articles/pediatrics/Algoritm_dagnostiki_i_lecheniya_vroghdennoy_CMVinfekcii_v_neonatalynom_periode

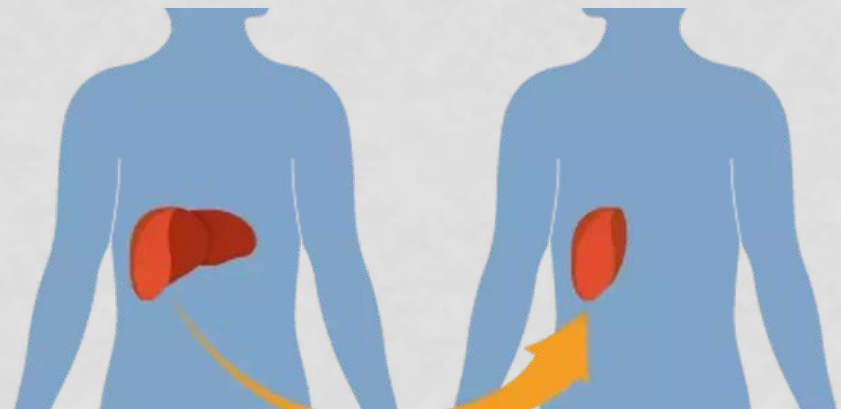
ПРОГНОЗ

- При **ранней поставке диагноза** ЦМВ-пневмонии, эзофагита, колита, ретинита, полинейропатии и **своевременном начале этиотропной терапии** прогноз для жизни и сохранения трудоспособности **благоприятен**.
- **Позднее выявление** цитомегаловирусной патологии сетчатки и развитие её обширного поражения ведёт к **стойкому снижению зрения** или к его полной потере.
- ЦМВ-поражение лёгких, кишечника, надпочечников, головного и спинного мозга могут стать причиной **инвалидности** пациентов или привести к **летальному исходу**.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактические мероприятия в зависимости от **группы риска**:

- **Консультирование беременных женщин (особенно серонегативных)**
 - использование барьерных контрацептивов
 - соблюдение правил личной гигиены при уходе за детьми младшего возраста.
- Временный перевод беременных серонегативных женщин, работающих в домах ребёнка, детских стационарных отделениях и учреждениях ясельного типа, на работу, не связанную с опасностью их заражения ЦМВ.
- **Подбор серонегативного донора** серонегативному реципиенту в трансплантологии.

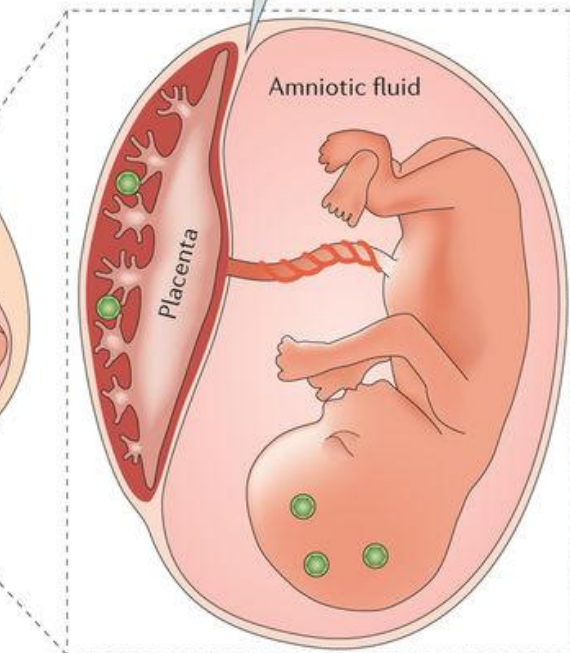


Геном	Toxoplasmosis	Other	Rubella	Cytomegalovirus	Herpes
Капсид	Токсоплазма	Другие	Краснуха	Цитомегаловирус	Герпес
Суперкапсид					

ZIKV infection during any stage of pregnancy

ZIKV breach of placental barrier

- Mechanism unclear
- ZIKV can cause placental insufficiency



ZIKV neurotropism

- Observed in human neural organoids
- Mouse models

Potential adverse outcomes

- Microcephaly
- Intrauterine growth restriction
- Ocular abnormalities
- Fetal demise
- Long-term outcome: unknown

Nature Reviews | Microbiology

Cytomegalovirus infection of the lung, with large cytomegalic cells having large intranuclear inclusions, is shown

