

ПОРОКИ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ И ТОКСОПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИЯМИ

Барычева Л.Ю., Голубева М.В., Кабулова М.А.

ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации, г. Ставрополь, Россия (355017, Ставрополь, ул. Мира, д. 310), e-mail: stgmu.ru

Проведен ретроспективный анализ результатов наблюдения детей раннего возраста с внутриутробными инфекциями и пороками развития. В 127 случаях у детей с ВПР диагностирована врожденная цитомегаловирусная инфекция, в 69 – врожденный токсоплазмоз. Целью исследования явилась характеристика пороков развития у детей с врожденными цитомегаловирусной и токсоплазменной инфекциями. Выявлено, что у детей с пороками развития при врожденной цитомегаловирусной инфекции отмечаются более высокие показатели летальности (61,4 %), чем при врожденном токсоплазмозе (34,8 %). При патоморфологическом анализе у детей с врожденной цитомегалией преобладают эмбриопатии, у детей с врожденным токсоплазмозом – фетопатии. У умерших детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией чаще, чем при врожденном токсоплазмозе, развиваются пороки внутренних органов, в том числе ВПС, пневмопатии, аномалии развития желудочно-кишечного тракта и мочеполовых путей. При врожденном токсоплазмозе на секции преобладают фетопатии ЦНС и глаз. У выживших детей с врожденным токсоплазмозом чаще, чем при цитомегаловирусной инфекции, формируются тяжелые инвалидизирующие последствия поражения ЦНС и глаз в виде окклюзионной гидроцефалии, ДЦП, полной или частичной слепоты, церебральных расстройств.

Ключевые слова: врожденная цитомегаловирусная инфекция, врожденный токсоплазмоз, пороки развития, резидуальные исходы.

MALFORMATIONS IN CHILDREN WITH CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTIONS AND CONGENITAL TOXOPLASMOSIS

Barycheva L.Y., Golubeva M.V., Kabulova M.A.

GBOU VPO "Stavropol state medical university" Health Ministry of Russian Federation, 355017, Stavropol, Russia (355017, Stavropol, Mira street, 310), e-mail: stgmu.ru

A retrospective analysis of the results of observations of young children with intrauterine infections and malformations. In 127 cases in children diagnosed with malformations cytomegalovirus infection in 69 – congenital toxoplasmosis. The aim of the study was to haraktristika malformations in children with congenital cytomegalovirus and toxoplasmosis infections. Revealed that children with developmental disabilities in congenital CMV infection have higher mortality rates (61,4 %) than in congenital toxoplasmosis (34,8%). At pathologic analysis in children with congenital cytomegaly dominated embryopathy in children with congenital toxoplasmosis – fetopathy. In the dead of children with congenital cytomegalovirus infection more frequently than in congenital toxoplasmosis develop malformations of internal organs, including the CHD, pneumopathy, developmental abnormalities of the gastrointestinal tract and urinary tract. Congenital toxoplasmosis in sections dominated fetopathy CNS and eye. Surviving children with congenital toxoplasmosis more frequently than in cytomegalovirus infection formed severe disabling effects of CNS and the eye in the form of obstructive hydrocephalus, cerebral palsy, complete or partial blindness, cerebro disorders.

Keywords: congenital cytomegalovirus infection, congenital toxoplasmosis, malformations, residual outcomes.

Введение

Врожденные пороки развития ребенка стабильно занимают первое место среди причин детской инвалидности и второе место в структуре смертности детей первого года жизни [4], причем их значительная часть индуцирована внутриутробными инфекциями [1, 8]. К числу инфекционных агентов, обладающих наибольшим тератогенным потенциалом,

относят вирусы краснухи, цитомегалии, varicella zoster, а также возбудителей сифилиса, токсоплазмоза, микоплазменной инфекции [1, 8].

В связи с широкой иммунизацией против краснухи, ведущая роль в структуре вирусных инфекций, формирующих пороки, принадлежит врожденной цитомегаловирусной инфекции (ВЦМВИ) [8, 10]. Вирус цитомегалии вызывает структурные изменения в коре головного мозга и задержку миелинизации белого вещества [6, 7]. Кортиковые пороки при ВЦМВИ характеризуются развитием пахигирии, полимикрогирии, корковой дисплазии и гетеротопии [6, 7]. В группе пороков периода органогенеза диагностируются аномалии желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и бронхо-легочной систем [3, 5, 8, 11].

Большое значение в структуре инфекционных пороков новорожденных имеет и внутриутробный токсоплазмоз [9, 12]. При токсоплазменной инфекции у плода нередко развиваются фетопатии головного мозга и глаз. Ребенок рождается с постэнцефалическими дефектами: необратимыми поражениями ЦНС, полной или частичной слепотой, пороками сердца, расщеплением твердого неба и верхней губы, недоразвитием конечностей, интеллектуальным дефицитом [2, 5, 9, 12].

Цель исследования: характеристика пороков развития у детей с врожденными цитомегаловирусной и токсоплазменной инфекциями.

Материал и методы исследования

Основу работы составил ретроспективный анализ результатов наблюдения детей раннего возраста с внутриутробными инфекциями и сформированными пороками развития. В 127 случаях у детей с ВПР диагностирована врожденная цитомегаловирусная инфекция (ВЦМВИ), в 69 – врожденный токсоплазмоз (ВТ). Обследование детей и наблюдение за ними проводились в период с 1992 по 2012 г. на базе инфекционного отделения новорожденных, неврологического, реанимационного отделений ГБУЗСК «Краевая детская клиническая больница», 2 детского и реанимационного отделений ГБУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница», инфекционных и реанимационных отделений ЦРБ Ставропольского края.

Для диагностики ВЦМВИ и ВТ использовался комплекс серологических и молекулярно-биологических методов с определением специфических IgM и IgG с индексом avidности к ЦМВ методом ИФА у матерей и детей в парных сыворотках. Обнаружение ДНК ЦМВ и Toxoplasmosis в крови осуществляли методом ПЦР.

Выявление IgG к ЦМВ при динамическом наблюдении в течение года отмечалось у 74 % детей, IgM ЦМВ – у 7,1 %, ДНК ЦМВ в крови – у 48,0 % детей. В 22,8 % случаев диагноз ВЦМВИ верифицирован только после смерти по данным патоморфологического исследования.

Выявление IgG к *Toxoplasma gondi* в течение года отмечалось у 59,4 % детей, IgM Тохо – у 11,3 %, ДНК *Toxoplasma gondi* в крови – у 26,8 % детей. У 19 из 27 умерших детей с ВТ диагноз верифицирован после смерти по данным патоморфологического исследования. В работе проводился анализ протоколов вскрытий умерших детей, проведенных на базе прозектуры ГБУЗСК ДККБ и кафедры патологической анатомии СтГМУ. 113 случаев секционных наблюдений имели патоморфологическую картину врожденной цитомегалии, 40 – врожденного токсоплазмоза.

Для статистического анализа данных применялся пакет программ «Attestat 10.5.1». При оценке различий качественных признаков использовался критерия χ^2 .

Результаты и их обсуждение

Церебральная форма ВЦМВИ диагностировалась у 24 детей и характеризовалась развитием цитомегаловирусного энцефалита или менингоэнцефалита.

При генерализованной форме (103 ребенка) заболевание с рождения протекало тяжело с явлениями токсикоза (40,4 %), угнетения ЦНС (68,0 %), желтухи (32,0 %), геморрагического синдрома (13,6 %) и сопровождалось развитием полиорганной патологии с развитием пневмонии (48,8 %), энцефалита или менингоэнцефалита (32,0 %), гепатита (26,0 %), кардита (19,7 %), нефрита (13,4 %), энтероколита (16,5 %).

В 61,4 % (78) случаях состояние детей с ВЦМВИ прогрессивно ухудшалось до летального исхода с развитием дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности (51,2 %), ДВС-синдрома (33,1 %), отека-набухания головного мозга (37,8 %), полиорганной недостаточности (12,6 %), токсикодистрофического состояния (7,1 %).

Врожденный токсоплазмоз диагностирован у 69 детей с ВПР в виде генерализованной (21 детей), менингоэнцефалической (12) и энцефалической (36) формы.

Тяжесть состояния при генерализованной форме была обусловлена явлениями интоксикации или токсикоза (91,3 %), формированием полиорганных поражений с развитием пневмонии (85,7 %), менингоэнцефалита (38,1 %), кардита (33,3 %), гепатита (42,9 %), нефрита (23,8 %), энтероколита (57,1 %).

Поражение ЦНС при менингоэнцефалической форме ВТ (12 детей) носило острый (5 случаев) или подострый (7) характер. У 3 детей отмечался «латентный» менингоэнцефалит, реализовавшийся ко второму полугодю жизни отставанием психомоторного и речевого развития, признаками внутричерепной гипертензии, судорогами, формированием окклюзионной гидроцефалии.

У 36 детей с энцефалической формой ВТ диагностировалась врожденная гидроцефалия. В 100 % случаев регистрировалась окклюзионная внутренняя гидроцефалия, у 33,3 % детей она была декомпенсированной, что требовало оперативного вмешательства. В

остальных случаях (66,7 %) гидроцефалия имела компенсированную форму с признаками прогрессирования процесса. У 22,2 % детей с рождения гидроцефалия сочеталась с микроцефалией. Специфическое поражение глаз у детей при энцефалической форме наблюдалось у 88,9 % детей, в том числе пороки развития – у 50 %.

При офтальмологическом обследовании диагностировались анофтальмия (5,5 %), микрофтальмия (19,4 %), колобома радужной оболочки и сетчатки (8,3 %), катаракта одного или обоих глаз (19,4 %), полная или частичная атрофия зрительных нервов (41,7 %), хориоретинит (22,2 %), увеит (5,5 %), кератит (5,5 %).

Летальность у детей с пороками при ВТ была достоверно ниже, чем при ВЦМВИ, и составила 34,8 %, $p < 0,05$.

При патоморфологическом исследовании у детей с ВЦМВИ преобладали эмбриопатии (54,9 %), у детей с ВТ – фетопатии (90 %), $p < 0,05$.

Врожденные пороки сердца в общей структуре ВПР чаще диагностировались при ВЦМВИ, чем при ВТ, и составляли при жизни – 13,4 % и 4,3 %, на секции – 45,1 % и 25,0 %, соответственно. Однако достоверные различия регистрировались только по данным исследования аутопсийного материала (таблица 1).

Таблица 1

Пороки развития у детей с врожденными цитомегаловирусной и токсоплазменной инфекциями

Пороки развития	ВЦМВИ		ВТ	
	при жизни (n=127)	на секции (n=113)	при жизни (n=69)	на секции (n=40)
Пороки развития ЦНС	52,0%	38,9%	78,3%*	62,5%*
Окклюзионная гидроцефалия	18,9%	16,8%	69,6%*	50%*
Смешанная гидроцефалия	20,5%	19,5%	2,9%	10%
Микроцефалия	12,6%	-	7,2%	10%
Пахигирия	-	1,8%	-	2,5%
Агенезия мозолистого тела	-	0,9%	-	-
Пороки развития глаз	16,5%	8,0%	49,2%*	22,5%*
Анофтальмия	-	-	2,9%	2,5%
Микрофтальмия	-	-	10,1%*	7,5%*
Колобома	1,6%	1,8%	4,3%	-
Врожденная катаракта	0,8%	2,7%	10,1%	-
Атрофия ДЗН	14,2%	3,5%	22,6%	12,5%
ВПС	13,4%	45,1%*	4,3%	25%
Дефект МПП	7,1%	4,4%	1,4%	2,5%
Дефект МЖЖП	2,4%	4,4%	1,4%	5%
Декстракардия	-	-	-	2,5%
Стеноз устья аорты	-	0,9%	-	-
Сращение створок митрального клапана	-	0,9%	-	-
Открытый артериальный проток	0,8%	0,9%	-	-
Гребневидная деформация эндокарда	-	0,9%	-	-
Фиброэластоз	3,9%	32,7%*	1,4%	12,5%
Пневмопатии	-	34,5%*	-	12,5%
Врожденные кисты легких	-	-	-	2,5%

Врожденные бронхоэктазы	-	0,9%	-	2,5%
Врожденная буллезная эмфизема	-	-	-	2,5%
Врожденные ателектазы	-	11,7%	-	7,5%
Недоразвитие легочной ткани	-	12,4%*	-	-
Недоразвитие бронхов	-	8,0%	-	-
Гипоплазия доли легкого	-	0,9%	-	-
Врожденные пороки ЖКТ	11,0%	23,0%*	5,8%	7,5%
Атрезия пищевода	4,7%	4,4%	1,4%	-
Аноректальная атрезия	3,9%	3,5%	1,4%	2,5%
Атрезия тощей и подвздошной кишки	-	3,5%	-	-
Удвоение кишечной трубки	-	2,7%	-	-
Гастрошизис	2,4%	2,7%	1,4%	-
Общая брыжейка кишечника	-	5,3%	-	2,5%
Аганглиоз ободочной кишки	-	6,3%	-	2,5%
Сужение желчного протока	-	0,9%	-	2,5%
Аномалии МПС	7,1%	29,2%*	4,3%	10%
Удвоение почек	0,8%	1,8%	1,4%	2,5%
Отсутствие почки	0,8%			
Гипоспадия	2,9%	1,8%	1,4%	2,5%
Крипторхизм	-	-	1,4%	-
Гипогонадизм	3,1%	3,5%	1,4%	-
Кистозная дисплазия почек	-	3,5%	-	5%
Недоразвитие нефронов	-	18,6%*		
Костно-хрящевые пороки	7,9%	11,5%	7,2%	7,5%
Платиспондилия	0,8%	0,9%	1,4%	2,5%
Полидактилия	3,1%	6,2%	1,4%	2,5%
Аплазия пястных костей	0,8%	0,9%	1,4%	-
Аплазия фаланг пальцев	0,8%	0,9%	1,4%	-
Неправильный рост пальцев	0,8%	0,9%	1,4%	-
Деформация крестца и копчика	-	-	-	2,5%
Дисплазия тазобед. Суставов	-	0,9%	2,9%	-
Двусторонняя косолапость	0,8%	-	1,4%	-
Микрогнатия	0,8%	0,9%	-	-

* – $p < 0,05$, достоверность различий показателей у детей с ВЦМВИ и ВТ (критерий χ^2).

У умерших детей с ВТ верифицировались дефекты межпредсердной (2,5 %) и межжелудочковой перегородки (5 %), дэкстракардия (2,5 %), фиброэластоз (12,5 %). У детей с ВЦМВИ на секции отмечались дефекты МПП (4,4 %), МЖЖП (4,4 %), стеноз устья аорты (0,9 %), сращение створок митрального клапана (0,9 %), открытый артериальный проток (0,9 %), гребневидная деформация эндокарда (0,9 %). Достоверно чаще, чем при ВТ, определялся эндокардиальный фиброэластоз (32,7 %, $p < 0,05$).

Врожденные аномалии бронхолегочной системы при жизни не диагностировались. При патоморфологическом анализе пневмопатии чаще выявлялись при ВЦМВИ (34,5 % и 12,5 %, $p < 0,05$). В структуре пороков при ВТ определялись врожденные кисты легких (2,5 %), бронхоэктазы (2,5 %), буллезная эмфизема (2,5 %), врожденные ателектазы (7,5 %). При ВЦМВИ диагностировались гипоплазия доли легкого (0,9 %), недоразвитие бронхов (8,0 %), врожденные бронхоэктазы (0,9 %) и ателектазы (11,7 %). Чаще, чем в группе ВТ, определялось недоразвитие легочной ткани (12,4 %, $p < 0,05$).

Пороки развития желудочно-кишечного тракта чаще формировались при ВЦМВИ. При жизни их распространенность в группе ВЦМВИ составила 11,0 %, в группе ВТ – 5,8 %, после смерти 23,0 % и 7,5 %, $p < 0,05$ соответственно.

Распространенность аномалий мочевыделительной системы при жизни у детей с ВЦМВИ и ВТ достоверно не различались. У умерших детей с ВЦМВИ пороки МПС диагностировались чаще (29,2 %, $p < 0,05$).

Аномалии костно-хрящевой ткани при жизни регистрировались у 7,9 % детей с ВЦМВИ и у 7,2 % детей с ВТ, при патоморфологическом исследовании у 11,5 % и 7,5 % соответственно.

Пороки развития ЦНС в структуре ВПР у инфицированных детей преобладали при врожденном токсоплазмозе, $p < 0,05$. Оклюзионная внутренняя гидроцефалия при жизни чаще регистрировалась детей с ВТ (69,6 %), чем при ВЦМВИ (18,9 %). Смешанная гидроцефалия и микроцефалия чаще верифицировались при ВЦМВИ, однако достоверных отличий выявлено не было. У умерших детей окклюзионная внутренняя гидроцефалия чаще встречалась при ВТ – 50 %, реже при ВЦМВИ – 16,8 %, $p < 0,05$. Смешанная гидроцефалия регистрировалась у 10,0 % и 19,5 % соответственно.

Пороки развития глаз чаще формировались при с врожденном токсоплазмозе. В структуре аномалий, диагностированных при жизни, пороки органа зрения составили 49,2 % и были представлены анофтальмией (2,9 %), микрофтальмией (10,1 %), колобомой (4,3 %), врожденной катарактой (10,1 %), атрофией диска зрительного нерва (22,6 %). Среди аномалий развития при ВЦМВИ пороки развития глаз встречались в 16,5 % случаев в виде колобомы (1,6 %), врожденной катаракты (0,8 %), атрофии дисков зрительного нерва (14,2 %).

При патоморфологическом исследовании пороки развития глаз при ВТ диагностировались в 22,5 %, при ВЦМВИ – в 8,0 %, $p < 0,05$. При токсоплазменной инфекции чаще верифицировалась микрофтальмия – 10,1 %, $p < 0,05$.

У выживших детей с пороками развития на фоне врожденной цитомегаловирусной и токсоплазменной инфекций преобладали инвалидизирующие последствия поражения ЦНС (таблица 2).

Таблица 2

Резидуальные исходы у детей с врожденными цитомегаловирусной и токсоплазменной инфекциями

Резидуальные исходы	ВЦМВИ (49)	ВТ (45)
Окклюзионная внутренняя гидроцефалия	18,4%	95,3%*
Смешанная гидроцефалия	26,5%*	4,7%
Микроцефалия	18,4%	8,9%
ДЦП	26,5%	53,3%*

Эписиндром	12,2%	17,8%
Аномалии развития глаз	14,3%	68,9%*
Полная или частичная слепота	8,2%	33,3%*
Нейро-сенсорная тугоухость	8,2%	-
Легкое и умеренное отставание в интеллектуальном развитии	77,5%	77,8%
Олигофрения	22,5%	22,2%
Церебрастенические расстройства поведения	16,3%	62,2%*
Состояние после оперативного лечения ВПС	6,1%	2,2%
Аномалии мочеполовой системы	8,2%	2,2%
Аномалии костно-суставной системы	6,1%	6,7%

* – $p < 0,05$, достоверность различий показателей у детей с ВЦМВИ и ВТ (критерий χ^2).

Окклюзионная внутренняя гидроцефалия чаще развивалась при врожденном токсоплазмозе, смешанная гидроцефалия – при ВЦМВИ, $p < 0,05$. Микроцефалия чаще выявлялась в исходе ВЦМВИ. Однако достоверных отличий с группой ВТ зарегистрировано не было. Детский церебральный паралич сформировался у 53,3 % детей с ВТ, у детей с ВЦМВИ составил 26,5 %, $p < 0,05$.

Аномалии развития глаз чаще выявлялись у детей с врожденным токсоплазмозом (68,9 %, $p < 0,05$), в том числе с исходом в полную или частичную слепоту (33,3 %, $p < 0,05$). Нейро-сенсорная тугоухость формировалась преимущественно у детей с ВЦМВИ (8,2 %). Церебрастенические расстройства поведения преобладали у детей с ВТ – 62,2 %, $p < 0,05$.

Заключение

У детей с пороками развития при врожденной цитомегаловирусной инфекции отмечаются более высокие показатели летальности (61,4 %), чем при врожденном токсоплазмозе (34,8 %). При патоморфологическом анализе при врожденной ЦМВИ преобладают эмбриопатии, у детей с врожденным токсоплазмозом – фетопатии.

У умерших детей с ВЦМВИ чаще, чем при врожденной токсоплазменной инфекции, верифицируются пороки развития внутренних органов, в том числе ВПС, пневмопатии, аномалии развития желудочно-кишечного тракта и мочеполовых путей. При врожденном токсоплазмозе на секции преобладают фетопатии ЦНС и глаз.

У выживших детей с врожденным токсоплазмозом чаще, чем при ВЦМВИ, формируются тяжелые инвалидизирующие последствия поражения ЦНС и глаз в виде окклюзионной гидроцефалии, ДЦП, полной или частичной слепоты, церебрастенических расстройств.

Родители пациентов подписывали информированное согласие на участие в исследованиях.

Список литературы

1. Башмакова М.А., Савичева А.М. Врожденные и перинатальные инфекции: проблемы и решения // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. 59, вып.5. – С. 17-22.

2. Барычева Л.Ю. Клинические и иммунологические особенности врожденного токсоплазмоза // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2004. – Т.49, № 2. – С.55-59.
3. Голубева М.В., Барычева Л.Ю., Огузова Э.Ю. Роль врожденной цитомегаловирусной инфекции в нарушении механизмов иммунной адаптации // Медицинский вестник северного Кавказа. – 2008. – №3 (11). – С. 15-19.
4. Гудинова Ж..В. Научные основы социально-гигиенического мониторинга инвалидности детей: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Омск, 2005. – 43 с.
5. Орехов К.В., Барычева Л.Ю. Формирование системы иммунитета у детей с врожденными инфекциями. – Ставрополь, 2006. – 130 с.
6. Cheeran M.C.J., Lokensgard J.R., Schleiss M.R. Neuropathogenesis of Congenital Cytomegalovirus Infection: Disease Mechanisms and Prospects for Intervention // Clin. Microbiol Rev. – 2009. – Vol. 22, № 1. – P. 99–126.
7. Congenital cytomegalovirus infection and cortical/subcortical malformations / I. Pascual-Castroviejo [et al.] // Neurologia. – 2012. – Vol. 27, № 6. – P.336-342.
8. Intrauterine Infections and Birth Defects / I.Y. Zheng [et al.] // Biomedical and environmental sciences. – 2004. – № 17. – P. 476-491.
9. Long-term impact of treated congenital toxoplasmosis on quality of life and visual performance / F. Peyron [et. al.] // Pediatr Infect Dis J. – 2011. – №30(7). – P.597-600.
- 10.Ornoy A., Diav-Citrin O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy // Reprod. Toxicol. – 2006. – Vol. 21. – P.399-409.
- 11.Relationship between prognosis of biliary atresia and infection of cytomegalovirus / S. Chen [et al.] // World J of Pediatr. – 2008. – № 2. – P. 123-126.
12. Why prevent, diagnose and treat congenital toxoplasmosis? / R. McLeod [et al.] // Mem Inst Oswaldo Cruz. – 2009. – № 104(2). – P.320–344.

Рецензенты:

Федько Н.А., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения, г. Ставрополь.

Калмыкова А.С., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ставрополь.