

Асранкулова Д. Б.,  
Негматшаева Х.Н.,  
Юлдашева О.С.,  
Тураева Г. Ю.

## ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ

Андижанский государственный медицинский институт  
(ректор профессор Шадманов А.К.)

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) характеризуется высокой распространенностью. В частности, по данным литературы [1,2], инфицированность населения к 35-ти летнему возрасту составляет 40%, а к 50 годам - 100%. Однако обычно клиническое значение ЦМВИ приобретает в период иммунодепрессии (беременных, новорожденных) [3,4,5].

Следует отметить, что в Узбекистане, где рождаемость остаётся высокой при коротком интергенетическом интервале, состояние иммунной системы у беременных с острой ЦМВИ изучена недостаточно.

Несмотря на то, что за последние 30 лет созданы эффективные химиотерапевтические средства, надежной этиотропной терапии при ЦМВИ во время беременности в настоящее время нет, поэтому поиск новых препаратов и схем лечения является первоочередной задачей акушерства.

Эриксин - относительно недавно созданный отечественный препарат, представляющий собой комплекс биологически активных веществ, получаемых из биомассы змей рода Eгux. В составе препарата определяются свободные аминокислоты, низкомолекулярные пептиды, а также соединения кальция, магния, калия и железа. Эриксин обладает иммуномодулирующим и биостимулирующим действием [3].

**Целью настоящего исследования** явилось изучение клинико-иммунологической эффективности комплексного лечения с включением эриксина у беременных с острой ЦМВИ.

**Материал и методы исследования.** Проведено обследование и лечение 64 беременных женщин с острой ЦМВИ. Для проведения сравнительного клинико-иммунологического анализа при лечении различными методиками беременные были разделены на 2 сопоставимые в клиническом отношении группы: 33 беременных 1-й группы получали симптоматическую терапию (общеукрепляющую, витаминотерапию, по показаниям - антибиотики); 31 женщина составили 2-ю группу, получавшую комплексное лечение с включением эриксина. Препарат назначили внутривенно 2 раза в день по специально разработанной схеме применительно к лечению острой ЦМВИ (3). Разовые дозы эриксина были следующими: 1-й день - 0,5 мл (5мг); 2-й день - 0,7 мл (7мг); с 3 по 9-й дни - 0,1 мл (10мг); 10-13-й дни - 1,5 мл

(5мг): 14-20-й дни - 2,0 мл (20мг). Отмечена хорошая переносимость препарата. Одновременно проводили витаминно - метаболическую терапию, включающую комплекс препаратов, нормализующих окислительно-восстановительные процессы фетоплацентарной системы (ФПС) (курантил 25 мг 3 раза в сутки, актовегин 200 мг 3 раза в сутки, витамины и другие) в течение 3-4 недель.

Контрольную группу составили 30 беременных, у которых не были выявлены антитела к цитомегаловирусу (ЦМВ). Возраст беременных колебался от 16 до 40 лет и составил в среднем 25,8<sup>±</sup>0,4 года. Все обследованные беременные были в III триместре гестации. Сравнимые группы были одинаковы по паритету' беременности и родов. Клинические наблюдения проводились в отделении патологии беременных 2 родильного комплекса. Маркерами острой ЦМВИ служили IgM антитела ЦМВ антитела (иммуноферментный анализ - ИФА) в сыворотке крови, ДМК ЦМВ в лейкоцитах крови (полимеразная цепная реакция - ПЦР). Популяционный состав лимфоцитов в периферической крови определяли при помощи моноклональных антител к маркерам CD 3 + (Т - лимфоциты), CD4 + (Т - хелперы), CD8 + (Т - цитотоксические лимфоциты), CD 16 + (натуральные киллеры), CD 19 + (В - лимфоциты) в реакции поверхностной иммунофлюоресценции. Уровень иммуноглобулинов определяли методом радиальной иммунодиффузии по Manchini (1969). Изучена характеристика спонтанной продукции цитокинов TNF $\alpha$  и IL - 8 лейкоцитами крови с использованием тест - систем, разработанных ТОО «Цитоник» (Санкт - Петербург), основанных на «сэндвич» - методе твердофазного иммуноферментного анализа.

**Результаты и обсуждение.** Иммунологические исследования показали, что у беременных с ЦМВИ отмечаются существенные изменения всех звеньев иммунитета (табл. 1)

Содержание лейкоцитов в крови беременных (P<0,01), которые являются основным клеточным субстратом гуморального иммунного ответа, ЦМВИ снижено по сравнению с контролем (P<0,01). У

Таблица 1

**Сравнительная динамика иммунофенотипа лимфоцитов у беременных с острой ЦМВИ в III триместре гестации до и после лечения (M±t)**

Иммунологические показатели	Контрольная группа	Беременные с острой ЦМВИ		
		До лечения	Получившие симптоматическое лечение (I гр.)	Получившие симптоматическое лечение + эриксин (II гр.)
Лейкоциты (мкл)	6200±202	5512±233*	5634±225	5825±205**
Лейкоциты (%)	24,2±1,3	28,8±1,1*	28,1±1,3	26,6±0,8
Лейкоциты (мкл)	1500±9,2	1587±103	1583 ±99	1526±102
CD3 + (%)	53,6±0,6	42,2±0,8*	43,2 ±0,7	51,2±0,7**
CD3 + (мкл)	804±81	669±85	683±79	781±89
CD4 + (%)	40,3±1,3	30,7±1,1 *	32,9±1,3	38,9 ±1,2**
CD8 + (%)	18,6±1,3	19,0±1,2	18,5±1,2	18,7±0,6
ИИР	2,1 ±0,02	1,6±0,02*	1,7±0,02**	2,1x0,02**
CD19 + (%)	25,4±0,8	34,5±1,2	32,3±0,7	27,5 ±1,0**
CD19 + (мкл)	381±24	547±35*	511±37	419±32
CD16 + (%)	11,6±1,1	18,6±1,3*	17,5±1,2	12,4±1,4**

Примечание: \* - Различия достоверны по отношению к контрольной группе, P<0,01; \*\* - Различия достоверны по отношению к группе до лечения, P<0,01.

беременных с ЦМВИ установлено снижение количества Т - лимфоцитов (CD3+) по сравнению с контролем (P<0,01). Содержание Т - хелперов (CD4 +) у здоровых беременных достоверно выше (P<0,01) по сравнению с таковым у беременных ЦМВИ - 40,3±1,3 и 30,3±1,1% соответственно. Число лимфоцитов с CD8 + фенотипом здоровых беременных достоверно не различалось с показателями беременных с ЦМВИ. Количественные изменения уровня регулярных субпопуляций лимфоцитов у женщин с ЦМВИ нашли свое отражение в контроле (P<0,01). У беременных с ЦМВИ отмечалось повышение уровня В - лимфоцитов

участвующего в выработке антител, способных связать и нейтрализовать антигены, проникающие в организм. На фоне дефицита Т лимфоцитов в крови беременных с ЦМВИ отмечено возрастание количества натуральных киллеров с CD16 + маркерами в 1,6 раза (P<0,01).

Таблица 2

**Сравнительная динамика уровней иммуноглобулинов и провоспалительных цитокинов при острой ЦМВИ в III триместре гестации до и после лечения (M±ш)**

Иммунологические показатели	Контрольная группа	До лечения	Беременные с острой ЦМВИ	
			Получившие симптоматическое лечение (I гр.)	Получившие симптоматическое лечение + эриксин (II гр.)
Ig G (мг%)	179,6±12,5	222,6±13,6*	214±12,9	182±12,6*
Ig G (мг%)	1014±84	1254±83*	1213±71	1078±74
Ig A (мг%)	110x8,2	111,9,54±	108±8,0	114±9,6
TNFd (пг/мл)	23,6 ±3,4	91,1±7,4*	52,1 ±4,4*	32,5±3,5**
IL - 8 (пг/мл)	9,1±0,7	315±26,5*	255x22,7	26,7±4,5**

Примечание: \* - Различия достоверны по отношению к контрольной группе; P<0,01, \*\* - Различия достоверны по отношению к группе до лечения, P<0,01.

На ранних стадиях инфицирования важную роль играют НК - клетки, осуществляющие первый уровень иммунологического надзора и обладающие уникальной способностью лизировать патологически измененные клетки без предварительной сенсibilизации. Увеличение активности НК - клеток и обусловленные ими регуляторные функции под влиянием цитокинов, по-видимому, происходят через усиление экспрессии CD 16 +маркеров на их поверхности. У беременных с ЦМВИ концентрация иммуноглобулинов классов М и G достоверно выше, чем в группе здоровых (табл. 2).

Известно, что одной из составляющих фракций IgG могут являться аутоантитела, направленные против антигенов плаценты.

У пациенток с ЦМВИ зарегистрирована гиперцитокинемия провоспалительных цитокинов с наиболее резким увеличением количества ИЛ - 8, что, возможно, является признаком клеточной активации *in vivo* (табл.2). Уровень спонтанной продукции TNF $\alpha$  клетками периферической крови у обследованных больных был достоверно выше уровня здоровых доноров. Однако содержание TNF $\alpha$  в сыворотке крови превышало норму только у части обследованных больных концентрации ИЛ-8 было отмечено у 100% обследованных. Таким образом, у беременных с острой ЦМВИ наблюдаются выраженные изменения в системе иммунитета, имеющие патогенетическое значение, что является предпосылкой для назначения препаратов, способствующих восстановлению нарушенных звеньев иммунитета и противовирусной активности.

Проведенное симптоматическое лечение у беременных 1 группы показало его недостаточную эффективность, поскольку после стихания острого процесса в 75% случаев женщины были вновь госпитализированы по причине угрозы прерывания беременности, катаральных воспалительных процессов в верхних дыхательных путях, внутриутробной гипоксии плода. При этом существенного достоверного улучшения клинико-иммунологических показателей не наблюдалось. Иная иммунологическая картина наблюдалась у беременных, получивших эриксин (табл.1). В этой группе женщин отмечается увеличение содержания в крови Т - лимфоцитов ( $P<0,01$ ), CD4 + клеток (Т - хелперов) ( $P<0,01$ ). Это способствовало возрастанию индекса иммунорегуляции до нормальных показателей, что является благоприятным прогностическим признаком при лечении вирусных инфекций. Количество лимфоцитов с CD 19 + маркерами снизилось в 1,3 раза ( $P<0,01$ ). При этом выявилось количественное снижение субпопуляции лимфоцитов с CD 16 -г- фенотипом почти до нормальных значений ( $P<0,01$ ).

При исследовании факторов гуморального

иммунитета у беременных с острой формой ЦМВИ на фоне лечения эриксином отмечено снижение концентрации иммуноглобулина класса М. Спонтанная продукция провоспалительных цитокинов после традиционной терапии с включением эриксина достоверно снижалась. Нужно отметить, что у 2 пациенток этой группы уровень TNF $\alpha$  повысился в 1,5 и 2.1 раза. В тоже время под влиянием общепринятого лечения продукция TNF $\alpha$  и ИЛ - 8 снижается незначительно. Так содержание TNF $\alpha$  остается повышенным в 2 раза, ИЛ-8 - в 28 раз. Важно отметить, что защитная роль провоспалительных цитокинов проявляется тогда, когда эти медиаторы работают локально, в очаге воспаления, однако их системная продукция не означает высокую эффективность противоинфекционного иммунитета.

Противовирусный эффект проводимой терапии получил подтверждение по результатам ДНК исследования. Анализ динамики вирусемии через 2 недели после лечения эриксином показал, что положительные реакции на наличие ДНК ЦМВ обнаружены только у 4 (14,8%) из 27 обследованных, у остальных 23 беременных (85,2%), ДНК вируса не обнаружена. Из 27 женщин 1- группы у 18 (66,7%) ЦМВ не выявлен, у 9 (33,4%) анализ был положительным.

Результаты наших исследований показывают, что применение эриксина у беременных с ЦМВИ оказывает иммуномодулирующее действие на дисбаланс в клеточном и гуморальном звеньях иммунной системы, в частности, снижает депрессию Т - звена иммунитета, улучшает соотношение между Т - хелперной и Т - супрессорной субпопуляциями, изменяет дисбаланс иммуноглобулинов, способствует снижению уровня провоспалительных цитокинов [1,4,6].

Таким образом, применение эриксина в комплексном лечении ЦМВИ у беременных способствует элиминации вируса из кровотока, что, возможно, обусловлено его био- и иммуностимулирующими эффектами. О преимущественном значении клеточного иммунитета при цитомегаловирусной инфекции свидетельствует тот факт, что дети с врожденным Т- клеточным иммунодефицитом не могут с этой инфекцией справиться, а пациенты с дефицитом иммуноглобулинов, но с нормально функ

ционирующей системой клеточного иммунитета, выздоравливают. Препарат стимулирует Т-клеточный иммунитет, в частности, CD4+ лимфоциты, усиливает иммунный ответ против инфекционных агентов и процесс их элиминации. Возможно, что в основе его действия лежат интерферониндуцирующие эффекты. Активация синтеза противовирусного IFN связана с возбуждением каскада межклеточных иммунных взаимодействий, продукции интерлейкинов и интерферонов.

**Выводы.** У беременных с острой ЦМВИ установлена иммунодепрессия клеточных ре-

5. акций иммунитета, гиперэкспрессия Fc - рецепторов натуральных киллеров, В лимфоцитов (CD 19-ь), гиперглобулинемия сывороточных Ig M и Ig G и повышенный синтез провоспалительных цитокинов - TNF6 и IL - 8. Применение эриксина в комплексном симптоматическом лечении острой ЦМВИ способствуют коррекции нарушений в иммунной системе, элиминации вируса у 82,5% беременных женщин, а также позволяет снизить частоту развития акушерской патологии.

#### Литература

1. Адашкевич В.Г. Инфекции, передаваемые половым путем. - Нижний Новгород: Изд.НГМА, 2001,-416с
2. Ахметова Л.И., Плотникова Т.В. Внутриутробные инфекции. //Акушерство и гинекология М., 1997 N»4 с. 32.
3. Кицак В.Я./7 Вирусные инфекции беременных: патология плода и новорожденных. Кольцово. 2004. с.21 Кулаков В.И., Гуртовой Б.Л., Анкирская А.С. Актуальные проблемы антимикробной терапии и профилактики инфекции в акушерстве, гинекологии и неонатологии. //Акушерство и гинекология-М., 2004 №1.
4. Ожегов А.М., Мьякишева Л.С., Мальцев С.В. Влияние цитомегаловирусной и смешанной сней хламидийной и микоплазменной инфекции на состояние здоровья детей. 7 Росс, вестник перинатологии и педиатрии.-2001 .-№ 1 .-с.61.

*Атаева М.А.,  
Наврузова Л.Х.,  
Якубов Ш.Н.,  
Касимова Г.Л.,  
Болтаева М.М.*

### **ВОЗНИКНОВЕНИЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И ОКАЗАНИЕ ИМ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ**

Бухарский государственный медицинский институт

Здоровье родителей, и в первую очередь, матери, прямо связано со здоровьем будущего ребенка, поэтому стоматологическая помощь беременной женщине, наряду с диспансерным наблюдением акушером-гинекологом и терапевтом в женской консультации, имеет чрезвычайно важное значение. Диспансерное наблюдение стоматологом с выполнением лечебно-профилактических мероприятий на протяжении всего срока беременности и в послеродовом периоде направлено на снижение риска возникновения и прогрессирования стоматологических заболеваний у будущей матери и антенатальную профилактику стоматологических и общесоматических заболеваний у ребенка.

По данным С.А.Рабиновича с соавт. (2000), потребность в терапевтической помощи возникает у 94,7%, а в ортопедической - у 56,1% беременных женщин (Методические рекомендации. -М., 1989). Экстренные хирургические вмешательства выполняются у 2,2% от общего числа беременных. Дополнительные физические и психоэмоциональные нагрузки, к которым можно отнести стоматологическое вмешательство, создают риск для сохранности плода и здоровья матери. Стоматологическое вмешательство на фоне

беременности почти в 2 раза увеличивает количество выкидышей. Риск возникновения осложнений беременности возрастает, когда стоматологическое лечение проводится без учета физиологических особенностей, психоэмоционального состояния и сопутствующей патологии у беременной.

**Целью нашего исследования** было изучение состояния зубов, пародонта и слизистой оболочки полости рта у беременных женщин.

**Материалы и методы.** Обследовано 140 беременных женщин проживающих в г.Бухаре. У 33,7% женщин при здоровых зубах и деснах уже со 2-3 мес.беременности появлялась пастозность десен и едва заметная синюшность, мелкие травмы легко осложняются воспалительным процессом. Более выраженные застойные процессы со стороны сли