

Ахмедова С.А.,
Хамроева Л.К.

АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ПОЗДНИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Кафедра акушерства и гинекологии (зав. - проф. Негмаджанов Б.Б.) педиатрического факультета
СамМИ (ректор - проф. Шамсиев А.М.)

Цитомегаловирусная инфекция - 20-40% подростков западноевропейских (2-28%). Частота выделения вируса антропонозная оппортунистическая стран, и у 80% дошкольников нарастает с течением беременности: в 1 триместре - 2.6%. в 3 триместре - 7.6%. инфекция из семейства герпесвирусов, африканских При этом содержание в крови антител к протекающая обычно латентно или легко. и азиатских стран. К возрасту 35 лет эти антитела выявляют уже у 50- 55% людей. ЦМВ остается постоянным [4,7,8,9]. Представляет опасность при различных иммунодефицитных состояниях и Около 100% населения развивающихся стран IgG- Инкубационный период колеблется от 2-х недель до 2-3 месяцев. При внутриутробного заражения плода) позитивны. Доля IgG- позитивных постнатальной инфекции инкубационный период составляет от 3 до 8 нед. Для [1,3,5]. женщин детородного возраста варьирует от 40% до 90% в зависимости от региона, передачи инфекции между взрослыми

Ещё в 1882 г. были обнаружены в почечных канальцах мертворождённого ребёнка своеобразные гигантские клетки с включениями в ядре. Впоследствии они получили название цитомегалических клеток. Позднее Л. Смит и У. Роу (1956) выделили вирус, вызывающий заболевание с развитием характерной цитомегалии [2,3,6]. В последние годы всё большее внимание акушеров привлекает проблема ЦМВИ во время беременности. Протекая клинически бессимптомно, эта инфекция в условиях сниженного иммунитета может вызывать тяжёлые осложнения. Реальная частота врождённой ЦМВИ не превышает 0,2- 2,5%. Объясняется это тем, что риск инфицирования плода, тяжесть и прогноз заболевания при врождённой ЦМВИ зависят от активности инфекционного процесса в период беременности. ЦМВ выделяется из слюны, мочи, цервикального секрета у 10-40% обследованных женщин, не имеющих клинических симптомов. У 40-95% пациентов с ВИЧ- инфекцией на поздних стадиях развивается активная ЦМВИ, у 35-90% реципиентов органов развивается интерстициальная пневмония, вызванная ЦМВ. Источники инфекции -это больные люди и вирусосодержатели. Пути заражения - это воздушнокапельный, энтеральный, парентеральный (переливание крови, её препаратов), для новорожденных - через молоко матери, для плода - трансплацентарный путь передачи или при прохождении через родовые пути. Факторами риска ЦМВИ являются: повторные беременности, старший возраст, первая беременность до 15 лет. Контагиозность ЦМВ невысока, поэтому для заражения нужен тесный контакт с носителем вируса: половой, бытовой (дети). Дети, посещающие дошкольные учреждения инфицируются в 25- 80% и выделяют вирус около 2 лет после заражения. Если один из членов семьи инфицируется ЦМВ, он заражает половину членов семьи [4,5,6,7]. У 4-5% людей вирус выделяется с мочой, в 10% соскобах шейки матки женщин находят ЦМВ, в молоке у 5-15% кормящих, у умерших новорожденных в слюнных железах в 5-30%, признаки генерализации инфекции выявлено у 5-15% новорожденных [5,6].

Медленная репродукция вируса в клетке возможна без её повреждения. Вирус инактивируется при $t=56^{\circ}\text{C}$ и быстро теряет вирулентность во внешней среде и замораживании, хорошо сохраняется при комнатной температуре. При -90°C сохраняется длительное время, сравнительно стабилен при pH 5,0-9,0 и быстро разрушается при pH 3,0. Снижение влажности воздуха приводит к высушиванию вирусной оболочки и потере инфективности вируса. [2,3]. Частота инфицирования в европейских странах с высоким и средним социальным уровнем составляет 40-60%, с низким социальным уровнем - 80%. В развивающихся странах Азии и Африки частота инфицирования среди взрослого населения составляет 100% [4,5,6].

Болезнь регистрируют повсеместно, о её широком распространении свидетельствуют противовирусные антитела, выявляемые у 50-80% взрослых. Многообразие путей заражения ЦМВ и полиморфность клинической картины определяют её различную эпидемиологическую и социальную значимость. Антитела к ЦМВ выявляют у беременных с бессимптомно протекающей инфекцией выделяют вирус

ЦМВИ во время беременности не превышает 2%. Даже при бессимптомном течении врождённой ЦМВИ у 5-17% детей в дальнейшем могут отмечаться различные нарушения здоровья. Беременные с бессимптомно протекающей инфекцией выделяют вирус

1. Во время зачатия возможно

интерстициальная поражают основные органы - мишени: почки, слюнные железы, сердце, респираторные и половые пути, печень с последующим размножением в фибробластах, эпителиальных и эндотелиальных клетках. Первичную инфекцию ограничивают клеточные иммунные реакции и образование гуморальных антител. Главным местом латентного пребывания вируса считаются макрофаги. ЦМВ размножается и выделяется из организма на протяжении недель, месяцев (взрослые) и даже лет (дети). Длительной (нередко пожизненной) латенции способствует внутриклеточное сохранение ЦМВ в лимфоцитах, где он надежно защищен от действия специфических антител и интерферона. Морфологические изменения проявляются в виде комплексов из цитомегалических клеток (ЦМК) и интерстициальной лимфогистиоцитарной инфильтрации. Происходит специфическая трансформация цитомегалических клеток, приобретающая характерный вид типичных гигантских клеток («совиного глаза») диаметром от 35 до 65 мк с включениями в ядре и светлой перинуклеарной зоной. Цитомегалические изменения наиболее часто наблюдаются в слюнных железах, легких, почках и головном мозге [5,6,9]. Существует три пути передачи вируса плоду:

инфицирование вирусом из спермы.

2. Вирус может проникать из слизистой оболочки матки или из канала шейки матки через плодовые оболочки и заражать околоплодные воды, а затем и плод.

3. Вирус может попасть к плоду через плаценту.

Проникновение цитомегаловируса к плоду может повлечь за собой:

- Развитие внутриутробной бессимптомной инфекции без последствий для здоровья ребенка.

- Развитие тяжелой инфекции с внутриутробной гибелью плода (невынашивание, самопроизвольный аборт, мертворождение).

- Рождение ребенка с ЦМВИ, которая проявляется пороками развития.

- Рождение ребенка с ЦМВИ, которая проявится не сразу, а на 2-5 году жизни (слепотой, глухотой, отставанием в умственном развитии, речевым торможением, психомоторными нарушениями) [10].

Наиболее тяжелые последствия возникают при первичной инфекции, возникшей у матери в течение первых 20 недель беременности. Вместе с тем даже при развитии первичной ЦМВИ во время беременности 90-95% женщин имеют шанс родить здорового ребенка. Степень поражения плода зависит от срока инфицирования. Заражение на ранних сроках беременности чаще ведет к гибели плода и самопроизвольным выкидышам [7,8].

По степени тяжести ЦМВИ выделяют:

- легкую (в том числе стертые и субклинические формы инфекции), при которой поражения внутренних органов незначительны и не сопровождаются функциональными нарушениями (компенсация);

- среднетяжелую, при которой имеется поражение внутренних органов, сопровождаемое функциональными нарушениями различной степени (субкомпенсация);

- тяжелую, при которой резко выражена интоксикация и поражение внутренних органов сопровождается тяжелыми функциональными нарушениями (декомпенсация);

При тяжелом течении врожденной ЦМВИ смерть ребенка чаще наступает в первые дни и недели жизни; при легком — болезнь принимает волнообразное течение [7,8,13].

У беременных симптоматическая ЦМВИ обычно проявляется в форме синдрома мононуклеоза, что подтверждается наличием лимфоцитоза, присутствием антител ЦМВ IgG и IgM в

сыворотке и культуры ЦМВ в крови, моче, слюне, цервикальных выделениях. Мононуклеозоподобный синдром характеризуется продолжительной лихорадкой, ознобами, быстрой утомляемостью, болями в мышцах, головными болями, встречается чаще у молодых людей. [7,9]

У беременной наиболее часто происходит обострение хронической ЦМВИ, которая, как правило, не имеет явных клинических проявлений. Однако у данной категории женщин в анамнезе нередко имеются указания на привычное невынашивание или неразвивающуюся беременность, мертворождения, рождение нежизнеспособных детей, а также детей-инвалидов с врожденными пороками развития [8,11,14].

Степень поражения плода зависит от срока инфицирования. Если инфицирование произошло до 12 недель беременности, то это приводит к выкидышам, а также врожденным аномалиям: гидроцефалия, анэнцефалия. Инфицирование плода после 12 недель беременности приводит к генерализованной инфекции.

При заражении ЦМВ в более поздние сроки беременности пороки развития не формируются, однако в этом случае дети рождаются с признаками ВУИ, которая характеризуется воспалительно-дистрофическими поражениями различных органов. Врожденная ЦМВИ, как и большинство других ВУИ, является системной инфекцией, но манифестировать может в виде отдельных клинических синдромов. При наличии генерализованной формы врожденной ЦМВИ заболевание нередко заканчивается летальным исходом в первые недели жизни. Летальность при манифестных вариантах врожденной ЦМВИ составляет 10-30%. Наиболее частой причиной смерти являются энцефалит или пневмония [12,13].

У всех детей с врожденной ЦМВИ отмечается синдром интоксикации: вялость, сниженный аппетит, срыгивания, субфебрильная температура сроком от 7-10 дней до 1 месяца, низкие темпы прибавки массы тела [13,14,15].

Типичными проявлениями врожденной ЦМВИ являются внутриутробная гипотрофия, гепатоспленомегалия (иногда сохраняется до года), желтуха, геморрагический синдром (который может быть следствием тромбоцитопении, ДВС-синдрома, недостатка факторов свёртывания, синтезируемых в печени). С первых дней жизни могут отмечаться геморрагическая сыпь на коже, кровоизлияния в

слизистые, кровавая рвота, примесь крови в стуле, кровотечение из пупка. Геморрагический синдром и тромбоцитопения исчезают через 2-3 недели [13,15].

Поражение ЦНС при врожденной ЦМВИ может проявляться менингоэнцефалитом, который не имеет каких-либо клинических особенностей. Очаги энцефалита располагаются в периваскулярных зонах больших полушарий. В этих зонах возникают участки некроза, которые в последующем кальцифицируются. Как правило, отмечается вялое, подострое течение энцефалита (снижение рефлексов, мышечная дистония, у одной трети детей имеют место судороги). Такое течение энцефалита часто приводит к поздней диагностике и, следовательно, позднему началу специфической терапии. Это, наряду со сложностями и часто низкой эффективностью медикаментозного лечения, определяет высокую вероятность развития остаточных явлений со стороны нервной системы. Так у большинства детей (более 80%) после перенесенного ЦМВ-менингоэнцефалита развиваются неврологические последствия в виде задержки психомоторного развития, гипертоническо-ликворного и гидроцефального синдрома, нейросенсорной тугоухости, микроцефалии, синдрома пирамидной недостаточности и т.д. [7,10]

Другие органы поражения включают воспаление слюнных желез, обструктивный бронхит, интер

стадиальную пневмонию (сухой коклюшеподобный кашель с выделением скудной мокроты, одышка, минимальные физикальные изменения, длительность заболевания от 2 недель до 4 месяцев), миокардит (который при разрешении способен перейти в дилатационную кардиомиопатию), эзофагит, энтерит, энтероколит, колит, фиброз или поликистоз поджелудочной железы, нефрит (протеинурия, лейкоцитурия, редко - микрогематурия). Возможно поражение эндокринных органов (надпочечников, гипопиза и других желез внутренней секреции). При этом у каждого четвертого ребенка с врожденной ЦМВИ выявляются признаки надпочечниковой недостаточности, а у каждого третьего - признаки недостаточности щитовидной железы (синдром низкого Тз).

Врожденная ЦМВИ может проявляться различными гематологическими синдромами, которые могут быть как изолированными, так и сочетаться с органическими поражениями. Мононуклеозоподобный гематологический вариант проявляется лейкоцитозом, лимфоцитозом (сумма всех мононуклеаров - лимфоцитов, моноцитов, атипичных мононуклеаров - составляет 70-80% и более), появлением атипичных мононуклеаров в количестве превышающем 10%. Тромбоцитопенический, нейтропенический и анемический гематологические варианты, а также их сочетание проявляется снижением уровня соответствующих показателей гемограммы. Развитие этих гематологических вариантов связано со способностью ЦМВ прямо повреждать клетки крови, неблагоприятно воздействовать на стволовые и полипотентные клетки костного мозга. Анемический синдром, кроме того, может быть обусловлен аутоиммунным гемолизом эритроцитов. Миело- и иммуносуп- прессия, связанная с ЦМВИ, может привести к летальному исходу от присоединения вторичной бактериальной, грибковой, вирусной или сочетанной инфекции, причём, некоторые авторы считают что это значительно более частая причина смерти, чем непосредственно ЦМВИ [13,14,16].

Для диагностики ЦМВ- инфекции необходимо использовать одновременно 2-3 лабораторных теста. Исследуют слюну, промывные воды, полученные при бронхолегочном лаваже, мочу, ликвор, кровь, грудное молоко, секционный материал, биоптаты. В связи с термоллабильностью вируса материал для исследования должен быть доставлен в лабораторию не позже четырех часов от

момента забора.

Для диагностики необязательно выделять сам вирус, достаточно выделить его антиген. Для этого широко используют ИФА, ПЦР [17,19,20].

ПЦР проводится для определения вируса как в амниотической жидкости, так и в крови плода. Показано, что определение вируса в пуповинной крови малоинформативно, а детекция ЦМВ в амниотической жидкости методом ПЦР обладает чувствительностью 100% и специфичностью 83,3%, т. е. прогностическое значение отрицательного результата составляет 100%, что особенно важно в связи с тяжёлыми осложнениями, которые может вызывать ЦМВ. Очевидно, что для прямого выявления ЦМВ в амниотической жидкости и пуповинной крови (получение этих типов клинического материала связано с проведением инвазивных процедур) идеально сочетание вирусологических и молекулярнобиологических методов, которые в комбинации позволяют достичь диагностической чувствительности и диагностической специфичности, равной 100%. [18,19]

Выявление антител с определением специфических иммуноглобулинов IgM и IgG к цитомегаловирусу является основным методом выявления инфицированности. Для IgM в бланке заключения лаборатории дается качественная характеристика: «положительно» или «отрицательно», для IgG в результате указывают титр антител (количественная характеристика).

Иммуноглобулины класса М (IgM) указывают на текущую инфекцию— первичную или рецидивирующую. Если в результате анализа указано IgM - «положительно», это означает, что произошло первичное инфицирование или переход латентной (не активной) инфекции в активную, болезненную форму, в этом случае возможна внутриутробная инфекция - беременеть нельзя. Следовательно, необходимо определять уровень антител IgM количественным методом каждые 10-14 дней, чтобы узнать на каком этапе находится инфекция. Быстрое падение титров IgM означает недавнее инфицирование или обострение, медленное указывает на то, что активная фаза инфекции миновала.

Если в результате анализа указано IgM - «отрицательно», это означает, что заражение цитомегаловирусом произошло как минимум за 1 месяц до момента диагностики, однако совершенно не исключает переход инфекции из латентной стадии в

активную. В этом случае внутриутробная инфекция маловероятна

Иммуноглобулины класса G (IgG) выявляются как при латентном течении цитомегаловирусной инфекции, так и при ее обострении или первичной инфекции. Превышение значений, указанных в бланке лаборатории означает наличие ЦМВ-инфекции. Возможна внутриутробная инфекция, но вероятность ее возникновения неизвестна.

Если титры IgG находятся в пределах значений, указанных в бланке лаборатории, это означает, что ЦМВ-инфекция не обнаружена, либо инфицирование произошло в течение предыдущих 3-4 недель. Внутриутробная инфекция невозможна, за исключением случаев одновременного присутствия IgM.

Если человек никогда не был инфицирован цитомегаловирусом, то титр IgG будет ниже значения, указанного на бланке анализа. Это означает очень высокую вероятность заражения цитомегаловирусом во время беременности. Женщины, у которых отсутствует титр IgG, входят в группу риска.

После первичного заражения ЦМВ антитела IgG остаются в крови пожизненно. Переход цитомегаловирусной инфекции из латентной формы в активную на фоне ослабленного беременностью иммунитета возможен и при наличии IgG. После первичного инфицирования или активизации инфекционного процесса титры IgG растут (увеличение в 4 и более раз относительно начального уровня), потом очень медленно падают. [19,20].

Решающее значение в лечении ЦМВИ имеет этиотропная терапия, которая включает противовирусные препараты: ганцикловир, ацикловир, фоскарнет, а также специфический противцитомегаловирусный иммуноглобулин Цитотект (Citotect). Механизм действия противовирус- I ных средств - это:

-препятствие адгезии вирусов к поверхности клетки и нарушение I проникновения в неё (пемантадин, I

оксолин, эпиген)

10.

- угнетение синтеза нуклеиновых кислот (ацикловир, улкарил) в виде мазей, кремов, таблеток, инъекций

- торможение сборки вирионов (метисазон)

- применение препаратов повышающих резистентность макроорганизма к вирусу.

Тактика лечения зависит от формы и тяжести болезни. При интранатальных формах активная противовирусная терапия обычно не проводится. Больным с тяжелыми и генерализованными формами ЦМВИ проводится комплексное лечение:

-преднизалон 10-15 дней по 2- 5мг/кг веса

-иммуноглобулин в/м 0,5 мл/кг

-интерферон альфа 2а по 1,3 мл 15 дней

-витамины С,К,Р, группы В

-антибиотики (при наложении бактериальной инфекции)

-иммуностимуляторы (левамизол, гидрохлорид, нуклеинат натрия, Т-активины)

-противовирусные препараты (ацикловир или ганцикловир по 7- 0,5 мг/кг в/в 2-3 раза в сутки, 10-15 дней.

- Ганцикловир применяют в виде внутривенных инфузий по 5 мг/кг массы тела в сутки, в 2 - 3 приема, курсом в течение 2-3 недель.

- Ацикловир вводится внутривенно капельно медленно в дозе 5-10 мг/кг массы тела каждые 8 часов, курс 5- 10 дней.

- Фоскарнет назначается внутривенно в дозе 60 мг/кг массы тела 3 раза в сутки с медленным введением, продолжительность инфузий не менее 2 часов, курсом в течение 10 -14 дней.

- Назначение противовирусных препаратов целесообразно сочетать с введением специфического иммуноглобулина - Citotect в дозе 2 мл/кг массы тела в сутки, внутривенно капельно, через 2 дня, курсом из 5-10 вливаний.

Очевидно, что эффективное лечение может быть обеспечено комплексной терапией - этиотропной и патогенетической.

- В качестве патогенетических средств назначаются препараты интерферона: лейкинферон, роферон А, виферон в дозе по 500 тысяч МЕ три раза в неделю, в течение 4 недель; индукторы интерферона: неовир, циклоферон в возрастных дозировках курсами до двух недель. Лечение иммуномодулирующими

препаратами должно проводиться под контролем показателей иммунного статуса.

- В качестве заместительной терапии возможно назначение нормального человеческого иммуноглобулина по 1,5-3 мл внутримышечно 1 раз в 2 - 3 дня курсом 3-5 инъекций. Проблема лечения ЦМВ инфекции, для которой характерна длительная персистенция вируса в настоящее время остается окончательно не решенной и требует дальнейшей разработки [15,17.]

Профилактика ЦМВИ должна включать в себя индивидуальную защиту от возможного инфицирования, которая предполагает соблюдение правил личной гигиены. В программу профилактики ЦМВИ необходимо включить задачи по разработке эффективной вакцины для всеобщей иммунизации населения.

Профилактикой ЦМВ инфекции у новорожденных является:

- соблюдение правил личной гигиены при уходе за новорожденными

- обследование ЦМВ инфекции у беременных [10,11,15].

Литература

1. Цитомегаловирусная инфекция (современные данные об эпидемиологии, клинике, диагностике и терапии) - Ф.И. Ерошев, Н.В. Косьянова, ГУНИИЭМ им. Н.Ф. Гамаи РАМН, М-2002г
2. Цитомегаловирусная инфекция - Х.Рибберт -1882г, Э.Гудпасчер, Ф. Тэлбот- 1921г, У.Рой - 1956.
3. Дьячук Е. В., Фадеева Н.И., Гранитов В.М. Роль активной цитомегаловирусной инфекции в формировании акушерской патологии и формирования плода-2011г.
4. Цитомегаловирусная инфекция в акушерстве и перинатологии - В.И. Кузьмин, В.С. Музыкантова, Е.В. Штыкунова- пособие для врачей М.-2010г
5. Проблема инфекции в современной медицине - В.С. Лобзин М-2008. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии-А.В. Пронин, А.В.Деева, М.-2007.
6. Цитомегаловирусная инфекция у беременных - В.Н.Серов, В.Н.Кузьмин - Ан ГИформ-2008г
7. Инфекции в акушерстве и гинекологии - О.В. Макарова, Т.Н. Алёшкина- М. 2007г
8. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий - В.И.Козлова, А.Ф. Пухнер, М-2005г
9. Врожденные перинатальные и неонатальные инфекции - Под редак. А.Гринау, Дж. Осборна, М.-2011г
10. Акушерские аспекты цитомегаловирусной инфекции - Б.Л. Гуртова, К.А. Мартынов, Е.В. Штыкунова - Акушерство-2008г
11. Цитомегаловирусная инфекция и беременность - Н.В. Орджоникидзе, В.Ж.Тютюнник, акушерство и гинекология -2002г
12. Врожденная цитомегалия- клинико-анатомическая характеристика - Акушерство и гинекология - В.Н. Серов, В.С. Музыкантов, В.Г.Калашников - 2007г
13. Роль некоторых заболеваний передающихся половым путём в гинекологии, акушерстве и неонатологии - Д.Р. Худаяров, М.С.Бадриддинова - Таш. 2009г
14. Цитомегаловирусная инфекция у детей раннего возраста (клиника, диагностика, современные возможности терапии) - Н.А.Каровина, А.Л. Заплитников, А.В. Чебуркин, И.Н.Захаркин, М.-2009г
15. Привычная потеря беременности - В.М. Сидельникова, М-2002г
16. Молекулярная биотехнология. Принципы и применение - Б. Глик, ДЖ. Пастернак, М Мир -2002г
17. Искусственные генетические системы - Л.И. Патрушев, М.Наука -2005г
18. Pass R. F. Commentary: Is there a role for prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infections // Pediatr. Infect. Dis., 2012
19. Riggs J.M., Blanco J. D. Pathophysiology diagnosis and management of intraamniotic infection.// Sienna Hcrinatal/-2010