

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И СОСТОЯНИЕ НОВОРОЖДЕННОГО

Х.Ш. АЮБОВА, С.Э. СОБИРОВА, Г.С. КАРИМОВА, З.М. ЗИЯЕВА, С.З. ИНОЯТОВ

Самаркандский Государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Самарканд

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНИНГ ХОМИЛАДОРЛИК, ТУГРУК ВА ХОМИЛА ХОЛАТИГА ТАЪСИРИНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ

Х.Ш. АЮБОВА, С.Э. СОБИРОВА, Г.С. КАРИМОВА, З.М. ЗИЯЕВА, С.З. ИНОЯТОВ

Самарканд Давлат медицина институти, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд

COURS OF DELIVERY AND CHILDBED IN WOMEN WITH MIXED GENITAL INFECTIONS

Kh.Sh. AUBOVA, S.E. SOBIROVA, G.S. KARIMOVA, Z.M. ZIYAEVA, S.Z. INOYATOV

Samarkand State medical institute, Republic of Uzbekistan, Samarkand

Вирус цитомегалии был выделен у пациентов с врожденной цитомегалией, или инфекционной болезнью. В настоящее время общепризнано, что вирус представляет собой важный патогенный фактор во все периоды онтогенеза человека, он вызывает тяжелые врожденные пороки и является причиной широкого спектра расстройств, встречающихся у детей, особенно первого года жизни. Причем характер этих расстройств варьирует от субклинически протекающей инфекции или синдрома мононуклеоза у в целом здоровых людей до генерализованной инфекции у лиц с ослабленным иммунитетом. Вирус цитомегалии человека один из несколько родственных вид специфических вирусов, вызывающих сходную болезнь у различных животных. Все эти заболевания сопровождаются образованием характерных крупных клеток. Отсюда и название цитомегаловирус [3,7]. Вирус цитомегалии представитель группы вирусов герпеса. Вирион состоит из двойной спиральной ДНК, белкового капсида и липопротеидной оболочки. Как и другие представители группы вирусов герпеса, вирус цитомегалии имеет икосаэдрическую симметрию, реплицируется в клеточном ядре и может вызывать либо литическую и продуктивную, либо латентную инфекцию. От других вирусов герпеса вирус цитомегалии отличается по некоторым биологическим свойствам, таким как спектр восприимчивых организмов и тип индуцируемой цитопатологии. Репликация вируса сопровождается появлением больших внутриядерных и цитоплазматических включений меньших размеров. В организме вирус, по всей видимости, может реплицироваться в клетках различных типов. В культуре тканей он растет преимущественно на культуре фибробластов. Обладает ли вирус онкогенными свойствами *in vivo*, неясно. В редких случаях он способен трансформировать фибробласты, удалось даже идентифицировать геномтрансформирующие фрагменты [1,5,7]. Размер вириона 150-300 нм, размер нуклеокапсида 100-110 нм, длина выступов оболочки вириона 8-10 нм; число капсомеров 162, размер капсомера 9×12,5 нм; диаметр внутренней полости капсомера 4 нм; плотность вириона 1,27. Вирион содержит 70% белка, 22% фосфолипидов, 1,6% углеводов, 6,5% ДНК. Молекулярный вес ДНК 50-70×10⁶ даптон [4].

Оптимальной температурой для сохранения ЦМВ является не минусовая температура, как для большинства вирусов, а +4°C, при которой он не

снижает своей концентрации в течение 3 мес. При комнатной температуре 22°C вирус сохраняется до 2 нед. При +37°C полная инаktivация вируса наступает через 2 недели. Вирус плохо сохраняется в замороженном состоянии при -20°C, инфекционные свойства его утрачиваются через 3 недели. Ультрафиолетовое облучение полностью инаktivирует вирус через 7 минут [2]. Вирус чувствителен к действию эфира, а также к повторному замораживанию и оттаиванию. При pH среды 10,0-И,0 инаktivация вируса наступает через 10 дней, при pH среды 5,6-6,0 - через 18 часов и при pH среды 3,0-4,0 - в течении часа. Оптимальной является pH 7,2-8,0 [2,6].

Установлено, что ЦМВ-инфекция может поражать мочеполовую систему человека. Удалось обнаружить ЦМВ в сперме у мужчины и распространение вируса по типу венерических заболеваний, что заставляет считать с возможностью передачи вируса по "вертикали" [5]. Кроме этого, многочисленные исследования ряда авторов показали возможность трансплацентарного проникновения ЦМВ к плоду (внутриутробная инфекция), приводящая к формированию тяжелых пороков развития (эмбриопатий и фетопатий). Заражение ребенка ЦМВ может происходить и интранатально во время родов в случае поражения ЦМВ-инфекцией шейки матки у рожениц. В результате антенатальной, пренатальной и перинатальной инфекций может развиваться хроническая генерализованная цитомегалия у детей раннего возраста и первых лет жизни. Выделение огромных количеств ЦМВ с мочой и слюной делает таких детей опасными источниками для окружающих, которые могут заразиться алиментарным и респираторным путем [2,3,7].

Характерной особенностью для ЦМВ является то, что он способен долго сохраняться и, возможно, репродуцироваться в лейкоцитах циркулирующей крови внешне здоровых людей. Вирус цитомегалии почти не чувствителен к действию интерферона, что является важным фактором, определяющим значительную частоту латентной ЦМВ-инфекции. Вместе с тем ЦМВ препятствует продукции интерферона в условиях смешанной инфекции, одним из компонентов которой является вирус, обладающий интерферогенной активностью при моноинфекции. В этой связи возникает проблема изучения специфических особенностей клинического течения ряда вирусных заболеваний, развивающихся на фоне ЦМВ-

инфекции. Так, известно, что у больных цитомегалией грипп протекает в более тяжелой форме [1,4].

Врожденная ЦМВ-инфекция поражает 0,5-5% всех новорожденных. Частота передачи вируса плоду при первичной инфекции во время беременности составляет 15-50 %. Среди плодов, инфицированных *in utero* у 10 % проявляется врожденная ЦМВ-инфекция [3,4].

В настоящее время установлено, что одной из главных причин врожденных уродств, поздних выкидышей и патологии развития у новорожденных является внутриутробная цитомегаловирусная инфекция у беременных женщин как клинически выраженная, так и скрыто протекаемая, и вирусоносительство [5,7].

Вирус цитомегалии распространен повсеместно. Приблизительно 1% новорожденных в США инфицированы ЦМВ, а в развивающихся странах процент заражения выше. Совместное проживание больших групп людей и низкий уровень личной гигиены облегчают распространение заболевания на его ранних стадиях. Нередки перинатальная и ранняя детская заболеваемость. Вирус может находиться в молоке, слюне, испражнениях и моче [1,3]. Антитела к ЦМВ выявлены у 100 % женщин-проституток и сексуально активных мужчин-гомосексуалистов [2].

При взаимодействии вируса с клеткой в зависимости от генетических особенностей и конкретных условий контактирования развивается острая (продуктивная) или латентная, хроническая (непродуктивная) инфекция [1,2,5].

Продуктивная инфекция имеет ряд стадий: абсорбция вирионов на поверхности клетки, проникновение вируса в клетку, депротеинизация, транскрипция, репликация ДНК, формирование и выход вирионов из клетки. С клинической точки зрения важна принципиальная особенность данного типа инфекции образование полноценных вирусных частиц и гибель клетки хозяина [6]. Другую форму цитопатического действия вируса представляют как подавление клеточного митоза и возникновения хромосомных aberrаций в виде одиночных и множественных разрывов хромосом, образование перетяжек или щелей в хромосомах, перестройки хромосом по типу делеции и транслокации и даже изменение количественного набора хромосом [4,6].

Но существует в литературе другая точка зрения, что ЦМВ инфекция при внутриутробном инфицировании плода не может являться причиной множественных больших и малых структурных пороков развития, поскольку они не могут быть обусловлены хромосомными аномалиями, одиночными мутантными генами. Врожденные пороки развития обусловлены воздействием инфекции непосредственно на соответствующие ткани [1]. Цитопатический эффект не является единственным проявлением сложного процесса взаимодействия вируса и клетки. В некоторых случаях, зараженная клетка как бы выздоравливает и даже восстанавливает способность к делению, но вирус длительно сохраняется в клетке и может передаваться дочерним клеткам. Состояние скрытого вирусоносительства одна из наиболее часто встречающихся форм при заражении умеренными, т.е. слабо вирулентными вирусами, к которым относится и ЦМВ,

при этом вирус переходит как бы в неактивное состояние. Факторы, которые этому способствуют, мало изучены [1,2,4,7].

ЦМВ инфекция отличается исключительным полиморфизмом течения, что объясняется главным образом состоянием иммунной системы человека, своеобразным сочетанием свойств вируса таких как клеточная политропность, терратогенность, способность угнетать клеточный иммунитет. Имеет значение многообразие путей проникновения вируса в организм человека. В свете этого охарактеризовать сколько-нибудь однозначно патогенез ЦМВИ представляется задачей очень трудной [5].

Среди источников заражения ЦМВ названы кровь матери, цервикальный и вагинальный секреты, молоко, слюна, моча, слезная жидкость, сперма [1,5]. При заболевании беременной инфицирование плода происходит различными путями. Наибольшее значение имеет гематогенный путь, когда при наличии виремии у беременной ЦМВ проникает из межворсинчатого пространства в сосудистую систему плода с последующей диссеминацией в органах плода. При этом, по-видимому, чем длительнее виремия у беременной, тем больше вероятность поражения плода [1,4,6]. Большую роль играет и вирулентность штаммов вируса. Вирусы с током крови могут достигать околоплодных оболочек, адсорбироваться на них, инфицировать околоплодные воды, затем и плод. Инфицирование вод может произойти и из родовых путей при повреждении околоплодных оболочек, нисходящим путем через синцитий хориона, из очагов инфекции в самой плаценте, из брюшной полости через фаллопиевы трубы. Плод может инфицироваться околоплодными водами различным путем: при аспирации и заглатывании инфицированных околоплодных вод, через кожные покровы и конъюнктиву [3]. При гематогеном попадании ЦМВ в организм инфекция чаще протекает остро с генерализацией процесса. При проникновении вируса другими путями инфекция протекает преимущественно субклинически или латентно [1,3,7]. Попадший в кровь ЦМВ репродуцируется в лейкоцитах и в системе мононуклеарных фагоцитов или персистирует в лимфоидной ткани [6]. У иммунокомпетентных лиц состояние слабой репродукции или персистенции вируса может продолжаться неопределенно долго без выраженных клинических проявлений. Поскольку персистенция вируса в организме имеет место, несмотря на наличие циркулирующих антител, можно думать, что последние не препятствуют развитию хронического или латентного инфекционного процесса, вызванного ЦМВ. Инфекция, вызванная ЦМВ, связана с развитием длительного носительства. До сих пор не ясны механизмы, которые создают предпосылки для латенции вируса в организме. Клинические проявления, как правило, развиваются на фоне первичного или вторичного иммунодефицита [6,3,7], при этом вирус выходит в жидкую среду и разносится током крови в различные органы. Острые манифестные формы свежей инфекции развиваются в основном у новорожденных детей, что обусловлено иммунологической недостаточностью, и у лиц с грубыми повреждениями иммунной системы [2,3,9].

ЦМВ обладает тропизмом к иммунокомпетентным клеткам, изменяя иммунологическую реактивность, создает условия для развития аутоиммунного состояния появлению антикоагулянта волчаночного типа, который в дальнейшем способствует прерыванию беременности и антенатальной гибели плода. У 40% женщин с ЦМВ инфекцией выявлен волчаночный антикоагулянт [1,6].

В связи с этим в условиях антенатальной гипоксии плода, одним из этиологических факторов, которым может стать внутриутробная вирусная инфекция, возрастает активность репродукции в его тканях практически всех вирусов, которые поступают в организм плода на протяжении беременности. В этих условиях серьезную опасность для плода представляет не только экзогенные вирусы, попадающие в организм матери при острых вирусных заболеваниях, как и вирусы, которые персистируют в материнском организме. Интенсивность размножения вируса в организме плода, по-видимому, не полностью определяет тяжесть внутриутробной и перинатальной патологии у новорожденных [1,2,5]. Реактивация латентной ЦМВ инфекции или повышение восприимчивости к ней, исследователи объясняют развитием физиологической иммуносупрессии в период беременности. У женщин при беременности наблюдается снижение клеточного звена иммунитета, имеющего наиболее важное значение в развитии ЦМВИ, а в системе гуморального иммунитета сдвиги выражены меньше [4]. Гуморальный иммунитет матери обычно не обеспечивает защиту развивающегося плода от внутриутробного заражения [7]. Кроме того, существуют убедительные доказательства того, что ЦМВ обладает тератогенными свойствами, следствием чего являются эмбрио и фетопатии при врожденной ЦМВ инфекции [6,7]. У детей, инфицированных внутриутробно, при рождении обнаруживается высокая концентрация иммуноглобулинов G. Материнские иммуноглобулины M через неповрежденную плаценту не проникают, их обнаружение у новорожденного является или важным признаком внутриутробно приобретенной инфекции, или существенным нарушением проницаемости плаценты [2,3]. Есть мнение, что антитела, вырабатываемые при ЦМВ инфекции, лишены протективных свойств, что проявляется в частности тем, что вирус от инфицированных лиц, несмотря на их наличие, легко выделяется. Более того, образующиеся по ходу инфекции специфические иммуноглобулины классов M и G соединяются с вирусными антигенами и формируют иммунные комплексы, наличие которых приводит к поражениям различных тканей [1,7]. Бессимптомное носительство вируса может продолжаться неопределенно долго, иногда пожизненно. В тех редких случаях, когда у иммунокомпетентных лиц "спонтанно" развивается заболевание, оно носит самоограничивающийся характер и клинические симптомы постепенно исчезают, несмотря на персистенцию вируса. У лиц с иммунодефицитными состояниями заболевание часто приобретает генерализованный характер, развиваются тяжелые органые и системные поражения, нередко заканчиваются летально [6]. Впервые с ЦМВ организм человека может столкнуться внутриутробно и

заражение происходит до рождения, при проникновении возбудителя к плоду из организма матери. Выявленность патологического процесса у плода определяется сроком гестации, при котором произошло заражение. Реакция эмбриона на внедрение вируса отсутствует, он оказывается обезоружен в борьбе с инфекцией. За патологическим процессом не следует репарация, то есть эмбрион не излечивается [1,4,6,7,].

Макроскопически плацента при поражении цитомегаловирусом может быть увеличена в размерах [7,10]. Микроскопически цитомегаловирус может вызывать очаговый или диффузный villitis, сопровождающийся полиморфноклеточной инфильтрацией иногда с некрозом и склерозом ворсин. Инфильтрация обычно периваскулярная и представлена в основном лимфоцитами и плазматическими клетками [2,8]. Некоторые исследователи считают наличие плазматической инфильтрации патогномоничным для цитомегаловирусной инфекции. Отмечают, что villitis характеризуется в большей степени повреждением стромы, чем трофобласта или синцитиальных узлов. Встречаются внутрисосудистые тромбы, отек стромы ворсин с включением зерен гемосидерина. Вероятность проникновения цитомегаловируса к плоду оценивается в 45% [2,7]. Поэтому у инфицированной матери большая вероятность рождения здорового ребенка [2,7]. Некоторым исследователям удалось выделить цитомегаловирус даже из неизменной плаценты [1,5]. Этот феномен исследователи объясняли контаминацией вирусов плацентой во время родов при прохождении через родовые пути. При этом, индивидуальная патогенетически обусловленная коррекция привычного невынашивания беременности, ассоциированного с обострением цитомегаловирусной инфекции, способствовала восстановлению репродуктивной функции у женщин. Проникая через плаценту и плодные оболочки из организма матери, инфекция может явиться причиной преждевременных родов, выкидышей, развития аномалии плода и даже его гибели [1,4]. В исследованиях В.Н.Серова с соавт.(2002) ЦМВ инфекция обнаружена у 44% женщин с угрозой прерывания беременности, у 31% - с самопроизвольными выкидышами, у 60,6% - с преждевременными родами, у 57,7% - с многоводием, у 39,4% - с аномалиями развития плода, у 33,4% - с неразвивающейся беременностью и у 44,2% - с антенатальной гибелью плода [1]. До 60% новорожденных с врожденной ЦМВ инфекцией имеют задержку внутриутробного развития плода на момент рождения, у 46% - отягощенный антенатальный анамнез, у 47% - ранняя (в неонатальном периоде) манифестация заболевания с полиорганным поражением внутренних органов [2].

Как показывают исследования последних лет, единственным эффективным функциональным барьером на пути ЦМВ к плоду являются материнские против-ЦМВ антитела. Они относятся к классам Ig M и Ig G, причем так как Ig G свободно проходит через плаценту, серопозитивные женщины (то есть имеющие иммунный титр против-ЦМВ-антител) эффективно защищают свой плод. Совершенно противоположная ситуация возникает в организме серонегативной беременной: ЦМВ свободно достигают

и инфицируют плод. По данным Хахалина Л.Н. (2008) частота передачи ЦМВ от серонегативной матери своему плоду составляет 30-50% и, видимо не зависит от сроков беременности, но сильно зависит от возраста матери: у беременных моложе 20 лет риск передачи ЦМВ плоду во время беременности в 3 раза выше, чем у беременных более старшего возраста. Вторичная ЦМВ инфекция (то есть активация латентного ЦМВ или реинфекция новым штаммом вируса) в 15-250 раз менее вирулентна для плода, чем переносимая во время беременности первичная ЦМВ инфекция. Так же известно, что при первичной ЦМВ инфекции болезнь развивается только в едином из 5-6 инфицированных плодов, а при вторичной плоды не заболевают. Существует только одно объяснение этим наблюдениям: наличие в организме матери функциональных противoinфекционных барьеров. Переносимая плодом ЦМВ-инфекция может протекать с клиническими симптомами и бессимптомно [3,4]. Бессимптомно протекающая у плода ЦМВ-инфекция в последствии лишь у небольшой части детей вызывает различные соматические дефекты и задержку психомоторного развития. Однако, клинически проявившаяся внутриутробная ЦМВ-инфекция почти у всех новорожденных вызывает значительные повреждения [7,9]. Врожденная ЦМВ-инфекция, если нет грубых органических эмбриофетопатии и пороков развития (деформация ушных раковин, высокая небо, микроцефалия, гидроцефалия), чаще всего проявляется через две недели после рождения у 85% детей [3,4,5]. Вирус цитомегалии обладает выраженным нейротропным действием. Поэтому новорожденным с ЦМВ инфекцией часто устанавливают ошибочно самые разнообразные диагнозы: перинатальная родовая травма, нарушение мозгового кровообращения, энцефалопатия и др. [5,7]. ЦМВ, действуя на структуры головного мозга, способен вызывать микро и гидроцефалию, отсутствие извилин, поражение слухового и зрительного нервов [1]. Повреждение центральной нервной системы проявляется снижением физиологических рефлексов, мышечной дистонией, отставанием в физическом и нервно-психическом развитии. В таких случаях температурная кривая имеет волнообразный характер с повышением до 37,4°C в течение 2-7 дней. В моче у новорожденных обнаруживаются ЦМВ-клетки, в крови - против- ЦМВ-антитела класса IgM [5,11]. Многие проявления ЦМВ инфекции такие как гепатит, тромбоцитопения, анемия носят транзиторный характер, то есть проходят у новорожденных через некоторое время без лечения. Неврологические изменения не обратимы и могут включать в себя: церебральный паралич, эпилепсию, глухоту, слабоумие [5,7]. Наиболее типичным проявлением генерализованной врожденной ЦМВ инфекции в раннем неонатальном периоде является желтуха с увеличением печени, селезенки, геморрагические проявления с повышением в крови прямых фракций билирубина [2,5,9].

Прогноз при генерализованных формах ЦМВ инфекций чаще неблагоприятный. В редких случаях возможно выздоровление. В будущем у таких детей

отмечаются симптомы поражения ЦНС, отставание в психомоторном развитии [2,5,10].

Профилактика ЦМВ-инфицированных женщин и внутриутробного инфицирования плода еще не разработана. Основные трудности решения проблемы связаны с плохой изученностью биологии ЦМВ. Все еще не известно, какие антигены этого типа герпес вируса определяют инфекционность, вирулентность и иммуногенность. По этому пока нет ни эффективных безопасных вакцин, ни коммерческих препаратов готовых специфических антител моноклонального репертуара, ни безусловно безопасных неспецифических синтетических нуклеозидов.

Таким образом судя по результатам исследований ЦМВ осложняет течение беременности и ухудшает перинатальные исходы.

Литература:

1. Гориков И.Н. Влияние хронической цитомегаловирусной инфекции у женщин во II триместре беременности на состояние их фетоплацентарной системы //Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2013. – №. 50.
2. Гриценко Е.В. (руководители: Хворостухина Н.Ф. Сергеева О. Н.)-Бюллетень медицинских Интернет-конференций, 2011 «Torch-инфекции» (публикация автора на scireople)
3. Еремчук Т.И.-Бюллетень медицинских Интернет-конференций, 2011 «Torch-инфекции» (публикация автора на scireople)
4. Колобова Л. Влияние СКЭНАР-терапии на течение беременности, родов, состояние новорожденного и ребенка первого года жизни у женщин с невынашиванием беременности инфекционного генеза //Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – С. 2.
5. Мельникова С.Е., Троиц Е.Б. Цитомегаловирусная инфекция и беременность //Детская медицина Северо-Запада. – 2012. – Т. 3. – №. 3. – С. 63-67.
6. Моргунов К.В. Кетиладзе Е.С. Клинико-иммунологическое характеристика ЦМВ у детей раннего возраста. Вопр. охраны материнства и детства 1999 № 6- с 21-24.
7. Никонов А. П., Асатурова О. Р. Цитомегаловирусная инфекция и беременность //Акушерство и гинекология. – 2003. – №. 1. – С. 53-57.
8. Селихова М.С. Послеродовые инфекционные осложнения: Прогнозирование, профилактика и лечение: автореф.дис. ... докт. мед. наук: 14.00.01- м, 2010.
9. Серов В.И., Манухин И.Б., Кузьмин В.Н. Цитомегаловирусная инфекция в патологии беременности и плода // Акушерство и гинекология- 2000 - № 6 - с 16-19.
10. Серов В.Н. Врожденная цитомегалия (клинико-анатомическая характеристика) // Акушерство и гинекология- 2002 - № 3 - с 3-7.
11. Тирская Ю.И. Неразвивающаяся беременность на фоне герпетического инфекции: вопросы патогенеза, диагностики, профилактики: автореф.дис. ... докт. мед. наук. 2008.