

В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, д.м.н., профессор, Н.А. КОРОТКОВА, д.м.н., профессор
Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА И ТЕРАПИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ЖЕНЩИН

(В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ)

В статье представлены результаты исследований, полученных при изучении клинических особенностей ЦМВИ у беременных, рекомендации по ее диагностике, терапии и прегравидарной подготовке женщин с ЦМВИ.

Ключевые слова:

вирусная инфекция
цитомегаловирусная инфекция
иммуноглобулин
беременность
новорожденный

Проблема цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у женщин до настоящего времени остается актуальной. Это связано с тем, что течение ЦМВИ определяется состоянием иммунной системы женщины, сложностями в диагностике и контроле за эффективностью проводимой терапии.

Первой защитной линией организма против вируса является врожденный иммунитет, который в отличие от приобретенного не дает продолжительной и надежной защиты хозяину. При первичном взаимодействии с вирусами им также противостоят защитные барьеры организма человека (эпителий кожи и слизистые оболочки). Важным врожденным способом защиты организма против вирусов является РНК-интерференция [1, 2].

Система приобретенного иммунитета, сталкиваясь с вирусом, образует специфические антитела, которые присоединяются к вирусу и часто делают его безвредным – гуморальный иммунитет. Наиболее важными являются два типа антител. Первый IgM обладает высокой эффективностью в нейтрализации вирусов, но образуется клетками иммунной системы лишь в течение нескольких недель. Синтез второго – IgG – продолжается неопределенно долго. Присутствие IgM в крови хозяина говорит о наличии острой инфекции, в то время как IgG свидетельствует об инфекции, перенесенной в прошлом [3, 5, 9, 17].

Второй защитный механизм против вирусов – клеточный иммунитет включает иммунные клетки, известные как Т-лимфоциты. Важной защитной реакцией является продукция интерферона, который образуется в организ-

ме в ответ на присутствие вируса. Интерфероны подавляют внутриклеточные этапы репродукции вирусов в зараженных клетках, обеспечивают невосприимчивость к вирусам окружающие здоровые клетки, предотвращают диссеминацию вирусов в организме, прекращают образование новых вирусов пораженными клетками, убивая их [2, 4, 13].

Цитомегалия – это инфекция, вызванная цитомегаловирусом.

Код ЦМВИ по МКБ-10

- B25. Цитомегаловирусная болезнь.
- B25.0. Цитомегаловирусная пневмония.
- B25.1. Цитомегаловирусный гепатит.
- B25.2. Цитомегаловирусный панкреатит.
- B25.8. Другие цитомегаловирусные болезни.
- B25.9. Неуточненная цитомегаловирусная болезнь.
- O35.3. Поражение плода (предполагаемое) в результате вирусного заболевания матери, требующее предоставления медицинской помощи матери.

В Европе ЦМВИ занимает ведущее место среди врожденных вирусных инфекций. Распространенность антител к ЦМВ среди женщин детородного возраста колеблется в разных регионах мира от 40 до 100%. В Российской Федерации, по данным различных авторов, частота выявления маркеров ЦМВИ у женщин достигает 90%

Изучение ЦМВИ обусловлено ее широким распространением в человеческой популяции, а также тем, что цитомегаловирус (ЦМВ) обладает способностью вызывать неблагоприятные последствия у новорожденных и детей, матери которых перенесли ЦМВИ во время беременности.

В Европе ЦМВИ занимает ведущее место среди врожденных вирусных инфекций. Распространенность антител

к ЦМВ среди женщин детородного возраста колеблется в разных регионах мира от 40 до 100% [3, 6, 8]. В Российской Федерации, по данным различных авторов, частота выявления маркеров ЦМВИ у женщин достигает 90%. После 30 лет инфицированы 98% пациенток [1–4, 8]. Количество серопозитивных женщин среди беременных в Японии составляет 95%, в Китае – 92%, в Израиле – 84%, в Австралии – 71%, во Франции – 50%.

В Западной Европе на 1 000 родов приходится 3–5 случаев врожденной ЦМВИ [1, 7]. Особо следует отметить, что у 0,2–2,2% новорожденных диагностируют внутриутробное заражение ЦМВИ с развитием в последующие годы тяжелых психомоторных и соматических нарушений [3, 10]. При первичной инфекции во время беременности заражение плода наступает в 30–40% случаев, а по данным отдельных европейских ученых, может достигать 75% [2, 8, 10].

Возбудителем ЦМВИ является условнопатогенный агент, типичный антропоноз, относящийся к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *beta-herpes-virinae Human herpesvirus 5* (официальное название). Общепринятое название *Cytomegalovirus*.

Цитомегаловирус (ЦМВ) характеризуют:

- Способностью инфицировать практически все клетки организма человека, в связи с чем отмечается многообразие клинических проявлений.
- Низкой тканевой избирательностью.
- Медленной репликацией.
- Относительно низкой вирулентностью.
- Высокой степенью зависимости от состояния иммунитета и способностью подавления клеточного иммунитета.
- Пожизненной персистенцией в организме хозяина.
- Периодической реактивацией.
- Неопределенностью момента и путей инфицирования.

Заболееваемость ЦМВИ эндемична и не подвержена сезонным колебаниям.

Частота ЦМВИ выше в развивающихся странах среди населения с низким социально-экономическим уровнем [4].

К группам повышенного риска по заражению ЦМВ относятся:

- беременные;
- недоношенные дети;
- новорожденные;
- дети раннего возраста;
- реципиенты крови и органов;
- онкологические больные;
- гематологические больные;
- больные СПИД и ВИЧ-инфицированные;
- пациенты с иммунодефицитами различной этиологии;
- гомосексуалисты;
- медицинские работники.

Патогенетические механизмы развития ЦМВИ зависят от дозы вируса, путей заражения, возраста пациента, генетических особенностей. В связи с наличием особенностей иммунной защиты при беременности следует отметить важность состояния иммунитета в момент заражения, характера взаимодействия между иммунным ответом хозяина и вирусной репликацией, а также

состояние системы клеточного иммунитета беременной [1, 3, 4, 12].

Источником вируса могут служить моча, секрет из носоглотки, цервикальная слизь и влагалищный секрет, сперма, грудное молоко, слезы, слюна, кровь. Инфицирование ЦМВ может происходить трансплацентарно. Частота трансплацентарного инфицирования новорожденных в разных странах, по данным литературы, колеблется от 0,2 до 14%. ЦМВ может передаваться через грудное молоко, при трансфузии крови и ее препаратов, при контактах с секретами и экскрементами, оседающих на игрушках и предметах обихода, передача вирусов может осуществляться через все биологические жидкости и выделения организма (слюна, моча и др.), при кашле (контактно-бытовой путь заражения), также возможен сексуально-трансмиссивный путь инфицирования [7, 15].

Инфицирование ЦМВ может происходить трансплацентарно. Частота трансплацентарного инфицирования новорожденных в разных странах, по данным литературы, колеблется от 0,2 до 14%

После первичной инфекции вирус не элиминируется из организма, а персистирует всю жизнь. Вирус цитомегалии может персистировать в лейкоцитах крови, эндотелии сосудов, слюнных железах, почках и в других органах [2, 4, 7].

ЦМВИ может приводить к нарушению эмбриогенеза, спонтанным абортам, плацентарной недостаточности. У женщин с привычным невынашиванием беременности достоверно чаще, чем у других беременных, диагностируется персистирующая форма ЦМВИ (41,9%; $p < 0,05$). Выявлена прямая корреляция между неразвивающейся беременностью и реактивированной формой ЦМВИ ($Q = 0,58$). Установлена высокая коррелятивная связь наличия реактивированной формы ЦМВИ с угрозой прерывания беременности в первом триместре ($Q = 0,76$). Так, реактивированная форма ЦМВИ при угрозе прерывания беременности в первом триместре диагностируется у 36,8–45,5% пациенток.

Среди пациенток, имевших в анамнезе преждевременные роды, ЦМВИ выявлена у 29,7% [11, 15, 18, 20].

При наличии ЦМВИ возможно развитие бессимптомной инфекции без последствий для здоровья ребенка. В большинстве случаев наличие ЦМВИ повышает риск внутриутробного поражения плода, развития патологии различных органов, формирования иммунодефицитов в постнатальном периоде. Риск неблагоприятных последствий высок как при тяжелых, так и при субклинических вариантах цитомегалии. Помимо этого, врожденная ЦМВИ на 2–5-м году жизни может проявиться слепотой, глухотой, речевым торможением, отставанием в психомоторном и умственном развитии. Группой риска по развитию врожденной ЦМВИ являются дети пациенток, у которых нет базового иммунитета на ЦМВ (отсутствие иммуноглобулинов к ЦМВ в сыворотке) [11, 15, 19]. К факторам

риска внутриутробного заражения плода относятся наличие активной ЦМВИ у матери, высокий уровень вирусемии, иммунодефицитное состояние матери, повышенная проницаемость фетоплацентарного барьера [1, 2, 3, 16].

ЦМВИ, как правило, не дает выраженных клинических проявлений или имеет скудную неспецифическую симптоматику. Инкубационный период при ЦМВИ составляет 30–40 дней, минимальный инкубационный период равен 2 нед., максимальная инкубация достигает 3 мес.

В случаях клинически выраженной ЦМВИ развиваются гипертермия (38–40 °С), которая может продолжаться 2–3 нед., гепатомегалия, спленомегалия, аденопатия. Значительно реже у больных возникают интерстициальная пневмония, миокардит, перикардит, полирадикулоневрит, миелит, менингоэнцефалит, гемолитическая анемия, тромбоцитопения.

Способность ЦМВ к длительной персистенции во многих органах – отличительная черта ЦМВИ, существенно определяющая ее клинические характеристики и, соответственно, подходы к классификации. В 1989 г. сотрудниками Института вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН была разработана классификация ЦМВИ, наиболее приемлемая для практической работы.

1. Проявления при перинатальном ЦМВ-инфицировании:

- выкидыши, мертворождения;
- пороки развития;
- врожденная ЦМВ-инфекция.

1.2. Проявления при интра- и постнатальном ЦМВ-инфицировании:

- острое инфекционное заболевание;
- латентное носительство, инаппарантные, субклинические формы хронической инфекции;
- реактивация инфекции.

2. Проявления при инфицировании через кровь, слюну, мочу, при

- сексуальном контакте:
- острое инфекционное заболевание;
- латентное носительство, инаппарантные, субклинические формы;
- реактивация инфекции.

Планирование беременности разрешается при ликвидации активности и установлении латентной формы ЦМВИ. Лечение женщин с активной формой ЦМВИ перед планированием беременности позволяет предотвратить активизацию ЦМВИ в наиболее опасном первом триместре беременности у 75% лечившихся пациенток

Диагноз ЦМВИ приходится дифференцировать с синдромом приобретенного иммунодефицита, инфекционным мононуклеозом, острым лейкозом, лимфогранулоцитозом, вирусным гепатитом, сепсисом.

Врожденную форму ЦМВИ следует дифференцировать от инфекционных эмбрио- и фетопатий, возникающих при краснухе, листериозе, токсоплазмозе, герпетической

инфекции, сифилисе. Дифференциальный диагноз проводится также между ЦМВИ и гемолитической болезнью новорожденных, родовыми травмами, наследственными синдромами. При этом большое значение имеют анамнестические данные женщины и результаты инструментальных методов обследования. Важную роль в установлении причин заболевания играет патоморфологическое исследование плаценты, пуповины и плодных оболочек. В случае ante- или интранатальной гибели плода необходимо провести тщательное гистологическое, бактериологическое и вирусологическое исследование тканей погибшего плода и новорожденного [5, 12, 20].

Лабораторная диагностика ЦМВИ включает верификацию этиологического агента (идентификация возбудителя, его генома, антигена), обнаружение серологических маркеров (серологические антитела), определение остроты инфекционного процесса – активности репликации вируса (раздельное определение антицитомегаловирусных антител класса IgM и IgG) [5, 19].

К лабораторным критериям активности ЦМВИ относятся выявление в крови вируса, антигена ЦМВ (pp65, pp72) или ДНК ЦМВ, антиЦМВ-антитела класса IgM, многократное (в 4 раза и более) увеличение титров антиЦМВ-антител класса IgG в «парных сыворотках» или появление антител класса IgG у ранее серонегативных женщин, выявление в сыворотке антител класса IgG с низким индексом avidности.

Для уточнения характера инфекции (первичная или хроническая) необходимо учитывать показатель индекса avidности. Avidность – это степень прочности связывания молекулы антитела с молекулой антигена. Выявление в испытываемой сыворотке антител IgG с индексом avidности ниже 30–35% указывает на свежую первичную инфекцию пациентки. Выявление антител IgG с индексом avidности ³ 40% указывает на содержание в сыворотке пациентки анamnестических высокоавидных антител (перенесенная инфекция в прошлом). Выявление в испытываемой сыворотке антител IgG с индексом avidности 31–39% может указывать либо на позднюю стадию первичной инфекции, либо на недавно перенесенную инфекцию при выявлении антител IgG в высокой концентрации [2, 3, 5]. Оптимальным для диагностики ЦМВИ является сочетание вирусологических, серологических и молекулярно-биологических методов, что позволяет не только диагностировать инфекцию, но и определить ее активность.

В течение беременности активная форма ЦМВИ выявляется у 40–50% серопозитивных женщин, при этом инфекция может активизироваться на любом этапе беременности, что требует обследования беременных на маркеры ЦМВИ в динамике – в различные триместры беременности. Рекомендуемые сроки для вирусологического мониторинга: 8–12, 23–25, 33–35 нед. беременности [2, 5].

Активация ЦМВИ происходит при низком титре специфических иммуноглобулинов класса IgG. Наличие активных форм ЦМВИ у беременных может служить показанием к назначению гипериммунного антицитомегаловирус-

Таблица. Препараты иммуноглобулина человека, используемые для лечения активных форм ЦМВИ у беременных женщин

Препараты	Продолжительность курса лечения	Способ введения	Разовая доза
Антицитомегаловирусный иммуноглобулин	5 дней (3 инъекции)	Внутривенно через день	10,0 мл
Имуноглобулин нормальный человеческий для внутривенного введения	5 дней (3 инъекции)	Внутривенно через день	25,0 мл
Имуноглобулин нормальный человеческий для внутримышечного введения	7 дней	Внутримышечно через день	4,5 мл; 4,5 мл; 3,0 мл; 3,0 мл
Виферон с 14-й нед. беременности	10 дней	Per rectum 2 раза в день	500 000 МЕ

ного иммуноглобулина либо нормального иммуноглобулина человека. Препараты иммуноглобулина человека ограничивают диссеминацию CMV в организме, однако устойчивый вирусологический ответ достигается только в том случае, если активизируется иммунный ответ макроорганизма на инфекцию.

Задачей лечения женщин с активной формой ЦМВИ является ликвидация активности инфекции – прекращение вирусной экскреции и элиминация IgM ЦМВ из крови, трансформация реактивированной и персистирующей форм инфекции в латентную форму.

Этиотропные препараты для лечения цитомегаловирусной инфекции отсутствуют. При лечении тяжелых, генерализованных форм ЦМВИ применяют средства, обладающие противовирусным действием: ацикловир, ганцикловир, валацикловир, фамцикловир, фоскарнет, цидофовир, фомивирсен. Однако они весьма токсичны, что в значительной степени ограничивает их применение.

ние у беременных и кормящих женщин и новорожденных [14, 19].

В таблице представлены препараты иммуноглобулина человека, используемые для лечения активных форм ЦМВИ у беременных женщин.

Женщины с активной формой ЦМВИ относятся к группе риска по возможной внутриутробной передаче инфекции. Таким женщинам вне беременности рекомендуется проводить иммунокорректирующую терапию с использованием преимущественно Тактивина, Циклоферона, Панавира, Виферона. Планирование беременности разрешается при ликвидации активности и установлении латентной формы ЦМВИ. Лечение женщин с активной формой ЦМВИ перед планированием беременности позволяет предотвратить активизацию ЦМВИ в наиболее опасном первом триместре беременности у 75% лечившихся пациенток.

Таким образом, ЦМВИ является важной проблемой акушерства, гинекологии и перинатологии, занимающей особое место среди внутриутробных инфекций и влияющей на репродуктивное здоровье. Однако до настоящего времени терапия ЦМВИ не является достаточно эффективной, что вызывает необходимость разработки новых методов как профилактики, так и терапии данного заболевания. Поиск натуральных природных фармакологических агентов и анализ механизмов их действия представляется весьма актуальным для создания нового поколения противовирусных препаратов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение в гинекологии: проблемный подход М. Рис [и др.]; пер. с англ. Под ред. В.Н. Прилепской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 313 с.:ил.; 24.
2. Рациональная фармакотерапия в акушерстве, гинекологии и неонатологии = Rationale for drug therapy in obstetrics, gynecology and neonatology: в 2 т.: руководство для практикующих врачей. Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. 2-е изд., испр. и доп. М.: Литтерра, 2010. (Рациональная фармакотерапия).
3. Кузьмин В.Н., Адамян Л.В. Вирусные инфекции и беременность. М.: Дипак, 2005. 176 с.: ил.
4. Долгушина Н.В., Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных. М.: «Триада-Х», 2009. 144 с.
5. Кистенева Л.Б., Чешик С.Г. и др. Цитомегаловирусная инфекция у женщин с отягощенным акушерским анамнезом. *Эпидемиология и инфекционные болезни*, 2014, 3: 25-29.
6. Зинченко А.И., Паруль Д.А. Основы молекулярной биологии вирусов и антивирусной терапии. *Паруль*. Минск: Выш. шк., 2005. 208 с.
7. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Цитомегаловирусная инфекция и беременность. *Гинекология*. 2007. 9. 1.
8. Ледина А.В. Тактика ведения женщин с привычным невынашиванием беременности на фоне персистенции энтеровирусной инфекции: дис. ... канд. мед. наук. М., 1996.
9. Подзолкова Н.М., Скворцова М.Ю., Шевелева Т.В. Невынашивание беременности. определение понятия, классификация и частота, основные причины невынашивания беременности, этиология и патогенез невынашивания беременности, лечение раннего и позднего самопроизвольного выкидыша. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 127.
10. Чернова Н.И. Состояние системного иммунитета у женщин репродуктивного возраста с цитомегаловирусной инфекцией уrogenитального тракта. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2014, 2: 23-28.
11. Чернова Н.И., Перламуртов Ю.Н. Роль противовирусного препарата в терапии папиллома-вирусной инфекции. *Клиническая дерматология и венерология* 2013. 5: 72-74.
12. Adler SP. Screening for cytomegalovirus during pregnancy. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2011: 1-9.
13. Cannon MJ et al. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol.* 2010. 20. 4: 202-213.
14. Dunkelberger JR, Song WC. Role and mechanism of action of complement in regulating T cell immunity. *Mol.Immunol.* 2010. 47. 13: 2176-2186.
15. Feldman DM. et al. Toxoplasmosis, parvovirus, and cytomegalovirus in pregnancy. *Clin. Lab Med.* 2010. Sep. 30(3): 709-720.
16. Kak V et al. Immunotherapies in infectious diseases. *Med. Clin. North. Am.* 2012. 96(3): 455-474.
17. Rafailidis PI. et al. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virol J.* 2008. 27. 5: 47.
18. Revello MG, Gerna G. Human cytomegalovirus tropism for endothelial/epithelial cells: scientific background and clinical implications. *Rev. Med. Virol.* 2010 May. 20. 3: 136-155.
19. Verma S, Benedict CA. Sources and signals regulating type I interferon production: lessons learned from cytomegalovirus. *J. Interferon. Cytokine Res.* 2011 Feb. 31. 2. 211-218.
20. Yinon Y. et al. Screening, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in pregnancy. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2010 Nov. 65. 11: 736-743.