

Цитомегаловирусная инфекция и беременность (прегравидарная подготовка и терапия)

Н.А. Короткова, В.Н. Прилепская

Адрес для переписки: Наталья Александровна Короткова, korotckowa.n@yandex.ru

В статье представлены результаты исследований, направленных на изучение цитомегаловирусной инфекции у беременных, ее патогенеза, клиники, диагностики, терапии. Даны рекомендации по прегравидарной подготовке женщин с цитомегаловирусной инфекцией.

Ключевые слова: вирусная инфекция, цитомегаловирусная инфекция, иммуноглобулин, интерферон, беременность, новорожденный

Цитомегаловирусная инфекция и иммунная система

Проблема цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) сохраняет актуальность в настоящее время. Необходимость изучения ЦМВИ обусловлена ее широким распространением и тем, что ЦМВ способен вызывать различные нарушения у новорожденных и детей, матери которых перенесли ЦМВИ во время беременности.

Возбудителем ЦМВИ является условно-патогенный агент, типичный антропоноз, относящийся к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Betaherpesvirinae* – *Human herpesvirus 5* (официальное название). Общепринятое название – *Cytomegalovirus*. ЦМВ отличается:

- способностью инфицировать практически все клетки организма человека, что обусловли-

вает 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.

Цитомегалия кодируется по МКБ-10 как:

- 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.

Важную роль в патогенезе ЦМВИ играет иммунная система. Первая противовирусная защитная граница организма – это врожденный иммунитет. Однако в отличие от приобретенного иммунитета он не дает продолжительной и надежной защиты хозяину. При первичном взаимодействии вирусом противостоят защитные барьеры (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. Наиболее важными являются два типа антител. Первый – иммуноглобулин (Ig) класса М 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 свидетельствует об острой инфекции, IgG – об инфекции, перенесенной в прошлом [3–6].

Второй защитный противовирусный механизм – клеточный иммунитет, включающий в себя иммунные клетки – Т-лимфоциты. Важной защитной реакцией является также продукция интерферона, который образуется в организме в ответ на присутствие вируса. Интерфероны подавляют внутриклеточные этапы репродукции вирусов в зараженных клетках, обеспечивают невосприимчивость к вирусам окружающих здоровых клеток, предотвращают диссеминацию вирусов в организме, прекращают образование новых вирусов пораженными клетками, убивая их [2, 7, 8].

Эпидемиология

Заболеемость ЦМВИ эндемична и не подвержена сезонным колебаниям. В Европе ЦМВИ занимает ведущее место среди врожденных вирусных инфекций. Распространенность антител к ЦМВ среди женщин детородного возраста колеблется в регионах мира от 40 до 100% [3, 9–11]. В Российской Федерации, по данным различных авторов, частота выявления маркеров ЦМВИ у женщин достигает 90%. Среди женщин старше 30 лет инфицированы 98%. Частота серопозитивного ответа среди беременных в Японии составляет 95%, в Китае – 92%, в Израиле – 84%, в Австралии – 71%, во Франции – 50% [3, 4, 7, 11].

В Западной Европе на 1000 родов приходится три – пять случаев врожденной ЦМВИ [1, 12]. Частота трансплацентарного инфицирования новорожденных в разных странах, по данным литературы, колеблется от 0,2 до 14%. 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, 13]. При первичной инфекции во время беременности заражение плода наступает в 30–40% случаев, а по некоторым данным, может достигать 75% [2, 10, 13].

Частота ЦМВИ выше в развивающихся странах среди населения с низким социально-экономическим уровнем [1, 4, 7, 9].

К группам повышенного риска по заражению ЦМВ относятся:

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

Патогенез

Патогенетические механизмы развития ЦМВИ зависят от дозы вируса, путей заражения, возраста пациента, генетических особенностей.

ЦМВ присутствует в крови у большинства людей. Источником вируса могут служить моча, секрет из носоглотки, цервикальная слизь и влагалищный секрет, сперма, грудное молоко, слезы, слюна, кровь. Иначе говоря, ЦМВ может передаваться при кормлении, трансфузии крови и ее препаратов, контактах с секретами и экскретами, оседающими на игрушках и предметах обихода, через все биологические жидкости и выделения организма (слюна, моча и др.), при кашле (контактно-бытовой путь заражения), также возможен сексуально-трансмиссивный путь инфицирования [12, 14].

Отличительной особенностью ЦМВ является то, что, попав в организм человека, имеющего нормальный иммунитет, он внедряется в чувствительные к нему

клетки и надолго там консервируется. ЦМВ может персистировать в лейкоцитах крови, эндотелии сосудов, слюнных железах, почках и в других органах. Вирус пребывает в неактивном состоянии, поскольку нормальное состояние иммунной системы является для него непреодолимым препятствием [2, 7, 12]. При значительном снижении иммунитета ЦМВ активизируется, разрушает ядра клеток, в которых «прятался», и другие внутриклеточные структуры. В результате клетка притягивает к себе жидкость, разбухает и приобретает характерный вид, из-за чего получила название «совиный глаз» [1, 3, 9, 15, 16].

Клиническая картина

Как правило, при ЦМВИ нет клинических проявлений или имеется скудная неспецифическая симптоматика. Инкубационный период составляет 30–40 дней, минимальный инкубационный период равен двум неделям, максимальный – трем месяцам. При клинически выраженной ЦМВИ развиваются температурная реакция (38–40 °С), которая может длиться две-три недели, гепатомегалия, спленомегалия, аденопатия. Значительно реже у больных возникают интерстициальная пневмония, миокардит, перикардит, полирадикулоневрит, миелит, менингоэнцефалит, гемолитическая анемия, тромбоцитопения. В 1989 г. сотрудниками Института вирусологии им. Д.И. Ивановского была разработана классификация проявлений ЦМВИ в зависимости от пути инфицирования, наиболее приемлемая для практической работы.

1. Проявления при перинатальном инфицировании:

- выкидыши, мертворождения;
- пороки развития;
- врожденная ЦМВИ.

2. Проявления при интра- и постнатальном инфицировании:

- острое инфекционное заболевание;

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

Препарат	Продолжительность курса лечения	Способ введения	Разовая доза
Антицитомегаловирусный иммуноглобулин (Неоцитотект)*	Шесть дней (три инъекции)	Внутривенно через день	1,0 мл/кг
Виферон с 14-й недели беременности	Десять дней	Ректально два раза в день	500 000 МЕ
Виферон гель с 14-й недели беременности	Десять дней	Полоску геля длиной не более 0,5 см наносят при помощи шпателя или ватной палочки на предварительно подсушенную пораженную поверхность три – пять раз в день	

* Неоцитотект – 5%-ный раствор нормального человеческого иммуноглобулина с повышенным содержанием антител к цитомегаловирусу.

- латентное носительство, инappарантные, субклинические формы хронической инфекции;
 - реактивация инфекции.
3. Проявления при инфицировании через кровь, слюну, мочу, при сексуальном контакте:
- острое инфекционное заболевание;
 - латентное носительство, инappарантные, субклинические формы;
 - реактивация инфекции.

Цитомегаловирусная инфекция и беременность. Последствия трансплацентарного инфицирования

Физиологическое течение беременности сопровождается супрессорной перестройкой иммунной системы, цель которой формирование и поддержка иммунологической толерантности к аллоантигенам плода. Вирусные инфекции вызывают развитие воспалительных процессов, влияют на межклеточные взаимодействия и приводят к изменениям синтеза регуляторных белков клетками иммунной системы [1, 3, 9, 11]. В связи с особенностями иммунной защиты при беременности огромное значение имеют состояние иммунитета в момент заражения, характер взаимодействия между иммунным ответом хозяина и вирусной репликацией, а также состояние системы клеточного иммунитета беременной [1, 3, 7, 15].

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 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 [3, 4, 5, 9]. Среди пациенток, имевших в анамнезе преждевременные роды, ЦМВИ выявлена у 29,7% [14, 17, 18].

Частота трансплацентарного инфицирования в разных странах, по данным литературы, колеблется от 0,2 до 14%. 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, 19].

При наличии ЦМВИ возможно развитие бессимптомной инфекции без последствий для здоровья ребенка. Однако в некоторых случаях наличие ЦМВИ повышает риск нарушения эмбриогенеза, внутриутробного поражения плода, спонтанного аборта, пла-

центарной недостаточности, врожденной патологии плода и новорожденного, формирования иммунодефицитов в постнатальном периоде. Риск неблагоприятных последствий высок как при тяжелых, так и при субклинических вариантах цитомегалии. Анализ состояния новорожденных детей показал, что у беременных с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом риск рождения детей в тяжелом состоянии в 4,9 раза выше при обнаружении ЦМВИ в третьем триместре беременности [9, 16].

Врожденная ЦМВИ на втором – пятом году жизни ребенка может проявиться слепотой, глухотой, речевым торможением, отставанием в психомоторном и умственном развитии. В группу риска по развитию врожденной ЦМВИ входят дети пациенток, не имеющих базового иммунитета на ЦМВ (отсутствие иммуноглобулинов к ЦМВ в сыворотке) [11, 14, 17].

Диагностика

ЦМВИ необходимо дифференцировать с синдромом приобретенного иммунодефицита, инфекционным мононуклеозом, острым лейкозом, лимфогранулематозом, вирусным гепатитом, сепсисом. Врожденную форму ЦМВИ следует отличать от таких инфекционных эмбрио- и фетопатий, как краснуха, листериоз, токсоплазмоз, герпетическая инфекция,

сифилис. 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 [4, 15].

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) [4, 11].

К лабораторным критериям активности ЦМВИ относятся выявление в крови вируса, антигена ЦМВ (pp65, pp72) или ДНК ЦМВ, анти-ЦМВ антител класса IgM, многократное (в 4 раза и более) увеличение титров анти-ЦМВ 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 (степени прочности связывания молекулы антитела с молекулой антигена). Выявление в испытуемой сыворотке антител IgG с индексом avidности ниже 30–35% указывает на свежую первичную инфекцию. Уровень антител IgG с индексом avidности $\geq 40\%$ указывает на перенесенную инфек-

цию в прошлом. Наличие антител IgG с индексом avidности 31–39% свидетельствует о поздней стадии первичной инфекции или недавно перенесенной инфекции при выявлении антител IgG в высокой концентрации [2–4].

Оптимальная диагностика ЦМВИ включает 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. Рекомендуемые сроки для вирусологического мониторинга: 8–12 недель, 23–25 недель, 33–35 недель беременности [2, 4, 9, 20].

Лечение

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

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 использование у беременных, кормящих женщин и новорожденных. Их прием также не рекомендуется пациенткам, планирующим беременность [11, 16]. Единственной безопасной альтернативой этиотропным препаратам является Неоцитотект.

В таблице представлены препараты, используемые для лечения активных форм ЦМВИ у беременных. Активная форма или реактивация ЦМВИ у беременных может служить показанием к назначению гипериммунного антицитомегаловирусного иммуногло-

Неоцитотект содержит в десять раз больше антител IgG к ЦМВ, чем стандартные иммуноглобулины, блокирует ЦМВ и ограничивает его диссеминацию в организме. Введение Неоцитотекта беременным значительно снижает риск внутриутробного заражения плода и развития отдаленных последствий врожденной ЦМВИ

булина (Неоцитотект, «Биотест Фарма», Германия). Активизация ЦМВИ происходит при низком титре специфических IgG. Неоцитотект содержит в десять раз больше антител IgG к ЦМВ, чем стандартные иммуноглобулины, блокирует ЦМВ и ограничивает его диссеминацию в организме. Введение Неоцитотекта беременным снижает риск внутриутробного заражения плода и развития отдаленных последствий врожденной ЦМВИ. По мнению многих исследователей, применение препарата Виферон в комплексной терапии ЦМВИ во время беременности позволяет в два-три раза уменьшить в сыворотке крови концентрацию интерферона гамма и интерлейкина 8 [9, 15, 16, 21]. В состав препарата Виферон, производимого ООО «Ферон» (Москва), помимо рекомбинантного интерферона-альфа-2b человека входят антиоксиданты.


Женщины с активной формой ЦМВИ относятся к группе риска возможной внутриутробной передачи инфекции. Таким женщинам вне беременности рекомендуется проводить иммунокорректирующую терапию с использованием преимущественно Тактивина, Циклоферона, Панавира, Виферона. Планирование беременности разрешается при ликвидации активной инфекции и установлении латентной формы ЦМВИ. Лечение женщин с активной формой ЦМВИ перед

планированием беременности позволяет предотвратить активизацию ЦМВИ в наиболее опасном первом триместре беременности в 75% случаев.

Заключение

ЦМВИ является важной проблемой акушерства, гинеко-

логии и перинатологии ввиду негативных последствий инфекции в отношении репродуктивного здоровья. До настоящего времени терапия ЦМВИ остается недостаточно эффективной, что вызывает необходимость разработки стандартизированных мето-

дов профилактики и лечения данного заболевания. Поиск натуральных природных фармакологических агентов и анализ механизмов их действия представляются весьма актуальными для создания нового поколения противовирусных препаратов. 

Литература

1. Диагностика и лечение в гинекологии: проблемный подход / пер. с англ. под ред. В.Н. Прилепской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
2. Рациональная фармакотерапия в акушерстве, гинекологии и неонатологии: руководство для практикующих врачей. В 2 т. / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. 2-е изд., испр. и доп. М.: Литтерра, 2010.
3. Кузьмин В.Н., Адамян Л.В. Вирусные инфекции и беременность. М.: Дипак, 2005.
4. Кистенева Л.Б., Чешик С.Г., Колобухина Л.В., Околышева Н.В. Цитомегаловирусная инфекция у женщин с отягощенным акушерским анамнезом // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014. № 3. С. 25–29.
5. Чернова Н.И. Состояние системного иммунитета у женщин репродуктивного возраста с цитомегаловирусной инфекцией урогенитального тракта // Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. № 2. С. 23–28.
6. Kak V., Sundareshan V., Modi J., Khardori N.M. Immunotherapies in infectious disease // Med. Clin. North Am. 2012. Vol. 96. № 3. P. 455–474.
7. Долгушина Н.В., Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных. М.: Триада-Х, 2009.
8. Cannon M.J., Schmid D.S., Hyde T.B. et al. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection // Rev. Med. Virol. 2010. Vol. 20. № 4. P. 202–213.
9. Климова Р.Р., Зароченцева Н.В., Новикова С.В. и др. Влияние иммунотерапии Вифероном на частоту обнаружения маркеров вирусных инфекций у беременных с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012. № 1. С. 25–31.
10. Подзолкова Н.М., Скворцова М.Ю., Шевелева Т.В. Невынашивание беременности. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
11. Revello M.G., Gerna G. Human cytomegalovirus tropism for endothelial/epithelial cells: scientific background and clinical implications // Rev. Med. Virol. 2010. Vol. 20. № 3. P. 136–155.
12. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Цитомегаловирусная инфекция и беременность // Гинекология. 2007. Т. 9. № 1. С. 46–49.
13. Чернова Н.И., Перламутров Ю.Н. Роль противовирусного препарата в терапии папилломавирусной инфекции // Клиническая дерматология и венерология. 2013. № 5. С. 72–74.
14. Dunkelberger J.R., Song W.C. Role and mechanism of action of complement in regulating T cell immunity // Mol. Immunol. 2010. Vol. 47. № 13. P. 2176–2186.
15. Otun H.A., Lash G.E., Innes B.A. et al. Effect of tumor necrosis factor- γ in combination with interferon- γ on first trimester extravillous trophoblast invasion // J. Reprod. Immunol. 2011. Vol. 88. № 1. P. 1–11.
16. Vousden N., Chandiramabi M., Seed P., Shennan A. Interleukin-6 bedside testing in women at high risk of preterm birth // J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2011. Vol. 24. № 10. P. 1301–1304.
17. Adler S.P. Screening for cytomegalovirus during pregnancy // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 2011. ID 942937.
18. Rafailidis P.I., Mourtzoukou E.G., Varbobitis I.C., Falagas M.E. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review // Virol. J. 2008. Vol. 27. № 5. ID 47.
19. Feldman D.M., Timms D., Borgida A.F. et al. Toxoplasmosis, parvovirus, and cytomegalovirus in pregnancy // Clin. Lab. Med. 2010. Vol. 30. № 3. P. 709–720.
20. Yinon Y., Farine D., Yudin M.H. et al. Screening, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in pregnancy // Obstet. Gynecol. Surv. 2010. Vol. 65. № 11. P. 736–743.
21. Verma S., Benedict C.A. Sources and signals regulating type I interferon production: lessons learned from cytomegalovirus // J. Interferon. Cytokine Res. 2011. Vol. 31. № 2. P. 211–218.

Cytomegalovirus Infection and Pregnancy (Pregavid Training and Therapy)

N.A. Korotkova, V.N. Prilepskaya

V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Contact person: Natalya Aleksandrovna Korotkova, korotckowa.n@yandex.ru

The data from studies aimed at investigating cytomegalovirus infection in pregnant women as well as its pathogenesis, clinical picture, diagnostics, therapy and pregravid training of CMV-infected women are presented in the paper.

Key words: viral infection, cytomegalovirus infection, immunoglobulin, interferon, pregnancy, neonate