

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
ФЕРГАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ ОБЩЕСТВЕННОГО  
ЗДОРОВЬЯ**

**Бобохонова М.М.**

**Гемодинамические изменения в организме женщин  
репродуктивного периода в зависимости от возраста  
(Монография)**



**Фергана-2024 г.**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН**

**ФЕРГАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ ОБЩЕСТВЕННОГО  
ЗДОРОВЬЯ**

**«УТВЕРЖДАЮ»**

**Ректор Ферганского медицинского  
института общественного здоровья,  
д.м.н., профессор**

\_\_\_\_\_ **А.А.Сидиков**

**«\_\_»\_\_\_\_\_ 2023г.**

**Бобохонова М.М.**

**«Гемодинамические изменения в организме женщин  
репродуктивного периода в зависимости от  
возраста».**

**(Монография)**

**Фергана-2024 г.**

**Работа выполнена в Ферганском медицинском институте  
общественного здоровья**

**Автор:**

**Бобохонова М.М.** Ассистент кафедры «Народная медицина и фармакология» ассистент

**Рецензенты:**

**Мамасайдов Ж.Т.** Заведующий кафедрой «Народная медицина и фармакология» Ферганского медицинского института общественного здоровья, т.ф.д., доцент

**Туйчиев И.К.** Главный врач частной клиники «Иброхим табобат», т.ф.н.

В представленной на рецензию монографии рассматривается одна из наиболее важных проблем акушерства – применение индукции родов у первородящих женщин.

Снижение материнской, перинатальной и детской заболеваемости и смертности в значительной мере определяется своевременным и правильным выбором метода родоразрешения, а иногда и родоразбуждения особенно первородящих женщин с различной акушерской ситуацией.

Исход первой беременности является интегрированным показателем, репродуктивного здоровья женщины. Неблагоприятный исход первой беременности ее осложненное течение определяют последующие роды и состояние репродуктивного здоровья и соматического здоровья родившимся детей и их репродуктивный потенциал.

Монография утверждена и разрешена к печати на Экспертном совете Ферганского медицинского института общественного здоровья протоколом № \_\_\_\_\_ от “ \_\_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2024 года.

Монография утверждена и разрешена к печати на Ученом совете Ферганского медицинского института общественного здоровья протоколом № \_\_\_\_\_ от “ \_\_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2024 года.

**Секретарь**

**Экспертного совета ФМИОЗ, PhD:**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список условных обозначений .....	4
Введение.....	5
ГЛАВА 1. Литературный обзор	
1.1. Этиопатогенез и эпидемиология ЦМВИ.....	10
1.2. Классификация и клиника ЦМВИ.....	13
1.3. ЦМВИ при беременности.....	19
1.4. Врожденная ЦМВ инфекция.....	21
1.5. Дифференциальный диагноз.....	27
1.6. Методы диагностики.....	28
1.6.1. Метод определение возбудителя.....	35
1.6.2. Серологический метод.....	37
1.6.3. Молекулярно-биологический метод.....	37
1.7. Лечение и профилактика.....	38
ГЛАВА 2. Методы и материалы исследования	
2.1. Материалы исследования.....	50
2.2. Общая клиническая и лабораторная исследования.....	53
2.3. Специфические методы исследования.....	53
2.4. Статистическая обработка материалов.....	55
ГЛАВА 3. Результаты и обсуждение исследований	
3.1. Ретроспективный анализ материалы исследований.....	56

3.2. Перспективный анализ беременных.....	57
3.3. Результаты и обсуждение исследований.....	70
Заключение	
Выводы.....	73
Практически значимость.....	75
Практические рекомендации.....	76
Список литературы.....	77

## АННОТАЦИЯ

ТЕМА: «Гемодинамические изменения в организме женщин репродуктивного периода в зависимости от возраста».

**Актуальность работы.** В последние годы отмечается все возрастающий интерес к проблеме сохранения женского репродуктивного здоровья, особенно в свете решения государственных постановлений и программ, однако сведений об особенностях гемодинамики у здоровых женщин в зависимости от возраста и фазы менструального цикла в литературе крайне мало. Одним из основных критериев благополучия пациентов во время наступления беременности является стабильная гемодинамика. В настоящее время необходим высокодинамичный метод оценки гемодинамики, к тому же этот метод должен быть неинвазивным и не препятствовать движениям тела и конечностей. Всем указанным условиям отвечает метод импедансной кардиографии, при помощи которого возможно измерение параметров в режиме от удара к удару.

Кровообращение является центральной фигурой информации о состоянии организма, поскольку в нём как в зеркале отражаются все процессы жизнедеятельности – от окислительных процессов под влиянием кислорода (тканевое дыхание) до функции центрального регулятора жизни – головного мозга. «Здоровье – это состояние организма человека в различные возрастные периоды, обеспечивающее возможность оптимальной реализации его функций, адаптивных реакций на действие факторов внутренней и внешней среды».

Организм человека может находиться в одном из трех состояний:

1. Состояние с достаточными функциональными резервами для оптимальной реализации возрастных, физиологических и социальных функций.

2. Донозологическое состояние, при котором функции организма реализуются с более высоким, чем в норме, напряжением регуляторных систем. В этом состоянии резервы систем организма снижены, сдвинуты в сторону истощения.

3. Состояние срыва адаптации, наличие заболевания. Второе состояние, вследствие скомпенсированности, находится вне поля зрения врачей. Это происходит потому, что состояние здоровья нередко характеризуется по качественным, а не по количественным показателям анализа систем организма. Таким образом, оценка индивидуальных резервных возможностей женщин репродуктивного возраста имеет не только теоретическое, но и большое практическое значение, учитывая высокие показатели материнской заболеваемости и смертности, несмотря на совершенствование методов лечения, и требует новых стратегических подходов в сохранении здоровья. В основе формирования здоровья лежат физиологические механизмы, одним из которых является возрастная оптимизация и инволюция функций органов и систем организма. Учитывая, что формирование становления и реализация физиологических функций структур и систем организма человека происходят асинхронно, логично проследить особенности физиологических функций организма в разные возрастные периоды.

**Степень изученности проблемы:** В последнее десятилетие активно изучались вопросы изменения гемодинамики у плода, у беременных женщин. Однако причины развития осложнений во время беременности и родов, а также развитие патологии у плода и новорожденного до конца не изучены. В связи с этим изучив гемодинамику у относительно здоровых женщин мы можем прогнозировать развитие патологии во время беременности и родов. Все вышеизложенное и определило цель нашего исследования.

**Цель исследования:** изучить особенности системной гемодинамики и её адаптационные возможности у здоровых женщин в зависимости от возраста, фазы менструального цикла и положения тела для выявления оптимального гестационного возраста и создания нормативов гемодинамических показателей у данной категории женщин.

**Задачи исследования:** 1. Изучить особенности системной гемодинамики у здоровых женщин фертильного периода в возрастных группах 17-20, 21-29, 30-35 лет в первую и вторую фазу менструального цикла в горизонтальном положении.

2. Выяснить адаптационные возможности системной гемодинамики у женщин репродуктивного периода в разных возрастных группах в первую и вторую фазу менструального цикла в условиях ортостаза и антиортостаза.

3. Установить варианты типов гемодинамики у женщин в возрастном аспекте и в зависимости от положения тела.

4. Провести проспективные и ретроспективные исследования по течению гестационного периода у женщин разных возрастных групп.

5. На основании полученных данных разработать практические рекомендации для акушеров-гинекологов и врачей общей практики по оптимальным возрастным критериям наступления и пролонгирования беременности.

**Объект и предмет исследования:** будут обследованы 30 беременных женщин с гипертензивным синдромом в разных возрастных группах до 20 лет, 21-29 лет, старше 30 лет. Также будут обследованы 30 не беременных относительно здоровых женщин в возрастных группах 17-20 лет, 21-29 лет, 30-35 лет.

**Методы исследования:** клинико-анамнестические, клинико лабораторные, УЗИ, КТГ плода у беременных женщин. Неинвазивный

биоимпедансный мониторинг гемодинамики у небеременных женщин.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Для соматически здоровых женщин с увеличением возраста характерно преобладание медленноволновых процессов гемодинамики, с преимущественным влиянием объёмной регуляции (ударный и минутный объем крови).

2. У женщин с сохранённым менструальным циклом, независимо от возраста во второй фазе цикла преобладают и усиливаются с возрастом медленноволновые процессы, что следует считать адаптивным процессом со слабой организацией вегетативной нервной регуляции.

3. Адаптационные резервы гемодинамики у женщин в возрасте 21-29 лет являются самыми оптимальными для успешного зачатия и пролонгирования беременности.

### **Научная новизна**

В настоящей работе впервые проведена комплексная оценка системной гемодинамики с помощью компьютерной неинвазивной биоимпедансной технологии у соматически здоровых женщин в возрастном аспекте в единых лабораторных условиях, в зависимости от фаз менструального цикла (в фертильном периоде). Впервые проведен спектральный анализ системной гемодинамики у здоровых женщин в возрастном аспекте. Впервые проведена оценка адаптационной возможности системной гемодинамики у здоровых женщин с использованием ортостатических проб в зависимости от возраста и фаз менструального цикла.

### **Научная и практическая значимость результатов исследования**

Практическая ценность работы заключается в определении типов гемодинамики у женщин, установление их зависимости от возраста и фазы менструального цикла. Составлены региональные нормативы, что

послужит основой для дальнейшего изучения гемодинамики у женщин при различных патологических процессах. Практическому здравоохранению впервые будут предложены научно-обоснованные возрастные критерии оптимального гестационного возраста и способы (методики) её определения.

## **СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ЦМВИ - цитомегаловирусная инфекция

ИФА - иммунофермент анализ

ПЦР - полимеразная цепная реакция

АЛТ - аланинтрансфераза

АСТ - аспартаттрансфераза

УЗИ - ультразвуковая исследования

ФПН - фетоплацентарная недостаточность

АСЛ - антигенсвязывающих лимфоцит

ТА - тканевые антигены

ИРИ – иммунорегуляторный индекс

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Охрана здоровья матери и ребенка является приоритетной задачей здравоохранения Узбекистана [19, 20]. В клинической медицине третьего тысячелетия особая роль принадлежит вирусным инфекциям, оказывающим отрицательное влияние на течение и исход беременности, внутриутробное развитие плода [16, 18, 21]. Среди таких инфекций наиболее распространенным является ЦМВИ [14, 45, 56].

По оценке Европейского регионального бюро цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) отнесена к группе болезней, определяющих будущее инфекционной патологии [23,29].

Среди факторов, способствующих физиологической иммунодепрессии и создающих условия как для первичного инфицирования, так и для реконвалесценции ЦМВИ, первое место принадлежит беременности [13].

Высокая частота внутриутробного инфицирования вирусом цитомегалии обусловлена целым рядом факторов, основными из которых являются эпидемиологические особенности заболевания, а также особенности иммунитета беременных женщин и их новорожденных.

Представляя собой инфекционное заболевание с длительным течением, с маловыраженными клиническими симптомами ЦМВИ может индуцировать тяжелую врожденную и перинатальную патологию, обуславливать самопроизвольные прерывания беременности, врожденные пороки развития, мертворождения, приводя к младенческой смертности (30%) и инвалидизации детей (90%).

Обладая необычайно широким спектром клинико-патогенетических вариантов, способностью реплицироваться во всех клетках и тканях организма плода, цитомегаловирус способствует рождению нежизнеспособных плодов, больных новорожденных.

Совершенно очевидно, что ЦМВИ не всегда является причиной этих нарушений, однако многие авторы [26] считают, что наиболее вероятной причиной патологии плода и его гибели является именно ЦМВИ (13-15%).

На территории Республики Узбекистан в последние годы отмечается рост числа больных с ЦМВИ, причем более всего детей. Однако многие больные госпитализируются в стационары под другими диагнозами (ОРВИ, вирусный гепатит А, энцефалит, пневмония), что приводит к формированию хронических генерализованных форм микст инфекции [18], а иммунодефицитные состояния характерные для беременности и ЦМВИ способствуют как инфицированию цитомегалией плода и ребенка, так и присоединению вторичной бактериальной, кандидозной и другой флоры [18].

В литературе существуют противоречивые мнения о возможности сохранения беременности при хронической ЦМВИ. Считается целесообразным прерывание беременности при первичном эпизоде заболевания.

Не установлена частота внутриутробного инфицирования плода, не существует оценки его биофизического профиля, не разработаны методы комплексной терапии и ЦМВИ у беременных, хотя и хороший был получен при использовании иммуностимуляторов в сочетании с методами экстракорпоральной детоксикации (ЭКД).

В то же время не во всех родовспомогательных учреждениях есть достоверные тесты, убедительно свидетельствующие о данном процессе. Использование комплекса современных методов диагностики ЦМВИ позволяет выявить латентную фазу заболевания, наличие ЦМВИ в любой клетке. Выделение больных, страдающих изолированными формами ЦМВИ, позволило бы провести «чистые» исследования, касающиеся повреждающей роли инфекции как у матери, так и у плода.

**Цель исследования:** изучить течение беременности при хронической ЦМВИ и разработать комплекс мероприятий по снижению перинатальных потерь и осложнений в процессе беременности и родов.

**Задачи исследования:**

1. Определить частоту изолированных форм хронической ЦМВИ среди беременных с последующим изучением особенностей клинического течения беременности.
2. Усовершенствовать алгоритм лечебно-профилактических мероприятий для женщин с хронической ЦМВИ вне и во время беременности.
3. Изучить в сравнительном аспекте иммунный статус беременных, получивших комплексное лечение с использованием «Рептин плюс» и без него.
4. Провести ультразвуковой мониторинг внутриутробного состояния плода, клинико-лабораторные исследования новорожденного от матерей с хронической ЦМВИ и определить частоту внутриутробного инфицирования.
5. Изучить морфофункциональные особенности плаценты беременных с хронической ЦМВИ, получавших различные методы лечения.

**Научная новизна.**

Установлено, что наличие хронической ЦМВИ у беременных приводит к осложненному течению беременности, развитию внутриутробной патологии плода и новорожденного в связи с реактивацией инфекции в процессе беременности.

Научно обоснован и усовершенствован алгоритм ведения, разработан комплекс лечебно-профилактических мероприятий для беременных с хронической ЦМВИ.

На основании морфологических исследований плаценты представлены новые данные о функции фетоплацентарного комплекса, с обоснованием профилактики и лечения фетоплацентарной недостаточности при беременности.

Иммунологические и морфологические исследования позволили научно обосновать эффективность применения препарата «Рептин плюс» в комплексной терапии беременных с хронической ЦМВИ.

«Рептин плюс» - относительно недавно созданный отечественный препарат, представляющий собой комплекс биологически активных веществ, получаемых из биомассы змеи рода *Eguch*. В состав препарата входят свободные аминокислоты, низкомолекулярные пептиды, а также соединения кальция, магния, калия и железа.

Состав: одна капсула (290мг) содержит:

Биологически активные вещества- липидный концентрат из биомассы змей рода *Eguch* – 17.4мг

Липидный концентрат содержит около 84.0% ненасыщенных жирных кислот, из них 47.2 % составляют эссенциальная жирная кислота (омега 6) – линоленовая кислота, относящиеся к группе витамина F и являющихся жизненно необходимыми, незаменимыми жирными кислотами.

Кроме того, липидный концентрат содержит белковые вещества преимущественно свободные аминокислоты, в том числе незаменимые: треонин, валин, метионин, изолейцин, лейцин, тирозин, фенилаланин.

## **Научная и практическая значимость результатов исследования**

В результате проведенных исследований усовершенствован вирусологический и иммунологический мониторинг при беременности у пациенток с хронической ЦМВИ.

Иммунологическими исследованиями доказано, что включение в комплексную терапию препарата «Рептин плюс» способствует наиболее эффективному восстановлению показателей Т- и В-клеточного звеньев иммунитета, активации и превалированию хелперного регуляторного звена, снижению содержания антигенсвязывающих лимфоцитов к тканевым антигенам яичника, эндометрия, печени и мозга до субнормальных значений, что приводит к эффективному купированию процесса деструкции ткани этих органов.

Комплекс лечебно-профилактических мероприятий с обязательным включением препарата «Рептин плюс» во время беременности позволил предупредить реактивацию инфекции и тем самым способствовал снижению перинатальной заболеваемости и смертности, а также инвалидизации женщин репродуктивного периода.

## ГЛАВА 1. Литературный обзор

### 1.1. Этиопатогенез и эпидемиология цитомегаловирусной инфекции

Цитомегаловирус (ЦМВ) является возбудителем одной из наиболее распространенных в мире вирусных инфекций, которая обычно протекает бессимптомно[17]. Клиническая манифестация заболевания с возможным развитием крайне тяжелых форм происходит очень редко и только у пациентов с иммунодефицитными состояниями приобретенного (СПИД, цитостатическая, иммуносупрессивная терапия и т. д.) или физиологического характера, что свойственно, например, новорожденным. Именно это последнее обстоятельство и предопределяет особый интерес к проблеме ЦМВ-инфекции во время беременности[17].

#### Этиология и патогенез

ЦМВ представляет собой ДНК-содержащий вирус семейства Herpesviridae, к которому также относятся вирусы простого герпеса типов 1 и 2, вирус ветряной оспы и вирус Эпштейна—Барр. Главной биологической особенностью этих вирусов являются их пожизненное персистирование и возможная реактивация в организме инфицированного человека. При размножении ЦМВ действует цитопатически с образованием гигантских клеток с типичными внутриядерными и цитоплазматическими включениями.

Впервые эти клетки были обнаружены в почках мертворожденного и описаны немецким патолого-анатомом Н. Ribbert в 1881 г. Впоследствии подобные клетки выявлялись в легких, печени, слюнных железах и других органах у плодов, погибших внутриутробно, но причина их возникновения долгое время оставалась неизвестной. С учетом характерных особенностей пораженных клеток в 20-х годах прошлого века данное состояние было предложено называть цитомегалией. Позднее с появлением электронной микроскопии появилось предположение согласно которому причиной

гигантоклеточных изменений является вирусная инфекция. Сам вирус, названный ЦМВ, выделен в 1956 г. М. Smith [17].

### **Эпидемиология**

Согласно последним эпидемиологическим данным, большинство (65—70%) людей в течение своей жизни инфицируются ЦМВ. При этом частота развития инфекции варьирует в различных популяциях в зависимости от ряда географических, этнических, возрастных и социально-экономических факторов [67,70]. Так, в Великобритании и США среди взрослого населения среднего и высокого социально-экономического уровня серопозитивны 40—60%, а в популяции с низким социальным статусом — 80%. В развивающихся странах распространенность ЦМВ-инфекции еще более высока — 80% детей и почти все взрослое население [67,70].

Среди беременных в развитых странах специфические антитела к ЦМВ определяются у 40%, в развивающихся — у 100% .

ЦМВ — широко распространенный возбудитель и большинство людей заражаются им на каком-то этапе своей жизни, тем не менее он не отмечается высокой контагиозностью и для его передачи требуется близкий или интимный контакт между людьми с инфицированными секретами : кровь, моча, слюна, сперма, цервикальное отделяемое и т. д.). Считается, что почти в половине (43—53%) случаев источником ЦМВ для взрослых являются инфицированные дети, которые в течение многих лет выделяют вирус с мочой и слюной. Поэтому к группе повышенного риска ЦМВ-инфицирования относятся женщины, работающие с детьми в детских садах и других дошкольных учреждениях. В США ежегодно в данной популяции его частота составляет 8—20%, тогда как в обычной — 3—5% [68]. Передача инфекции среди взрослых возможна также при сексуальных контактах, переливании препаратов крови, пересадке органов и тканей.

Эпидемий цитомегаловирусной инфекции до настоящего времени не зарегистрировано. Однако такую возможность в принципе исключить нельзя. В частности в 1988 г. в Калмыкии был отмечен по сравнению с 1987 г. подъем заболеваемости дизентерией, сальмонеллезами, вирусными гепатитами. На этом фоне в лечебных учреждениях Элисты произошла вспышка ВИЧ-инфекции. Одновременно был отмечен рост детской смертности от цитомегаловирусной инфекции: если в 1985 г. она составила 8,7%, то в 1988 г. — 21,4%. В 1985 г. было 50% генерализованных форм цитомегаловирусной инфекции, в 1988 г. — 76,6%. У детей, умерших от цитомегаловирусной инфекции, определялась умеренная степень инволюции тимуса с убылью лимфоцитов как из коркового, так и из мозгового слоя, образование тимических телец с выраженным полиморфизмом клеток и кистозными разрастаниями[15].

Все приведенные выше данные позволили Всемирной организации здравоохранения включить цитомегаловирусную инфекцию в синдром внутриутробной инфекционной патологии, так называемый TORCH-синдром, в который входят Т — токсоплазмоз, О — сифилис, листериоз, R — краснуха, С — цитомегаловирусная инфекция и хламидиоз, Н — герпес и гепатит С; Европейское бюро ВОЗ в 2001г. занесло цитомегалию в список «новых и таинственных» инфекций, определяющих будущее инфекционной патологии[45].

## 1.2. Классификация и клиника ЦМВИ

**Классификация.** Способность вируса к длительной персистенции во многих органах — отличительная черта цитомегаловирусной инфекции, существенно определяющая ее клинические характеристики и соответственно подходы к классификации[15].

При персистенции инфекции можно выделить две стадии — стадию продуктивной репликации, при которой происходит формирование зрелого инфекционного вириона с выделением в окружающую среду полноценного вирусного потомства в течение нескольких месяцев и даже лет, и латентную стадию, которая характеризуется отсутствием формирования зрелых вирионов. Обе стадии персистирующей инфекции не являются стабильными, в течение жизни человека сменяя одна другую, поэтому в популяции в любом возрастном периоде не менее 10% населения являются вирусовыделителями.

Во время латентной стадии происходит воспроизведение вирусного генома без формирования зрелых вирусных частиц. Выход из латентной стадии, который может быть связан с нарушением иммунитета или появлением факторов, необходимых для репродукции вируса, обозначают как реактивацию. Последняя также обычно не сопровождается какими-либо клиническими симптомами и протекает незаметно. Однако она представляет опасность во время беременности в связи с возможной трансплацентарной передачей инфекции плоду.

Единой классификации цитомегаловирусной инфекции не существует, что связано с широким спектром ее клинико-патогенетических вариантов. Деление цитомегаловирусной инфекции на локализованную форму, при которой инфицированы только слюнные железы, и генерализованную, когда поражаются внутренние органы, очень условно. А.П. Казанцев и Н.И. Попова (1980) предложили следующую классификацию:

- А. Врожденная цитомегалия (острая и хроническая формы).
- Б. Приобретенная цитомегалия (латентная, острая мононуклеозная и генерализованная формы) .
- Н. А. Фарбер в зависимости от сроков и механизма инфицирования разработал другую систематику :
  - І. Перинатальное инфицирование.
    - І.1. Пренатальное инфицирование:
      - а — выкидыши, мертворождения;
      - б — пороки развития;
      - в — врожденная цитомегаловирусная инфекция
    - І.2. Интра- и постнатальное инфицирование:
      - а — острое инфекционное заболевание;
      - б — латентное носительство, инapparантные, субклинические формы хронической инфекции;
      - в — реактивация инфекции.
  - ІІ. Инфицирование через кровь, слюну, мочу, при сексуальном контакте.
    - ІІ.1. Острое инфекционное заболевание.
    - ІІ.2. Латентное носительство, инapparантные, субклинические формы.
    - ІІ.3. Реактивация инфекции.

**Клинические проявления.** Клинические проявления цитомегалии чрезвычайно разнообразны. Вирус поражает практически все органы и ткани в самых различных сочетаниях. Заболевание может протекать в

субклинической, легкой, средней и тяжелой формах с токсикозом и летальным исходом. Приобретенное цитомегаловирусное заболевание не укладывается в рамки какой-либо нозологической формы. Оно может протекать с лихорадкой, интоксикацией, слабостью, миалгией, лимфаденопатией, сиалоаденитом, гепатитом, язвами желудочно-кишечного тракта, миокардитом. Кроме того, слабая индукция интерферона и малая чувствительность к его действию являются важным фактором, ведущим к хронизации инфекции[15].

О пренатальном инфицировании свидетельствует выявление симптомов заболевания с первых дней жизни ребенка. Характерны желтуха, гепатоспленомегалия, геморрагический синдром. Желтуха может быть обусловлена поражением печени (врожденные гепатиты и циррозы), атрезией желчных путей, а также повышенным гемолизом эритроцитов. Поражаются и другие органы и системы: легкие (интерстициальная пневмония), центральная нервная система (гидроцефалия, менингоэнцефалит), пищеварительная система (энтерит, колит, фиброз, поликистоз поджелудочной железы), почки (нефрит). Острая врожденная форма цитомегаловирусной инфекции, как правило, носит генерализованный характер, протекает тяжело, осложняется присоединением вторичных инфекций и часто заканчивается летально в первые недели жизни ребенка. Одним из характерных проявлений цитомегаловирусной инфекции при внутриутробном заражении служит синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Нарушения свертывающей и противосвертывающей систем у плода и новорожденного возникают на фоне незрелости ретикулоэндотелиальной системы, связаны с неадекватностью васкуляризации на микроциркуляторном уровне и недостаточной способностью печени к компенсаторному синтезу факторов свертывания крови [42].

Инкубационный период колеблется от 15 до 90 дней. При интранатальном и раннем постнатальном инфицировании клинические признаки болезни определяются чаще через 1—2 мес после родов. Заболевание может протекать с изолированным поражением слюнных желез или с поражением внутренних органов. Выделяют, исходя из ведущего клинического синдрома, респираторную, церебральную, желудочно-кишечную, гепатобилиарную, почечную, гематологическую формы. Помимо перечисленных органов и систем, могут поражаться надпочечники, щитовидная железа, яички и яичники, глаза, кожный покров, тимус. Заболевание, как правило, носит длительный, рецидивирующий характер[15].

«Врожденная цитомегаловирусная болезнь» может быть диагностирована, если имеются доказательства присутствия цитомегаловируса в организме и хотя бы один или несколько симптомов, которые свойственны врожденной цитомегаловирусной инфекции. Этиологическая роль вируса устанавливается на основании корреляции результатов лабораторных и клинических методов исследования. По данным разных авторов, частота врожденной цитомегаловирусной инфекции колеблется от 0,06 до 14% . Около 5—10% внутриутробно инфицированных детей рождаются с клиническими проявлениями цитомегалии, такими как глубокие неврологические расстройства, геморрагический синдром (петехии, пурпура), желтуха при рождении, гепато- и спленомегалия, микроцефалия, хориоретинит, снижение слуха. По данным лабораторного обследования часто отмечаются тромбоцитопения, прямая гипербилирубинемия, повышение уровня аспартатаминотрансферазы. Выявленные уже в первые сутки жизни по данным ультразвукового исследования головного мозга порэнцефалия, кальцификаты в перивентрикулярной зоне, небольшие очаги высокой эхоплотности в области базальных ганглиев, сравнимые с

эхоплотностью костей черепа, субэпендимальные псевдокисты свидетельствуют о внутриутробном инфекционном поражении центральной нервной системы. Одна из особенностей цитомегаловирусной инфекции — отсроченный характер поражения центральной нервной системы, снижение умственного развития к 5—6 годам жизни у 20—30% внутриутробно инфицированных детей.

Упоминания о врожденном нарушении слуха у детей, рожденных от матерей, инфицированных во время беременности, встречаются во многих публикациях. Врожденная цитомегаловирусная инфекция выявлена у 0,49% обследованных детей. Из них у 20% имели место тяжелые осложнения, а у 17% к 1-му году жизни было нарушение слуха. Тяжелые осложнения встречались как при первичной, так и при ре-активированной цитомегаловирусной инфекции у матери во время беременности.

По данным американских авторов при массовом скрининговом ультразвуковом исследовании плода обнаружение экзогенных фокусов в легких плода является достаточно редкой находкой, а в случае обнаружения они расцениваются как прогностически неблагоприятные (беременность при этом заканчивалась прерыванием, патологией внутриутробного развития) [41].

Инфицирование детей старшего возраста и взрослых в большинстве случаев не приводит к развитию заболевания. Формируется бессимптомное вирусоносительство или субклиническая, иннаппарантная форма хронической цитомегаловирусной инфекции. Манифестация заболевания происходит у лиц с дефектным иммунным

статусом: онкологических больных, при лучевой болезни, тяжелой ожоговой травме, после трансплантации органов, на фоне приема цитотоксических, иммунодепрессивных, кортикостероидных препаратов, при ВИЧ-инфекции и других иммунодепрессиях. Последние не только вызывают ре-активацию латентной инфекции, но и повышают чувствительность к первичному экзогенному заражению.

Острая приобретенная форма цитомегаловирусной инфекции имеет клиническое сходство с инфекционным мононуклеозом, характеризуется острым началом с повышением температуры тела, симптомами интоксикации, катаральными явлениями со стороны верхних дыхательных путей, лимфаденопатией, увеличением печени. В крови определяются атипичные мононуклеары.

Реактивация цитомегаловирусной инфекции приводит к широкому спектру патологических проявлений — от сиалоаденита со скудной клинической симптоматикой (увеличение слюнных желез, регионарный лимфаденит) до тяжелых диссеминированных форм. Чаще поражаются печень, цитомегаловирусный гепатит с холестатическим компонентом), легкие (интерстициальная пневмония), желудочно-кишечный тракт (эзофагит, энтероколит, в том числе язвенно-некротический). Цитомегаловирус играет роль в развитии гинекологических заболеваний (цервицит, вульвовагинит, эндометрит, эрозии и рак шейки матки). При тяжелых генерализованных формах изменения носят полиорганный характер. Заболевание по клинической картине напоминает сепсис, сопровождается длительной лихорадкой, симптомами интоксикации, увеличением лимфатических узлов.

<b>Распространенность (в %) ЦМВ-инфекции среди женщин</b>		
<b>Регион мира</b>	<b>Общая популяция</b>	<b>Беременные</b>
Азия	82-84	88-90
Европа	49-51	60-62
Африка	95-97	100
США	65-67	72-74



### 1.3. Течение ЦМВ-инфекции у беременных

Первичная ЦМВ-инфекция во время беременности т.е. когда серонегативная беременная впервые инфицируется ЦМВ и происходит сероконверсия, встречается достаточно редко — в 0,7—4,1% случаев. Однако эта ситуация наиболее опасна в плане внутриутробной передачи инфекции плоду [17].

Еще около 13—14% серопозитивных женщин подвержены во время беременности вторичной инфекции, которая может представлять собой как

активацию латентной инфекции (рецидив), так и реинфекцию новым штаммов вируса.

В большинстве (более 90%) случаев клинические проявления заболевания отсутствуют. Однако у некоторых пациенток возможно появление симптомов, характерных для инфекционного мононуклеоза (субфебрильная температура, слабость, головная боль, миалгия, кашель, боли в горле, тошнота, диарея, лимфаденопатия, редко гепатоспленомегалия и сыпь). При лабораторном обследовании крови отмечают незначительное повышение уровня печеночных трансаминаз, лимфопению или лимфоцитоз с атипичными лимфоцитами в мазке периферической крови, тромбоцитопению. Длительность проявлений составляет от 1—2 нед при легком течении заболевания до 6 нед при тяжелом[17].

Редко, при выраженной иммуносупрессии, возможны серьезные осложнения: интерстициальная пневмония, гепатит, менингоэнцефалит, миокардит, гемолитическая анемия.

### **Течение ЦМВ-инфекции у плода и новорожденного**

ЦМВ-инфекция — самая распространенная из выявленных к настоящему времени врожденных инфекций и хорошо известная причина патологии плода и новорожденного. Инфицирование плода возможно как внутриутробно, при трансплацентарной передаче вируса от матери, так и во время родов при прохождении по инфицированному родовому каналу. В постнатальном периоде ЦМВ чаще всего передается новорожденному через грудное молоко или при гемотрансфузии. Частота внутриутробной передачи ЦМВ составляет 0,2—2,2%, в среднем 1%. Интранатальное и постнатальное инфицирование в течение первых 6 мес жизни встречается еще у 1—15% всех новорожденных [18,19].

#### 1.4. Врожденная ЦМВ-инфекция

Наиболее часто (30—40%) внутриутробное инфицирование плода происходит при первичной ЦМВ-инфекции у беременных. Однако ЦМВ в отличие от большинства других вирусов может передаваться от матери к плоду и при рецидивирующей инфекции (реактивация или реинфекция), хотя это наблюдается значительно реже (1—2%) [17].

<b>Пути передачи и частота ЦМВ-инфекции у плода и новорожденного</b>	
<b>Путь передачи ЦМВ-инфекции</b>	<b>Частота инфицирования, %</b>
Аntenатально	0,2-2,2
Интранатально	1—15
Постнатально	1—15

ЦМВ-инфекция передается плоду трансплацентарно, при первичном инфицировании плацентарной ткани с последующим проникновением вируса в амниотические клетки. В дальнейшем плод заглатывает инфицированные околоплодные воды. Передача ЦМВ плоду возможна с одинаковой частотой в любом триместре беременности. Имеются предположения о том, что внутриутробная ЦМВ-инфекция может сопровождаться самопроизвольными выкидышами или антенатальной гибелью плода. Однако убедительных доказательств тому в настоящее время нет.

<b>Частота ЦМВ-инфекции у беременных и риск внутриутробного инфицирования</b>		
<b>Тип материнской инфекции</b>	<b>Частота ЦМВ- инфекции у беременных, %</b>	<b>Риск внутриутробного инфицирования, %</b>
Первичная	0,7-4,1	30-40
Вторичная	13-14	1-2

У абсолютного большинства (90—95%) новорожденных внутриутробная ЦМВ-инфекция протекает бессимптомно. Таким образом, клинические проявления при рождении имеются только у 5—10% внутриутробно инфицированных детей и чаще всего характеризуются гепатомегалией(85.4%), спленомегалией (51.2%), петехиями (65—80%), задержкой роста (70%), желтухой (22%), микроцефалией (45—50%) и перивентрикулярной кальцификацией головного мозга (45%). С учетом высокого тропизма ЦМВ к ЦНС у 70—90% таких детей не исключены очень серьезные отдаленные последствия: потеря слуха, нарушение зрения, задержка умственного развития и церебральный паралич. Вероятность развития тяжелых форм заболевания значительно возрастает при первичной ЦМВ-инфекции у матери, особенно если вирус попадает к плоду в первой половине беременности. Смертность при тяжелых формах заболевания составляет 30% [19] . Большинство бессимптомных детей, инфицированных ЦМВ внутриутробно, развиваются абсолютно нормально. Однако у 5—10% из них впоследствии вероятны те или иные неврологические расстройства, среди которых наиболее распространена нейросенсорная глухота[19].

К остальным отдаленным последствиям следует отнести церебральный паралич, эпилепсию, задержку психомоторного развития, хориоретинит.

**Частота основных клинических симптомов и синдромов у  
новорожденных с врожденной ЦМВИ**

Клинические симптомы и синдромы	Частота выявления	
	абс.	%
Лихорадка	13	31.7
Пренатальная гипотрофия	18	43.9
Постнатальная гипотрофия	10	24.3
Перинатальное поражение ЦНС	32	78.1
Желтуха	22	53.6
Пороки развития и стигмы дизэмбриогенеза	14	34.1
Пневмония	19	46.3
Кардиопатия	2	4.8
Гепатомегалия	35	85.4
Спленомегалия	21	51.2
Энтероколит	8	19.5
Анемия	26	63.4
Тромбоцитопения	4	9.7

## 1.4. Врожденная ЦМВ-инфекция



### Нейросенсорная глухота

ЦМВ, способный повреждать различные структуры внутреннего уха, является одной из главных причин потери слуха у детей. Поражение слуха наблюдается у 5—11% инфицированных новорожденных и может быть одно- или двухсторонним. Многие исследователи отмечают, что данное

заболевание чаще встречается при симптомном течении (23—58%) внутриутробной ЦМВ-инфекции, нежели при бессимптомном (4—15%). При этом в первом варианте заболевание проявляется в более тяжелых формах.

Данные отдельных исследований свидетельствуют о том, что, к сожалению, скрининговое обследование слуха у новорожденных позволяет выявить меньше половины случаев нейросенсорной глухоты, вызванной ЦМВ, поскольку это заболевание может проявляться и в более позднем возрасте. Более того, невозможно выявить среди новорожденных и группу риска по развитию поздней нейросенсорной глухоты, так как у многих из них внутриутробная ЦМВ-инфекция протекает бессимптомно.

#### Хориоретинит

У 10—15% новорожденных с симптомным течением внутриутробной ЦМВ-инфекции развивается ретинит. Как показали длительные наблюдения, у таких детей в будущем высока (почти 100%) вероятность задержки умственного развития.

#### Микроцефалия

Микроцефалия, выявляемая у 50—70% симптомных новорожденных, также является прогностическим признаком отсроченных неврологических расстройств, хотя риск их развития не так высок, как при ретините.

Кроме того, о возможной задержке умственного развития могут свидетельствовать и другие неврологические отклонения (гипотония, сонливость, судороги, слабый сосательный рефлекс), обнаруживаемые у детей при обследовании в течение 1-го года жизни, хотя их диагностическая ценность точно не установлена.

Перивентрикулярная кальцификация головного мозга.

Перивентрикулярные кальцификаты в головном мозге, которые также характерны для внутриутробной ЦМВ-инфекции, выявляют при компьютерной томографии у 70% новорожденных с симптомным течением заболевания. Эти находки являются весьма существенными, поскольку впоследствии у многих таких детей наблюдается потеря слуха или возможны проблемы при обучении в школе (IQ < 70 — низкий индекс интеллекта при тестировании).

ЦМВ-инфекция у новорожденных (интранатальное и постнатальное инфицирование)

Как и врожденная, эта форма ЦМВ-инфекции чаще всего протекает бессимптомно и сопровождается длительным, в течение нескольких лет, выделением вируса. Основным источником инфицирования является грудное молоко, реже происходит интранатальное заражение при прохождении через инфицированный родовой канал. Еще более редко (около 5%) наблюдается передача ЦМВ при переливании компонентов крови. Инкубационный период составляет 4—12 нед.

Интранатальная и постнатальная ЦМВ-инфекция у доношенных новорожденных обычно не связана с неблагоприятными последствиями. У недоношенных могут возникнуть серьезные проблемы особенно при переливании инфицированной крови. Именно поэтому в случае необходимости им следует переливать кровь, свободную от ЦМВ [17].

### 1.5. Дифференциальный диагноз.

Диагноз цитомегаловирусного заболевания приходится дифференцировать с синдромом приобретенного иммунодефицита, инфекционным мононуклеозом, острым лейкозом, лимфогранулематозом, вирусным гепатитом, сепсисом [17, 30].

Врожденную форму цитомегаловирусной инфекции следует отличать от таких инфекционных эмбрио- и фетопатий, как краснуха, листериоз, токсоплазмоз, герпетическая инфекция, сифилис. Дифференциальный диагноз проводится также между цитомегаловирусной инфекцией и гемолитической болезнью новорожденных, родовыми травмами, наследственными синдромами. При этом большое значение имеют анамнестические данные, результаты инструментальных методов обследования. Важную роль в установлении причин заболевания играют патоморфологические исследования плаценты, пуповины и плодных оболочек. Решающее значение имеют методы специфической лабораторной диагностики. В случае гибели плода или новорожденного проводится тщательное гистологическое, бактериологическое и вирусологическое исследования тканей [23].

При мононуклеозоподобном заболевании необходимо исключить инфекционный мононуклеоз, вызываемый вирусом Эпштейна — Барр, а также раннюю фазу ВИЧ-инфекции (болезнь сероконверсии). Наряду с серологическим подтверждением для разграничения данных инфекций используют результаты иммунологических исследований.

Неблагоприятное воздействие цитомегаловируса выявляется при анализе осложнений гемотрансфузий и пересадки органов. У 24 из 68 детей, страдавших злокачественными новообразованиями и лейкемией, в течение года наблюдения из крови выявлялся вирус цитомегалии; 2 из больных детей, выделявших цитомегаловирус, перенесли пневмонию, у 1 был

гепатит, у 6 — «немотивированная» лихорадка . При выявлении причин посттрансфузионной лихорадки у больных, оперированных по поводу заболеваний сердца, в крови реципиентов обнаружены комплементфиксирующие антитела к цитомегаловирусу, при этом в донорских сыворотках и дооперационных сыворотках реципиентов антител к цитомегаловирусу не находили[30] .

Вполне справедливо названная оппортунистической, цитомегаловирусная инфекция наиболее полно свои качества проявляет в сочетании с другими инфекциями. Так, при анализе секционного материала клинической инфекционной больницы №1 (Москва) за 1970—1977 гг. было выявлено, что каждый второй умерший в больнице ребенок погиб от смешанной инфекции, у каждого пятого из умерших было доказано наличие цитомегаловирусной инфекции .

Особенно наглядно это свойство цитомегаловируса проявляется при анализе течения и исхода синдрома приобретенного иммунодефицита. Практически почти в каждом случае смерти от синдрома приобретенного иммунодефицита цитомегаловирусная патология является ведущей в определении причины гибели больного. Эти особенности клинических проявлений цитомегаловирусной инфекции в первую очередь определяются специфическими свойствами вируса цитомегалии .

### **1.6. Методы диагностики**

Комплекс диагностических мероприятий должен включать раннее выявление ЦМВИ, определение степени ее активности, сопутствующей патологии беременности, плода и новорожденного[15].

Вирусологический мониторинг предусматривает возможность следующих исследований.

- ✓ Метод выделения ЦМВ на клеточной культуре — наиболее достоверный и чувствительный, но при этом относительно трудоемкий и занимающий много времени (от 3 до 7 суток) способ; следует учитывать, что время исследования может быть сокращено до 24 — 36 ч — при использовании метода флуоресцирующих антител.
- ✓ Цитологическое исследование (световая и электронная микроскопия) позволяет выявить типичные гигантские клетки с внутриядерными включениями.
- ✓ Реакция связывания комплемента (РСК) применяется для определения комплементсвязывающих антител к ЦМВ; обычно этот метод используется в сочетании с цитоскопическими исследованиями.
- ✓ Метод иммунофлуоресцентного выявления антигенов ЦМВ позволяет получить результат в течение 2 — 3 ч; обнаружение антигенов обеспечивает быстрый ответ, однако данный метод не может считаться достаточно чувствительным.



- ✓ Исследование специфических антител к цитомегаловирусу иммуноглобулинов класса М и G с помощью иммуноферментного метода. Серологические методы могут быть использованы как для диагностики ЦМВИ, так и при проведении дифференциального диагноза между первичной и хронической цитомегаловирусной инфекцией.

Твердофазный иммуноанализ позволяет производить раздельное исследование субклассов иммуноглобулинов к ЦМВ. Наиболее современным способом исследования специфических антител к ЦМВ следует считать иммуноблот, позволяющий с помощью полиакриламидного гелеэлектрофореза определять весь спектр антител к ЦМВ.

✓ Молекулярно-биологические методы диагностики вирусных инфекций—ДНК-гибридизация, полимеразная цепная реакция ( ПЦР) — позволяют определять ДНК цитомегаловируса в любых биологических тканях. ПЦР- метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью и может применяться для выявления ДНК ЦМВ в мазках. Применение ПЦР и ДНК-гибридизации позволяет контролировать течение ЦМВИ у беременных и новорожденных.

Клинические и лабораторные исследования, имеющие по большей части вспомогательное значение в диагностике ЦМВИ, тем не менее необходимы для оценки состояния матери и новорожденного. Эти методы включают:

- ✓ клинические анализы крови и мочи;
- ✓ биохимические исследования крови;
- ✓ состояние иммунного статуса.

Диагностика во время беременности асимптоматичной первичной ЦМВИ может быть проведена на основании данных серологических исследований. Присутствие антител IgG к ЦМВ указывает либо на ранее перенесенную, либо на имеющуюся в настоящий момент инфекцию. Высота титра, к сожалению, не помогает установить, идет ли речь о первичной инфекции или ее обострении, которое также может сопровождаться подъемом титра антител.

Присутствие антител IgM позволяет предположить наличие первичной ЦМВИ, однако при интерпретации теста надо иметь в виду, что антитела IgM к ЦМВ могут сохраняться до 12 недель или дольше после перенесенной первичной ЦМВИ.

Выявление культуры вируса в моче, слюне или цервикагинальных выделениях не позволяет отличить первичную от рецидивирующей формы ЦМВИ, особенно при асимптоматичном течении.

Вирусоносительство, независимо от формы перенесенного заболевания, может наблюдаться у женщин в течение многих лет. Кроме того, присутствие культуры ЦМВ у беременной женщины еще не означает, что имеет место инфицирование или заболевание плода.

ЦМВИ у плода может быть также установлена путем изолирования вируса из амниотической жидкости. Наличие антител IgM в крови плода, полученной с помощью кордоцентеза, служит указанием на возможность инфицирования плода ЦМВ. Отсутствие культуры ЦМВ и отрицательные серологические показатели еще не исключают наличия

ЦМВИ. Кроме того, следует отметить, что при двойнях может быть инфицирован только один ребенок.

Лабораторные исследования у новорожденных позволяют выявить анемию, тромбоцитопению, изменение функции печени (АсТ, АлТ).

У новорожденных диагностика ЦМВИ с использованием крови, слюны, мочи проводится в первые 3 недели жизни.

Инфицирование эмбриона ЦМВИ может быть установлено пренатально с помощью трансабдоминального амниоцентеза с последующим вирусологическим исследованием амниотической жидкости, а также с помощью кордоцентеза — исследования пупочной крови плода.

Методы пренатальной диагностики, включающие УЗИ, доплерометрию, кардиотокографию, позволяют выявить сопутствующую или обусловленную ЦМВИ патологию беременности (маловодие, многоводие, задержку внутри-утробного развития), а также патологию внутренних органов плода (гепатоспленомегалия, асцит плода, водянка, кишечная непроходимость, микроцефалия, гидроцефалия, церебральная венрикуломегалия, внутричерепные или внутрпеченочные кальцификаты).

Важное значение для верификации внутриутробной ЦМВИ имеют морфологические и вирусологические исследования плаценты и плодных оболочек.

Специальные методы определения внутриутробной ЦМВИ становятся ведущими при планировании стратегии родов и служат для педиатра сигналом о возможности возникновения у новорожденного целого ряда проблем.

Первичная ЦМВ-инфекция может быть диагностирована путем определения в крови плода специфических ЦМВ-антител IgM и исследования амниотической жидкости.

В отличие от тех случаев, когда у ребенка пренатально диагностируются генетические заболевания, последствия которых могут быть предсказаны с определенной точностью, у детей с врожденной ЦМВИ нередко наблюдаются патологии, характеризующиеся бессимптомным и атипичным течением. Длительное выделение ЦМВ со слизью из шейки матки и влагалища или со слюной обуславливает большую вероятность инфицирования плода во время и после родов.

Диагностические исследования в полном объеме должны проводиться при малейшем подозрении на наличие цитомегаловирусной инфекции у женщины. Особенно важно проводить эти исследования у первородящих, а

также при неблагоприятном исходе предыдущей беременности и при клинической манифестации ЦМВИ во время беременности.

Результаты вирусологического обследования таких беременных имеют важное значение для определения тактики ведения родов.

## Диагностика ЦМВ-инфекции

### Беременные

В большинстве случаев клинические проявления ЦМВ-инфекции отсутствуют, поэтому основное диагностическое значение имеют лабораторные методы обследования. Среди них в настоящее время широко распространены серологические тесты, которые выявляют специфические IgG- и IgM-антитела к ЦМВ.

Известно, что во время беременности наибольшую опасность представляет первичная ЦМВ-инфекция, при которой высок риск инфицирования плода. Этот диагноз у матери может быть установлен только при обнаружении IgG-сероконверсии, т. е. при появлении специфических IgG-антител к ЦМВ, которые раньше отсутствовали. Определенную диагностическую ценность представляет и возрастание (в 4 раза и более) титра IgG-антител. Однако эти изменения нельзя однозначно интерпретировать как проявление первичного инфицирования, так как они только подтверждают недавнюю активность инфекционного процесса, а значит, могут встречаться и при рецидивах ЦМВ-инфекции. То же касается и специфических IgM-антител, наличие которых, как правило, свидетельствует о недавней или существующей в настоящее время инфекции [42]. Но, к сожалению, дифференцировать первичную и рецидивирующую инфекцию при этом также невозможно, поскольку почти у 25% женщин при первичном инфицировании IgM-антитела к ЦМВ не выявляются, а около 10% во время рецидива, наоборот, могут быть их носителями. Кроме того, при

первичной инфекции IgM- антитела способны персистировать в крови в высоких титрах от нескольких недель до многих месяцев, т. е. заражение может произойти еще до начала беременности. Поэтому обнаружение IgM даже в высоком титре не является единственным критерием недавней ЦМВ-инфекции, и положительный серологический тест следует рассматривать только как один из этапов диагностики[63].

Коммерческие диагностикумы, используемые в большинстве лабораторий для выявления ЦМВ- IgG антител, обладают достаточно высокой чувствительностью (99%) и специфичностью (95%). В то же время тест-системы для обнаружения IgM-антител, чувствительность которых составляет 75%, являются менее достоверными из-за большого количества ложноположительных результатов, связанных с перекрестными реакциями (с другими вирусами семейства Herpesviridae). Решить эту проблему могут недавно разработанные и поэтому пока не доступные для практического применения серологические диагностикумы с рекомбинантными ЦМВ-антигенами.

Другим методом диагностики ЦМВ-инфекции является вирусологическое исследование, позволяющее культуральным методом выделить и типировать вирус. В его активной стадии ЦМВ может быть обнаружен в моче, слюне, цервикальном и вагинальном отделяемом, амниотической жидкости, крови и молоке. Обычно из крови вирус быстро исчезает, а в остальных биологических жидкостях продолжает выделяться в течение нескольких месяцев. На практике вирусологическая диагностика ЦМВ-инфекции у беременных применяется крайне редко, поскольку это длительное, дорогостоящее исследование не может дифференцировать первичную и рецидивирующую инфекцию. Однако выделение вируса представляет определенный интерес в тех случаях, когда необходимо отличить бессимптомную форму

заболевания от носительства антител к ЦМВ (например, у новорожденных с подозрением на внутриутробную ЦМВ-инфекцию) [63].

Существует еще одна группа диагностических тестов, выявляющих антигены или ДНК ЦМВ в крови беременных с помощью иммунологических методов или ПЦР. Но из-за отсутствия корреляции между антиген-(ДНК)-емией и повышенным риском внутриутробной передачи вируса многие исследователи указывают на низкое диагностическое значение данных методик .

Таким образом, распространенные коммерческие диагностикумы далеко не всегда могут достоверно выявить беременных с первичной ЦМВ-инфекцией, при которой высок риск внутриутробной передачи вируса.

#### Плод и новорожденный

Предположить о внутриутробной ЦМВ-инфекции во время беременности иногда позволяет пренатальное скрининговое ультразвуковое (УЗ) обследование плода. При этом часто обнаруживают многоводие или маловодие, внутриутробную задержку роста плода, микроцефалию, гидроцефалию, гепатоспленомегалию, псевдомекониальную непроходимость кишечника, асцит, гидроторакс и гидроперикард; в более тяжелых случаях водянку плода [46]. Однако эти УЗ-признаки неспецифичны и могут встречаться не только при ЦМВ-инфекции, но и при токсоплазмозе, краснухе, сифилисе и других инфекциях, а также при некоторых генетических заболеваниях и нарушениях обмена веществ. В таких ситуациях для дифференциальной диагностики требуется дополнительное обследование.

В качестве пренатальной диагностики внутриутробной ЦМВ-инфекции рекомендуется амниоцентез. Его результаты имеют принципиальное

значение, поскольку при установленной симптомной ЦМВ-инфекции у плода возможно прерывание беременности по медицинским показаниям. В связи с тем что амниоцентез является инвазивной манипуляцией, необходимо сопоставлять пользу данного вмешательства и риск возможных осложнений. Поэтому согласно общим рекомендациям амниоцентез желателен проводить при наличии указанных выше УЗ-признаков патологии плода и выявленной у беременной первичной ЦМВ-инфекции или виремии в первой половине беременности [46]. Оптимальным временем для амниоцентеза и обнаружения ЦМВ в амниотической жидкости являются 21—23 нед беременности, что обусловлено рядом обстоятельств:

—до этого срока возможны ложноотрицательные результаты, так как почки инфицированного плода, выделяющие вирус в околоплодные воды, начинают полноценно функционировать только к 20—21-й неделе;

—в большинстве случаев вирус попадает в околоплодные воды через 6—9 нед от момента инфицирования беременной, а для плода наиболее опасно инфицирование до 12-й недели беременности.

В то же время в странах, где не разрешается прерывать беременность после 20 нед, амниоцентез следует проводить раньше, но при этом учитывать более низкую чувствительность теста.

Для выявления ЦМВ в околоплодных водах применяют ПЦР или вирусологическое исследование. Оба этих метода являются достаточно информативными, но все же не лишены недостатков: в первом случае высока вероятность гипердиагностики, а во втором — выделить вирус не всегда удается [52, 53].

Относительно недавно обсуждалась целесообразность пренатальной диагностики (амниоцентез) всем беременным с первичной ЦМВ-инфекцией. Проблема в том, что внутриутробное инфицирование, которое

выявляют почти у 30% обследованных, 'не означает обязательное развитие осложнений у плода. Таким образом, возникает вопрос, как выявить плоды группы риска развития осложнений, связанных с ЦМВ. В клинической практике обычно их обнаруживают при рутинном УЗИ беременных. Но, как считают некоторые авторы, во многих случаях УЗ-признаки внутриутробной инфекции появляются уже слишком поздно, с тем чтобы разрешить прерывание беременности. В связи с этим с целью раннего выявления данной группы риска при установленном ЦМВ-инфицировании плода они предлагают определять титр вируса в амниотической жидкости количественным методом ПЦР.

Серологический метод считается вспомогательным в диагностике внутриутробной ЦМВ-инфекции и применяется крайне редко. Наличие специфических IgM-антител в образцах пуповинной крови является достоверным признаком инфицирования плода. Но при отрицательных результатах данный метод, обладая низкой чувствительностью (20—75% в зависимости от диагностикумов и срока беременности, так как полноценный иммунитет у плода формируется не ранее 22-й недели), не может исключить вероятность внутриутробной ЦМВ-инфекции. К тому же следует учитывать, что осуществить кордоцентез часто бывает технически сложно.

"Золотым стандартом" в диагностике внутриутробной ЦМВ-инфекции у новорожденных является вирусологическое исследование мочи в течение первых 3 нед жизни [59]. Обнаружение методом ПЦР ДНК ЦМВ в крови, моче и Спинномозговой жидкости новорожденных позволяет с высокой достоверностью диагностировать внутриутробную инфекцию. Определенное диагностическое значение имеет выявление специфических IgM-антител при рождении. Однако этот метод считается менее чувствительным. Кроме того, для дифференциальной диагностики с

носителем материнских антител требуется повторное серологическое обследование новорожденного через 4—6 мес [54].

К сожалению, вирусологические и серологические методы, использованные позднее 3 нед жизни, не позволяют различить внутриутробную и постнатальную ЦМВ-инфекцию. И тогда в диагностике следует полагаться на клинические симптомы заболевания.

### **1.7. Лечение и профилактика.**

Лечение новорожденных и детей первого года жизни, инфицированных внутриутробно, является сложной и во многом нерешенной задачей. Эффективные средства лечения еще не разработаны [13]. Задачи, которые ставятся при лечении больных с цитомегаловирусной инфекцией, состоят в том, чтобы добиться прекращения продуктивной вирусной репликации и вирусной экскреции, перевести инфекцию в стадию латенции и способствовать установлению контроля иммунной системы организма по недопущению активизации инфекции.

В настоящее время широкое применение для лечения вирусных инфекций получили аналоги нуклеозидов. Принцип действия пуриновых и пиримидиновых аналогов состоит в том, что они препятствуют включению нуклеотидов в ДНК цитомегаловируса, исследовательно, являются эффективными ингибиторами репликации вирусной ДНК [13].

К сожалению, ганцикловир, являющийся наиболее эффективным препаратом этого ряда для лечения цитомегаловирусной инфекции, обладает высокой токсичностью, оказывает выраженное миелосупрессивное действие с развитием лейкопении и тромбоцитопении. Каждые 2 дня во время лечения следует проводить общий анализ крови. Поэтому ганцикловир не может быть применен для

лечения цитомегаловирусного заболевания у новорожденных. Использование ганцикловира в других возрастных группах возможно при наличии строгих показаний и достоверном диагнозе, если цитомегаловирусная инфекция несет непосредственную угрозу жизни ребенка.

Реализация патогенных потенциалов цитомегаловируса находится в тесной связи с состоянием защитных механизмов организма. При цитомегаловирусной инфекции формируется иммунодефицитное состояние. Поэтому в лечении цитомегаловирусной инфекции нашла широкое применение иммуномодулирующая и иммуностимулирующая терапия.

Вследствие широкого распространения цитомегаловирусной инфекции абсолютное большинство доноров содержат в крови антитела к цитомегаловирусу. Это служит основанием для использования иммуноглобулинов в профилактике и лечении активной цитомегаловирусной инфекции. Препараты иммуноглобулинов оказывают иммуномодулирующее и антитоксическое действие, активизируют опсонофагоцитарные реакции.

При лечении активной цитомегаловирусной инфекции широко используется цитотект (фирма «Био-тест», Германия), нормальный человеческий антицитомегаловирусный иммуноглобулин для внутривенного применения с повышенным содержанием антител к цитомегаловирусу. Стоимость цитотекта высока.

Для лечения активной цитомегаловирусной инфекции целесообразно использовать серии отечественного нормального человеческого иммуноглобулина с высоким титром антител к цитомегаловирусу (в иммуноферментном анализе 1:640 000).

Препараты иммуноглобулина противопоказаны больным с повышенной чувствительностью к иммуноглобулину человека.

При необходимости второго курса лечения препараты иммуноглобулина целесообразно комбинировать с другими иммуномодулирующими препаратами, оказывающими иммуностимулирующее действие, особенно на Т-клеточное звено иммунитета, и обладающими антивирусным свойством. К таким препаратам относятся тактивин и виферон.

Результаты проведенных наблюдений и исследований свидетельствуют об определенной эффективности комбинированной терапии из двух препаратов с разным механизмом действия. При более тяжелых формах цитомегаловирусного заболевания в качестве стартовой терапии может быть использован виферон в сочетании с иммуноглобулином .

Наиболее рациональным путем решения задачи предупреждения внутриутробной цитомегаловирусной инфекции при отсутствии средств специфической профилактики следует признать выявление активных форм цитомегаловирусной инфекции у женщин с отягощенным акушерским анамнезом, их лечение вне беременности и подготовку к очередной беременности с последующим мониторингом цитомегаловирусной инфекции во время беременности.

Активная иммунизация против цитомегаловирусной инфекции продолжает разрабатываться и практического применения еще не получила.

Дети, инфицированные цитомегаловирусами, даже при отсутствии у них клинических проявлений, нуждаются в длительном наблюдении [54,59].

## **Ведение пациентов. Антенатальный период**

При тяжелым формам заболевания (пневмония, гепатит, миокардит, менингоэнцефалит) у пациенток с иммунодефицитными состояниями применяется специфическая химиотерапия ганцикловиром, фоскарнетом, цидофовиром. Назначение каких-либо препаратов из арсенала иммунотерапевтических средств (различные иммуномодуляторы, индукторы интерферонгепеза, неспецифические иммуноглобулины Е т. д.) следует считать абсолютно необоснованным, так как никаких убедительных доказательств эффективности данной терапии не существует. Невозможна и активная иммунизация женщин, поскольку лицензированных ЦМВ-вакцин до сих пор нет.

Прерывание беременности показано до 22 нед беременности при подтвержденной симптомной ЦМВ-инфекции у плода . Однако на практике решение этого вопроса крайне затруднено. Сочетание первичной ЦМВ-инфекции у матери в первой половине беременности, неспецифических УЗ признаков патологии плода и положительных пробой при амниоцентезе встречается казуистически редко и носит характер случайных находок. А именно комбинация указанных трех параметров позволяет с достаточной степенью точности говорить о тяжелой патологии плода. В других же ситуациях, даже при установленной в ходе амниоцентеза внутриутробной инфицированности плода, достоверно оценить у него риск развития клинически выраженных форм заболевания невозможно, поскольку в 95% случаях ЦМВ-инфекция протекает бессимптомно.

## **Неонатальный период**

Безопасный и эффективный метод лечения неонатальной ЦМВ-инфекции еще не разработан. В настоящее время в США осуществляется многоцентровое исследование одного из противовирусных препаратов —

ганцикловира — в терапии ЦМВ-инфекции у новорожденных. Согласно предварительным данным, лечение ганцикловиром позволяет улучшить ближайший прогноз, но пока неизвестно, снижает ли противовирусная терапия риск отдаленных расстройств слуха и психомоторных нарушений. Кроме того, высокая токсичность ганцикловира невероятно затрудняет подбор оптимальной терапевтической дозы. Относительно недавно появились данные о возможности пассивной иммунизации плода и новорожденного с помощью специфического ЦМВ-гипериммуноглобулина. Также обсуждаются перспективы использования противовирусных препаратов нового поколения — бензимадазол-рибонуклеозидов, обладающих высокой биодоступностью и минимальной токсичностью. Однако на основании небольшого количества предварительных исследований говорить об эффективности этой терапии пока не представляется возможным.

## **Профилактика ЦМВ-инфекции**

### **Аntenатальный скрининг**

Рутинное обследование беременных на ЦМВ-инфекцию в настоящее время не имеет никакого смысла. Во-первых, внутриутробное инфицирование может наблюдаться как при первичной, так и при рецидивирующей ЦМВ-инфекции у матери, и оценить риск передачи вируса плоду и тем более развитие у него клинически выраженных форм заболевания в каждом конкретном случае чрезвычайно сложно. Во-вторых, не существует никакой специфической терапии внутриутробной ЦМВ-инфекции.

## **Санитарное просвещение**

Определенное значение во время беременности имеют гигиенические меры предосторожности, позволяющие снизить возможный риск инфицирования ЦМВ: тщательное мытье рук и устранение контактов с различными биологическими секретами, в частности слюной и мочой. Придерживаться санитарно-гигиенических правил особенно важно тем, кто работает с детьми, которые часто могут бессимптомно выделять вирус в окружающую среду.

## **Внутрибольничная инфекция**

Имеются отдельные сообщения о внутрибольничном инфицировании новорожденных. Обычно это связано с гемотрансфузией или использованием зараженного донорского грудного молока. Случайные контакты, по всей видимости, не приводят к передаче инфекции, поэтому изоляция детей с врожденной инфекцией нецелесообразна. Тем не менее соблюдение всех санитарно-гигиенических норм строго необходимо, поскольку вирус сохраняет свою жизнеспособность вне организма человека в течение нескольких часов.

## **Прегавидарная подготовка и планирование беременности**

Цитомегаловирусная инфекция — типичный представитель оппортунистических инфекционных заболеваний человека, клинические проявления при которых манифестируют только на фоне иммунодефицитных состояний. Среди всех факторов физиологической иммунодепрессии, способствующей распространению и реактивации ЦМВ-инфекции, первое место принадлежит беременности [17].

Специфическими свойствами цитомегаловируса (ЦМВ) являются крупная ДНК, возможность репликации без повреждения тканей, медленная репликация, меньшая патогенность в культуре тканей, низкая

вирулентность, более узкий спектр хозяев, малая чувствительность к химиопрепаратам, резкое подавление Т-клеточного звена иммунитета со снижением иммунорегуляторного индекса (ИРИ). ЦМВ относится к лимфоцитотропным агентам и способен длительно персистировать в лимфоцитах и лимфоидных органах. Вирус поражает чаще всего Т-лимфоциты, В-лимфоциты, НК и моноциты, где он защищен от факторов гуморального иммунитета (антител) и интерферона, что способствует его репродукции и длительной латенции [71].

При инфицировании ЦМВ в большинстве случаев формируются бессимптомное вирусоносительство или субклиническая хроническая инфекция, не вызывающая вне иммунодепрессии никаких клинических признаков. ЦМВ-инфекция и иммуносупрессия — наиболее важная особенность патогенеза этой инфекции, поскольку для ЦМВ характерна реактивация в условиях так или иначе возникшего иммунодефицита .

Первичное инфицирование или активация латентной ЦМВ- инфекции во время беременности повышают потенциальную опасность трансплацентарной трансмиссии. Решающим условием для этого является длительная и выраженная вирусемия, возникающая на фоне снижения иммунореактивности организма. Наибольший риск внутриутробного ЦМВ- инфицирования плода с исходом во внутриутробную инфекцию (ВУИ), перинатальную смертность или невынашивание отмечается в тех случаях, когда беременная переносит первичную ЦМВ-инфекцию. Однако первичная цитомегалия маловероятна, поскольку уровень серопозитивности к ЦМВ среди беременных составляет 42,6—94,5% .

В Хабаровском крае ЦМВ инфицированы 98% женщин репродуктивного возраста, поэтому реальная частота врожденной ЦМВ-инфекции среди новорожденных не превышает 0,2—2,5% . По другим данным, риск вертикальной передачи ЦМВ плоду составляет 0,2—1% .

Между тем, несмотря на низкую вероятность внутриутробного инфицирования плодов, результаты многочисленных научных исследований доказывают этиопатогенетическую связь бессимптомной ЦМВ-инфекции и неблагоприятного исхода беременности, что диктует необходимость поиска эффективных мер профилактики репродуктивных потерь, невынашивания беременности, клинически выраженных форм ВУИ у новорожденных.

Особенности влияния ЦМВ-инфекции на исход беременности, иммунный статус женщин с репродуктивными потерями в анамнезе.

Таким образом, комплексное обследование, направленное на выявление ЦМВ-инфекции, должно включать не менее двух вирусологических методов — полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа. Идентификация латентной ЦМВ-инфекции требует неоднократного исследования крови для обнаружения специфических антител класса М. Взятие мазка из цервикального канала желательно, хотя в 55,7% случаев ЦМВ имеет экстрагенитальную локализацию. Исследование слизистой оболочки полости матки на наличие ЦМВ нецелесообразно.

Прегавидарная подготовка и планирование беременности. Наиболее эффективным средством профилактики неблагоприятного исхода беременности (самопроизвольное прерывание беременности, формирование ВУИ, ВПР, перинатальная смертность) является лечение латентной ЦМВ-инфекции вне беременности, прегавидарная подготовка и планирование беременности.

По мнению В. И. Кулакова и соавт. (2004), при диагностике ЦМВ-инфекции вне беременности четких рекомендаций по профилактике и терапии данного заболевания нет, что представляет определенные трудности в плане подготовки к беременности [2, 23]. Все исследователи признают обязательной коррекцию показателей иммунитета и

рекомендуют проводить курсовую пассивную иммунизацию противоцитомегаловирусным или нормальным человеческим иммуноглобулином, цитотеком; иммуномодуляцию Т-активином, имунофаном или циклофероном. Критерием эффективности их назначения служит положительная динамика показателей клеточного звена иммунитета.

В нашем исследовании лабораторную эффективность того или иного иммунокорригирующего препарата определяли методом пробного лечения, что соответствует данным Д. К. Новикова (2003). В соответствии с направленностью иммунных нарушений пациенткам с ЦМВ-инфекцией подбирали иммунокорректоры. Иммунологические параметры оценивали через 14 дней после проведения иммунокорригирующей терапии.

Результаты пробного лечения показали, что при бессимптомной ЦМВ-инфекции иммунокорригирующим препаратом выбора является препарат тимического происхождения тималин. Высокая эффективность тималина подтверждается данными В. М. Сидельниковой и соавт., С. Т. Чешек и соавт., В. Н. Серова и соавт. (1997) [4, 32, 36, 37]. Прегравидарную подготовку женщин с преимущественным нарушением показателей клеточного иммунитета, которое наблюдалось при латентной ЦМВ-инфекции, проводили с целью коррекции нарушенных показателей клеточного иммунитета, преодоления реактивации латентной вирусной инфекции перед планированием беременности (отсутствие специфических IgM к ВПГ и ЦМВ). На 1-м этапе прегравидарной подготовки назначали тималин по 1мл внутримышечно ежедневно 10 раз. Через месяц начинали 2-й этап прегравидарной подготовки—лечебный плазмаферез 3 раза [20]. Еще через месяц после проведения прегравидарной подготовки разрешали наступление планируемой беременности путем отмены контрацепции.

Под влиянием проведенного лечения в основной группе пациенток отметили нормализацию содержания CD3+, CD4+, CD16+ с выравниванием ИРИ практически до физиологического уровня (1,97). Концентрация IgM оставалась повышенной по сравнению с нормативными значениями. Количество IgA восстанавливалось до нормальной величины. Если до терапии диагностировали нарушение шести из девяти исследованных показателей иммунного статуса, то после терапии — только одного (IgM). Выраженные нарушения клеточного звена иммунитета после проведенного лечения наблюдали у 25,3% женщин, тогда как до лечения — у 95%.

Интрацервикальная локализация вирусных антигенов в процессе прегравидарной подготовки снижалась с 44,4 до 21,6%, т. е. в 2 раза.

Активное состояние вирусной персистенции было подавлено у 72,9% больных при применении оригинальной методики лечения. Таким образом, применение тималина и плазмафереза на этапе планирования беременности у женщин с бессимптомной ЦМВ-инфекцией способствовало восстановлению поврежденных параметров Т-клеточного звена иммунитета и подавлению активного состояния вирусной инфекции.

При анализе течения запланированной беременности у женщин с латентной ЦМВ-инфекцией установили, что использование прегравидарной подготовки позволяет повысить частоту неосложненного течения гестационного процесса в 2 раза, что согласуется с данными В. Тютюнник . Невынашивание беременности отмечено у 2% реабилитированных и 20,9% беременных без проведения прегравидарной подготовки.

По мнению Д.Б. Асранкуловой и Д.Д. Курбановой надежной противовирусной терапии при ЦМВИ до настоящего времени нет, хотя

ведутся интенсивные поиски в этом направлении [19]. Но имеющиеся в арсенале противовирусные препараты противопоказаны в период беременности. В предыдущих их работах была выявлена высокая эффективность применения эриксина в лечении острой ЦМВИ. По их данным под влиянием эриксина в 85% случаев происходит полная элиминация вируса. Эриксин - относительно недавно созданный отечественный препарат, представляющий собой комплекс биологически активных веществ, получаемых из биомассы змеи рода Eгух. В состав препарата входят свободные аминокислоты, низкомолекулярные пептиды, а также соединения кальция, магния, калия и железа. Эриксин обладает иммуномодулирующим и биостимулирующим действием [19] .

При СПИДе, острых и хронических формах вирусного гепатита В и С, и при других вирусных инфекциях в последнее время в мире широко используют виусид (Viusid) [3] (фармацевтическая компания Каталисис С. Л. Мадрид, Испания) . Виусид является комплексным препаратом и входящие в его состав компоненты являются веществами, улучшающими метаболизм на уровне клеток и органов, обладают противовирусным (глицирризиновая кислота) и стимулирующим иммунитет действием (глюкозамин, сульфат Zn пиридоксаль, аскорбиновая кислота). Как показали многочисленные исследования, виусид обладает способностью восстанавливать нарушенные функции иммунной системы, в частности, подавлять развитие иммунопатологического процесса путем активации иммунорегуляторных клеток, стимулировать фагоциты и продукцию противовирусных антител при вирусных гепатитах [3, 11]. Целью у них исследованиях явилась сравнительная оценка эффективности эриксина и виусида в комплексной терапии с острой ЦМВИ у беременных[11].

### **Цель исследований:**

При изучении данных литературы действие ЦМВИ на течение беременности, результаты действия различных методов лечения полностью не выявлено. Поэтому мы поставили цель изучения течения беременности при хронической цитомегаловирусной инфекции и разработать комплекс мероприятий по снижению перинатальных потерь и осложнений в процессе беременности и родов.

## **ГЛАВА 2. Методы и материалы исследования**

### **2.1. Материалы исследования**

#### Материалы и методы

Работа выполнена в областном перинатальном центре 2015 по 2017 год в городе Андижан. Клинико-лабораторные исследования проведены в ЦНИЛ.

Проведено скрининговое обследование 480 беременных, среди которых выделено 97 беременных с изолированной формой ЦМВИ.

Для выделения наиболее значимых критериев мы разделили беременных на 3 группы: 91 беременные ретроспективной группы, 97 беременные перспективной группы и 28 здоровых беременных без ЦМВИ и других видов TORCH-инфекции (группа контроля). В дальнейшем 97 беременных перспективной группы разделены на 2 подгруппы (50 и 47) для сравнительной оценки при различных методах терапии.

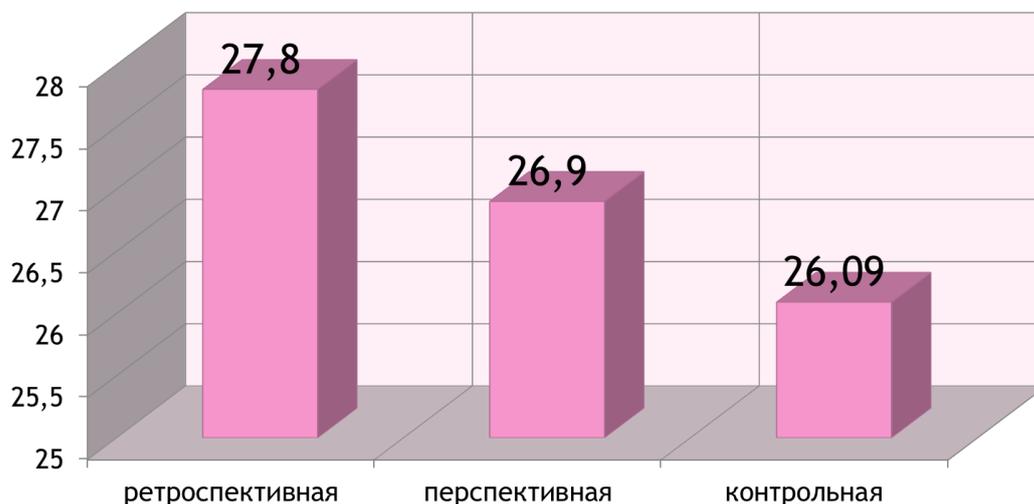
Все пациентки обследованы по единой схеме: регистрировали возраст, социальную принадлежность, подробно изучали объективные показатели их клинического состояния: рост и масса тела, артериальное давление, пульс, ультразвуковое исследование, данные специфических анализов крови: иммуноферментный анализ, полимеразная цепная реакция для выявления ЦМВИ, подробно выяснялся наследственный, соматический,

репродуктивный анамнез. Тщательно изучалось течение предыдущих беременностей и родов, осложнения, состояние здоровья имеющихся детей и диагностические тесты, которые были использованы для постановки диагноза ЦМВИ.

При объективном исследовании изучали особенности соматического и гинекологического статуса, оценивали степень ожирения, состояние щитовидной железы.

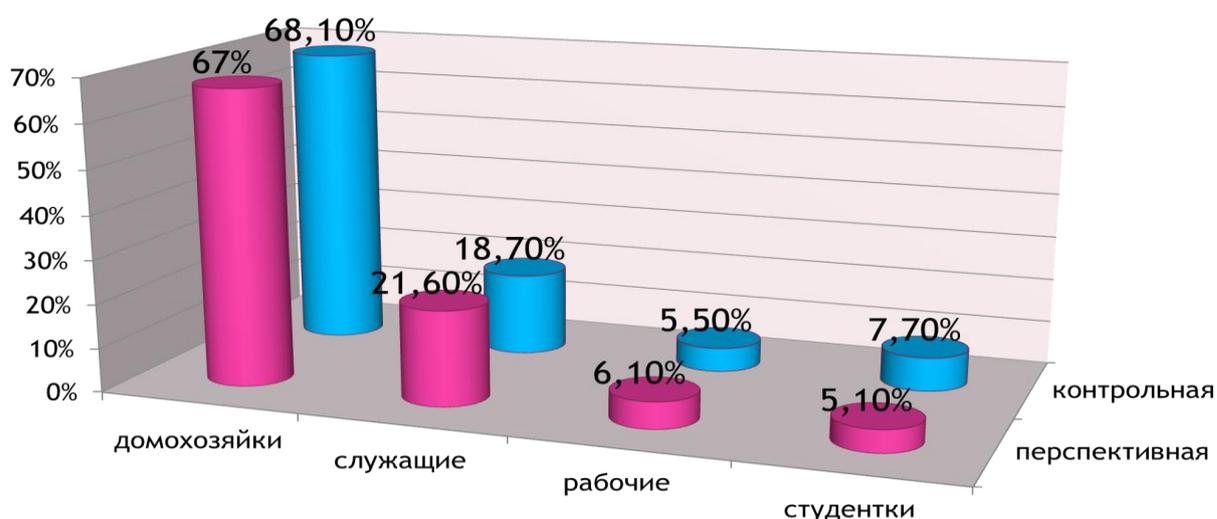
Средний возраст женщин, обратившихся за медицинской помощью в родильный комплекс по поводу беременности, на фоне ЦМВИ, в трех группах составил:  $27,8 \pm 1,2$ ,  $26,9 \pm 1,1$  и  $26 \pm 0,9$  лет соответственно и все 3 группы практически по возрасту не отличались друг от друга.

**Распределение обследованных женщин по возрасту**



По социальной принадлежности большое количество больных в обеих группах составили домохозяйки 65 (67,0%) и 62 (68,10%), далее служащие 21 (21,60%) и 17 (18,70%), рабочие 6 (6,10%) и 5 (5,50%) и студентки 5 (5,10%) и 7 (7,70%).

### Социальные принадлежности беременных



Степень ожирения устанавливалась по индексу массы тела (Бодяжина В.И, 1990). Индекс массы тела определялся как соотношение массы тела в кг к длине в метрах возведенному в квадрат.

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела, кг}}{\text{длина тела, м}^2}$$

## 2.2. Общие клинические и лабораторные исследования

С целью уточнения состояния соматического статуса беременных женщин с хронической ЦМВИ было произведено ряд клинических инструментальных и лабораторных биохимических исследований: ультразвуковое исследование, общий анализ крови с развёрнутой формулой, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, общий белок, билирубин, АСТ, АЛТ, сахар крови, коагулограмма, группа крови, резус фактор,

## 2.3. Специфические методы исследования

Специфические методы исследования: ИФА по выявлению IgG антител к ЦМВ проводились в ЦНИЛ и частной клинике.

Определение антител к ЦМВ проводилось с помощью диагностических наборов и методических рекомендаций фирмы ЗАО «ДС ЭКОЛАБ» (Новосибирск), проводимый на аппарате MINDRAY MR-96A (китай), который позволил определить в крови IgG - и IgM- антитела к ЦМВИ . Данный вид диагностики проводили беременным три раза - до и после проведения терапии и перед родами и в первые 7 дней у плода.



Полимеразную цепную реакцию для выявления цитомегаловируса в крови в исследованиях использовали до и после окончания лечения беременных с хронической ЦМВИ и у новорожденных с подозрением на

внутриутробное инфицирование. Исследования проводились в лаборатории частной клинике в городе Андижане.

Динамика показателей клеточного иммунитета изучалась перед лечением у 97 беременных женщин в сроках беременности до 12 недель, у которых была диагностирована хроническая форма ЦМВ-инфекции. Группой сравнения послужили показатели 28 здоровых беременных женщин до 12 недельного срока без ЦМВ-инфекции. Повторный анализ показателей клеточного иммунитета был проведен через 3 недели после окончания комплексной противовирусной терапии и/или лечение с РЕПТИН ПЛЮСом.

Изучение содержания различных субпопуляций лимфоцитов в крови проводили у беременных до и после окончания проводимой терапии.

Морфологическое исследование плаценты.

Гистологическому исследованию (ГИ) подвергалась ткань плаценты, полученная в ближайшее после родов время (1-5) часов у родильниц с ЦМВИ. Для сравнения исследованию подвергались ткань плаценты здоровых беременных, доставленные в те же сроки.

Определялась масса плаценты, ее размеры, состояние оболочек и пуповины, отмечались макроскопические изменения. Из измененных и неизмененных участков плаценты вырезались кусочки ткани (не менее 7-10) до 2 мм<sup>3</sup> обрабатывались физиологическим раствором и фиксировали 12% формалине (для световой микроскопии).

После соответствующей проводки в кусочки заливали парафин или аралдит. Затем парафиновые срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилин-эозином. Полутонкие срезы толщиной 1-2 мкм с аралдитовых блоков окрашивали основным фуксином, метиленовым синим. Ультратонкие срезы после контрастирования в уранил ацетате и

цитрате свинца просматривались под электронным микроскопом GEM - 100 S.

#### **2.4. Статистическая обработка материалов**

Полученные материалы подвергали статистической обработке, применяя пакет прикладных программ для статистического анализа на компьютере Windows 7. Полученные данные вычислялось в программе для статистического анализа Microsoft Excel 2010. При этом учитывались существующие указания по статистической обработке данных клинических и лабораторных исследований.

## **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **3.1. Ретроспективный анализ материалы исследований**

#### Результаты собственных исследований

Анализ соматических заболеваний в анамнезе в группе ретроспективного, обследования показал, что для беременных с хронической ЦМВИ были характерны наиболее часто встречаемые детские инфекционные заболевания, а в репродуктивном возрасте заболевания бронхо-легочной системы (87,6% ), анемия (64,9% ), заболевания щитовидной железы (16,5% ), сердечно-сосудистой системы (11,3%) .

Анализ менструальной функции беременных с хронической ЦМВИ показал, что выраженных нарушений менструального цикла у беременных с ЦМВИ в сравнении со здоровыми не было.

Анализ данных гинекологического анамнеза показал, что для беременных с хронической ЦМВИ были характерны частые хронические воспалительные процессы матки (24,7%), шейки матки (21,6%) и придатков (38,1 %), что достоверно отличалось от группы контроля.

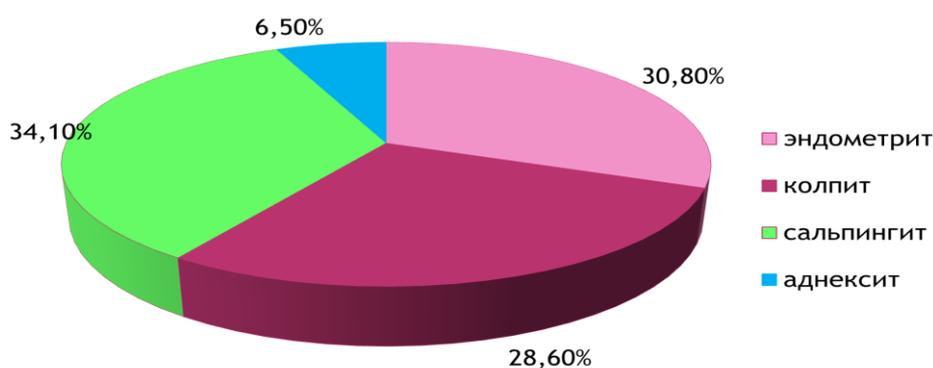
### 3.2. Перспективный анализ беременных

Анализ соматических заболеваний в анамнезе, в группе перспективного обследования показал, что для беременных с хронической ЦМВИ было характерно наиболее часто встречаемые детские инфекционные заболевания, а в репродуктивном возрасте заболевания бронхо-легочной системы (92,3 %), анемия ( 56%), заболевания щитовидной железы (19,8%), сердечно-сосудистой системы ( 13,2%) .

Анализ менструальной функции беременных с хронической ЦМВИ показал, что выраженных нарушений менструального цикла у беременных с ЦМВИ в сравнении со здоровыми не было.

Анализ данных гинекологического анамнеза показал, что для беременных с хронической ЦМВИ были характерны частые хронические воспалительные процессы матки (30,8%), шейки матки (28,6%) и придатков ( 34,1%), что достоверно отличалось от группы контроля. Такая высокая частота гинекологических заболеваний возможно была связана с персистирующей хронической ЦМВИ. Однако, не исключается, что женщины с хроническими гинекологическими заболеваниями более предрасположены к инфицированию ЦМВИ.

**Гинекологический анамнез перспективной группы**



Наиболее интересным для нас оказался акушерский анамнез, из которого следовало, что беременные всех групп сохранили способность к зачатию, о чем свидетельствует 517 беременностей на 188 пациенток. На каждую женщину приходилось в среднем 2,9 беременностей. Однако, наличие ЦМВИ способствовало прерыванию беременности как в ранние, так и в поздние сроки, антенатальной гибели у 16 пациенток, гибели в перинатальном периоде у 11, аномалиями развития плода у 16 пациенток. Мы можем научно обоснованно утверждать, что именно ЦМВИ влияла на исход беременности, так как нами были подобраны пациентки только с изолированной формой TORCH - инфекции.

Наши исследования показали, что хроническая ЦМВИ оказалась более благодарной по результатам лечения, о чём свидетельствовало отсутствие перинатальных потерь. Нами усовершенствован алгоритм обследования и лечения хронической ЦМВИ во время беременности.

Принимая во внимание мощный детоксицирующий эффект препарата, его возможности влиять на патогенетические звенья при патологии фетоплацентарного комплекса, мы провели 2-3 курс лечения рептин плюса с комплексной терапией.

Назначая противовирусную терапию и Рептина, мы сравнивали данные клинико-биохимических, специфических (ИФА и ПЦР) и иммунологических исследований до и после лечения.

Первым этапом наших исследований было проведение 97 беременным перспективной группы анализа крови методом ИФА и ПЦР для выявления ЦМВИ до 12 недель (до лечения), затем через 3 недели после окончания курса терапии, в 37-38 недель, в первые 7 дней послеродового периода, т.е. не менее 4 раз каждую больную. При этом постоянно проводился мониторинг наблюдения за эффективностью проводимой нами терапии.

Сравнительные данные иммуноферментного анализа крови показали, что после проведения лечения в двух группах оптическая плотность спектрофотометрических волн приближалась к нормативным данным, составив  $0,450 \pm 0,07$  и  $0,556 \pm 0,016$  оп. пл. соответственно. В группе беременных, не получавших лечение с Рептин плюсом, данные ИФА недостоверно были выше на 0,116 оп. пл. по сравнению с 1-й группой А.

Данные ИФА к концу беременности также оставались в пределах нормы, что свидетельствовало об эффективности проведенной терапии. Интерпретация результатов такого характера совпадает с данными ряда авторов, где они считают, что концентрация выявленных специфических иммуноглобулинов класса G могут определить частоту акушерских и перинатальных осложнений.

Изучая биохимические показатели, мы обнаружили относительное снижение уровня НЬ, которое выравнивалось в процессе лечения и в то же время обнаружена воспалительная реакция крови (лейкоциты - от 7,4 до 9,0), которая продолжала держаться на том же уровне, и имела тенденцию к повышению после родов. Также СОЭ (по группам) через 7 дней после

родов держалась от 13,86 до 14,04 мм в час. Отмечено недостоверное повышение показателей АСТ и АЛТ, тогда как в других биохимических параметрах различий не было.

Заслуживает внимания пониженное содержание белка в крови, которое наблюдалось в двух группах, но больше всего было в 1-й группе Б, где беременные лечились только комплексными и противовирусными средствами без препарата Рептина. Данное явление мы связывали со снижением белковообразовательной функции печени вследствие интоксикации ЦМВИ.

Что касается результатов анализов системы свертывания крови, ЦМВИ особо не влияла на их показатели. Однако нестабильное повышение уровня фибриногена и времени рекальцификации у ряда больных не исключало риска коагулопатических нарушений у беременных.

Более наглядные изменения нами выявлены при изучении характера изменений в иммунной системе. Эффективность результатов лечения мы получили при проведении иммунологических исследований. Показатели клеточного иммунитета изучались в динамике у 97 беременных женщин с хронической ЦМВИ до лечения в сроке 8-12 недель и через 3 недели после окончания лечения (табл. 1).

Таблица 1

**Влияние хронической ЦМВ-инфекции на показатели иммунного статуса у женщин при беременности**

Показатели Клеточного иммунитета	Беременные без ЦМВ- инфекции (n=28)	Беременные с ЦМВ- инфекцией (n=97)	P
Т-лимфоциты, % (CD3+) %	39,60±0,38	31,59±2,69	<0,001
В-лимфоциты, % (CD20+) %	17,92±0,49	11,94±2,12	<0,001
Т-хелперы, % (CD4+) %	24,44±0,37	17,09±1,61	<0,02
Т-супрессоры, % (CD8+) %	12,92±0,16	12,39±1,19	>0,05
ИРИ	1,88±0,02	1,38±0,16	<0,001
АСЛ к ТА эндометрия	2,04±0,25	4,47±2,15	<0,001

Полученные результаты и их сравнительный анализ позволили нам установить, что в процессе неосложненного течения беременности у женщин отмечается понижение содержания в крови лимфоцитов. Показатели АСЛ, специфически сенсibilизированных относительно ТА

эндометрия имеют значения в пределах показателей здоровых лиц и указывают на отсутствие активных процессов деструкции в ткани этих органов при неосложненном течении беременности у женщин.

ЦМВИ у беременных способствовала развитию вторичного иммунодефицитного состояния, характеризующегося выраженным дефицитом в крови CD20+ и CD4+, а также выраженной супрессии иммунитета.

У беременных с хронической ЦМВИ противовирусная терапия не оказывала значимого влияния на показатели Т-клеточного, В-клеточного звеньев иммунитета, но несколько более выраженный и значимый эффект оказывала на показатели АСЛ к ТА эндометрия: изменения после лечения этих показателей характеризовались направленностью в сторону понижения(супрессии), но и степень их понижения была умеренная. Сохранение достоверно повышенного (относительно показателей беременных без ЦМВИ) содержания АСЛ к ТА эндометрия после лечения свидетельствует о том, что у беременных с хронической ЦМВИ противовирусная терапия не способна эффективно устранить вторичное иммунодефицитное состояние и купировать процессы воспаления, некроза клеток и деструкции внеклеточных структур в ткани эндометрия.

Включение Рептин в комплексную терапию у беременных с хронической ЦМВИ способствует более эффективному восстановлению показателей Т-клеточного и В-клеточного звеньев иммунитета, активизации и превалированию Т-хелперного регуляторного звена над супрессорным (табл. 2).

Таблица 2

**Эффект препарата на динамику показателей клеточного иммунитета у  
беременных женщин с ЦМВИ**

Показатели клеточного иммунитета	Беременные с ЦМВИ			
	До лечения (n=97)	После лечения		P
		(n=47) трад.терапия	(n=50) с рептином	
Т-лимфоциты (CD3+) %	31,59±2,69	34,04±0,42	36,70±0,20	<0,001
В-лимфоциты (CD20+) %	11,94±2,12	14,76±0,39	15,90±0,30	<0,001
Т-хелперы (CD4+) %	17,09±1,61	18,73±0,38	21,40±0,30	<0,001
Т-супрессоры (CD8+) %	12,39±1,19	12,76±0,18	12,30±0,10	>0,05
ИРИ	1,38±1,16	1,47±0,04	1,76±0,02	<0,001

АСЛ к ТА эндометрия	4,47±2,15	3,64±0.23	2,15±0,12	<0,001
------------------------	-----------	-----------	-----------	--------

Примечание:

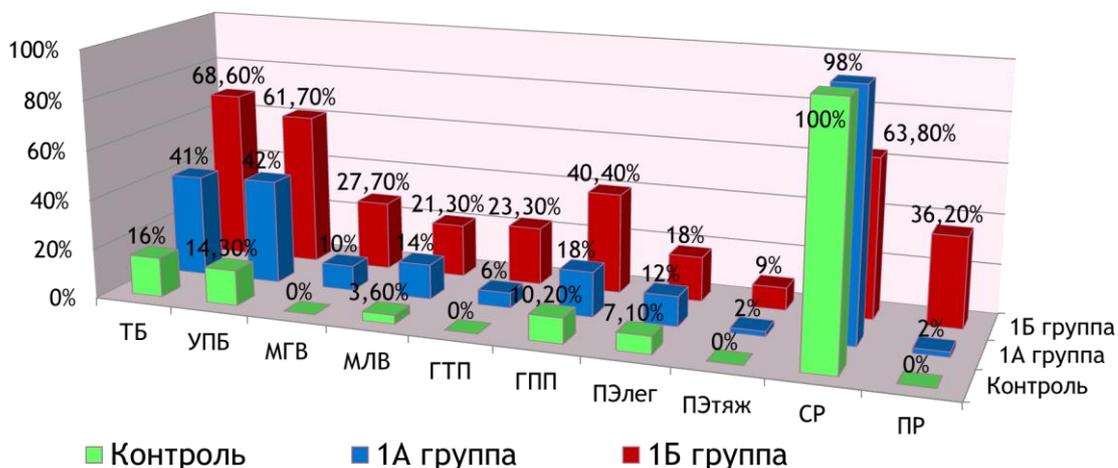
(n=47)- беременные леченные традиционным методом,

(n=50)- беременные леченные традиционным методом с Рептин плюсом

Выраженное снижение до субнормальных величин, показателей содержания в крови АСЛ к ТА свидетельствует о том, что Рептин способствует наиболее эффективному купированию воспаления, некроза клеток и деструкции внеклеточных структур ткани этих органов, что является одним из главных условий для устранения эндогенной интоксикации организма у беременных с хронической ЦМВИ. Существенное повышение содержания в крови пациенток В-лимфоцитов указывает на устранение напряженности В -клеточного звена иммунитета.

Изучение особенности течения, исхода беременности и родов у беременных с хронической ЦМВИ показало абсолютную зависимость их от вида проведенного лечения. Несмотря на крайне высокий процент угрозы самопроизвольного выкидыша (32,0% и 71,7%) в обеих группах, по сравнению с контрольной (24,3%), предложенный комплекс терапии оказывал влияние на все звенья патогенеза ЦМВИ и других акушерских осложнений, в результате чего, мы не наблюдали выкидыша ни в одном случае (рис. 1).

## Течение и исход беременности у женщин с хронической ЦМВИ леченных разными методами



ТБ – токсикозы беременности, УПР - угроза прерывания беременности, МГВ - многоводие, МЛВ - маловодие, ГТП - гипотрофия плода, ГПП - гипоксия плода, ПЭлег - преэклампсия легкой степени, ПЭтяж - преэклампсия тяжелой степени, СР - срочные роды, ПР - преждевременные роды.

Рис. 1. Течение и исход беременности у женщин с хронической ЦМВИ леченных разными методами

В группе беременных, лечившиеся с Рептином , угроза прерывания беременности наблюдались гораздо реже (32%), чем в группе беременных, не лечившиеся с Рептином (51,7%).

Достаточно часто наблюдались маловодие и многоводие в группе беременных, леченных без рептина, что мы связывали с влиянием ЦМВИ на все элементы фетоплацентарного комплекса.

Тяжелые осложнения 2-й половины беременности: преэклампсия легкой, степени наблюдалась у 25 пациенток из 87, преэклампсия тяжелой степени - у 7 из 87 беременных с хронической ЦМВИ, т.е. в общей сложности они составили 37%, причем наиболее благоприятно отражалось лечение с включением рептина во 1-й А группе, где осложнения наблюдались в 2 раза меньше.

Частота преждевременных родов составило 18 из 97, т.е. 28,5%, протем практически они пришлись на 1-ю группу Б, где беременные прошли лечение без рептина, хотя мы полагали, что определенную долю в частоту преждевременных родов могла внести и сопутствующая патология, ставшая причиной противопоказания для использования рептина.

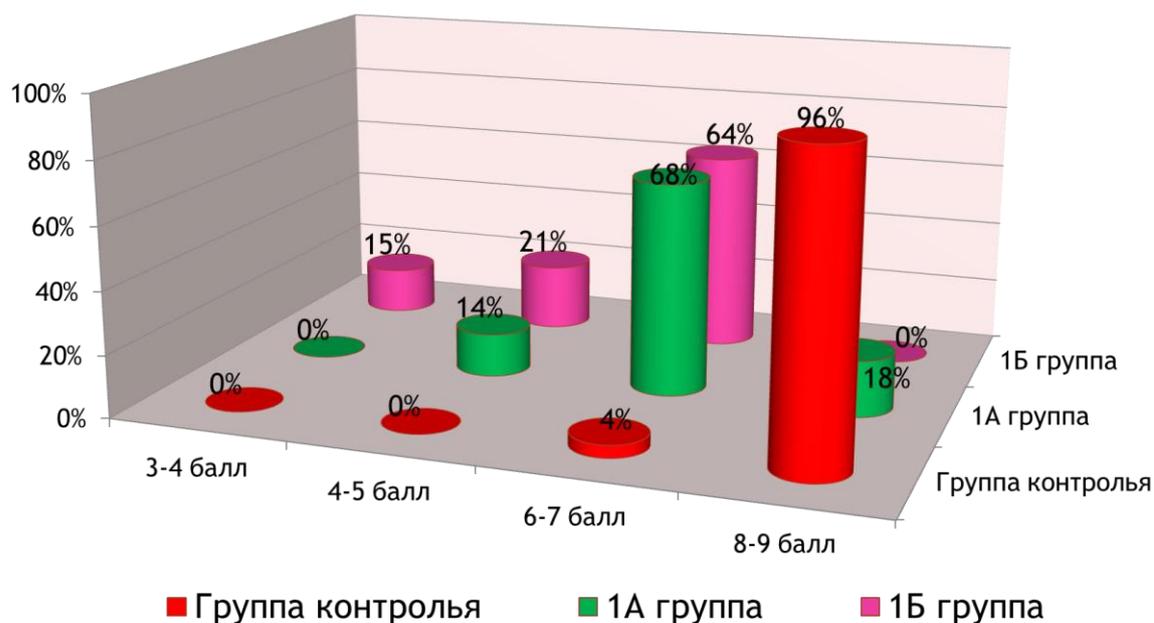
Нами было отмечено, что в группе беременных с ЦМВИ, пролеченных с рептином, частота осложнений во время данной беременности была в 1,5-2, по некоторым показателям даже в 3 раза меньше по сравнению с 1-й Б группой.

Нами проведен тщательный УЗИ мониторинг внутриутробного состояния плода, изучены его адаптационные способности к внеутробному существованию впервые 7 дней перинатального периода. Кроме того, нами, были обследованы все 97 новорожденные на содержание антител IgM в крови к ЦМВИ методом ИФА.

УЗИ мониторинг плода до 12 недель позволил исключить видимые аномалии развития плода.

УЗИ состояния плода показало, что в группах исследования наблюдались ассиметричные гипотрофии плода (7,7%). Методом УЗИ в 20-22 недели в двух исследуемых группах было диагностировано 13 и 21 случаев многоводия, 4 и 10 случаев маловодия. По характеру мутные околоплодные воды встречались в 3-х и 6 случаях (в двух группах соответственно) и грязные в 1 случае (в 1-й группе Б).

Во всех случаях, несмотря на проведенное нами комплексное лечение, новорожденные от матерей с хронической ЦМВИ имели оценку по Апгар ниже, чем новорожденные группы контроля. В 6-7 баллов оценены новорожденные 1-Б группы, 8 -баллов и выше были оценены на 5-й минуте 9 (28%) новорожденных 1-й А группы и 17 (86,4%) детей контрольной группы.



Исходя из выше изложенных данных мы пришли к выводу, что при комплексном лечении с применением рептин плюс новорожденные, родившиеся от матерей с хронической ЦМВИ, обладали более высокими адаптационными возможностями.

Изучение антропометрических данных новорожденных родившихся от матерей с хронической ЦМВИ в сравнительном аспекте с здоровыми родильницами показали, что не смотря на вид лечения новорожденные значительно отличались от детей здоровых родильниц, по всем антропометрическим показателям, где в группе здоровых беременных дети рождались более крупные по массе и росту, а также по размерам окружности головки и груди.

Среди 97 (90%) детей, родившихся живыми, 2 (5%) детей 1-й А, 12 (35,5%) 1-й Б группы имели гипотрофию I степени. Из 12 детей у 5 нами наблюдалась ассиметричная гипотрофия, где при нормальных размерах головки новорожденного, окружность грудной клетки и живота отставали от нормативов.

Подобная асимметрия нас насторожила и явилась поводом для рекомендации о необходимости более внимательного ведения таких детей, как в послеродовом периоде, так и в дальнейшем в детской поликлинике.

Очень интересным явился вопрос о частоте внутриутробного инфицирования новорожденного. При исследовании пуповинной крови новорожденных на содержание IgM положительным был результат в 1-й А группе в 2%, во 1-й Б группе в 7,5% случаях. Учитывая реализацию инфекции в течение первых 7 суток послеродового периода в результате инфицирования в родах, на 7-е сутки после родов было произведено повторное исследование IgM. К этому времени уже из 39 у 2 и из 33 у 7 детей были выявлены в крови IgM. В связи с чем все 14 новорожденные были тщательно обследованы на наличие внутриутробного заболевания.

О правомочности диагноза ВУИ мы судили по наличию у новорожденного признаков заболевания. Ряд авторов считают, что 25% новорожденных имеют очевидную клиническую болезнь, а в дальнейшем у 80% из них развиваются осложнения.

При изучении нами состояния здоровья новорожденных у матерей с хронической формы ЦМВИ, леченных во время беременности двумя методами было выявлено, что основным клиническим диагнозом, встречающимся одинаково часто у новорожденных обеих групп, была внутриутробная гипотрофия (7% и 27% в двух группах соответственно). Также часто наблюдалась, особенно во 1-й Б группе, перинатальная энцефалопатия (31,9%). Случаи внутриутробной пневмонии имели место

только в группе беременных получавших комплексную и противовирусную терапию без рептина (6,4%), где заболевание протекало по типу интерстициальной пневмонии и носило затяжной характер, случаи гепатомегалии были у 2% и 12,8% в двух группах соответственно.

Затяжная конъюгационная желтуха, не связанная с групповой несовместимостью, наблюдалась у 7 (15%) и у 14 (19,8%) новорожденных, родившихся от матерей с хронической ЦМВИ, которая устранялась после проведения общепринятой детоксикационной и инфузионной терапии.

### 3.3. Результаты и обсуждение исследований

Анализируя полученные данные, можно сказать, что хроническая ЦМВИ не безразлична для плода и новорожденного и приводит к различным осложнениям: внутриутробной гипотрофии, поражению ЦНС и внутренних органов различной степени тяжести. В связи с этим выбор метода лечения ЦМВИ дает возможность либо устранить, либо уменьшить частоту осложнений и позволит снизить перинатальную патологию.

Морфологические исследования плаценты 97 беременных с хронической ЦМВИ подтверждают, что развитие плода, течение и исход беременности и родов. Находятся в прямой зависимости от состояния фетоплацентарного комплекса и степени нарушений в плаценте, вызываемых ЦМВИ.

Морфологические изменения, происходящие в плаценте при хронической ЦМВИ, отличались в зависимости от вида проводимой терапии. Толщина плаценты здоровых беременных без ЦМВИ составила в среднем  $35,5 \pm 1,3$  мм, колеблясь от 18 мм до 27 мм. Масса плаценты группы контроля в среднем составила 520 г, колеблясь от 450 г до 620 г, недостоверно превышая на 42 г масса плаценты беременных женщин с хронической ЦМВИ, леченных рептином и без него. Толщина плаценты в группе 1А составила в среднем  $34 \pm 1,2$  мм и колебалась от 28 мм до 37 мм, а масса плаценты в среднем  $478,8 \pm 18,9$  г, колеблясь от 380 г до 550 г. Макроскопические изменения в виде уменьшения площади и массы имели место в 7 (22%) плацентах. Морфологическая картина плаценты отличалась имевшимися единичными очагами обызвествления и некроза. Микроскопически выраженных нарушений развития ворсин сосудов в них не отмечались и участки фибриноида и склеивания ворсин, как правило, были немногочисленными по сравнению с плацентой здоровых беременных.

У 24 (19,4%) из 77 последов морфологически обнаружены клетки, пораженные цитомегаловирусом, напоминающие «совиный глаз». Цитомегаловирусные клетки в эндотелии в данной группе были выявлены в 3 (7%) из 50 случаев. Явлений склерозирования ворсин, лимфоцитарной и плазматитарной инфильтрации не обнаружено. Так же ангиопатии, склерозы сосудов, тромбирование на разных уровнях не были выявлены.

При определении массы и площади плаценты в группе 1Б, не леченных с рептином, наиболее часто отмечалось уменьшение, недоразвитие плаценты, в среднем составляя  $38,5 \pm 1,3$  мм, колеблясь от 15 мм до 25 мм. Масса плаценты в среднем составила  $390 \pm 27$  г, колеблясь от 370 до 500 г, что достоверно отличалась от объема и массы плаценты беременных с хронической ЦМВИ, леченных ПФ и здоровых женщин. ЦМВ клетки были обнаружены в плацентах 11 (23,9%) беременных.

Морфологические исследования плаценты с хронической ЦМВИ подтверждают, что развитие плода, течение и исход беременности и родов находятся в прямой зависимости от состояния фетоплацентарного комплекса и степени нарушений в плаценте, вызываемых цитомегаловирусом. Следовательно, уменьшение площади плаценты, недоразвитие ворсин способствовали хронической плацентарной недостаточности, внутриутробной гипоксии и гипотрофии плода, задержке или отставанию от нормального срока его развития, в большинстве случаев прерыванию беременности, а в наших случаях приводили к преждевременным родам у 42,2%.

Хроническая плацентарная недостаточность выявлена у 32% женщин с хронической ЦМВИ, леченных без рептина. Макроскопически в плаценте у этих беременных отмечалось недоразвитие последа, малая масса и площадь, нарушение созревания ворсин и ветвлении сосудов. Микроскопически в плаценте выявлялась очаговая патологическая

незрелость ворсин с хаотическим их расположением и диссоциацией, склероз стромы терминальных промежуточных и стволовых ворсин, нарушение упорядоченности их ветвления.

Таким образом, макро- и микроскопическое изучение плаценты позволило установить характер его поражения при ЦМВИ и оценить эффективность и обоснованность выбора терапии. Проведение комплексной терапии с включением рептин наиболее патогенетически обоснованно, что морфологически подтверждалось относительно нормальной структурой плаценты и рождением здорового ребенка, отсутствием осложнений в перинатальном периоде.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Выводы

1. Клинические и лабораторные исследования выявили, что хроническая ЦМВИ в изолированной форме встречается 29,2% (из числа 380 обследованных). Клиническое течение беременности характеризуется высокими показателями осложнений: угрозой прерывания беременности - 60,5%, токсикозы первой половины беременности - 47,4%, многоводие - 18,1%, маловодие - 2,8%, преждевременные роды - 11,3%, самопроизвольные выкидыши - 39,2%, преэклампсия легкой - 19,2%, тяжелой степени - 19,2%, внутриутробная аномалия развития плода - 8,5% (анамнестические данные).

2. Усовершенствованный и обоснованный алгоритм ведения, включающий в себя комплекс клинико-диагностических, лабораторных, иммунологических и вирусологических исследований, а также лечебно-профилактические мероприятия во время беременности с включением комплексной терапии с включением рептин привели к снижению таких осложнений, как угроза прерывания беременности - 41,5%, многоводие - 18,5%, преждевременные роды - 15,5%, преэклампсия легкой степени - 25,8%, а внутриутробная аномалия развития плода и самопроизвольные выкидыши не наблюдались.

3. Включение в комплексную терапию рептина способствовало наиболее эффективному восстановлению показателей Т- и В-клеточного звеньев

иммунитета, активации и превалированию хелперного регуляторного звена, снижению содержания антигенсвязывающих лимфоцитов к тканевым антигенам эндометрия до субнормальных значений, последнее является свидетельством эффективного купирования процесса деструкции в ткани этих органов.

4.УЗИ мониторинг не выявил достоверных различий внутриутробного развития плода у беременных с ЦМВИ по сравнению с данными контрольной группы В. Оценке состояния новорожденных по шкале Апгар в исследуемой группе имелись существенные различия: до 5 баллов - 20,6%, 7-8 баллов. - 42,7%, тогда как в группе контроля новорожденных на 5 баллов по шкале Апгар не наблюдалось, а на 6-7 баллов составило 3,6%. Антропометрические данные новорожденных показали, что при хронической ЦМВИ 24,4% детей родились в гипотрофии I степени. Внутриутробное инфицирование по данным серологических и вирусологических исследований составило - 8,5%.

5.Морфологические изменения плаценты беременных с ЦМВИ в 42% случаях при проведении противовирусной терапии характеризуются очаговой незрелостью, склерозом стромы концевых промежуточных и стволовых ворсин, склеиванием их фибрином, наличием в базальной пластине диффузной лимфоцитарной и плазмацитарной инфильтрации, повреждением маточно-плацентарных сосудов, что способствовало развитию ФПН, замедляя рост и развитие плода. Включение в комплекс лечения плазмафереза беременным с хронической ЦМВИ патогенетически обоснованно, что морфологически подтверждалось относительно нормальной структурой плаценты.

## **Научная и практическая значимость результатов исследования**

В результате проведенных исследований усовершенствован вирусологический и иммунологический мониторинг при беременности у пациенток с хронической ЦМВИ.

Иммунологическими исследованиями доказано, что включение в комплексную терапию препарата «Рептин плюс» способствует наиболее эффективному восстановлению показателей Т- и В-клеточного звеньев иммунитета, активации и превалированию хелперного регуляторного звена, снижению содержания антигенсвязывающих лимфоцитов к тканевым антигенам яичника, эндометрия, печени и мозга до субнормальных значений, что приводит к эффективному купированию процесса деструкции ткани этих органов.

Комплекс лечебно-профилактических мероприятий с обязательным включением препарата «Рептин плюс» во время беременности позволил предупредить реактивацию инфекции и тем самым способствовал снижению перинатальной заболеваемости и смертности, а также инвалидизации женщин репродуктивного периода.

## **Практические рекомендации**

1. Провести ранний охват беременных группы риска. Исследовать кровь методом иммуноферментного анализа для выявления среди них хронической формы цитомегаловирусной инфекции. При положительном результате ИФА до 12 недель, повторное обследование проводить после терапии, затем в сроках 20-22 и 37-38 недель беременности.

2. При выявлении у беременных хронической формы ЦМВИ провести комплексную терапию с Рептин плюсом по схеме: по 1 таб. 3 раза в сутки 10 дней, затем по 2 таб. 3 раза в сутки 25 дней.

3. Новорожденные, родившиеся от матерей с хронической ЦМВИ, должны подлежать обязательному диспансерному наблюдению с комплексным обследованием и консультированием смежных специалистов в условиях семейной поликлиники.

4. Учитывая высокий риск повторного заражения матери и ребёнка, необходимо провести обследование, а при выявлении положительных результатов серологических исследований; необходимо провести комплексное противовирусное лечение с включением рептин плюса половому партнеру, как потенциальному источнику инфицирования.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акбаров С.В., Муминов С .А., Курбанов Д.Д. др. Способ терапевтического лечения больных, инфицированных цитомегаловирусной инфекцией. 2024 г.
2. Кулаков В.И., Гуртовой Б.Л., Оржонкидэв Н.В. и др. Цитомегаловирусная инфекция в акушерстве. М. — ГЭОТЛР. — МЕД. - 2024.- С20
3. Применение препарата Виусид при ВИЧ-инфекции и других вирусных заболеваниях. Пособие для врачей. Москва. — 2024. - с 29.
4. Сидельщикова В.М., Дадалян Л.Г., Ванько Л.В. и др. Цитомегаловирусная инфекция у пациенток с привычным невынашиванием беременности. Акушерство и гинекология. — 2024. - №9 7. — с. 11 -14.
5. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф Перинатальные инфекции. Руководство для врачей (Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений) Практ.рук-во 2024. - с.168-173.
6. Consten E.C., Brummejkamp W.H., Henny C.P. Cytomegalovirus infection in pregnant women // Fetal.Diagn.Ther. — 2023. — vol.7.- №7. — P.185-190.
7. Файзиева У. А., Каримова Д. Ф., Муминова Н. Х. Цитомегаловирусная инфекция при беременности // Патология. -2022. -№7. -С. 76-78.
8. Файзиева У. А. Эффект плазмафереза на особенности показателей иммунитета у беременных с ЦМВИ //Инфекция, иммунология, фармакология. -2024. -№5. -С. 42.

9. Файзиева У. А., Каримова Д. Ф., Каримова Ф. Д. Влияние ЦМВИ инфекции на особенности показателей клеточного иммунитета у беременных //Инфекция, иммунология, фармакология. -2024. -№7. -С. 48-49
10. Файзиева У. А., Каримова Д. Ф. Клинические результаты эффективности комплексного лечения ЦМВИ во время беременности //Спец. вып. к VI съезду акушер гинекологов. -2023. -С. 168-169.
11. Хайдарова М.М., Асранкулова Д.Б., Якубова О.А. Комплексная терапия активной цитомегаловирусной инфекции у беременных // “Журнал теоретической и клинической медицины ”, спецвыпуск, 2023 г. – С.11-17
12. Асранкупова Д.Б. Новое в лечении острой цитомегаловирусной инфекции у беременных// Инфекция, иммунитет и фармакология, №1, 2024г.-С. 139-141
13. В. Н. Кузьмин, доктор медицинских наук, профессор МГМСУ Диагностика, лечение и профилактика цитомегаловирусной инфекции у беременных//Журнал Лечащий врач, ноябрь 2024, № 17. –С. 32-37
14. В.Г. Никитин, Н. 10. Владимирова, Г. В. Чижова Прегравидарная подготовка и планирование беременности у женщин с бессимптомной цитомегаловирусной инфекцией. // Клиническая медицина и медицинская помощь 2024 г. №7. –С.17-28
15. Д.Б. Кистенева Цитомегаловирусная инфекция как проблема перинатальной патологии: классификация, клинические проявления дифференциальный диагноз, лечение, профилактика. // Российский вестник перинатологии и педиатрии № 5, 2023г. –С.42-48
16. Юсупова Р.Т., Киргизбаева., Цитомегаловирусная инфекция женщин репродуктивного возраста. –С.73-75

17. А. П. Никонов, О. Р. Асцатурова Цитомегаловирусная инфекция и беременность. // Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение «ГЕРПЕС» №3 2024. –С.10-17
18. Д.Б. Асранкулова Клинико-иммунологическая характеристика врожденной цитомегаловирусной инфекции. // Актуальные проблемы акушерства и педиатрии 2023 специальный выпуск. –С.219-222
19. Д.Б. Асранкулова, Д.Д. Курбанов Клинико-морфологическая оценка эффективности эриксина в комплексной терапии острой цитомегаловирусной инфекции у беременных. // Актуальные проблемы акушерства и педиатрии 2023 специальный выпуск. –С.67-70
20. Файзиева У. А., Каримова Д. Ф. Лечебный плазмаферез в комплексной терапии у беременных с ЦМВИ. //Сборник мат. Междунар. науч.-прак. конф. «Здоровье и Образование». -Пермь, 2024. -С. 180-181.
21. Файзиева У. А. Клинико-лабораторная характеристика новорожденных, родившихся у матерей с ЦМВИ //Мат. междунар. науч.-прак. конф. «Здоровье и Образование». -Пермь, 2024. -С. 24-25.
22. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные инфекции: Руководство для врачей. — СПб, 2020. - С. 128-167.
23. Кулаков В.И., Гуртовой Б.Л., Оржоникидзе Н.В. Цитомегаловирусная инфекция акушерстве. - М.: ГЭОТАР-Мед, 2023. - 33 с.
24. Ожегов А.М., Пенкина Н.И., Мякишев Л.С. Иммунные нарушения и функциональное состояние щитовидной железы и надпочечников у де-тей с цитомегаловирусной инфекцией // Рос. педиатр. журн. - 2023. - М2. - С. 8-11.

25. Lazzarotto T., Varani S., Guerra B. Prenatal indicators of congenital cytomegalovirus infection // J. Pediatr. - 2024. - Vol. 372, №2. - P. 80-85.
26. Stagno S., Vould G. A. Working parents: The impact of day care and breast feeding on citomegalovirus infection in off spring // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2023. - Vol.71, №7. - P. 1384-1389.
27. Барановская Е. И., Жаворонок С. В., Струн Л. Я. // Акуш. и гин. — 2004. — № 5.' - С. 49-50.
28. Каражас Н. В., Рыбалкина Н. Н., Евсеева Л. Ф. // Новые технологии в акушерстве и гинекологии: Материалы научного форума. — М., 2024. — С. 265-266.
29. Кулаков В. И., Гуртовой Б. Л., Орджоникидзе Н. В., Тютюнник В. Л. Цитомегаловирусная инфекция в акушерстве. — М.; 2021.
30. Никонов А. П., Асцатурова О. Р. // Акуш. и гин. — 2023. — № 2. — С. 43— 47.
31. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей / Володин Н. Н., Антонов А. Г., Байбарина Е. Н. и др. — М., 2024.
32. Серов В. Н., Абубакирова А. М., Баранов И. И. Эфферентные методы лечения при патологических состояниях в акушерстве // Акуш. и гин. — 2023. — № 7. - С. 54-57.
33. Серов В. ТТ., Манухин И. Б., Кузьмин В.Н. // Акуш. и гин. — 2023. — № 7. -С. 21-29.
34. Сидорова И. С., Черниенко И. Н. // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. —2024. - № 7. — С. 8-23.
35. Тютюнник В. Л. // Акуш. и гин. — 2024. - № 4. - С. 23-27.

36. Сидельникова В. М., Дадалян Л. Г., Ванько Л. В., Сухих Г. Т. // Акуш. и гин. - 2023. - № 4. - С. 31-34.
37. Чешик С. Т., Малышев Н. А., Иванова Л. А. // Материалы II Российского формула "Мать и дитя". — М., 2024. —С. 269-270.
38. Самохин П.А. Цитомегаловирусная инфекция у детей. М 2022; 249.
39. Жданов В.М., Гаврилов В.И. Смешанные и хронические вирусные инфекции. М 2023; 10—25.
40. Демидова С.А., Семенова Е.И., Жданов В.М. и др. Цитомегаловирусная инфекция человека. 2024; -С.177.
41. Istaş A.S., Demmler Y.J., Dobbins Y.J. et al. Surveillance for congenital, cytomegalovirus diseases: a report from the National Congenital Cytomegalovirus Disease Registry. *Clin Infect Dis* 2024; 30: 33: 565—569.
42. Казанцев А.П., Попова Н.И. Внутриутробные инфекционные заболевания детей и их профилактика. *Жл: Медицина* 2022.
43. Фарбер Н.А. Цитомегаловирусная инфекция в клинической медицине. *Тер арх* 2024; 51: 12:7—17.
44. Чешик С.Г., Фарбер Н.А., Мартынова В.Н. и др. Проблема цитомегаловирусной инфекции в очаге ВИЧ. В сб.: Герпесвирусные инфекции. М 2023; 82-88.
45. Velimirovic B., Greco D., Grist N. et al. Infections diseases in Europe. A fresh look. Copenhagen 2024; 230.
46. Revello M.G., Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus and newborn infant. *Clin Microbiol Rev* 2023; 12.5: 4: 480-515.

47. Шахгильдян В.И. Цитомегаловирусная инфекция. Нов мед журн 2023; 3; 4.23
48. Лещинская Е.В., Мартыненко И.Н., Демидова С.А. и др. Поражение центральной нервной системы у детей при цитомегалии. Вопр охр мат 2023; 7: 71-75.
49. Casteels A., Naessens A., Gordts F. et al. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infections. J Perinat Med 2024; 37: 3: 216—321.
50. Brycelarke R. P., Wheatey E., Saiga! S. et al Congenital CMVI in a Urban Canadian Community. J Inf Dis 2024; 242: 7: 547—753.
51. Haiay Z.J., Biran G., OrnoyA. Congenital cytomegalovirus infection: a longstanding problem still seeking a solution. Am J Obstet Gynecol 2023; 164: 2: 2: 141-144.
52. PiazzеJ., Nigro G., Mazzocco M. etal.^,The effect of primary cytomegalovirus infection on fetal lung maturity irfiSices. Early Hum Dev 2024; 74: 2: 137-244.
53. Petrikovsky B., Schneider E.P., Klein V.R. et al. Clinical significance of echogenic foci in fetal lungs. J Clin Ultrasound 2024; : 35: 393—395.
54. Еигисапа Т., Funamoto У., Oshida S. et al. The importance of primary CMVI in childhood cancer. Eur J Pediat 2023; 147: 44—47.
55. LangD.J., KrummerJ.F. Cytomegalovirus in semen: observations in selected populations. J Inf Dis 2024; 134: 474—474.
56. Фарбер Н.А., Харит И. О., Лярская Т.Я. Клинико-морфологические особенности сочетанного течения цитомегалии с другими вирусными инфекциями. В кн.: Смешанные и хронические вирусные инф.екции. М 2024; 227—234.

57. Guarda L.A., Luna M.A., Smith J.L. et al. Acquired Immune Deficiency Syndrome Postmortem findings. *Am J Clin Pathol* 2024; 71: 7: 548-568.
58. Савицкий Г.И., Мартынова В.Н., Фарбер Н.А. и др. Изучение корреляции между некоторыми показателями иммунитета и элиминацией вируса при цитомегаловирусной инфекции. *Вопр вирусол* 2024; 38: 7: 333-352.
59. Ковалева Т.Н. Клинико-иммунологическая характеристика детей первого года жизни от матерей с цитомегаловирусной инфекцией: Автореф. дис.... канд. мед. наук. Томск 2023.
60. Русанова Н.Н., Коченгина С.Н. Клинико-иммунологические особенности цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста. *Всероссийский съезд акушеров-гинекологов и педиатров: Тезисы докладов.* М 2022; 272—273.
61. Миминошвили М.И.,-Иванова Л.А., Чешик С.Г. и др. Лечение нормальным человеческим противцитомегаловирусным иммуноглобулином детей, больных цитомегаловирусной инфекцией с преимущественным поражением печени. *Российский съезд врачей-инфекционистов, 5-й.* М 2022.
62. Малышев Н.А., Смагулов К.З., Каражас И.В. и др. Цитомегаловирусная инфекция. Методическое пособие. М 2022.30б
63. Чешик С. Т., Вартамян Р.В., Кистенева Л.Б. и др. Внутриутробная цитомегаловирусная инфекция. Методические рекомендации. М 2020; 42.
64. Griffiths P.D. Strategies to prevent CMV infection in the neonate. *Semin Neonatol* 2022; 8: 4; 299—400.

65. Fowler K.B., Stagno S., Pass R.F. Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. JAMA 2023; 33: 233; 8: 1028-1031.
66. Haywood L., Abernathy B., Abernathy M. P. // Semin. Perinatal. - 2023. - Vol. 22, N 4. - P. 268-274.
67. Herpesvirus Infections in Pregnancy: The 7th Annual Meeting of the International Herpes Management Forum (IHMF) / R. J. Whitley et al. — Lis'bon, 2020. — P. 30-50.
68. Infectious Diseases of the Female Genital Tract. — 3-rd Ed / R. L. Sweet, R. S. Gibbs. — Baltimore, 2024. — P. 569-669.
69. Nelson C. T., Demmler G. J. // Clin. Perinatol. — 2007. — Vol. 24, N 1. - P. 41-171.
70. Oshiro B. T. // Protocols for Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology. — 2-nd Ed / Eds P. B. Mead et al. — Oxford, 2020. - P. 137-160
71. Гуртопой Б.Л., Анкирская А.С., Ванько Л.13, Бубнова Н. И. Внутриутробные бактериальные и вирусные инфекции плода и новорожденного // Акушерство и гинекология. - 2024 - N 4. - с. 28-30.
72. Досев С.Д. Диагностические критерии щгакденной цитомегаловирусной инфекции и клиничко-иммунологические особенности новорожденных детей от матерей с ЦМВИ Автореф. канд.мед.наук. — М. - 2020. — 4.5с.
73. Матвеев В.А. Цитомегаловирусная инфекция как фактор иммуносупрессор для детей первого года жизни //Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2024. - Nv 6. - с. 24-25.

74. Непокульчицкая Ч.В. Характеристика некоторых показателей иммунного реагирования у детей с внутриутробной и постнатальной инфекцией / Автореф. дисс. канд. мед. Наук. - М. - 2023. — 26 с.
75. Нисевич Л.Л., Бахмут Е.В., Королькова Е.Л. и др. К вопросу о диагностике внутриутробной инфекции у новорожденных //Акушерство и гинекология. - 2023 - №3. - с. 9-10.
76. Чебуркин А.В.. Чебуркин А.А. Перинатальная инфекция (пособие для врачей). — Москва. - 2020 — 40 с.
77. Stagno S. A., Pass R.F., Cloud G. Primary citomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus and outcome //JAMA.- 2006.- Vol.256.- 2012.30