

РОЛЬ АКТИВНОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ФОРМИРОВАНИИ АКУШЕРСКОЙ ПАТОЛОГИИ И ПОРАЖЕНИИ ПЛОДА

Аннотация. Сероэпидемиологические исследования, проведенные в Алтайском крае, показали высокую инфицированность беременных женщин цитомегаловирусом (89,3 %). Выявлены особенности течения беременности у женщин с различными формами цитомегаловирусной инфекции. Установлено, что частота осложнений беременности и патология новорожденного у беременных с реактивацией цитомегаловирусной инфекцией (особенно при системном иммунном ответе) достоверно выше, чем у беременных без реактивации вирусной инфекции.

Ключевые слова: беременность, цитомегаловирусная инфекция, новорожденные.

Abstract. Seroepidemiological researches carried out in Altay region, have shown high contamination of pregnant women with a cytomegalovirus (89,3 %). The authors have revealed the features of pregnancy of women with various forms of cytomegalovirus infections. It is ascertained, that the frequency of the newborn pathologies and pregnancy complications in women with active cytomegalovirus infection (development of antibodies of IgM class) is reliably high, than in pregnant women without an active virus infection.

Key words: pregnancy, cytomegalovirus infection, newborns.

Введение

Самой частой причиной внутриутробных инфекций [1, 2] и инфекционных фетопатий [3, 4] является цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ). В перинатологии и педиатрии ЦМВИ является серьезной проблемой, вызывая как осложнения беременности и родов, так и тяжелую патологию плода и новорожденного зачастую с летальным исходом или тяжелой инвалидизацией [5]. Инфицированность ЦМВИ широко варьирует в различных популяциях даже в пределах одной страны в зависимости от этнических и социально-экономических факторов. В России во многих регионах отсутствует официальная регистрация ЦМВИ, таким образом, сведения о распространении инфекции в конкретной местности, как и в целом по стране, носят отрывистый характер. При этом, несмотря на большое количество исследований, посвященных врожденной ЦМВИ, в настоящее время отсутствуют достоверные критерии прогноза передачи инфекции от матери к плоду. Отсутствуют четкие алгоритмы, позволяющие разграничить различные формы инфекционного процесса, прогнозировать внутриутробное инфицирование плода цитомегаловирусом (CMV) и в дальнейшем определять риск реализации инфекции у новорожденного [6].

Цель работы – определить особенности течения беременности и состояния новорожденных в зависимости от активности ЦМВИ у беременных.

Задачи исследования:

1. Охарактеризовать распространенность инфицированности CMV и частоту активных форм инфекции у беременных женщин Алтайского края.

2. Провести сравнительную клиническую и параклиническую оценку течения беременности у женщин с различными формами ЦМВИ.

3. Выявить особенности состояния новорожденных при наличии активных форм ЦМВИ у их матерей.

1. Материалы и методы исследования

В рамках перинатального мониторинга было обследовано 6840 беременных женщин в возрасте от 15 до 44 лет, проживающих в городах и районах Алтайского края.

Клиническая оценка беременных женщин была основана на данных регламентирующих документов: индивидуальной карты беременной и родильницы (форма № 111), обменно-уведомительной карты беременной (форма № 113/у), истории родов (форма № 096/у) и истории развития новорожденного (форма № 097/у). Материалом для исследования являлись периферическая кровь, взятая из локтевой вены женщины в объеме 5 мл, мазки из цервикального канала, забранные в транспортную среду щеточкой типа Cervex-brush.

На базе Диагностического центра Алтайского края для верификации ЦМВИ были проведены стандартизованные методики, включающие ПЦР (6840 мазков) с помощью стандартных тест-систем фирм «Ампли-сенс» и «ДНК-технология», с детекцией амплифицированной ДНК в 2 % агарозном геле методом гель-электрофореза и с помощью гибридизационно-ферментного метода детекции. С целью определения специфических антител классов IgM и IgG к CMV был проведен иммуноферментный анализ (6283 образцов периферической крови) с помощью стандартных тест-систем фирмы «Вектор-Бест».

Разделение беременных на группы было произведено согласно выявленным в результате перинатального мониторинга маркерам ЦМВИ. Сформированы четыре группы: первая (основная) – женщины с наличием антител классов IgM и IgG к CMV и ДНК CMV, выявленной в цервикальном канале (33 женщины); вторая (группа сравнения 1) – беременные только с наличием антител классов IgM и IgG к ЦМВ (68 женщин); третья (группа сравнения 2) – беременные с наличием ДНК CMV и IgG к CMV, но отсутствием антител класса IgM к ЦМВ (99 женщин). Группой контроля были 214 беременных, имеющих только антитела класса IgG к CMV и не имеющих других маркеров активной инфекции.

Статистическая обработка полученных результатов проведена по общепринятым методам вариационной статистики на персональном компьютере с помощью пакета статистических программ Microsoft Excel 2007 и Statistica 7.0. Проверка нормальности распределения проводилась по критерию Шапиро-Уилкса. Значения качественных признаков в независимых группах представлены в виде наблюдаемых частот с указанием ошибки. Для оценки достоверности различий независимых переменных между группами использовали ϕ -критерий Фишера. В случае распределения, отличного от нормального, для оценки достоверности различий между независимыми переменными использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ от уровня показателей.

2. Результаты исследования

Антитела класса IgG к CMV были обнаружены при исследовании у 5608 женщин (89,3 %). ДНК CMV была обнаружена у 661 женщины (9,7 %).

Антитела класса IgM к CMV были обнаружены у 283 женщин, что составило 4,5 % из общего числа обследованных. Наибольший интерес для нас представляли беременные, имеющие одновременно оба маркера активной инфекции, а именно сочетание ДНК CMV и антител класса IgM к CMV – всего 34 женщины из 6283 (0,5 %). У всех этих пациенток также были выявлены антитела класса IgG к CMV.

Возраст обследованных женщин находился в пределах от 15 до 44 лет. Женщины в возрасте до 20 лет встречались достоверно чаще среди женщин основной группы и группы сравнения 2, чем среди женщин группы сравнения 1 ($p < 0,01$) и контрольной группы ($p < 0,05$). Наоборот, женщины старше 30 лет в основной группе встречались достоверно реже, чем во всех группах сравнения ($p < 0,05$) (рис. 1).

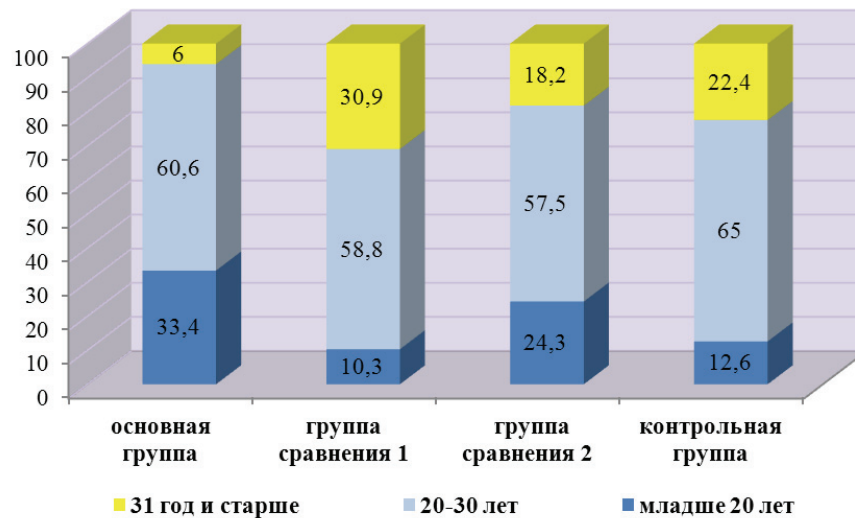


Рис. 1. Возрастная характеристика беременных по группам сравнения

Анализируя социальный статус беременных (табл. 1), мы увидели, что учащиеся и студентки среди женщин группы сравнения 2 встречаются достоверно чаще, чем среди женщин основной группы и женщин группы сравнения 1. Женщины рабочих профессий встречаются с одинаковой частотой во всех группах сравнения. Служащие достоверно реже встречаются среди женщин основной группы. Домохозяйки в основной группе встречались в 2 раза чаще, чем во всех остальных группах, при достоверной разнице показателей (табл. 1).

Замужних женщин в основной группе было достоверно меньше, чем в группах сравнения ($p < 0,05$, $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно) (рис. 2).

При сравнении частоты выявления экстрагенитальных заболеваний в анамнезе беременных всех групп достоверных различий не обнаружено (табл. 2).

Различий по частоте хронических воспалительных и дисгормональных заболеваний гениталий среди беременных групп сравнения также не было выявлено.

Количество первобеременных и женщин с отягощенным медицинскими абортми анамнезом в группах сравнения было идентичным.

Таблица 1

Социальный статус беременных

Социальный статус	Основная группа (n = 33)		Группа сравнения 1 (n = 68)		Группа сравнения 2 (n = 99)		Группа контроля (n = 214)	
	абс.	% (M ± m)	абс.	% (M ± m)	абс.	% (M ± m)	абс.	% (M ± m)
Учащиеся, студенты	1	3,0 ± 3,0 (0,08–15,76)* $p_{1_3} < 0,01$	4	5,9 ± 2,8 (1,63–14,38)* $p_{2_3} < 0,05$	15	15,2 ± 3,6 $p_{1_3} < 0,01$ $p_{2_3} < 0,05$	17	7,9 ± 1,8
Рабочие	8	24,3 ± 7,4	10	14,7 ± 4,3	23	23,2 ± 4,2	43	20,1 ± 2,7
Служащие	4	12,1 ± 5,7 (3,40–28,20)* $p_{1_2} < 0,001$ $p_{1_3} < 0,05$ $p_{1_4} < 0,001$	34	50,0 ± 6,1 $p_{1_2} < 0,001$ $p_{2_3} < 0,01$	28	28,3 ± 4,5 $p_{1_3} < 0,05$ $p_{2_3} < 0,01$ $p_{3_4} < 0,05$	91	42,5 ± 3,4 $p_{1_4} < 0,001$ $p_{3_4} < 0,05$
Неработающие	20	60,6 ± 8,5 $p_{1_2} < 0,001$ $p_{1_3} < 0,01$ $p_{1_4} < 0,01$	20	29,4 ± 5,5 $p_{1_2} < 0,001$	33	33,3 ± 4,7 $p_{1_3} < 0,01$	63	29,5 ± 3,1 $p_{1_4} < 0,01$

Примечание. * – при значении ошибки больше допустимого указан доверительный 95 % интервал по Клопперу – Пирсону.

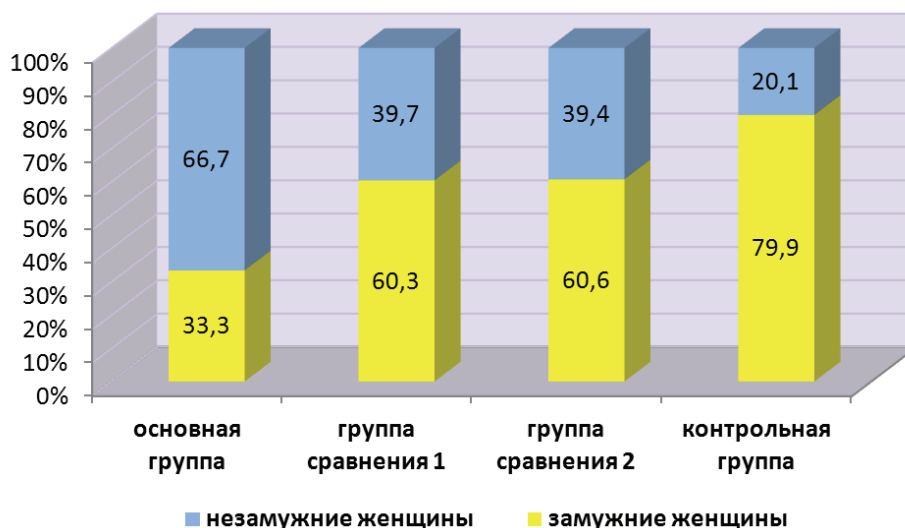


Рис. 2. Распределение обследованных женщин в зависимости от семейного положения

У женщин группы сравнения 1 отмечались проявления угрозы прерывания достоверно чаще ($p < 0,01$), чем в контроле, а также ($p < 0,05$) чем в основной группе. Угроза прерывания в течение всей беременности также достоверно преобладала ($p < 0,01$) в группе сравнения 1, чем в контрольной группе и ($p < 0,05$) группе сравнения 2. Гестоз второй половины беременности наблюдался одинаково часто во всех группах. Кольпит во время беременности достоверно чаще наблюдался в основной группе и группе сравнения 2,

чем в контрольной группе. Структура и частота осложнений беременности в группах сравнения представлена в табл. 3.

Таблица 2
Особенности соматического здоровья наблюдаемых пациенток

Нозологии	Основная группа (n = 33)		Группа ИФА (n = 68)		Группа ПЦР (n = 99)		Группа контроля (n = 214)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Патология ССС:								
– гипертоническая болезнь	0	0	3	4,4 ± 2,5	3	3,0 ± 1,7	7	3,3 ± 1,2
– вегетативная дисфункция	17	51,5 ± 8,7	41	60,3 ± 5,9	49	49,5 ± 5,0	104	48,6 ± 3,4
Эндокринная патология:								
– ожирение	3	9,1 ± 5,0	7	10,3 ± 3,7	8	8,1 ± 2,7	16	7,5 ± 1,8
– патология щитовидной железы	2	6,1 ± 4,1	11	16,2 ± 4,5	13	13,1 ± 3,4	30	14,0 ± 2,4
– сахарный диабет	0	0	0	0	0	0	1	0,5 ± 0,5
Заболевания органов дыхания	5	15,2 ± 6,2	7	10,3 ± 3,7	10	10,1 ± 3,0	22	10,3 ± 2,1
Заболевания ЖКТ	7	21,2 ± 7,1	12	17,6 ± 4,6	14	14,1 ± 3,5	21	9,8 ± 2,0
Заболевания мочевыводящих путей	10	30,3 ± 8,0	9	13,2 ± 4,1	14	14,1 ± 3,5	33	15,4 ± 2,5
Соматически здоровые	4	12,1 ± 5,6	7	10,3 ± 3,7	13	13,1 ± 3,4	34	15,9 ± 2,5

Эхоскопические маркеры внутриутробного инфицирования во второй половине беременности достоверно чаще ($p < 0,01$) наблюдались в группе сравнения 1 ($35,3 \pm 5,8 \%$), чем в группе контроля ($13,6 \pm 2,3 \%$). Эхоскопические маркеры хронической фетоплацентарной недостаточности в третьем триместре достоверно чаще ($p < 0,05$) встречались в основной группе ($93,9 \pm 4,2 \%$), группе сравнения 1 ($91,2 \pm 3,4 \%$) и группе сравнения 2 ($78,8 \pm 4,1 \%$), чем в контрольной группе ($75,2 \pm 3,0 \%$). Эти же данные находят подтверждение при гистологическом исследовании плаценты. Так, признаки субкомпенсированной и декомпенсированной ХФПН встречались достоверно чаще ($p < 0,05$) в группе сравнения 1 ($15,4 \pm 4,3 \%$) и группе сравнения 2 ($24,6 \pm 5,5 \%$), чем в контрольной группе ($9,1 \pm 2,2 \%$). Нарушение созревания ворсин также достоверно чаще наблюдалось в группе сравнения 1 ($25,6 \pm 7,0 \%$) и группе сравнения 2 ($34,4 \pm 6,1 \%$) по сравнению с контрольной группой ($10,3 \pm 2,3 \%$). Гистологическое исследование плаценты у большинства женщин основной группы не проводилось.

Частота преждевременных родов в основной группе ($11,8 \pm 5,5 \%$) была без достоверных различий выше, чем в группе контроля ($3,3 \pm 1,2 \%$), тогда как частота таковых в группе сравнения 1 ($23,2 \pm 5,1 \%$) и группе сравнения 2 ($20,0 \pm 4,0 \%$) была достоверно выше ($p < 0,01$), чем в контроле. Патологический прелиминарный период, дородовое излитие околоплодных вод, индуцированные роды и слабость родовой деятельности одинаково часто встреча-

лась во всех исследуемых группах. Быстрые роды чаще имели место в группе сравнения 1 ($15,9 \pm 4,4$ %) по сравнению с контрольной группой ($8,8 \pm 4,9$ %), как и роды абдоминальным путем ($24,6 \pm 5,2$ и $17,7 \pm 2,6$ % соответственно), однако без достоверных различий. Кесарево сечение в интересах плода достоверно чаще ($p < 0,05$) наблюдалось в группе сравнения 1 ($15,9 \pm 4,4$ %) и группе сравнения 2 ($16,0 \pm 3,7$ %), чем в контрольной группе ($6,5 \pm 1,7$ %).

Таблица 3

Осложнения беременности у пациенток групп сравнения

Осложнения беременности	Основная группа ($n = 33$)		Группа сравнения 1 ($n = 68$)		Группа сравнения 2 ($n = 99$)		Группа контроля ($n = 214$)	
	абс.	% ($M \pm m$)	абс.	% ($M \pm m$)	абс.	% ($M \pm m$)	абс.	% ($M \pm m$)
Угроза прерывания беременности	20	$60,6 \pm 8,5$ $p_{1,2} < 0,05$	55	$80,9 \pm 4,8$ $p_{1,2} < 0,05$ $p_{2,4} < 0,01$	66	$66,7 \pm 4,7$ $p_{3,4} < 0,05$	114	$53,3 \pm 3,4$ $p_{2,4} < 0,01$ $p_{3,4} < 0,05$
Угроза прерывания I половины беременности	12	$36,4 \pm 8,4$ $p_{1,2} < 0,05$	40	$58,8 \pm 6,0$ $p_{1,2} < 0,05$ $p_{2,4} < 0,01$	48	$48,5 \pm 5,0$ $p_{3,4} < 0,05$	75	$35,0 \pm 3,3$ $p_{2,4} < 0,01$ $p_{3,4} < 0,05$
Угроза прерывания II половины беременности	18	$54,5 \pm 8,7$ $p_{1,4} < 0,05$	46	$67,6 \pm 5,7$ $p_{2,3} < 0,05$ $p_{2,4} < 0,01$	45	$45,5 \pm 5,0$ $p_{2,3} < 0,05$	73	$34,1 \pm 3,2$ $p_{1,4} < 0,05$ $p_{2,4} < 0,01$
Угроза прерывания на протяжении всей беременности	10	$30,3 \pm 8,0$	31	$45,6 \pm 6,0$ $p_{2,4} < 0,01$ $p_{2,3} < 0,05$	27	$27,3 \pm 4,5$ $p_{3,4} < 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$	34	$15,9 \pm 2,5$ $p_{2,4} < 0,01$ $p_{3,4} < 0,05$
Железодефицитная анемия	10	$30,3 \pm 8,0$	11	$16,2 \pm 4,5$	21	$21,2 \pm 4,1$	49	$22,9 \pm 2,9$
Гестоз:	9	$27,3 \pm 7,7$	22	$32,4 \pm 5,7$	38	$38,4 \pm 4,9$	65	$30,4 \pm 3,1$
– легкой степени	7	$21,2 \pm 7,1$	18	$26,5 \pm 5,4$	37	$37,4 \pm 4,9$	59	$27,6 \pm 3,1$
– средней степени	2	$6,1 \pm 4,2$	4	$5,9 \pm 2,9$	1	$1,0 \pm 1,0$	6	$2,8 \pm 1,1$
Неспецифический кольпит	17	$51,5 \pm 8,7$ $p_{1,4} < 0,01$	23	$33,8 \pm 5,7$ $p_{2,3} < 0,05$	52	$52,5 \pm 5,0$ $p_{3,4} < 0,01$ $p_{2,3} < 0,05$	46	$21,5 \pm 2,8$ $p_{1,4} < 0,01$ $p_{3,4} < 0,01$

Все беременности (как в основной группе, так и в группе контроля) закончились рождением живых детей (34 ребенка в основной группе и 215 детей в группе контроля). В группе сравнения 1 родилось 67 живых детей, но в 2,9 % случаев были перинатальные потери: внутриутробная гибель одного ребенка в результате преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и индуцированный аборт в связи множественными пороками развития. В группе сравнения 2 родилось 98 живых детей и в 2 % случаев наблюдались поздние аборт – самопроизвольный и индуцированный в связи со множественными пороками развития. У детей, рожденных от матерей группы сравнения 1, достоверно чаще ($p < 0,05$) встречались перинатальные поражения ЦНС ($56,5 \pm 6,0$ %) и респираторный дистресс-синдром ($23,2 \pm 5,1$ %), чем в контрольной группе ($42,3 \pm 3,4$ и $9,3 \pm 2,0$ % соответственно). Малый вес при рождении, желтуха, пороки развития у детей, рожденных от матерей основной группы и групп сравнения, встречались чаще, чем у детей женщин контрольной группы, но без достоверных различий. У детей женщин основной группы достоверно чаще ($p < 0,05$) наблюдались малые аномалии сердца ($20,6 \pm 6,9$ %), чем у детей женщин контрольной группы ($4,7 \pm 1,4$ %).

Заключение

1. У беременных женщин Алтайского края при высоком уровне инфицированности CMV (89,3 %) ее активные формы выявляются в 4,5 % случаев на основе появления антител класса IgM и в 9,7 % случаев по наличию ДНК CMV в мазке из цервикального канала.

2. Беременные младше 20 лет, беременные, не имеющие работы, незамужние беременные достоверно чаще встречаются среди пациенток, имеющих оба маркера активной инфекции, чем среди пациенток остальных групп сравнения.

3. Осложненное течение беременности достоверно чаще наблюдается у пациенток при наличии активной формы ЦМВИ, чем у беременных с ее латентной формой.

4. Угроза прерывания беременности, в том числе на протяжении всей беременности, а также эхоскопические маркеры фетоплацентарной недостаточности и внутриутробного инфицирования достоверно чаще имеют место у пациенток с системным иммунным ответом на активную ЦМВИ (появление защитных антител класса IgM), в отличие от пациенток с локальной инфекцией (наличие ДНК CMV в цервикальном канале).

5. Перинатальные поражения ЦНС и респираторный дистресс-синдром достоверно чаще выявляются у детей, рожденных матерями с системным иммунным ответом на активную ЦМВИ, чем у новорожденных у матерей с ее латентной формой.

6. Малые аномалии развития сердца как специфические маркеры вирусного поражения достоверно чаще имеют место у детей, рожденных матерями с наличием двух маркеров активной формы ЦМВИ, чем у новорожденных у матерей с латентной формой инфекции.

Список литературы

1. **Кистенева, Л. Б.** Цитомегаловирусная инфекция у беременных. Диагностика, трактовка результатов обследования / Л. Б. Кистенева, К. А. Мартынов, Т. М. Хижнякова, С. Г. Чешик // Вопросы вирусологии. – 2003. – № 6. – С. 4–8.
2. **Кудашов, Н. И.** Крайне тяжелые формы герпетической инфекции у новорожденных детей (диагностика, принципы терапии) (обзор литературы и результатов собственных исследований) / Н. И. Кудашов // Трудный пациент. – 2009. – Т. 7, № 11. – С. 10–23.
3. **Долгушина, Н. В.** Вирусные инфекции у беременных. Руководство для врачей / Н. В. Долгушина, А. Д. Макацария. – М. : Трида-Х, 2004. – 144 с.
4. **Орехов, К. В.** Внутриутробная цитомегаловирусная инфекция (лекция) / К. В. Орехов, М. В. Голубева, Л. Ю. Барычева // Сибирский медицинский журнал. – 2004. – Т 19, № 1. – С. 76–84.
5. **Lanari, M.** Neonatal Cytomegalovirus Blood Load and Risk of Sequelae in Symptomatic and Asymptomatic Congenitally Infected Newborns / M. Lanari et al. // Pediatrics. – 2006. – January. – V. 117. – P. e76–e83.
6. **Пашанина, Т. П.** Цитомегаловирусная инфекция в Волгоградской области / Т. П. Пашанина и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – № 4. – С. 14–15.

Дьячук Елена Валерьевна

врач-инфекционист, Диагностический
центр Алтайского края (г. Барнаул)

E-mail: kassy83@mail.ru

Dyachuk Elena Valeryevna

Infectionist, Diagnostic center
of Altay region (Barnaul)

Фадеева Наталья Ильинична

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой акушерства
и гинекологии № 1, Алтайский
государственный медицинский
университет (г. Барнаул)

E-mail: kassy83@mail.ru

Fadeeva Natalya Ilyinichna

Doctor of medical sciences, professor,
head of sub-department of obstetrics
and gynecology №1, Altay State
Medical University (Barnaul)

Гранитов Владимир Михайлович

кандидат медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой инфекционных
болезней, Алтайский государственный
медицинский университет (г. Барнаул)

E-mail: kassy83@mail.ru

Granitov Vladimir Mikhaylovic

Candidate of medical sciences, professor,
head of sub-department of infectious
diseases, Altay State Medical
University (Barnaul)

УДК 616.9

Дьячук, Е. В.

Роль активной цитомегаловирусной инфекции в формировании акушерской патологии и поражении плода / Е. В. Дьячук, Н. И. Фадеева, В. М. Гранитов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2011. – № 4 (20). – С. 44–51.