

УДК 618.3-06: 616.98:578.825.12

БЕРЕМЕННОСТЬ, СОСТОЯНИЕ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО У МАТЕРЕЙ С РЕЦИДИВОМ ХРОНИЧЕСКОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Т.С. Быстрицкая¹, О.П. Бабенко²

¹ Амурская государственная медицинская академия (675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95), ² Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН (675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22)

Ключевые слова: гестация, цитомегаловирус, прогестерон, плацентарная недостаточность.

PREGNANCY, STATUS OF THE FETUS AND NEWBORN IN PATIENT WITH BACKSET OF CHRONIC CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

T.S. Bystritskaya¹, O.P. Babenko²

¹ Amurskaya State Medical Academy (95 Gorkogo St. Blagoveschensk 675000 Russian Federation), ² Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration SB RAMS (22 Kalinina St. Blagoveschensk 675000 Russian Federation)

Background. We studied the clinical course of pregnancy, status of the fetus and newborn in patients with chronic cytomegalovirus infection (CMV).

Methods. A total of 150 pregnant women with chronic recurrent CMV infection (study group), out of which 50 backset was 9–14 weeks (1st subgroup), 50 – in the 15–21 week (2nd subgroup) and 50 – 22–37 weeks (third subgroup). A control group of 50 pregnant women seronegative for cytomegalovirus. Studied history, performed a physical, special obstetric and basic laboratory research. Determined the level progesterone in serum.

Results. Showed an increase the frequency of complications of pregnancy in recurrent CMV infection. In the 1st subgroup threatening difficult pregnancy miscarriage (60%), primary (20%) and chronic (64%) and placental insufficiency and placenta previa (20%). In 23.5% of the mothers in this subgroup had children with hypotrophy and 22.5% – es in the brain). In the 2nd subgroup more often than in the 3rd diagnosed chronic placental insufficiency, polyhydramnios, oligohydramnios and fetal growth retardation.

Conclusions. Pregnancy complications which are shown with placental disorders and perinatal pathology in the newborn are formed at an early backset of CMV gestation period.

Keywords: gestation, cytomegalovirus, progesterone, placental insufficiency.

Pacific Medical Journal, 2015, No. 1, p. 56–59.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) является одной из наиболее распространенных инфекций среди женщин репродуктивного возраста [9]. При беременности риск рецидива этой инфекции возрастает, что обусловлено физиологическим иммунодефицитом [1]. Патологическое влияние цитомегаловируса в период рецидива многонаправленное. Обладая эндотелиотропным действием, он повреждает внутреннюю выстилку кровеносных сосудов [15]. В связи с неадекватным моделированием спиральных артерий матки нарушается гестационная трансформация трофобласта и мезенхимы ворсин хориона, что имеет значение в этиопатогенезе плацентарной недостаточности (ПН) и невынашивания беременности [10]. Цитомегаловирус проникает через плацентарный барьер, чем создается высокий риск инфицирования плода и формирования врожденных пороков развития [3]. В настоящее время

проводятся фундаментальные исследования патогенеза плацентарной недостаточности и взаимоотношений в системе «мать–плацента–плод» у женщин с ЦМВИ [2, 14]. В этой связи необходима оценка клинического течения беременности, состояния плода и новорожденного при рецидиве у матери хронической ЦМВИ в динамике гестационного срока.

Материал и методы. Обследование беременных женщин и их новорожденных осуществлялось на базе акушерского отделения патологии беременности клиники ДНЦ физиологии и патологии дыхания СО РАМН и городского родильного дома (г. Благовещенск). Исследования проводили с учетом требований Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками от 2000 г. и нормативных документов «Правила клинической практики в Российской Федерации», утвержденных приказом № 266 от 19.06.2003 г Минздравсоцразвития РФ.

Обследовано 150 беременных с рецидивом хронической ЦМВИ (основная группа) и 50 цитомегаловирус-серонегативных беременных (контрольная группа). В зависимости от срока беременности, в котором был зарегистрирован рецидив инфекции, в основной группе выделено 3 подгруппы (по 50 человек): 1-я – в 9–14, 2-я – в 15–21 и 3-я – в 22–37 недель беременности. Новорожденные этих матерей составили соответствующие группы и подгруппы.

Применялись общепринятые клинические методы: изучали анамнез, делали общее физикальное и специальное акушерское обследование, стандартные лабораторные исследования. Прогестерон в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием диагностической тест-системы ЗАО НВО «Иммунотех» (г. Москва). Верификация цитомегаловируса выполнялась с помощью иммуноферментного анализа в крови и полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови, буккальном соскобе и содержимом влагалища. Для постановки ПЦР в режиме реального времени использованы комплект реагентов для выявления ДНК и комплект реагентов для ПЦР-ампликации ДНК цитомегаловируса (ООО НПО «ДНК-технология», г. Москва). Рецидив хронической ЦМВИ определяли по наличию антител класса иммуноглобулина М или по величине четырехкратного и более нарастания титра антител класса иммуноглобулина G в парных сыворотках в динамике через 10 дней. Выявление типоспецифических антител к цитомегаловирусу, их титрование

Быстрицкая Тамара Сергеевна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии АГМА; e-mail: bystritskaya@mail.ru

в парных сыворотках, определение индекса авидности проводили с помощью наборов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Диагноз установлен совместно с врачом-инфекционистом.

Ультразвуковое исследование осуществляли в сроки 11–14, 18–21, 30–34 недели при угрожающем аборте или выявлении ретрохориальной гематомы на ультразвуковых аппаратах LOGIQ 5 pro и LOGIQ 400 pro (General Electric, США) с использованием трансабдоминального и трансвагинального датчиков 4 и 7 МГц. Эхографическое исследование включало фетометрию, плацентографию, оценку качества и количества околоплодных вод.

Достоверность различий значений сравниваемых параметров между выборками определялась с помощью непарного критерия Стьюдента, сравнение частот альтернативного распределения проводилось с использованием критерия Фишера [12].

Результаты исследования. Средний возраст женщин основной группы составил $24,6 \pm 0,4$, контрольной – $23,4 \pm 0,5$ года. В основной группе 50 % пациенток указали на частые инфекционные заболевания в детском возрасте (ветряная оспа, острая респираторная вирусная инфекция). Экстрагенитальные заболевания в анамнезе отмечали 72,6 % женщин основной и 28 % женщин контрольной группы. В основной группе значимо чаще регистрировали хронический пиелонефрит (20,7 % против 4 % в контроле) и хронический гайморит (10 % против 2 % в контроле). Между подгруппами основной группы различия оказались статистически не значимыми. На гинекологические заболевания в анамнезе указывали 57,3 % пациенток основной и 14 % пациенток контрольной группы. Хронический сальпингоофорит и эндометрит встречались только в основной группе – в 12,7 и 6,7 % наблюдений, соответственно.

Первая беременность завершилась самопроизвольным абортом у 25 женщин основной (16,7 %) и у 2 женщин контрольной группы (4 %). Преждевременные роды и несостоявшийся выкидыш в анамнезе отмечали только в основной группе (10,6 и 5,3 % наблюдений, соответственно). Во 2-й подгруппе преждевременные роды были реже (4 %), чем в 1-й (14 %) и 3-й (16 %) подгруппах.

В структуре осложнений настоящей беременности в основной группе преобладал угрожающий аборт (36 %, в контроле – 6 %). О значении острой ЦМВИ в развитии угрожающего аборта у 60 % беременных в 9–14 недель свидетельствовало различие с частотой этого осложнения во 2-й (30 %) и 3-й (18 %) подгруппах. Угрожающие преждевременные роды в 3-й подгруппе (56 %) ассоциировали с рецидивом хронической ЦМВИ и были чаще по сравнению с 1-й (26 %) и 2-й (28 %) подгруппами.

Пациентки с угрожающим абортом получили комплексное лечение с применением дидрогестерона, а при выявлении ретрохориальной гематомы небольших размеров – транексамовой кислоты. При угрожающих преждевременных родах применяли противовирусные

препараты, нормальный человеческий иммуноглобулин и лечение, направленное на снижение тонуса и сократительной способности миометрия. У 5 из 28 пациенток с угрожающими преждевременными родами произошел преждевременный разрыв плодных оболочек, что явилось показанием к досрочному родоразрешению.

Частота отеков, протеинурии и гипертензивных расстройств, вызванных беременностью, в основной группе составила 45,3 %, в контрольной – 6 %, что чаще (60 %) регистрировалось в 3-й подгруппе. Преэклампсия средней степени тяжести, диагностированная у 5 беременных основной группы (3,3 %), в контрольной группе не отмечалась. Обращало на себя внимание, что железодефицитная анемия, осложнившая течение беременности, значимо чаще диагностировалась в 3-й подгруппе (38 %), чем в 1-й (10 %) и во 2-й (20 %), что можно объяснить гипоксическим синдромом вследствие острого воспалительного процесса, вызванного рецидивом ЦМВИ и преэклампсией.

У 19 (12,7 %) беременных основной группы диагностирована первичная ПН, которая была ассоциирована с угрожающим абортом. Во 2-й и 3-й подгруппах нарушение формирования плаценты в ранние гестационные сроки встречалось значительно реже (табл.).

Предиктором ПН у беременных основной группы явился уровень прогестерона в крови, который в 9–14 недель (1-я подгруппа) составил $63,3 \pm 2,1$ нмоль/л (в контроле в этот срок – $103,7 \pm 3,2$ нмоль/л). В 15–21 неделю (2-я подгруппа) уровень прогестерона в основной группе составил $74,4 \pm 3,0$ нмоль/л, в 22–37 недель (3-я подгруппа) – $123,7 \pm 3,1$ нмоль/л, но был значимо ниже, чем в контрольной группе – $128,3 \pm 4,5$ и $165,8 \pm 5,1$ нмоль/л, соответственно.

Эхографические признаки первичной ПН были следующими: предлежание плаценты (10 наблюдений), ретрохориальная гематома (18 наблюдений). У 12 пациенток из 19 (63,2 %) с первичной ПН на 21–22 неделях гестации выявлены начальные эхографические признаки хронической ПН в виде расширения межворсинчатого пространства, утолщения и преждевременного созревания плаценты. У 53,3 % женщин основной группы сформировалась хроническая ПН, которая достоверно чаще диагностирована в 1-й и 2-й по сравнению с 3-й подгруппой (табл.). Многоводие и олигогидрамнион осложнили беременность при рецидиве ЦМВИ в ранние гестационные сроки. Нарушения со стороны амниотической жидкости и плодных оболочек были ассоциированы с хронической внутриутробной гипоксией (36 %) и задержкой роста плода (10,7 %). У 35 беременных (23,3 %) хроническая ПН сочеталась с олигогидрамнионом, у 24 (16 %) – с многоводием и у 16 (10,7 %) – с задержкой роста плода.

В основной группе 145 беременных (96,7 %) родоразрешились в срок, 5 – преждевременно, в 33–36 недель, из них в 2 случаях – дихориальной диамниотической двойней. Самопроизвольные срочные роды произошли у 124 пациенток (85,6 %), с применением кесарева сечения – у 21 пациентки. В контрольной

Таблица

Частота и структура плацентарных нарушений и задержки роста плода у беременных с рецидивом хронической ЦМВИ

Группы и подгруппы	Плацентарная недостаточность				Патология амниона				Предлежание плаценты		Задержка роста плода		Всего	
	первичная		хроническая		многоводие		олигогидрамнион							
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Контрольная	–	–	4	8,0	1	2,0	–	–	2	4,0	–	–	7	14,0
Основная	19	12,7	80	53,3 ¹	56	37,3 ¹	35	23,3	19	12,7	16	10,7	225	150,0 ¹
1-я подгруппа	10	20,0 ²	32	64,0 ²	18	36,0 ²	12	24,0 ²	10	20,0 ²	5	10,0	87	174,0 ²
2-я подгруппа	6	12,0	30	60,0 ²	28	56,0 ²	19	38,0 ²	6	12,0	8	16,0 ²	97	194,0 ²
3-я подгруппа	3	6,0	18	36,0	10	20,0	4	8,0	3	6,0	3	6,0	41	82,0

¹ Разница с контролем статистически значима.² Разница с 3-й подгруппой статистически значима.

группе все роды произошли самопроизвольно и в срок. У 92 беременных с обострением хронической ЦМВИ (61,3%) при родоразрешении выявлено патологическое состояние пуповины в виде ее обвития вокруг шеи плода, укорочения и аномалий прикрепления. В сравнительном аспекте данной патологии по подгруппам: в 1-й – 79,5%, во 2-й – 88,1%: относительно 3-й подгруппы (43,5%) различия были статистически значимы. Острая гипоксия плода в родах в связи с тугим обвитием пуповины вокруг шеи отмечалась в двух случаях, что явилось показанием к экстренному кесареву сечению и родоразрешению с помощью акушерских щипцов.

У матерей основной группы родились 152 ребенка (две двойни). В удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале Апгар 7–10 баллов родились 126 детей (82,9%), в умеренной асфиксии – 26 детей (17,1%), в том числе: в 1-й подгруппе 12, во 2-й – 11, что было чаще по сравнению с 3-й подгруппой – 3 ребенка (11,5%). Масса тела новорожденных основной группы составила в среднем 3233,0±17,8 г, контрольной – 3355,0±18,2 г (различия нивелировались за счет крупных плодов). Дети с низкой массой тела при рождении регистрировались в подгруппах основной группы одинаково часто (6,5%).

Особого внимания заслуживает частота отдельных состояний перинатального периода у новорожденных, матери которых перенесли рецидив ЦМВИ. Здесь преобладали инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода (33,6%), в том числе: везикулез (29 случаев), конъюнктивит (12 случаев) и пиодермия новорожденного (10 случаев). Врожденная ЦМВИ у новорожденных не выявлена. Нарушения церебрального статуса диагностированы у 39 (25,8%) новорожденных, в том числе: в 1-й подгруппе – у 14 (22,5%), во 2-й – у 19 (37,3%), в 3-й у 6 (12%), что было значимо реже по сравнению с 1-й и 2-й подгруппами. Нарушения проявились перивентрикулярными кистами (16 случаев), ишемией мозга (12 случаев), расширением боковых желудочков (11 случаев). Синдром дыхательного расстройства отмечен у 7 недоношенных новорожденных, у 6 детей, родившихся в умеренной асфиксии и у 4 детей с аспирационным синдромом при многоводии у матери. В подгруппах основной группы различия по этим

показателям оказались статистически не значимыми. У 30 новорожденных (19,7%) диагностирована гипотрофия, значимо чаще встречающаяся во 2-й (25,5%) и в 1-й (23,5%) подгруппах, чем в 3-й (8%).

Обсуждение полученных данных. Результаты исследования показали высокую частоту хронических воспалительных экстрагенитальных и гинекологических заболеваний органов малого таза у женщин с рецидивом хронической ЦМВИ в анамнезе, что явилось фоном для развития осложнений беременности [11]. Неблагоприятные исходы первой беременности имеют значение в нарушении строения функционального слоя эндометрия и рецептивности его клеток.

Оптимальные условия для имплантации бластоцисты определяются взаимоотношением гормонов яичников и рецепторов к ним в эндометрии [8]. О влиянии острой ЦМВИ на формирование плаценты свидетельствует развитие угрожающего самопроизвольного абортa и первичной ПН у беременных с рецидивом ЦМВИ в 9–14 недель в 3 раза чаще, чем после 22 недель гестации. При морфологическом исследовании плаценты, полученной при медицинском абортe у женщин с рецидивом хронической ЦМВИ в 6–7 недель, выявляются нарушения гестационной трансформации трофобласта и мезенхимы ворсин, что является предиктором ПН и самопроизвольного абортa [7].

Диагностическим критерием первичной ПН на нашем материале было достоверное снижение уровня прогестерона в сыворотке крови у женщин с рецидивом ЦМВИ. Одним из патогенетических механизмов этого феномена может быть нарушение синтеза холестерина в плаценте [2]. В этой связи применение дидрогестерона в лечении угрожающего самопроизвольного абортa у беременных с рецидивом ЦМВИ является этиопатогенетически обоснованным и эффективным.

Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства, а также преэклампсия выявлены у 60% женщин с рецидивом ЦМВИ после 22-й недели беременности. Установлено, что один из вариантов патогенетического механизма преэклампсии – это увеличение резистентности спиральных артерий матки, что уменьшает приток крови в межворсинчатое пространство [5, 6]. Снижение интенсивности маточно-плацентарного кровотока в первом триместре беременности является

прогностическим признаком преэклампсии [13]. Повышенная резистентность маточных артерий выявлена также при острой вирусной инфекции в ранние гестационные сроки [4].

У беременных с рецидивом ЦМВИ в каждом втором случае сформировалась хроническая ПН, в том числе у 12 пациенток она была вторичной, что обусловлено воздействием острой ЦМВИ на процесс формирования трофобласта на 9–14-й неделях гестации. Признаками хронической ПН были многоводие и олигогидрамнион, обусловленные поражением амниотической поверхности плаценты и нарушением обмена амниотической жидкости под воздействием инфекции на 15–21-й неделях гестации при сформировавшейся плаценте, и снижение концентрации прогестерона. Нарушения развития пуповины значимо чаще встречались при рецидиве ЦМВИ в первой половине беременности. В исследованиях А.П. Милованова установлено, что патология пуповины оценивается как признак ранней фетоплацентарной недостаточности и часто сопровождается поздние варианты хронической ПН [10].

В структуре отдельных состояний перинатально-го периода новорожденного инфекционные болезни регистрировались в локальной форме и диагностировались в подгруппах одинаково часто. Врожденная ЦМВИ у новорожденных не выявлена, что можно объяснить эффективной противовирусной терапией. Нарушения церебрального статуса у детей в форме ишемии мозга, перивентрикулярных кист, расширения боковых желудочков выявлены при рецидиве ЦМВИ у матерей с ранних сроков беременности и обусловлены длительным воздействием вируса.

Выводы

1. Фоновыми состояниями осложнений у беременных с рецидивом ЦМВИ являются хронические воспалительные экстрагенитальные и гинекологические заболевания, самопроизвольные аборт и преждевременные роды в анамнезе.

2. Высокая частота угрожающего самопроизвольного аборта, первичной и хронической ПН, нарушений со стороны амниотической жидкости и плодных оболочек, патологии пуповины у женщин с рецидивом ЦМВИ, развившимся до 22-й недели гестации, свидетельствуют о значении острой ЦМВИ в патогенезе этих осложнений, формирующихся с раннего гестационного срока.

3. Нарушения церебрального статуса и гипотрофия новорожденного ассоциированы с рецидивом ЦМВИ у матери на 9–14-й и 15–21-й неделях беременности, что, возможно, имеет значение в развитии этих осложнений в ранние гестационные сроки.

Литература

1. Алямовская П.А., Кешищян Е.С., Адуева С.М. [и др.] Выявление прямых маркеров цитомегаловирусов и противовирусных антител у детей раннего возраста // Вопросы вирусологии. 2005. № 1. С. 14–19.
2. Андриевская И.А. Состояние процессов стероидогенеза в системе мать–плацента–плод при обострении герпесной

инфекции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2004. Вып. 17. С. 65–68.

3. Владимирова Н.Ю., Никитин В.Г., Чижова Т.В. Планирование беременности у женщин с бессимптомной цитомегаловирусной инфекцией // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2012. № 21. С. 71–73.
4. Гориков Н.Н. Изменение кровотока в маточных артериях и экоструктуры хориона при хронической цитомегаловирусной инфекции у женщины в I триместре беременности // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2013. Вып. 47. С. 77–81.
5. Гриневич В.Н., Забозлаев Ф.Г. Применение показателя степени гестационной перестройки спиральных артерий для оценки кровоснабжения маточно-плацентарной области в I триместре беременности // Проблемы репродукции. 2010. Спецвыпуск. С. 64–65.
6. Кузнецова И.В. Роль ангиогенеза в патогенезе эндометриоза // Акушерство и гинекология. 2011. № 5. С. 16–22.
7. Луценко М.Т., Андриевская И.А. Морфологические исследования фетоплацентарного барьера ворсинок плаценты при герпесной и цитомегаловирусной инфекциях // Бюллетень СО РАМН. 2010. № 3. С. 137–140.
8. Лысяк Д.С., Волкова Н.Н. Патологические механизмы формирования плацентарной недостаточности // Дальневосточный мед. журнал. 2012. № 4. С. 134–137.
9. Орехов К.В., Голубева М.В., Барычева Л.Ю. Врожденная цитомегаловирусная инфекция // Детские инфекции. 2004. № 1. С. 49–55.
10. Милованов А.П. Патология системы мать–плацента–плод. М.: Медицина, 1999. 446 с.
11. Плацентарная недостаточность / Быстрицкая Т.С., Луценко М.Т., Лысяк Д.С., Колосов В.П. Благовещенск: ДНЦ ФПД СО РАМН, 2010. 136 с.
12. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа сфера, 2002. 312 с.
13. Chien P.F., Arnott N., Gordon A. [et al.] How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of preeclampsia, intranterine growth retardation and perinatal death? An overview // Br. J. Obstet. Gynaecol. 2000. Vol. 107. P. 196–208.
14. Lucenko M.T. Mechanism preventing coagulation of placental lacunar blood // International Journal of Biomedicine. 2011. Vol. 4, No. 1. P. 225–227.
15. Lucenko M.T., Andrievskaya I.A. Morphofunctional characteristics of fetoplacental barrier of placental villi during pregnancy, complicated by herpes-virus infection // Bull. Exper. Biol. Med. 2010. Vol. 149, No. 4. P. 537–539.

Поступила в редакцию 11.09.2014.

Беременность, состояние плода и новорожденного у матерей с рецидивом хронической цитомегаловирусной инфекции

Т.С. Быстрицкая¹, О.П. Бабенко²

¹ Амурская государственная медицинская академия (675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95), ² ДНЦ физиологии и патологии дыхания СО РАМН (675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22)

Резюме. Изучали течение беременности, состояние плода и новорожденного у матерей с рецидивом хронической цитомегаловирусной инфекции в динамике гестационного срока. Обследовано 150 женщин с рецидивом цитомегаловирусной инфекции в 9–14, 15–21 и 22–37 недель беременности. Фоновыми состояниями в развитии осложнений послужили хронические воспалительные экстрагенитальные и гинекологические заболевания, самопроизвольные аборт и преждевременные роды в анамнезе. Установлено, что увеличение частоты осложнений беременности, плацентарных нарушений, задержки роста плода и отдельных состояний перинатального периода у новорожденных отмечалось достоверно чаще при рецидиве цитомегаловирусной инфекции на 9–14-й и 15–21-й неделях беременности.

Ключевые слова: гестация, цитомегаловирус, прогестерон, плацентарная недостаточность.