

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО
СПЕЦИАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

На правах рукописи

УДК: 618.2.4:616.988

Ахмедова Сабрина Абдухамидовна

**Течение беременности и исходы родов при
цитомегаловирусной инфекции**

5A510101 – Акушерство и гинекология

**Магистерская диссертация на соискание
академической степени магистра к.м.н.**

**Научный руководитель: кандидат медицинских наук
доц. Хамроева Лола Кахоровна**

« Акушерство и гинекология »

Самарканд – 2016 г.

СОДЕРЖАНИЕ

Условные сокращения	3
Введение	4
Глава I. Цитомегаловирусная инфекция. (обзор литературы).....	8
1.1. Эпидемиология.	
1.2. Классификация.	
1.3. Этиология патогенез.	
1.4. Клиника.	
1.5. Осложнения.	
1.6. Диагностика.	
1.7. Дифференциальная диагностика.	
1.8. Лечение.	
Глава II. Материалы и методы исследования больных	36
Глава III. Результаты исследования	44
Глава IV. Обсуждение результатов	63
Выводы	72
Практические рекомендации	73
Список литературы	74
Приложения	

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

- ВУИ - Внутриутробное инфицирование
ДНК - Дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗВУР - Задержка внутриутробного развития
КТГ - Кардиотокография
МВФ - Межворсинчатый фибриноид
НСТ - Нестрессовый тест
ОАА- Отягощённый акушерский анамнез
ППК -Плацентарно-плодовый коэффициент
ПлФ - Плодовый фибриноид
СОЭ - Скорость оседания эритроцитов
ФГА - Фитогеммагглютинин
ФПН - Фето-плацентарная недостаточность
ЦМВ - Цитомегаловирус
ЦМВИ - Цитомегаловирусная инфекция
ЦНС - Центральная нервная система
ХФПН - Хроническая фето-плацентарная недостаточность

ВВЕДЕНИЕ:

Актуальность темы диссертации : В настоящее время инфекция занимает одно из ведущих мест в структуре акушерской и перинатальной заболеваемости. Это связано с высоким уровнем инфекционной заболеваемости беременной, рожениц и родильниц, обуславливающих поражение плода и новорожденного. [2,3]. Особое значение приобретает проблема цитомегаловирусной инфекции при беременности, вследствие того, что цитомегаловирус может явиться причиной акушерской патологии, эмбрио- и фетопатий, внутриутробной и перинатальной инфекции. ЦМВИ относится к широко распространенным инфекциям. По данным разных авторов от 50% до 99% взрослого населения инфицированы цитомегаловирусом. По данным литературы, внутриутробная инфекция развивается у 28 – 47 % детей, родившихся живыми, а в структуре перинатальных потерь на неё приходится от 11 до 45%. [2,3,4].

Значительно меньше изучены клинические проявления ЦМВИ у беременных и ее роль в формировании патологии беременности. Как правило, она проявляется поражением респираторного тракта в легкой форме или протекает бессимптомно. Несмотря на многочисленные исследования проблема изучения цитомегаловирусной инфекции и её влияние на течение и исход беременности, разработка основной комплексной профилактики лечения крайне актуальны и особенно важны для практического здравоохранения. [5,6].

Цель работы: Улучшение перинатальных исходов путём комплексного лечения цитомегаловирусной инфекции.

Основные задачи исследования:

1. Изучить течение беременности и частоту гестационных осложнений при ЦМВ инфекции.
2. Изучить особенности состояния плода и новорожденного при ЦМВ инфекции.
3. Разработать комплексное лечение цитомегаловирусной инфекции.

Научная новизна и значимость работы.

В 3 родильном комплексе г.Самарканд проанализирована сравнительная ценность различных методов диагностики (цитологического, серологического, молекулярно – биологического) для улучшения перинатальных исходов.

Установлено, что каждый из них имеет свои преимущества и недостатки. Цитологический метод является наиболее простым и доступным, но при этом обладает невысокой чувствительностью. С помощью серологического метода возможна дифференциальная диагностика первичной и латентно-хронической ЦМВИ. По сравнению с другими методами ПЦР обладает наибольшей чувствительностью, дает возможность исследования наиболее широкого спектра биологического материала. В то же время диагностировать репликативную форму ЦМВИ, имеющую основное значение в патогенезе внутриутробной патологии, возможно только с использованием комплекса методов, сочетающих наиболее чувствительные способы выявления вирусной ДНК, цитологические и серологические признаки взаимодействия макро- и микроорганизмов.

Обоснована комплексная диагностика внутриутробной ЦМВИ, включающая клиническое обследование беременных и новорожденных и лабораторную диагностику с использованием цитологического, серологического методов и полимеразной цепной реакции. Сочетание этих методов обеспечивает наиболее быструю и полную

детекцию вируса, позволяет дифференцировать первичную инфекцию от латентно-хронической, контролировать переход острой фазы инфекции в латентную и активацию последней и таким способ выбрать правильную тактику лечения.

Практическая ценность работы.

Обоснована необходимость комплексной диагностики цитомегаловирусной инфекции у беременных и новорождённых, с выбором последующей тактики лечения для улучшения перинатальных исходов.

Выделена группа риска среди беременных и новорождённых в отношении развития внутриутробной ЦМВИ. Основными показаниями для обследования беременных женщин являются: отягощённый акушерско-гинекологический анамнез, диагностированная ЦМВИ во время предыдущей беременности, поражение различных отделов респираторного тракта, угрозы прерывания или многоводие при данной беременности. Основными показаниями для углубленного обследования новорождённых на предмет развития ЦМВИ являются: неврологическая симптоматика неясного генеза, внутриутробная гипотрофия, гепато- и спленомегалия. длительная желтуха.

Подтверждено, что клиническая картина при ЦМВИ не имеет каких-либо патогномоничных признаков. Степень выраженности клинической картины не коррелирует с тяжестью поражения плода, что делает лабораторные методы ведущими в диагностике и прогнозировании развития внутриутробной и перинатальной ЦМВИ.

Показана необходимость наблюдения за всеми новорожденными. инфицированными ЦМВ внутриутробно, в том числе с отсутствием клинических симптомов при рождении.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту.

ЦМВИ, развившаяся во время беременности, способствует возникновению осложнений беременности, родов и послеродового периода, а также повышает частоту патологии детей в период новорожденности и в раннем детском возрасте.

Диагноз внутриутробной ЦМВИ может быть подтвержден только на основании использования комплекса лабораторных методов в сопоставлении с клиническими наблюдениями. При этом наиболее адекватным методом подтверждения внутриутробной ЦМВИ является полимеразная цепная реакция.

У детей, внутриутробно инфицированных цитомегаловирусом, в том числе детей с отсутствием клинических проявлений при рождении, значительно чаще наблюдаются нарушения психомоторного развития, что обосновывает необходимость диспансерного наблюдения в течение всего дошкольного периода.

Объем и структура диссертации.

Диссертация состоит из 80 страниц, введения, IV глав, вывода, обсуждения результатов, списка литературы. По теме опубликованы 3 статьи в журнале «Вестник Врача», 1 тезис докладов во всеукраинском медицинском журнале молодых врачей «ХИСТ 2016».

Глава I. Обзор литературы.

1.1. Этиопатогенез цитомегаловирусной инфекции.

Цитомегаловирусная инфекция (Human Cytomegalovirus Infection, ЦМВ-инфекция, цитомегалия, вирусная болезнь слюнных желез, инклюзионная цитомегалия, болезнь с включениями) - антропонозная оппортунистическая инфекция из семейства герпесвирусов, протекающая обычно латентно или легко. Представляет опасность при различных иммунодефицитных

состояниях и беременности (вследствие риска внутриутробного заражения плода). [1,2]

Впервые обнаружены в почечных канальцах мертворождённого ребёнка своеобразные гигантские клетки с включениями в ядре. Впоследствии они получили название цитомегалических клеток. Позднее выделили вирус, вызывающий заболевание с развитием характерной цитомегалии. Он был назван цитомегаловирусом (ЦМВ), а само заболевание - цитомегаловирусной инфекцией[42].

Возбудитель цитомегаловирусной инфекции- ДНК-геномный вирус рода Cytomegalovirus (*Cytomegalovirus hominis*) подсемейства Betaherpesvirinae семейства Herpesviridae. Известно 3 штамма вируса: Davis, AD-169 и Kerr. Медленная репродукция вируса в клетке возможна без её повреждения. Вирус инактивируется при $t=56^{\circ}\text{C}$ и быстро теряет вирулентность во внешней среде и замораживании, хорошо сохраняется при комнатной температуре. При -90°C сохраняется длительное время, сравнительно стабилен при pH 5,0-9,0 и быстро разрушается при pH 3,0, Снижение влажности воздуха приводит к высушиванию вирусной оболочки и потере инфективности вируса. [2,3,9]

Воздействие 20–процентного раствора эфира, 70–процентного раствора этилового спирта и других растворителей жиров сопровождается полной инактивацией вируса. ЦМВ характеризуется значительным антигенным разнообразием, что создает предпосылки для частого реинфицирования.[2,9]

ЦМВ - это широко распространённый возбудитель. Частота заражения зависит от возраста, активности половой жизни, от социально-экономического статуса и даже от профессии человека. По данным мировой литературы, частота инфицирования в европейских странах с высоким и средним социальным уровнем

составляет 40-60%, с низким социальным уровнем - 80%. В развивающихся странах Азии и Африки частота инфицирования среди взрослого населения составляет 100%. [4,5,9]

Болезнь регистрируют повсеместно, о её широком распространении свидетельствуют противовирусные антитела, выявляемые у 50-80% взрослых. Многообразие путей заражения ЦМВ и полиморфность клинической картины определяют эпидемиологическую и социальную значимость ЦМВ-инфекции. Это заболевание играет важную роль в трансплантологии, гемотрансфузиологии, перинатальной патологии, может быть причиной недоношенности, мертворождений, врождённых дефектов развития. [4,41] У взрослых ЦМВ-инфекцию встречают как сопутствующее заболевание при различных иммунодефицитных состояниях. Продолжающееся загрязнение окружающей среды, применение цитостатиков и иммунодепрессантов способствуют росту частоты ЦМВ-инфекции. В последние годы особенно актуальным стало её обострение у ВИЧ-инфицированных. Сезонных или профессиональных особенностей заболеваемости не выявлено. Клинические проявления наблюдаются на фоне физиологических иммунодефицитных состояний (дети первых 3–5 лет жизни, беременные — чаще во 2 и 3 триместре), а также у лиц с врождёнными или приобретёнными иммунодефицитами (ВИЧ-инфекция, применение иммунодепрессантов, онкогематологические заболевания, химиотерапия, диабет и т. п.). [3,9,13] ЦМВ широко распространён среди здоровых людей. Антитела к ЦМВ выявляют у 20–40% подростков западноевропейских стран, и у 80% дошкольников африканских и азиатских стран. К возрасту 35 лет эти антитела выявляют уже у 50–55% людей. Около 100% населения развивающихся стран IgG-позитивны. Доля IgG-позитивных женщин детородного возраста варьирует от 40% до 90% в зависимости от региона, возраста и социального статуса. ЦМВ

выделяется из мочи, слюны 0,3–2,3% новорожденных детей в мире (1% — США, 0,3% — Германия). В зависимости от возраста, социального статуса вирус выделяется из слюны, мочи, цервикального секрета у 10–40% обследованных женщин, не имеющих клинических симптомов. У 40–95% пациентов с ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях развивается активная ЦМВ-инфекция, у 35–90% реципиентов органов развивается интерстициальная пневмония, вызванная ЦМВ.[5,15,41] Источники инфекции –это больные люди и вирусоносители. Пути заражения – это воздушно-капельный, энтеральный, парентеральный (переливание крови, её препаратов), для новорожденных –через молоко матери, для плода –трансплацентарный путь передачи или при прохождении через родовые пути. Доля серопозитивности зависит от возраста, социального статуса, уровня материального благополучия и сексуальной активности. Факторами риска ЦМВ инфекции являются: низкий СЭС, повторные беременности, старший возраст, первая беременность до 15 лет и число половых партнеров. Отсутствие факторов риска повышает вероятность инфицирования ЦМВ при беременности: 1,6-2,2% беременных "чувствительных" к ЦМВ инфицируются во время беременности. Контагиозность ЦМВ невысока, поэтому для заражения нужен тесный контакт с носителем вируса: половой, бытовой (дети). Дети, посещающие дошкольные учреждения инфицируются в 25-80% и выделяют вирус около 2 лет после заражения. Если один из членов семьи инфицируется ЦМВ, он заражает половину членов семьи.[4,6,9,47]

Особенности ЦМВ-инфекции:

1. Способность вируса к персистенции в моноцитах крови, эндотелии, лимфоидных органах у здоровых людей.
2. Реактивация у иммунодефицитных лиц, приводящая к тяжелым патологиям.

3. Тропность к различным тканям, полиорганность поражений.[5,7]

С учетом возраста и интимности контактов между людьми выявляются две волны атаки ЦМВИ: первая достигается к трехлетнему возрасту, вторая — к периоду половой зрелости.

К 1 году заражен каждый пятый, к 35 годам — 40 процентов населения, а к 50 — все сто. У 70 – 80% людей в крови обнаруживаются вируснейтрализующие антитела, у 4-5% людей вирус выделяется с мочой, в 10% соскобах шейки матки женщин находят ЦМВ, в молоке у 5-15% кормящих, у умерших новорожденных в слюнных железах в 5-30%, признаки генерализации инфекции выявлено у 5-15% новорожденных.[7,6]

В 90% случаев инфекция у взрослых протекает субклинически, но в 10% появляется симптоматика, сходная с мононуклеозом: лейко-, лимфоцитоз, нарушения функции печени, гектическая лихорадка, недомогание, не встречаются гепатоспленомегалия и желтуха.

Серьезные осложнения инфекции у взрослых редки и наблюдаются лишь при состоянии иммунодефицита или при медикаментозной иммуносупрессии, более вероятны они для плода, особенно с низкой массой при рождении (менее 1200,0).[7,9]

В последние годы всё большее внимание акушеров привлекает проблема цитомегаловирусной инфекции во время беременности. Это связано с тем, что, протекая клинически бессимптомно, эта инфекция в условиях сниженного иммунитета может вызывать тяжёлые осложнения. К таким условиям снижения иммунитета относят состояние новорожденности. Реальная частота врождённой ЦМВ –инфекции среди новорожденных детей не превышает 0,2-2,5 %. Объясняется это тем, что риск инфицирования плода, тяжесть и прогноз заболевания при врождённой ЦМВ- инфекции зависят не столько от наличия вируса в организме матери, сколько от

активности инфекционного процесса в период беременности. При антенатальном инфицировании плода в большинстве случаев имеет место трансплацентарный путь передачи. При интранатальном инфицировании вирус поступает в организм за счёт аспирации или заглатывания инфицированных околоплодных вод и/или инфицированных секретов родовых путей матери.[10,20]. Наибольший риск внутриутробного ЦМВ –инфицирования плода и развития тяжёлых форм заболевания отмечается в тех случаях, когда беременная женщина переносит первичную ЦМВ –инфекцию. Частота её у женщин во время беременности не превышает 1%. Внутриутробное инфицирование плода цитомегаловирусом у женщин с первичной ЦМВ –инфекцией достигает 30-50%. При этом у 5-18% инфицированных детей отмечается манифестная врождённая ЦМВ –инфекция, характеризующаяся тяжёлым течением и нередко заканчивается летально. Среди выживших детей у большинства в дальнейшем сохраняются серьёзные осложнения, приводящие к инвалидности и значительно снижающие качество жизни.[20,38]

При вторичной инфекции в период беременности (реактивация латентно персистирующей ЦМВ-инфекции или инфицирование новым штаммом вируса серопозитивной женщины) риск инфицирования плода и развития тяжёлых форм врождённой ЦМВ –инфекции существенно ниже. Это обусловлено тем, что у женщин, перенёсших первичную инфекцию до беременности, в подавляющем большинстве случаев сформировался эффективный анти –ЦМВ –иммунитет. Поэтому при развитии вторичной ЦМВ-инфекции во время беременности факторы специфического иммунитета матери обеспечивают действенную защиту плода от инфицирования и развития тяжёлой цитомегаловирусной инфекции. В результате этого риск внутриутробного инфицирования цитомегаловирусом при вторичной ЦМВ –инфекции во время беременности не превышает

2%.[8,11,62]. В то же время даже при бессимптомном течении врождённой ЦМВ –инфекции у 5-17% детей в дальнейшем могут отмечаться различные нарушения здоровья. Беременные с бессимптомно протекающей инфекцией выделяют вирус: шейка матки- 3-18%, мочевыводящие пути- 3-9%, грудное молоко- до 27%, глотка- 1-2%, в целом- 2-28%. Частота выделения вируса нарастает с течением беременности: в 1 триместре- 2,6%, в 3 триместре- 7,6%. При этом содержание в крови антител к ЦМВ остается постоянным.[11,12]

Инкубационный период точно не установлен. По-видимому, он колеблется от 2-х недель до 2-3 месяцев. При постнатальной инфекции инкубационный период составляет от 3 до 8 нед. Считается, что в половине случаев источником ЦМВ для взрослых являются дети, которые в течение многих лет выделяют вирус с мочой и слюной. В связи с этим, к группе повышенного риска относятся женщины, работающие в детских садах и других дошкольных учреждениях. Для передачи инфекции между взрослыми необходим интимный контакт, когда вирус передаётся при помощи биологических сред: кровь, моча, слюна, сперма, влагалищное отделяемое. Входными воротами для вируса являются дыхательные пути, пищеварительный тракт, слизистые. [9,21,67] После проникновения вируса через слизистую оболочку респираторных или половых путей и его локального размножения наступает фаза вирусемии. При этом свободный вирус или вируссодержащие лейкоциты поражают основные органы – мишени: почки, слюнные железы, сердце, респираторные и половые пути, печень с последующим размножением в фибробластах, эпителиальных и эндотелиальных клетках. Первичную инфекцию ограничивают клеточные иммунные реакции и образование гуморальных антител. Главным местом латентного пребывания вируса считаются макрофаги. Попав в организм человека, ЦМВ

размножается и выделяется из него на протяжении недель, месяцев (при инфицировании взрослого) и даже лет (при заражении ребёнка). [14,30]. В большинстве случаев имеет место бессимптомное вирусоносительство или субклиническая, инаппарантная, хроническая инфекция, которая вне иммунодепрессии не вызывает никаких субъективных нарушений или объективных клинических проявлений. Длительной (нередко пожизненной) латенции способствует внутриклеточное сохранение ЦМВ в лимфоцитах, где он надежно защищен от действия специфических антител и интерферона. Морфологические изменения проявляются в виде комплексов из цитомегалических клеток (ЦМК) и интерстициальной лимфогистиоцитарной инфильтрации. Происходит специфическая трансформация цитомегалических клеток, приобретающая характерный вид типичных гигантских клеток («совиного глаза») диаметром от 35 до 65 мк с включениями в ядре и светлой перинуклеарной зоной. Цитомегалические изменения наиболее часто наблюдаются в слюнных железах, легких, почках и головном мозге.[7,9,12].

Особый тропизм ЦМВ проявляет к слюнным железам, поэтому часто передаётся при поцелуях («поцелуйная болезнь»). Это проявляется увеличением и воспалением слюнных желез, увеличением группы шейных и подчелюстных лимфоузлов, обильным слюнотечением, повышаем температуры. Также пациенты жалуются на головную боль, общее недомогание, слабость. При сильном иммунитете происходит самоизлечение, но в большинстве случаев люди становятся вирусоносителями (при обследовании антитела к цитомегаловирусу выявляются до 70-80% взрослого населения). У пациентов с ослабленным иммунитетом (ВИЧ-инфекция, иммунодефицит после лучевой или химиотерапии) может развиваться генерализованная форма заболевания с поражением печени, легких, сетчатки

глаз.

Существует корреляция между сексуальной активностью и ЦМВ – инфицированием. [7,40].

ЦМВ может выступать (возможно, в ассоциации с ВПГ 2, хламидиями и микоплазмами) в качестве кофактора канцерогенеза, индуцируя развитие дисплазии и поддерживая ее в состоянии стабилизации. ЦМВ, как и ВПГ, являются кофакторами активации и прогрессирования ВИЧ-инфекции. Особенно важна способность ЦМВ инфицировать иммунокомпетентные клетки и латентно в них персистировать. Показано, что ЦМВ потенциально может являться этиологическим фактором ряда злокачественных заболеваний: аденокарциномы кишечника и простаты, карциномы цервикального канала шейки матки, саркомы Капоши, нейробластомы.[12,38].

Наибольшую опасность цитомегаловирусная инфекция представляет для беременных женщин, плода, новорожденного. Во время беременности происходит некоторое снижение иммунитета, которое на фоне гормональной перестройки, экологических проблем, стрессов может способствовать первичному инфицированию или активации хронической цитомегаловирусной инфекции. В передаче инфекции от матери к плоду значительную роль играет состояние ее иммунной системы. У носителей ЦМВ немаловажное значение в механизме вертикальной передачи инфекции придается титру материнских антител, локализации вируса и его вирулентности. Материнский иммунитет не только ограничивает передачу инфекции, но также определяет течение инфекции у плода. У детей, рожденных от иммунокомпетентных матерей, клинические симптомы заболевания проявляются редко. [11,41].

Существует три пути передачи вируса плоду:

1. Во время зачатия возможно инфицирование вирусом из спермы.

2. Вирус может проникать из слизистой оболочки матки или из канала шейки матки через плодовые оболочки и заражать околоплодные воды, а затем и плод.

3. Вирус может попасть к плоду через плаценту.

Проникновение цитомегаловируса к плоду может повлечь за собой:

- Развитие внутриутробной бессимптомной инфекции без последствия для здоровья ребенка.
- Развитие тяжелой инфекции с внутриутробной гибелью плода (невынашивание, самопроизвольный аборт, метворожение).
- Рождение ребенка с врожденной цитомегаловирусной инфекцией, которая проявляется сразу пороками развития.
- Рождение ребенка с врожденной цитомегаловирусной инфекцией, которая проявится не сразу, а на 2-5 году жизни (слепотой, глухотой, отставанием в умственном развитии, речевым торможением, психомоторными нарушениями).[13,45].

При инфицировании во время прохождения через родовой канал или после рождения у новорожденных наблюдается поражение слюнных желёз, генерализованная форма – поражение головного мозга, спинного мозга, печени, селезёнки, лёгких, почек – при этом в основном поражается эпителий железистых органов, в организме сохраняется в лейкоцитах и при иммунодепрессии вирус может выходить в жидкую среду и поражать многие органы. Риск передачи цитомегаловируса зависит в первую очередь от его концентрации в крови матери. При первичной инфекции риск передачи вируса ребенку выше, чем при обострении старой. [12,15]

При беременности в условиях иммунодефицита возникает неспецифическая депрессия иммунной системы. При ЦМВИ больше всего страдает клеточный иммунитет. Именно характер сдвигов в системе клеточного иммунитета во многом определяет течение и исход цитомегалии.[11].

В ответ на внедрение вируса происходит выработка антител. При цитомегалии комплиментсвязывающие антитела сохраняются на протяжении всей жизни, что позволяет установить случаи имевшего в прошлом заболевания. Очевидно, что специфические антитела важны при защите против цитомегаловируса.[65].

Антитела класса IgG свидетельствуют о том, что женщина ранее встречалась с инфекцией. Беременные имеют более интенсивную и длительную реакцию IgG. Высокие показатели титров антител свидетельствуют об активизации хронического процесса. Отсутствие IgG в пуповинной сыворотке или сыворотке крови новорожденного исключает врожденную ЦМВИ, в то время как их присутствие может означать пассивный перенос от матери к плоду.[15,48].

Значительно более высокий уровень IgG у новорожденного, чем у матери, может свидетельствовать о врожденной инфекции. При исследовании в первые шесть месяцев жизни ребенка врожденная ЦМВИ исключается, если уровень IgG будет постепенно снижаться. Наличие IgM в сыворотке крови характеризует первичную инфекцию. Антитела IgM сохраняются в крови от 12 до 18 недель от начала первичной инфекции.

Антитела IgM к ЦМВ являются маркером «свежей» первичной инфекции. Антитела класса IgM через плаценту не переходят, их синтез осуществляется плодом и новорожденным в ответ на антигенное раздражение.[16,32,55]

Механизм передачи ЦМВ предполагает тесный контакт между беременной (родильницей) и плодом (новорожденным). После беременности и родов ЦМВ можно найти почти во всех жидкостях тела, особенно в цервико-вагинальных выделениях и в грудном молоке, что может явиться источником пери- и постнатальной передачи ЦМВ от матери к новорожденному. Передача инфекции может произойти с кровью при гемотрансфузиях и парентеральных манипуляциях, а также через поврежденную кожу и мацерированные слизистые. Установлено, что интранатальная или ранняя постнатальная передача ЦМВИ происходит в 10 раз чаще, чем трансплацентарная. В послеродовом периоде эпидемиологическая опасность для новорожденного сохраняется в случаях нарушения женщиной гигиенических норм, а также вследствие передачи вируса с грудным молоком (20% серопозитивных матерей имеют ЦМВ в грудном молоке и 30% из них могут выделять вирус в молоко в течение года после родов).[21,23,51].

Инфицирование возможно в любом триместре, тем не менее наиболее тяжелые последствия возникают при первичной инфекции, возникшей у матери в течение первых 20 недель беременности. Вместе с тем даже при развитии первичной ЦМВИ во время беременности 90-95% женщин имеют шанс родить здорового ребенка. Степень поражения плода зависит от срока инфицирования. Заражение на ранних сроках беременности чаще ведет к гибели плода и самопроизвольным выкидышам.[8,11].

Дети с ЦМВИ (положительным IgM) от серопозитивных матерей имеют более низкий вес и рост при рождении, чем дети серонегативных матерей.[13].

ЦМВ может инфицировать плаценту, плод, амниотическую жидкость. Вирусная культура и характерные цитомегалические клетки могут быть выявлены у плодов от женщин с активной

первичной ЦМВИ. Однако наличие признаков или симптомов ЦМВ у плода не всегда является предвестником серьезного заболевания при рождении и в постнатальном периоде. При выявлении симптомов болезни в течение первых трех недель жизни ребенка ЦМВИ может рассматриваться как врожденная, возникновение заболевания в более поздние сроки чаще характеризует приобретенную форму ЦМВИ (постнатальное инфицирование).[17,58].

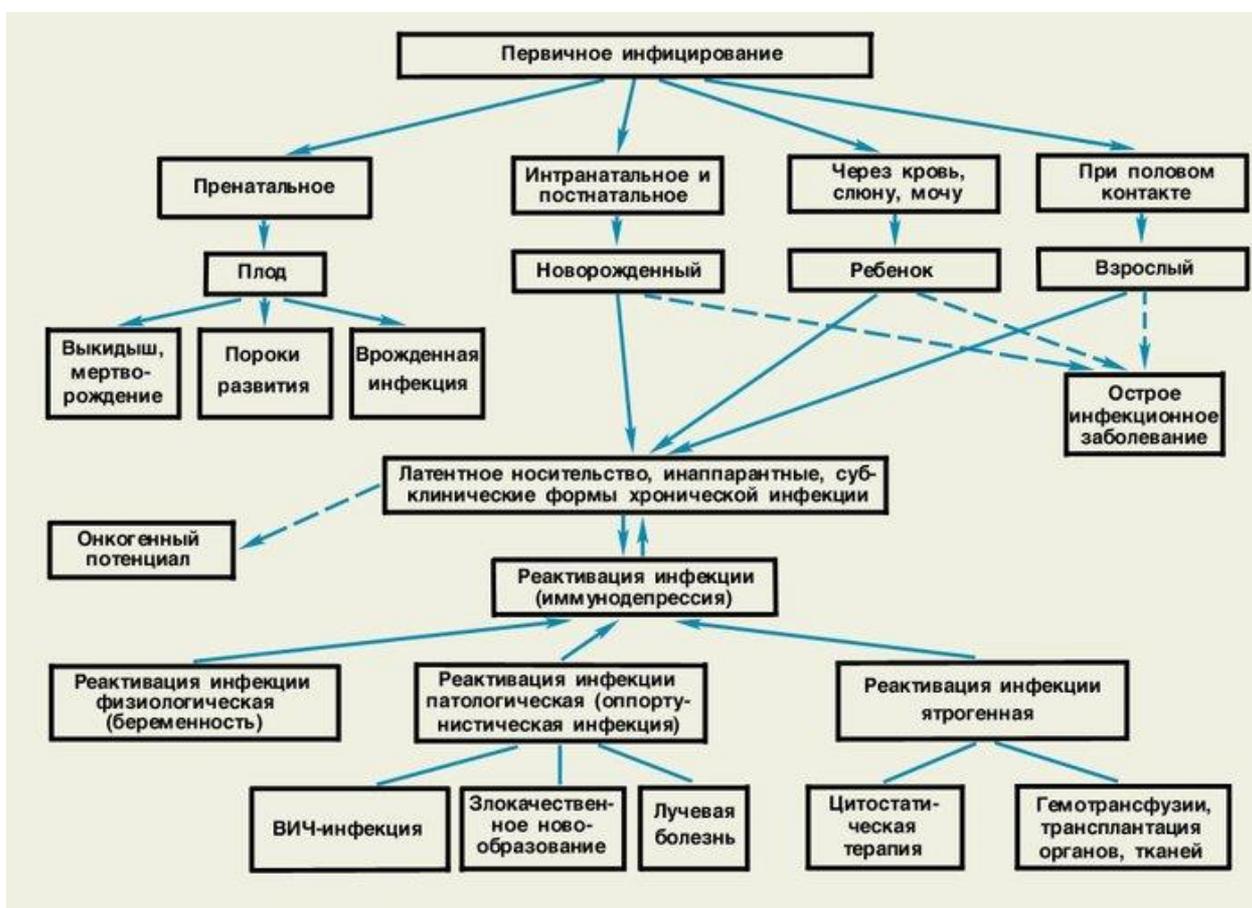


Схема развития цитомегаловирусной инфекции и цитомегаловирусных заболеваний.

1.2. Клинические проявления цитомегаловирусной инфекции.

Формы ЦМВ-инфекции

1. Латентная — вирус находится в клетках-депо, не реплицируется и не обнаруживается прямыми лабораторными методами.
2. Субклиническая персистирующая — вирус локально реплицируется при преходящем ослаблении иммунитета, отмечаются неспецифические симптомы вирусной инфекции (лихорадка, слабость, головная боль).
3. Субклиническая генерализованная — вирус активно реплицируется на фоне длительного угнетения иммунитета и обнаруживается в крови, концентрация вируса в крови коррелирует с выраженностью симптомов.
4. Клинически выраженная или манифестная — поражение внутренних органов, концентрация вируса в крови высокая.[18,24].

Варианты течения ЦМВИ и широкий спектр их проявлений обусловлены сложностью взаимоотношений между ЦМВ и клеткой хозяина. Диапазон клинических вариантов варьирует от слабо выраженного сиалоаденита и благоприятно текущего мононуклеозоподобного заболевания (лимфоцитоз, атипичные мононуклеары) до тяжелых поражений печени, легких и мозга.

Клинические формы ЦМВИ могут иметь острое или хроническое течение.[2].

По степени тяжести заболевания ЦМВИ выявляют:

- легкую (в том числе стертые и субклинические формы инфекции), при которой поражения внутренних органов незначительны и не сопровождаются функциональными нарушениями (компенсация);
- среднетяжелую, при которой имеется поражение внутренних органов, сопровождаемое функциональными нарушениями различной степени (субкомпенсация);

- тяжелую, при которой резко выражена интоксикация и поражение внутренних органов сопровождается тяжелыми функциональными нарушениями (декомпенсация);

При тяжелом течении врожденной ЦМВИ смерть ребенка чаще наступает в первые дни и недели жизни; при легком — болезнь принимает волнообразное течение.[11,54].

Многообразие вариантов течения ЦМВИ у беременных связано в большинстве случаев с бессимптомной латенцией и полиморфизмом клинических проявлений заболевания.[11,12].

У беременных симптоматическая ЦМВИ обычно проявляется в форме синдрома мононуклеоза, что подтверждается наличием лимфоцитоза, присутствием антител ЦМВ IgG и IgM в сыворотке и культуры ЦМВ в крови, моче, слюне, цервикальных выделениях.

Мононуклеозоподобный синдром характеризуется продолжительной лихорадкой, ознобами, быстрой утомляемостью, болями в мышцах, головными болями, встречается чаще у молодых людей. У беременной женщины наиболее часто происходит обострение хронической ЦМВИ, которая, как правило, не имеет явных клинических проявлений. Однако у данной категории женщин в анамнезе нередко имеются указания на привычное невынашивание или неразвивающуюся беременность, мертворождения, рождение нежизнеспособных детей, а также детей-инвалидов с врожденными пороками развития.[22,23].

Инфицирование возможно в любом триместре, тем не менее наиболее тяжелые последствия возникают при первичной инфекции, возникшей у матери в течение первых 20 недель беременности. Вместе с тем даже при развитии первичной ЦМВИ во время беременности 90-95% женщин имеют шанс родить здорового ребенка. Вероятность инфицирования плода увеличивается при наличии у беременных гестоза, выше - у женщин, перенесших во

время беременности острые инфекционные заболевания (чаще - ОРВИ), с обострением хронических заболеваний (пиелонефрит, цистит, тонзиллит, синуситы и др.), с сопутствующими генитальными инфекциями.[24,30].

Степень поражения плода зависит от срока инфицирования. Если инфицирование произошло до 12 недель беременности, то это приводит к выкидышам, а также врожденным уродствам развития плода: гидроцефалия (водянка мозга), ацефалия (отсутствие мозга). Инфицирование плода после 12 недель беременности приводит к генерализованной инфекции . [58].

При заражении ЦМВ в более поздние сроки беременности пороки развития не формируются, однако в этом случае дети рождаются с признаками ВУИ, которая характеризуется воспалительно-дистрофическими поражениями различных органов. Врожденная ЦМВИ, как и большинство других ВУИ, является системной инфекцией, но манифестировать может в виде отдельных клинических синдромов. При наличии генерализованной формы врожденной ЦМВИ заболевание нередко заканчивается летальным исходом в первые недели жизни. Летальность при манифестных вариантах врожденной ЦМВИ составляет 10-30%. Наиболее частой причиной смерти являются энцефалит или пневмония.[19,36].

У всех детей с врожденной ЦМВИ отмечается синдром интоксикации: вялость, сниженный аппетит, срыгивания, субфебрильная температура сроком от 7-10 дней до 1 месяца, низкие темпы прибавки массы тела.[14].

Типичными проявлениями врожденной ЦМВИ являются внутриутробная гипотрофия, гепатоспленомегалия (иногда сохраняется до года), желтуха, геморрагический синдром (который может быть следствием тромбоцитопении, ДВС-синдрома, недостатка факторов свёртывания, синтезируемых в печени). С

первых дней жизни могут отмечаться геморрагическая сыпь на коже, кровоизлияния в слизистые, кровавая рвота, примесь крови в стуле, кровотечение из пупка. Геморрагический синдром и тромбоцитопения исчезают через 2-3 недели.[19,21].

Практически все дети с манифестными формами врождённой ЦМВИ имеют признаки поражения печени. Желтуха часто проявляется с первых дней жизни. Интенсивность желтухи нарастает в течение первых 2-3 недель, а затем медленно, иногда волнообразно, снижается на протяжении 2-6 месяцев. Одновременно отмечаются лабораторные признаки гепатоцитолита (незначительное повышение активности трансаминаз) и холестаза (повышение уровня связанного билирубина, холестерина и щелочной фосфатазы). Цитомегаловирусный гепатит не всегда заканчивается выздоровлением. В ряде случаев (примерно у 4-6%), несмотря на проводимое этиотропное и иммунокорректирующее лечение, у детей развивается цирроз печени, обычно как следствие холестатического варианта гепатита. Без трансплантации печени такие дети погибают в возрасте 2-3 лет.[15,21,40].

У всех детей с врождённой ЦМВИ в первые дни жизни наблюдается неврологическая симптоматика. Примерно у 40% преобладает синдром гипервозбудимости: усилена спонтанная двигательная активность, отмечается тремор нижней губы и подбородка, тремор конечностей, разбросанность движений, мышечная дистония по гипертоническому типу. У 60% детей отмечается синдром угнетения ЦНС: гипотония, гипорефлексия.[36].

Поражение ЦНС при врождённой ЦМВИ может проявляться менингоэнцефалитом, который не имеет каких-либо клинических особенностей. Очаги энцефалита располагаются в периваскулярных зонах больших полушарий. В этих зонах возникают участки некроза, которые в последующем кальцифицируются. Как правило,

отмечается вялое, подострое течение энцефалита (снижение рефлексов, мышечная дистония, у одной трети детей имеют место судороги). Такое течение энцефалита часто приводит к поздней диагностике и, следовательно, позднему началу специфической терапии. Это, наряду со сложностями и часто низкой эффективностью медикаментозного лечения, определяет высокую вероятность развития остаточных явлений со стороны нервной системы. Так у большинства детей (более 80%) после перенесенного ЦМВ-менингоэнцефалита развиваются неврологические последствия в виде задержки психо-моторного развития, гипертензионно-ликворного и гидроцефального синдрома, нейросенсорной тугоухости, микроцефалии, синдрома пирамидной недостаточности и т.д.[13,38].

Осложнения со стороны ЦНС (чаще в виде гипертензионно-ликворного синдрома) могут проявляться не сразу, а спустя 3-5 лет, в том числе, и у детей с латентным субклиническим течением ЦМВИ. Это обуславливает необходимость длительного наблюдения за детьми с врождённой ЦМВИ, даже при её субклиническом течении. Поражения ЦНС часто сопровождается патологией глаз в виде ретинита, увеита, катаракты, атрофии зрительного нерва. Новые очаги ретинита при врождённой ЦМВИ могут появляться и в последующие годы, поэтому необходимы периодические повторные обследования у офтальмолога.[15,51].

Другие органные поражения включают воспаление слюнных желёз, обструктивный бронхит, интерстициальную пневмонию (сухой коклюшеподобный кашель с выделением скудной мокроты, одышка, минимальные физикальные изменения, длительность заболевания от 2 недель до 4 месяцев), миокардит (который при разрешении способен перейти в дилатационную кардиомиопатию), эзофагит, энтерит, энтероколит, колит, фиброз или поликистоз поджелудочной железы, нефрит (протеинурия, лейкоцитурия, редко

– микрогематурия). Возможно поражение эндокринных органов (надпочечников, гипофиза и других желез внутренней секреции). При этом у каждого четвертого ребенка с врожденной ЦМВИ выявляются признаки надпочечниковой недостаточности, а у каждого третьего - признаки недостаточности щитовидной железы (синдром низкого Т₃).[11,21].

Врождённая ЦМВИ может проявляться различными гематологическими синдромами, которые могут быть как изолированными, так и сочетаться с органными поражениями. Мононуклеозоподобный гематологический вариант проявляется лейкоцитозом, лимфоцитозом (сумма всех мононуклеаров – лимфоцитов, моноцитов, атипичных мононуклеаров – составляет 70-80% и более), появлением атипичных мононуклеаров в количестве превышающем 10%. Тромбоцитопенический, нейтропенический и анемический гематологические варианты, а также их сочетание проявляется снижением уровня соответствующих показателей гемограммы. Развитие этих гематологических вариантов связано со способностью ЦМВ прямо повреждать клетки крови, неблагоприятно воздействовать на стволовые и полипотентные клетки костного мозга, вызывать угнетение выделения гемопоэтинов и колониестимулирующих факторов. Анемический синдром, кроме того, может быть обусловлен аутоиммунным гемолизом эритроцитов. Миело- и иммуносуппрессия, связанная с ЦМВИ, может привести к летальному исходу от присоединения вторичной бактериальной, грибковой, вирусной или сочетанной инфекции, причём, некоторые авторы считают что это значительно более частая причина смерти, чем непосредственно ЦМВИ.[21,33,52].

В некоторых работах генерализованная форма ЦМВИ, проявляющаяся поражением 3-х и более органов, обозначается термином «энцефалогематовисцеропатия». Клиника этой формы ЦМВИ складывается из признаков поражения соответствующих

органов. Однако в большинстве случаев ЦМВИ у инфицированных проявляется в виде латентного носительства, субклинического течения (выявляется вирус, иммуноглобулины классов М, А и G).[16,65].

Каждому врачу важно помнить, что ЦМВИ, развивающаяся в любом возрасте, является иммуносупрессирующим фактором. Особенно это касается детей с различными формами врожденной и перинатальной инфекции, включая субклиническое течение ЦМВИ. В первую очередь, это проявляется более высокой частотой развития ОРВИ и бактериальных инфекций, их более тяжелым течением и более высокой вероятностью развития осложнений. С этой точки зрения о ЦМВИ можно говорить как о инфекционном заболевании иммунной системы.[20,64].

Перинатальная ЦМВ инфекция.

Эта форма ЦМВИ возникает в случае заражения цитомегаловирусом при родах или в течение первого месяца жизни. По данным разных авторов инкубационный период при ЦМВИ колеблется в пределах от 15 до 90 и более дней. Часто установить инкубационный период не удаётся. Это связано с тем, что перинатальная и приобретённая форма ЦМВИ более чем у 90% детей протекает субклинически и не имеет клинических проявлений, поэтому не представляется возможным точно оценить интервал между моментом инфицирования и началом инфекционного процесса.[13,17,22].

Количество детей с перинатальной ЦМВИ значительно превосходит число инфицированных внутриутробно. Симптомы заболевания или появление маркёров инфекции впервые появляется после 14-го дня и до 4 месяцев жизни. Манифестация ЦМВИ происходит в виде изолированного поражения слюнных желёз или протекает с признаками поражения различных внутренних органов.

При этом возможен вариант поражения какого-то одного органа или генерализованная форма ЦМВИ с поражением нескольких органов. Течение перинатальной ЦМВИ напоминает врождённую, но первая протекает легче.[36].

Заболевание, при котором вирус выделяется только из слюнных желёз, может протекать с их изолированным поражением или в сочетании с поражением внутренних органов. В тоже время изолированный или органнй вариант ЦМВИ может служить источником генерализованной инфекции. В зависимости от ведущего клинического синдрома можно выделить следующие формы: респираторная (пульмонит), желудочно-кишечная, гепатобилиарная, почечная, церебральная (энцефалитическая), гематологическая и др. Реже встречаются признаки поражения глаз, щитовидной железы, половых желёз, надпочечников, тимуса.[13,17].

Из органнй форм наиболее часто поражения печени и лёгких. Гепатиты обычно безжелтушные со слабо выраженным синдромом гепатоцитолнза. Гематологические сдвнги сходны с таковыми при врождённой ЦМВИ. Летальность при манифестных формах около 5%, среди недоношенных – до 20%. Остаточные явления незначительны и представлены умеренным фиброзом (чаще в печени).[22].

Отдельно следует ещё раз обратить внимание на иммуносупрессивную активность ЦМВ, которая чётко проявляется, в первую очередь, у больных с врождённой и перинатальной формой ЦМВИ. Оказалось, что даже при субклиническом течении этой инфекции, дети с данной патологией на первом году жизни значительно чаще болеют ОРВИ и бактериальными инфекциями. Следовательно, о ЦМВИ можно говорить как об инфекционном заболевании иммунной системы. Поэтому действие ЦМВ на организм больного ребёнка складывается из прямого

повреждающего влияния вируса на органы и ткани и действия суперинфекции, присоединяющейся в условиях иммуносупрессии.[17,22].

Приобретённая ЦМВ инфекция.

Обычно эта форма ЦМВИ у иммунокомпетентных детей протекает бессимптомно (примерно у 95-97%). Наиболее известный клинический вариант манифестного течения приобретённой ЦМВИ – мононуклеозоподобный. Встречается у детей разного возраста, но чаще у старших детей и взрослых. По своим проявлениям он напоминает инфекционный мононуклеоз, вызываемый вирусом Эпштейна-Барра. Обычно ЦМВ-мононуклеоз проявляется синдромом интоксикации различной степени выраженности (лихорадка, иногда до 40°C, продолжительностью до 2 недель и более; общее недомогание, головные боли, миалгии, снижение аппетита, слабость, утомляемость, вялость, повышенная сонливость), полиаденопатией с преимущественным увеличением шейных лимфоузлов, гепатоспленомегалией, болями в животе. Эта форма ЦМВИ нередко сопровождается признаками незначительного гепатоцитолита.[21,34]. К клиническим особенностям ЦМВ-мононуклеоза можно отнести следующие: реже встречается гнойная ангина, менее выражена полиаденопатия (часто ограничивается только шейной группой лимфоузлов), редко имеет место аденоидит. Эта форма ЦМВИ в большинстве случаев заканчивается благоприятно. Лишь у незначительной части больных в ближайшие 2-3 года могут отмечаться повышенная утомляемость, периодические и довольно частые боли в горле, повторные кратковременные подъемы температуры (обычно, до субфебрильного уровня).[21,56].

Органное поражение встречается практически только у детей первого года жизни и процесс по течению напоминает

перинатальную ЦМВИ. Исход приобретённой формы заболевания благоприятный. Существенные остаточные явления не характерны. Из органических поражений необходимо отметить изолированное поражение слюнных желез. Об этой форме ЦМВИ нужно думать в случае развития сиалоаденита (чаще - паротита, реже - субмаксиллита) у детей первых трех лет жизни. Процесс чаще односторонний, но может быть и двухсторонним. Иногда поражаются все слюнные железы (обычно в течение 1-2 суток, в отличие от паротитной инфекции, при которой на это уходит 3-5 дней и более). Слюнные железы, как правило, не- или малоболезненны при пальпации. Лихорадка и синдром интоксикации обычно отсутствуют.[43,58].

Латентное носительство, субклинические формы хронической инфекции не проявляются клиническими симптомами, и диагноз ставится только на основании данных лабораторного обследования.

1.3. Диагностика цитомегаловирусной инфекции.

Для диагностики ЦМВ-инфекции необходимо использовать одновременно 2-3 лабораторных теста. Исследуют слюну, промывные воды, полученные при бронхолегочном лаваже, мочу, ликвор, кровь, грудное молоко, секционный материал, биоптаты. В связи с термолабильностью вируса материал для исследования должен быть доставлен в лабораторию не позже четырех часов от момента забора.

Обследование проводят вирусологическим, цитологическим, серологическим методами. Выявление специфически измененных клеток ЦМК - наиболее доступный метод, однако его

информативность составляет 50-70%. Наиболее достоверно выявление в материале самого вируса или его ДНК. [15,44]. Золотым стандартом до сих пор остается вирусологический метод. Он наиболее достоверный, но для его выполнения требуется значительное количество времени, поэтому ретроспективный характер диагностики не позволяет проводить адекватную терапию и профилактику. [17].

Для диагностики необязательно выделять сам вирус, достаточно выделить его антиген. Для этого широко используют реакцию иммунофлюоресценции (РИФ), иммуноферментный анализ (ИФА), полимеразную цепную реакцию (ПЦР). [44].

Полимеразная цепная реакция.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) — экспериментальный метод молекулярной биологии, позволяющий добиться значительного увеличения малых концентраций определённых фрагментов нуклеиновой кислоты (ДНК) в биологическом материале (пробе).

Помимо амплификации ДНК, ПЦР позволяет производить множество других манипуляций с нуклеиновыми кислотами (введение мутаций, сращивание фрагментов ДНК) и широко используется в биологической и медицинской практике, например, для диагностики заболеваний (наследственных, инфекционных), для установления отцовства, для клонирования генов, выделения новых генов.[18,37].

В начале 1970-х годов норвежский учёный Хьелль Клеппе из лаборатории нобелевского лауреата Хара Гобинды Хораны предложил способ амплификации ДНК с помощью пары коротких одноцепочечных молекул ДНК — синтетических праймеров. Однако в то время эта идея осталась нереализованной. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) была изобретена в 1983 году американским биохимиком Кэри Муллисом.

Его целью было создание метода, который бы позволил амплифицировать ДНК в ходе многократных последовательных удвоений исходной молекулы ДНК с помощью фермента ДНК-полимеразы. Первая публикация по методу ПЦР появилась в ноябре 1985 года в журнале Science. Через 8 лет после этого за изобретение метода ПЦР К.Муллис получил Нобелевскую премию.[66].

Методы диагностики ЦМВ-инфекции

Мишень	Назначение
IgG	Защитные антитела, латентная инфекция
Титр IgG	Нарастание не всегда наблюдается при первичной или реактивированной инфекции, снижение не строго соответствует снижению концентрации антигена
IgM	Первичная инфекция, реактивация, реинфекция
IgG-авидность	Индекс авидности указывает на давность инфекции
Изоляция вируса в культуре (НИФ р72)	В моче, слюне, цервикальных соскобах — активная персистентная инфекция (локализованная)
Выявление р65-антигена ДНК ЦМВ (ПЦР)	В крови — активная генерализованная инфекция, риск развития манифестной инфекции
Концентрация ДНК в крови, ликворе (ПЦР)	Прогноз развития манифестной ЦМВ-инфекции, мониторинг лечения

Диагностические маркеры ЦМВ-инфекции [51].

Форма	Серологические маркеры	Вирусологические маркеры	Клинические маркеры
Первичная ЦМВИ	IgM+/2, IgG2/+, Low Av (< 0,2)	Вирус в соскобе, моче, слюне, крови	В 10–20% случаев лихорадка, слабость, моноклеоз
Латентная	IgG+ High Av (> 0,3)	Вирус не обнаруживается	Нет
Персистентная	IgG+ High Av (> 0,3)	Вирус в соскобе, моче, слюне	Нет
Возвратная ЦМВИ (реактивация, реинфекция)	IgM+/2, IgG+ High Av (> 0,3)	Вирус в соскобе, моче, слюне, крови	Лихорадка, слабость, моноклеоз
Активная манифестная ЦМВИ	IgM+/2, IgG+ High Av (> 0,3)	Вирус в крови (высокая концентрация)	Поражение внутренних органов (гепатит, пневмония, энтероколит, менингоэнцефалит, хориоретинит)

Иммуноферментный анализ

Иммуноферментный анализ (сокращённо ИФА, [англ. enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA](#)) — лабораторный иммунологический метод качественного или количественного определения различных соединений, макромолекул, вирусов и пр., в основе которого лежит специфическая реакция [антиген-антитело](#). Выявление образовавшегося комплекса проводят с использованием фермента в качестве метки для регистрации сигнала.[26,27].

Метод ИФА позволяет выявить антиген ЦМВ и специфические антитела классов G и M. Выявление IgG имеет второстепенное значение. Оно должно осуществляться одновременно с выявлением IgM, особенно для диагностики первичной инфекции. При однократном выявлении IgG анализ уровня их авидности (способности удерживать антиген) может помочь в дифференциации между активной и персистирующей инфекцией. [26,37].

После первичного заражения ЦМВ антитела IgG остаются в крови пожизненно. Переход цитомегаловирусной инфекции из латентной формы в активную на фоне ослабленного беременностью иммунитета возможен и при наличии IgG. После первичного инфицирования или активизации инфекционного процесса титры IgG растут (увеличение в 4 и более раз относительно начального уровня), потом очень медленно падают.[18,66].

1.4. Лечение цитомегаловирусной инфекции.

Решающее значение в лечении ЦМВИ имеет этиотропная терапия, которая включает противовирусные препараты: ганцикловир, ацикловир, фоскарнет, а также специфический противцитомегаловирусный иммуноглобулин Цитотект

(Citotect).[37].

Механизм действия противовирусных средств – это:

- препятствие адгезии вирусов к поверхности клетки и нарушение проникновения в неё (пемантадин, оксолин, эпиген)
- угнетение синтеза нуклеиновых кислот (ацикловир, улкарил) в виде мазей, кремов, таблеток, инъекций
- торможение сборки вирионов (метисазон)
- применение препаратов повышающих резистентность макроорганизма к вирусу.

Тактика лечения зависит от формы и тяжести болезни. При интраназальных формах активная противовирусная терапия обычно не проводится. Больным с тяжелыми и генерализованными формами ЦМВИ проводится комплексное лечение:[37].

- преднизалон 10-15 дней по 2-5мг/кг веса
- иммуноглобулин в/м 0,5 мл/кг
- интерферон альфа 2а по 1,3 мл 15 дней
- витамины С,К,Р, группы В
- антибиотики (при наложении бактериальной инфекции)
- иммуностимуляторы (левамизол гидрохлорид, нуклеинат натрия, Т-активины)
- противовирусные препараты (ацикловир или ганцикловир по 7-0,5 мг/кг в/в 2-3 раза в сутки, 10-15 дней.
- Ганцикловир применяют в виде внутривенных инфузий по 5 мг/кг массы тела в сутки, в 2 - 3 приема, курсом в течение 2-3 недель.
- Ацикловир вводится внутривенно капельно медленно в дозе 5-10

мг/кг массы тела каждые 8 часов, курс 5-10 дней.

- Фоскарнет назначается внутривенно в дозе 60 мг/кг массы тела 3 раза в сутки с медленным введением, продолжительность инфузий не менее 2 часов, курсом в течение 10 - 14 дней.

- Назначение противовирусных препаратов целесообразно сочетать с введением специфического иммуноглобулина - Citotect в дозе 2 мл/кг массы тела в сутки, внутривенно капельно, через 2 дня, курсом из 5-10 вливаний.

Очевидно, что эффективное лечение может быть обеспечено комплексной терапией - этиотропной и патогенетической.

- В качестве патогенетических средств назначаются препараты интерферона: лейкинферон, роферон А, виферон в дозе по 500 тысяч МЕ три раза в неделю, в течение 4 недель; индукторы интерферона: неовир, циклоферон в возрастных дозировках курсами до двух недель.

Лечение иммуномодулирующими препаратами должно проводиться под контролем показателей иммунологического статуса.

- В качестве заместительной терапии возможно назначение нормального человеческого иммуноглобулина по 1,5-3 мл внутримышечно 1 раз в 2 - 3 дня курсом 3-5 инъекций.[37,45].

Проблема лечения ЦМВ инфекции, для которой характерна длительная персистенция вируса в настоящее время остается окончательно не решенной и требует дальнейшей разработки.

Глава II. Материалы и методы исследования.

Для решения поставленных в работе задач В Родильном комплексе №3 города Самарканда было обследовано 70 женщин, у которых изучены особенности течения беременности, исходы родов и перинатальные результаты.

Обследованные женщины были распределены на 2 группы:

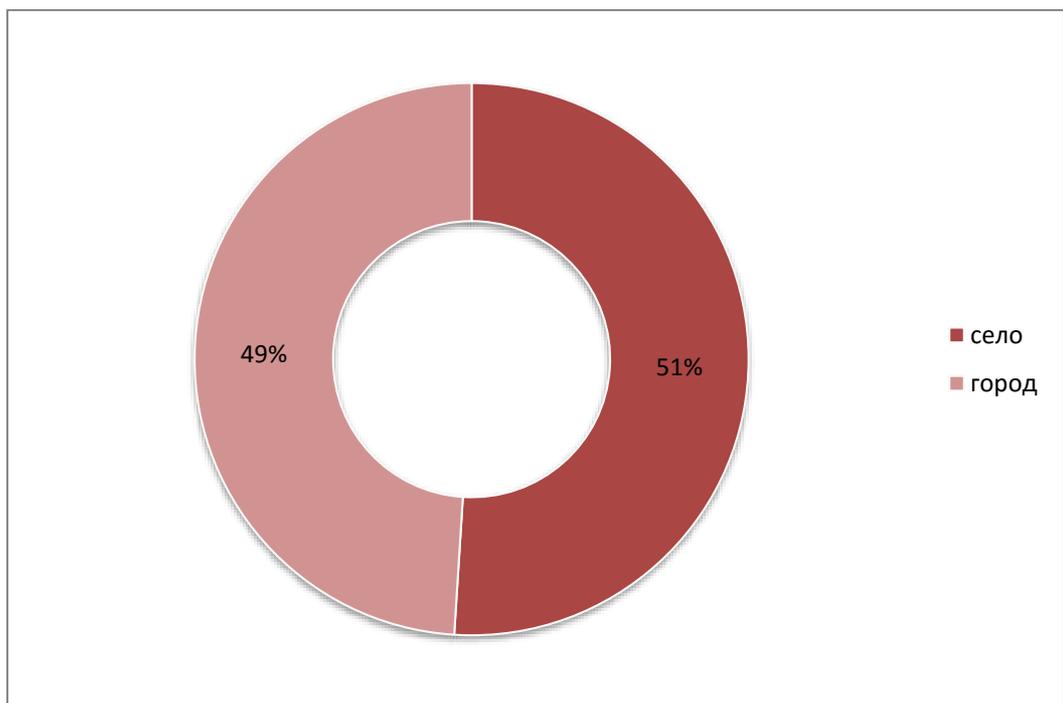
1 группа – беременные женщины с ЦМВ, которым проводилось лечение

(30 жен),

2 группа – беременные женщины с ЦМВ инфекцией, нелеченные (40 жен).

Обследуемые пациентки были активного репродуктивного возраста, занимающиеся в основном домашним хозяйством и в основном повторнородящие. Среди женщин 36 беременных (52%) жительницы сельского населения, 34 женщины (49%) жительницы городского населения.

Рис. №1. Место жительства обследованных женщин.



Группы сформированы на основе:

1. ОАА (неразвивающаяся беременность, выкидыши, антенатальная гибель плода),
2. инфекции в анамнезе
3. многоводие
4. мутные воды
5. аномалии развития плаценты
6. внутриутробная задержка развития плода
7. постоянные угрозы прерывания беременности в ранние сроки
8. клинические проявления ВУИ у новорожденных.

Всем женщинам поступившим в родильный комплекс были проведены следующие методы обследования: общий анализ крови 100%, общий анализ мочи 100%, бактериологическое исследование мазка из влагалища 100%, иммунофлуоресцентный анализ 100%, полимеразная цепная реакция 28% (20 женщинам), гистологическое исследование последа 42% (30 женщинам), исследование других специалистов 42%.

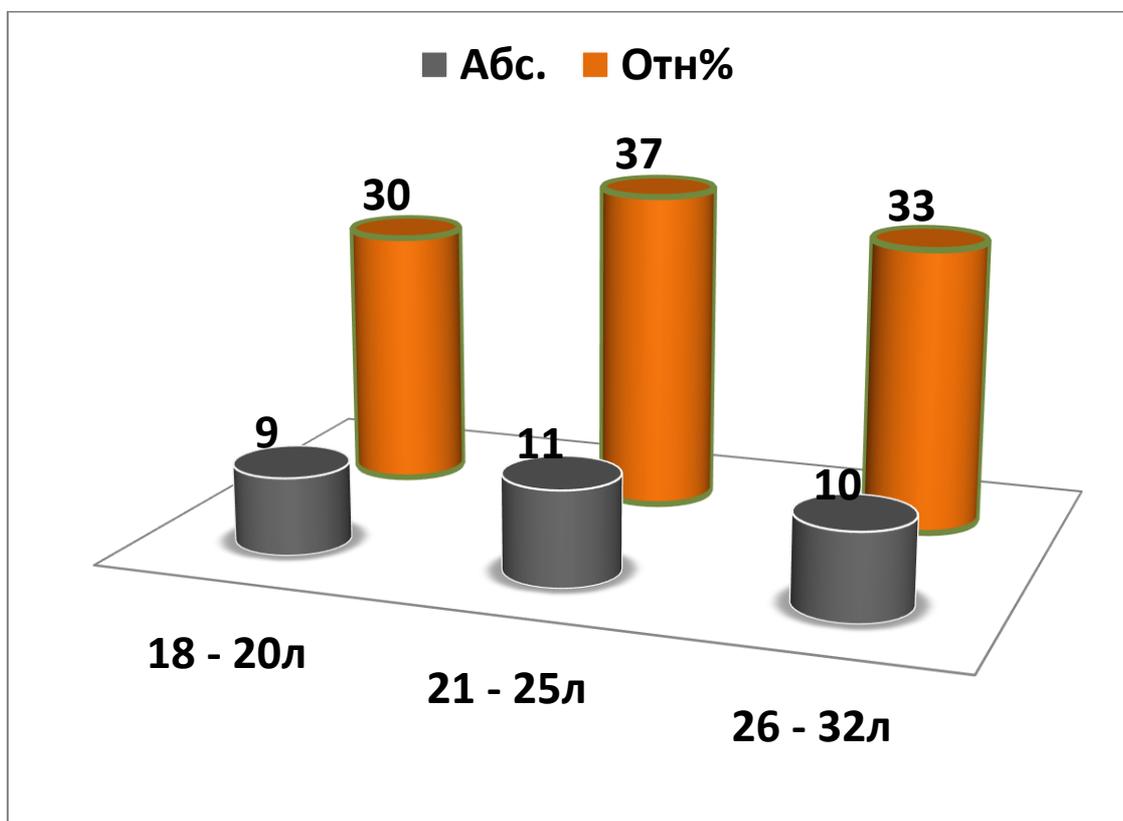
Таблица 1. Проведённые методы исследования и их количество

№	Метод исследования	Кол-во	%
1	Общий анализ крови	70	100
2	Общий анализ мочи	70	100
3	Бактериологическое исследование мазка из влагалища	70	100
4	Ультразвуковое исследование	70	100
5	Иммунофлуоресцентный анализ	70	100
6	Полимеразная цепная реакция	20	28
7	Гистологическое исследование последа	30	42
8	Обследование других специалистов	30	42

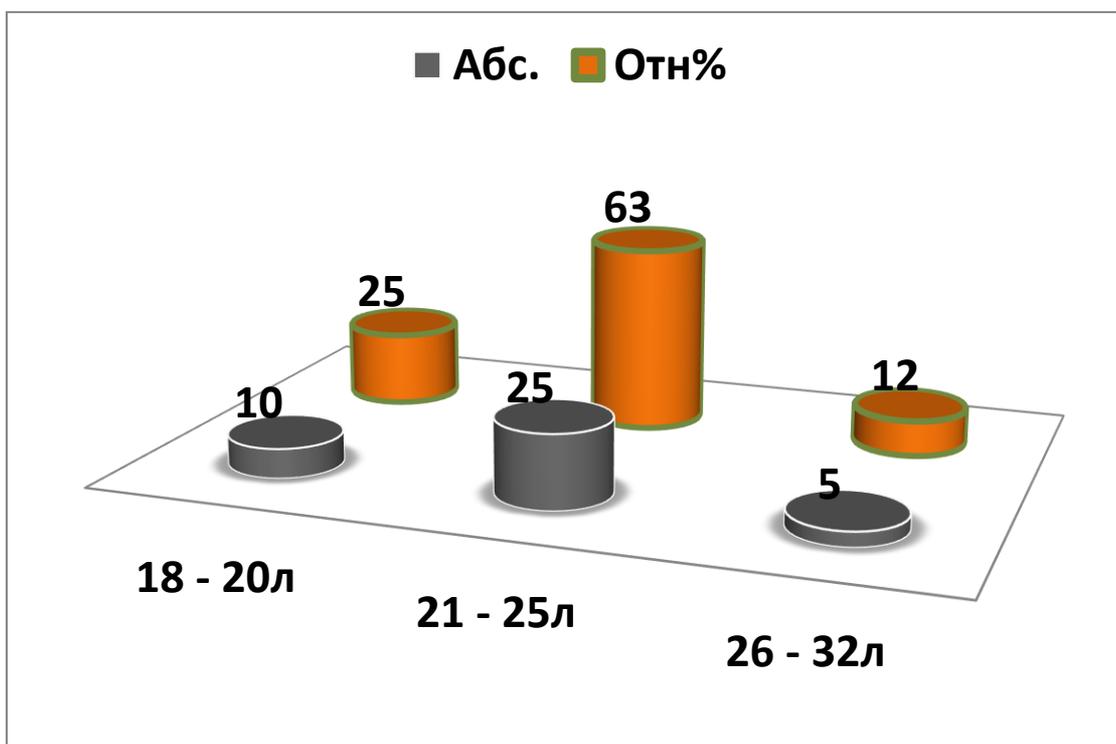
Материалом для обследования являлась периферическая кровь, взятая путём венопункции из локтевой вены в объёме 4 – 5 мл, при отстаивании отделялась сыворотка крови. Забор крови проводился на базе Самаркандского родильного комплекса №3. Беременных женщин II группы обследовали при поступлении в III триместре беременности, а беременных женщин I группы трижды: в 10 – 14 недель, в 20 – 24 недели и в 32 – 34 недели беременности, проводя обследование на выявления ЦМВ инфекции и соответствующее лечение. При угрозе прерывания беременности назначались спазмолитики или ингибиторы простагландинсинтазы. Коррекция плацентарной недостаточности производилась путём назначения курантила по 1 табл x 3 раза в день. Одновременно производилось лечение экстрагенитальных заболеваний. Женщинам с наличием инфекций назначались вифероновые свечи по 1 свече 2 раза в день,

гпроприносин по 1 табл 2 раза в день, вобензим по 2 табл 3 раза в день. После родов проводилось гистологическое обследование последа у 30 женщин. Возраст обследованных нами женщин находился в пределах от 18 до 32 лет. В I группе средний возраст составил 25 лет, во II группе 24 года. Таким образом, средний возраст во всех группах существенно не различался. По данным анамнеза жизни нами проведён анализ частоты экстрагенитальных заболеваний в группах обследованных женщин. Особое внимание при этом уделялось хроническим воспалительным заболеваниям, которые играют существенную роль в этиопатогенезе ВУИ, а также непосредственно влияют на иммунологическую реактивность организма.

Рис.№2. Возраст беременных.



I группа



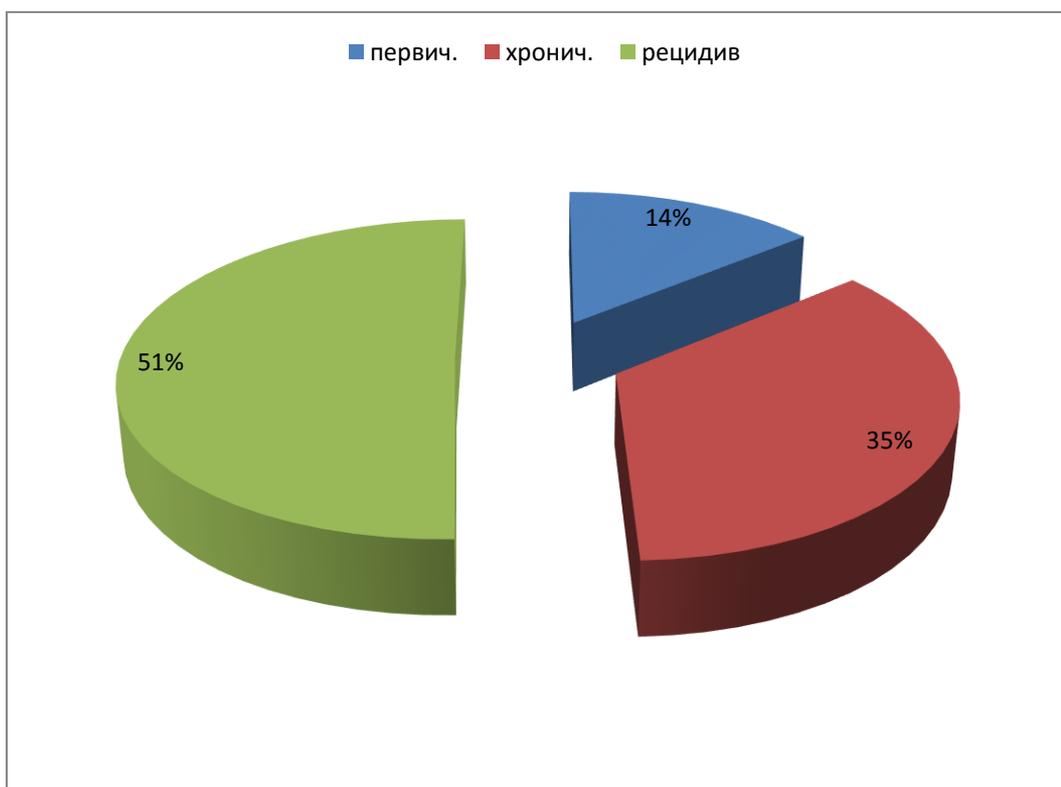
II группа

В работе использовались следующие методы обследования:

1. Серологический - иммуноферментный анализ для обнаружения циркулирующих в крови вирусоспецифических антител к ЦМВ - Ig G и Ig M.

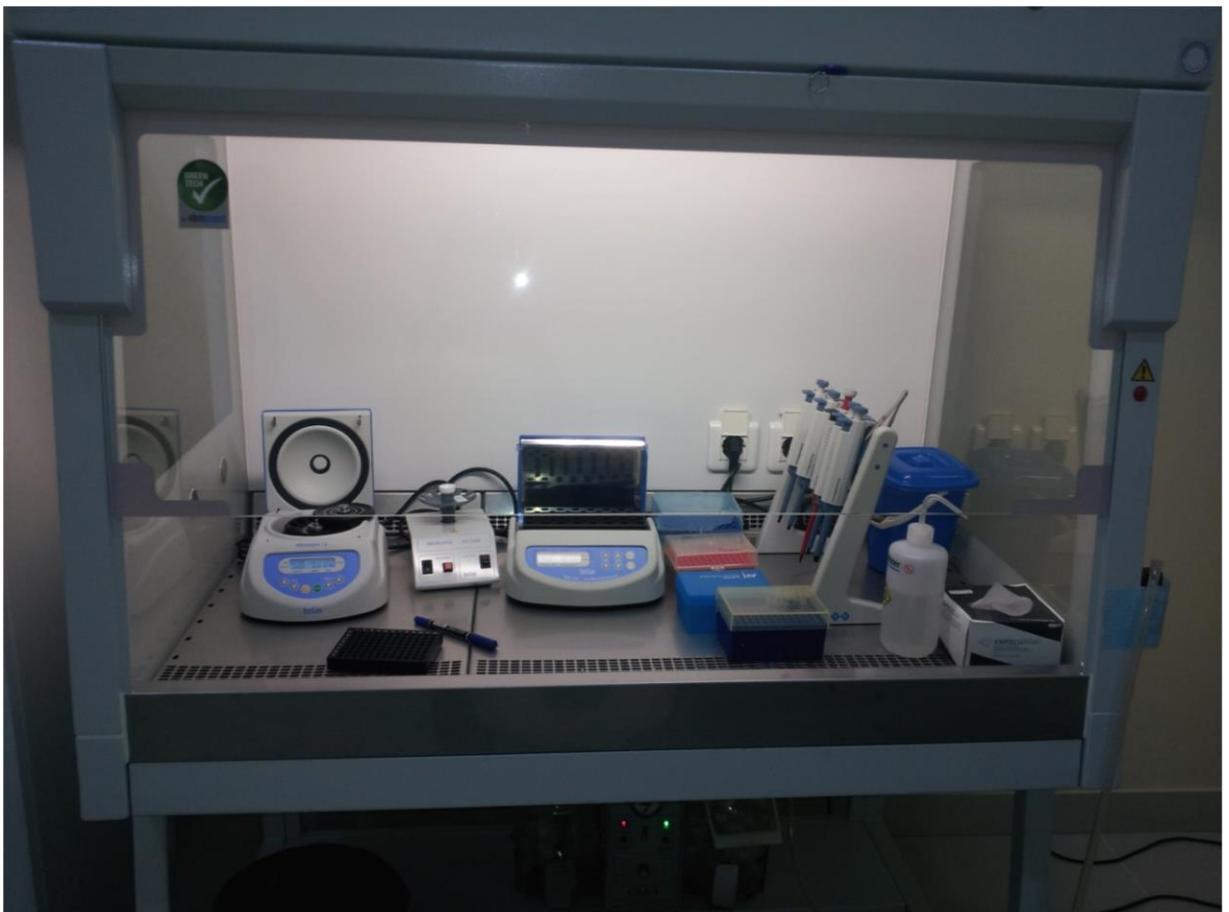
Первичное заражение было установлено у 10 женщин (14%), Рецидивирующая форма у 35 беременных женщин (50%), хроническое течение 25 женщин (36%).

Рис.№3. Стадии активности ЦМВ.



2. Молекулярно – биологический - Антигены ЦМВ инфекции определяли методом ПЦР в крови у 20 пациенток. Данный метод является принципиально новым, и основывается на определении кислот ДНК нуклеиновых и РНК, что позволяет обнаружить инфекционный агент или генетическую мутацию в любой

среде.



3. Гистологическое исследование плаценты. Изучение плаценты начинали сразу после ее отделения, в отдельных случаях после сохранения в холодильнике при температуре 4°C, но не более одних суток. Взятие кусочков плаценты проводили по следующей схеме. В произвольном порядке, через всю толщу плаценты вырезали по два образца (размером 1,5 на 1,8 см) из центральной, парацентральной и краевой зоны образом, что в одном из них были обязательно хориальная пластинка, слой ворсинчатого хориона и материнская поверхность. Далее обработку материала проводили с последующим заливом в парафин. Срезы вмонтированной в окуляр микроскопа 20 – ти точечной сетки и рабочем увеличении определяли удельный объём следующих морфофункциональных частей плаценты: хориальной пластинки, базальной пластинки, межворсинчатого пространства, материнского фибриноида, стромы ворсин, плодового фибриноида.

4. Оценка состояния новорожденного производилась в послеродовом периоде по шкале Апгар, измерением роста и веса и анализа гнойно – септических осложнений перинатального периода.

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью компьютерной обработки полученных данных, с использованием критериев достоверности Стьюдента. Полученные результаты были проанализированы и сделаны соответствующие выводы.

Глава III. Результаты собственных исследований.

В структуре урогенитальных возбудителей, ЦМВ инфекция занимает лидирующее место и обнаруживается более чем у одной трети обследованных.

ЦМВ инфекция у беременных женщин обнаруживалась в различных стадиях активности. Из 70 женщин инфицированных ЦМВ острая форма или первичное заражение было установлено у 10 больных, которая составила 14% случаев. Рецидивирующая форма выявлена у 35 женщин, что составила 50%, у остальных 25 (35%) женщин имел хроническое или латентное течение.

У 40 женщин (60%) с цитомегаловирусной инфекцией отмечался отягощенный акушерский анамнез, включающий в себя мед. аборты

37.5 % (15случаев), выкидыши 30% (12 случая), замершую беременность 20% (8 случая) и антенатальная гибель плода 12.5 % (5 случаев).

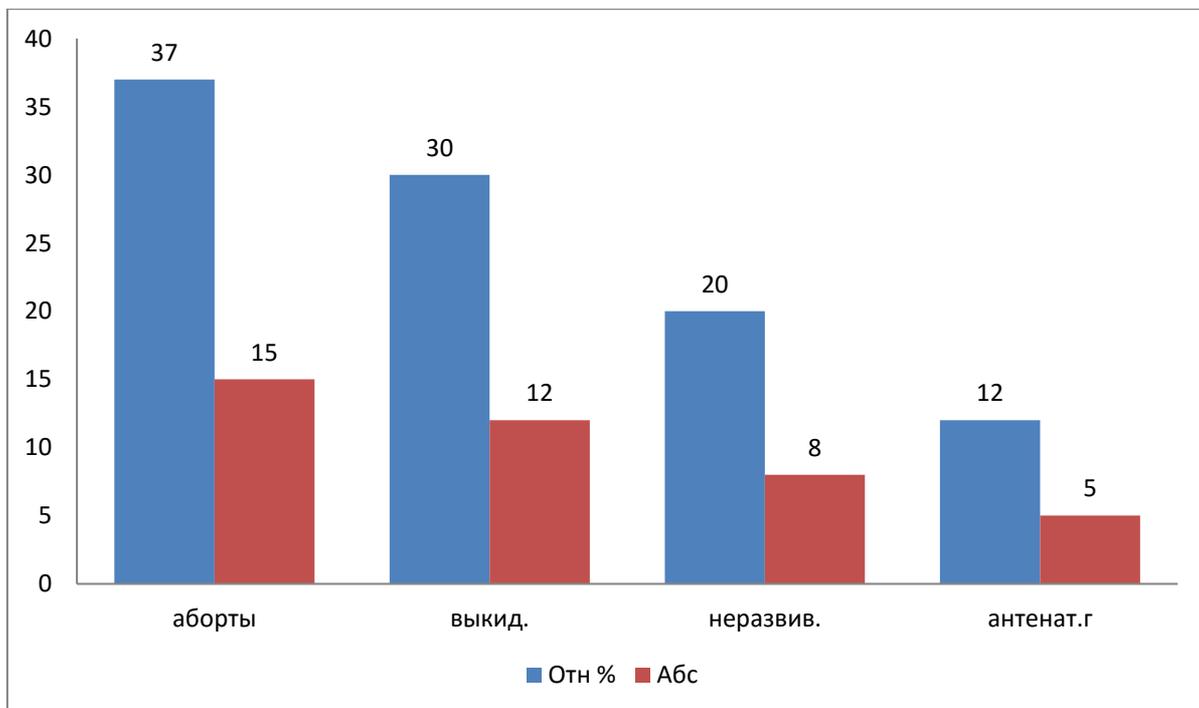


Рисунок 4. Отягощенный акушерский анамнез

В исследуемой нами группе отмечены случаи инфекции в анамнезе. По данным исследования частота встречаемости ЦМВ инфекции превалировала – 20 женщин (%), второе место занимает хламидиоз– 10 женщин (27%), затем ВПГ – 4 (11%), ОРВИ – 3 случая (8%), токсоплазмоз и уреаплазмоз по 2 случая (5%) и наименьшая встречаемость гепатит В 1 случай (2%). (таблица 2).

Таблица 2. Инфекции в анамнезе

Инфекции у беременных	Абс. кол-во случаев N=42	Отн. кол-во случаев (%)
ЦМВ	20	47
Хламидиоз	10	24
ВПГ	4	9.5
ОРВИ, перенесенное во время беременности	3	7
Токсоплазмоз	2	4.7
Уреаплазмоз	2	4.7
Гепатит В	1	2

Все женщины как в первой , так и во второй группе активного репродуктивного возраста – от 18 до 32 лет. В основном повторнородящие 50 женщин (71%) и первородящих 20 женщин (28%).

Жительницы сельского населения составили 36 беременных женщин (51,5%), жительницы городского населения 34 (48,5%).

Кроме того, у женщин с ЦМВ инфекцией выше оказался уровень сопутствующих заболеваний, преимущественно за счёт хронического воспалительного процесса при наблюдаемой беременности у 35 беременных (50%). В основном ЦМВ протекала в виде синдрома поражения верхних дыхательных путей. Больше встречался ринит 10 (28%) и трахеобронхит 10 (28%). Затем по частоте встречался кольпит 8 случаев (22%), обострение хронического пиелонефрита 4 случая (11%), цистит 3 случая (8.5%).

Таблица №3. Сопутствующие заболевания.

Сопутствующие заболевания	Абс. кол – во N = 35	Отн. Кол – во 100%
Ринит	10	28,6
Трахеобронхит	10	28,6
Кольпит	8	22,9
Пиелонефрит	4	11,4
Цистит	3	8.5

Среди сопутствующих инфекций наиболее часто встречается цитомегаловирус 70 случаев (100%), хламидийная инфекция 20 случаев (29%), вирус простого герпеса 10 случаев (14.3%), затем токсоплазмоз - 4 (5.7%), уреоплазмоз 3 случая (4.3%), рубелла - 3 случая (4.3%). Как видно из наших исследований ЦМВ инфекция занимает лидирующее место среди всех инфекций передающихся половым путём. Также, по этим данным мы можем сказать, что

микст – инфекция встречалась у 40 беременных женщин, что составляет 57.6% случаев.

Таблица №4. Сопутствующие инфекции.

Инфекции	I – группа n=18		II – группа n=21	
Хламидия	9	50%	11	52%
ВПГ	5	27%	5	24%
Токсоплазмоз	1	6%	3	14%
Уреаплазмоз	2	11%	1	5%
Рубелла	1	6%	1	5%

ЦМВ инфекция у беременных женщин обнаруживалась в различных стадиях активности. Из 70 женщин инфицированных ЦМВ инфекцией острая форма или первичное заражение было установлено у 10 больных, которая составило 14% случаев. Рецидивирующая форма выявлена у 35 женщин, т.е. у половины беременных в течении гестационного периода произошло обострение заболевания. У остальных 25 – 35% женщин ЦМВ имел хроническое или латентное течение.

При течении настоящей беременности ЦМВ инфекция не проявлялась специфическими клиническими признаками и у большинства обследованных женщин протекало бессимптомно,

стёрто или латентно. Все обследованные беременные женщины предъявляли жалобы на обильные выделения из половых путей, чувство жжения или зуда в области наружных половых органов и дизурические явления.

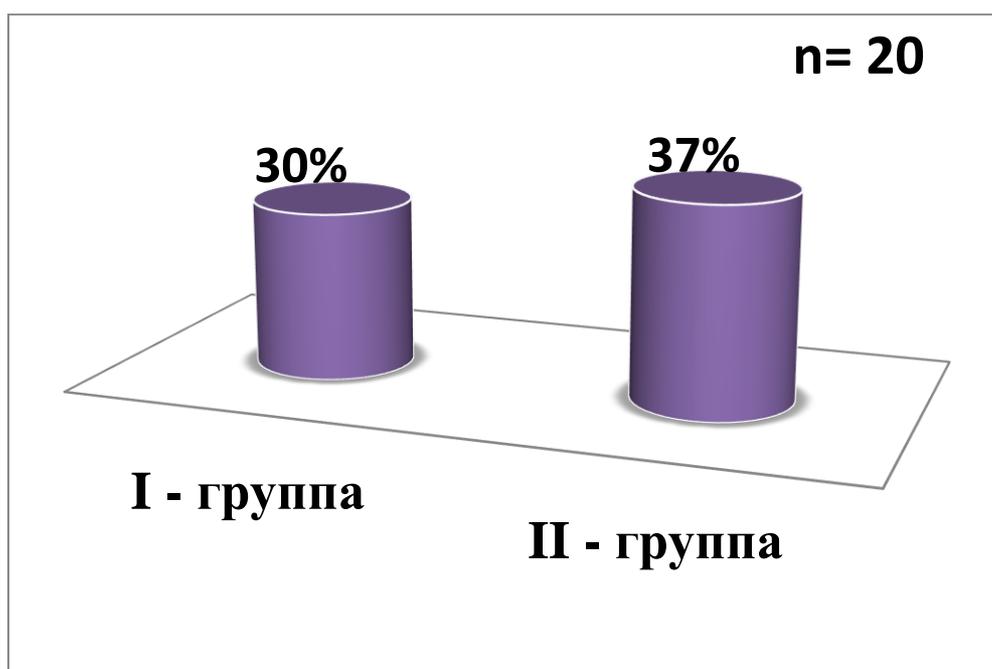
Таблица №5 Результаты ИФА:

Инфекции	I – группа		II – группа	
	Число	Процент	Число	Процент
IgG к CMV (n=60)	22	37%	38	63%
IgM к CMV (n= 10)	4	40%	6	60%
IgG к Chlamidia trachomatis	9	50%	11	52%
IgG к Herpes	5	27%	5	24%
IgG к Toxoplasma gondii	1	6%	3	14%
IgG к Ureaplasma	2	11%	1	5%
IgG к Rubella	1	6%	1	5%

По результатам ИФА мы видим, что первичное заражение в I – группе встречалась в 4 случаях (40%), во второй группе 6 случаев (60%). Хроническое течение инфекции встречалась в I – группе 22 случая (37%), во второй группе 38 случаев (63%). По этим данным мы можем сделать вывод, что во время беременности первичное заражение инфекцией происходит редко. В основном у женщин

встречается хроническая форма ЦМВ инфекции. Среди сопутствующих инфекций в I – группе встречались: IgG герпес вируса – 5 случаев (27%), во II группе 5 случаев (24%), IgG хламидии в I – группе 9 случаев (50%), во II – группе 11 случаев (52%), IgG к уреоплазме в I – группе 2 случая (11%), во II – группе 1 (5%), IgG к убелла в I – группе 1 случай (6%), во II – также 1 (5%), IgG к токсоплазме в I - группе 1 случай (6%), во II – группе 3 случая (14%).

Рисунок №5. Результаты ПЦР.



По результатам ПЦР мы видим, что ДНК ЦМВ инфекции в I – группе обнаружено у 30% женщин, во II группе – 37 % случаев, у остальных 23% ДНК к ЦМВ не обнаружены.

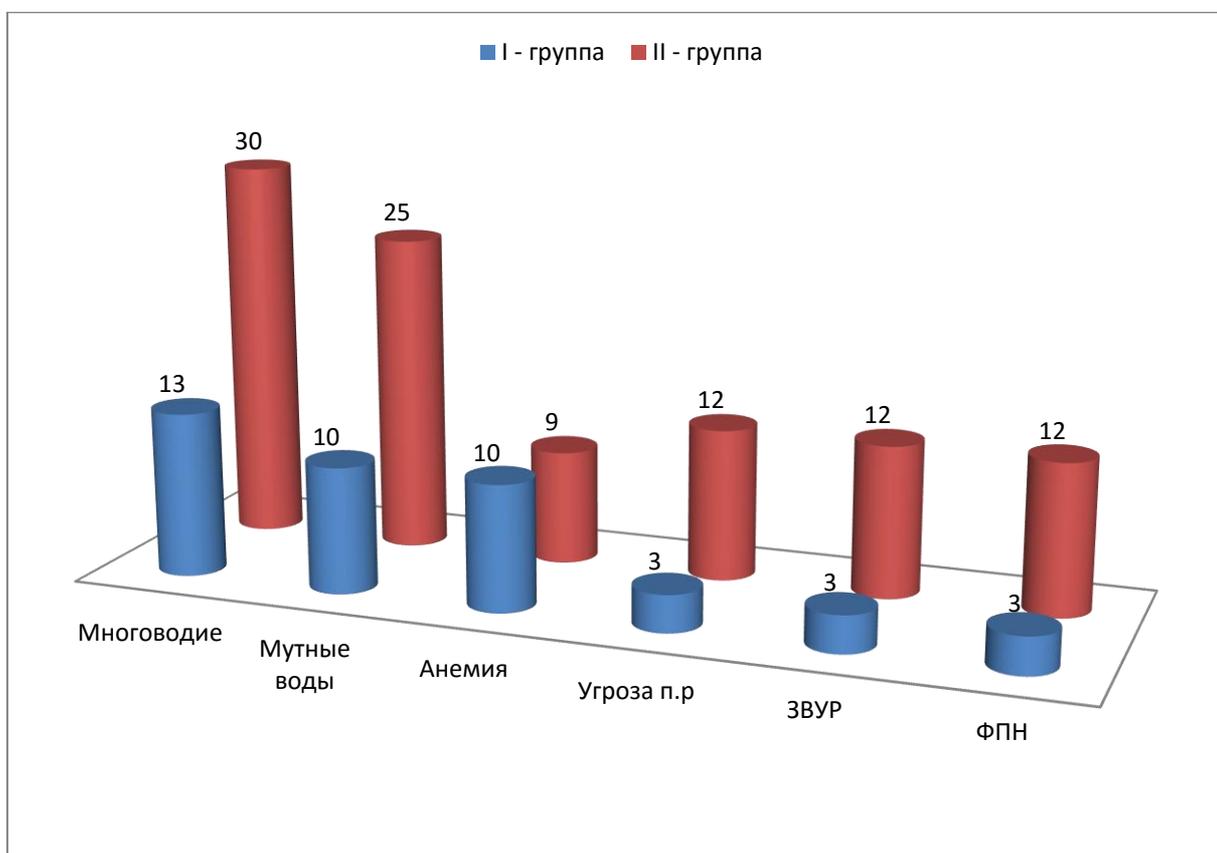
У беременных женщин с ЦМВ инфекцией отмечалось также осложнённое течение беременности в виде многоводия 12 случаев (40%) в I группе, 15 случаев (37.5%) во II группе. Загрязнение околоплодных вод у 8 женщин (26%) в I группе, 10 случаев (25%) во

II группе. Анемия у 6 женщин (20%) в I группе, 7 женщин (17.5%) во II группе. Угрожающие преждевременные роды 4 случая (13%) в I группе, 8 случаев в (20%) во II группе.

Таблица №6. Осложнения течения настоящей беременности.

Осложнения	Абс. I группа n=13	Отн. 43%	Абс. II группа n=40	Отн. 100%
Многоводие	4	13	12	30
Мутные воды	3	10	10	25
Анемия	3	10	3	9
Угроза преждевременных родов	1	3	5	12
ЗВУР	1	3	5	12
ФПН	1	3	5	12

Рисунок №6. Осложнения течения настоящей беременности.

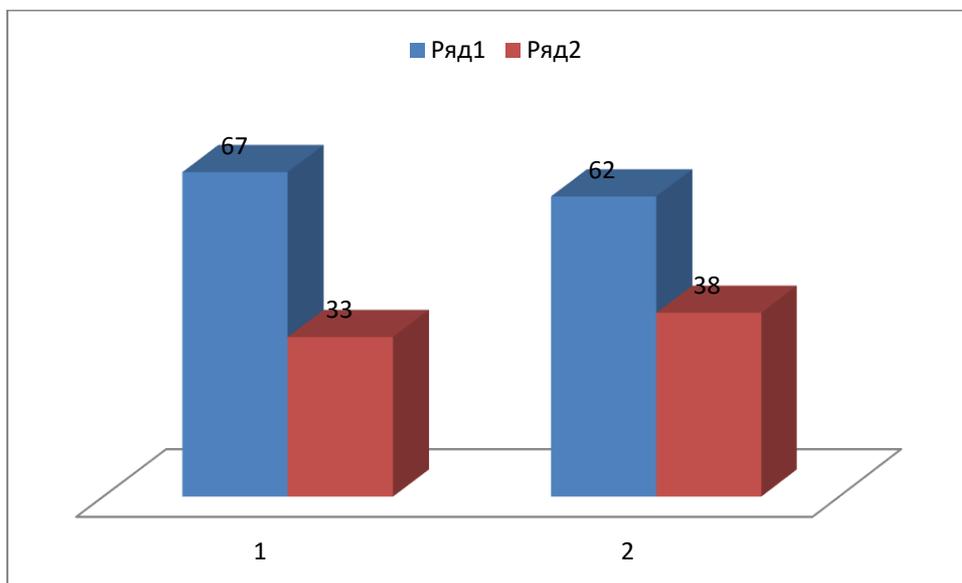


Обращает на себя внимание высокая частота патологии околоплодных вод. Данный вид патологии бала установлена у многих женщин с хронической и рецидивирующей формой ЦМВ. Так самым частым осложнением беременности было многоводие: в I – группе 30% , во второй группе 30%. Самым редким осложнением явилась ФПН: в I – группе 10%, во II – группе 12.5%. Также встречались такие осложнения как мутные воды: в II – группе 26.7%, во второй группе – 25%, анемия: I – группе – 10%, во второй группе – 8%, угроза преждевременных родов: в I – группе - 14%, в II – группе – 13%, ЗВУР: в I – группе 10%, во II – группе 13%.

В большинстве случаев обследованные нами женщины были родоразрешены в срок. Преждевременные роды являются одной из самых актуальных проблем перинатального акушерства. По данным

многих авторов, инфекционные агенты играют большую роль в развитии преждевременных родов. Актуальность преждевременных родов обусловлена тем, что они существенно влияют на уровень перинатальной заболеваемости и смертности. Частота преждевременных родов в I группе составила 33%, во второй группе 38%. Учитывая полученные результаты можно сказать, что достоверно выше частота преждевременных родов у женщин, где ЦМВ встречалась в сочетании с другими инфекциями передающимися половым путём.

Рисунок №7. Течение родов.



Преждевременные роды во всех группах происходили в сроках гестации 34 – 37 недель. У 65 женщин (92%) роды были разрешены через естественные родовые пути, а у 5 женщин (7%) – путём операции кесарева сечения. Показаниями к оперативному родоразрешению послужили показания для снижения перинатальных осложнений плода.

Послеродовые осложнения встречались в I – группе у 12 человек, из них у 2 гипотония матки, что составило 17%, частичное

прикрепление плаценты у 4 рожениц, что составило 33%, разрыв родовых путей у 6 женщин, что составляет 50%. Во II – группе послеродовые осложнения развились у 24 женщин: послеродовый эндометрит 1 случай – 4%, гипотония матки 5 случаев - 21%, разрыв родовых путей 11 случаев – 46%, частичное прикрепление плаценты 7 случаев – 29%. Как видно из вышеуказанного у женщин, которые получали лечение послеродовые осложнения встречаются меньше, чем у беременных которые не получали лечения. Самым частым осложнением в обеих группах является разрыв родовых путей, а самым меньшим по частоте послеродовый эндометрит: в I группе 0 случаев, во II группе 1 случай – 4%.

Таблица №7: Послеродовые осложнения.

Осложнения	I – группа n=12		II – группа n=24	
	Число	Процент	Число	Процент
Разрыв родовых путей	6	50%	11	46%
Частичное прикрепление плаценты	4	33%	7	29%
Гипотония матки	2	17%	5	21%
Послеродовый эндометрит	-	-	1	4%

Всем новорожденным в первые минуты жизни проводилась оценка по шкале Апгар по общепринятой методике (на первой и пятой минуте). Известно, что клинические симптомы отражённые в шкале Апгар зависят от уровня метаболических сдвигов и степени зрелости новорожденных. В то же время, наиболее информативной

характеристикой являются антропометрические данные и состояние ЦНС новорожденного. Именно поэтому состояние ЦНС у детей обследованных женщин представляло повышенный интерес. Правильная диагностика ВУИ новорожденных в раннем неонатальном периоде крайне затруднена в связи с неспецифичностью клинических проявлений. Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар и антропометрические данные родившихся детей отражены в следующей таблице.

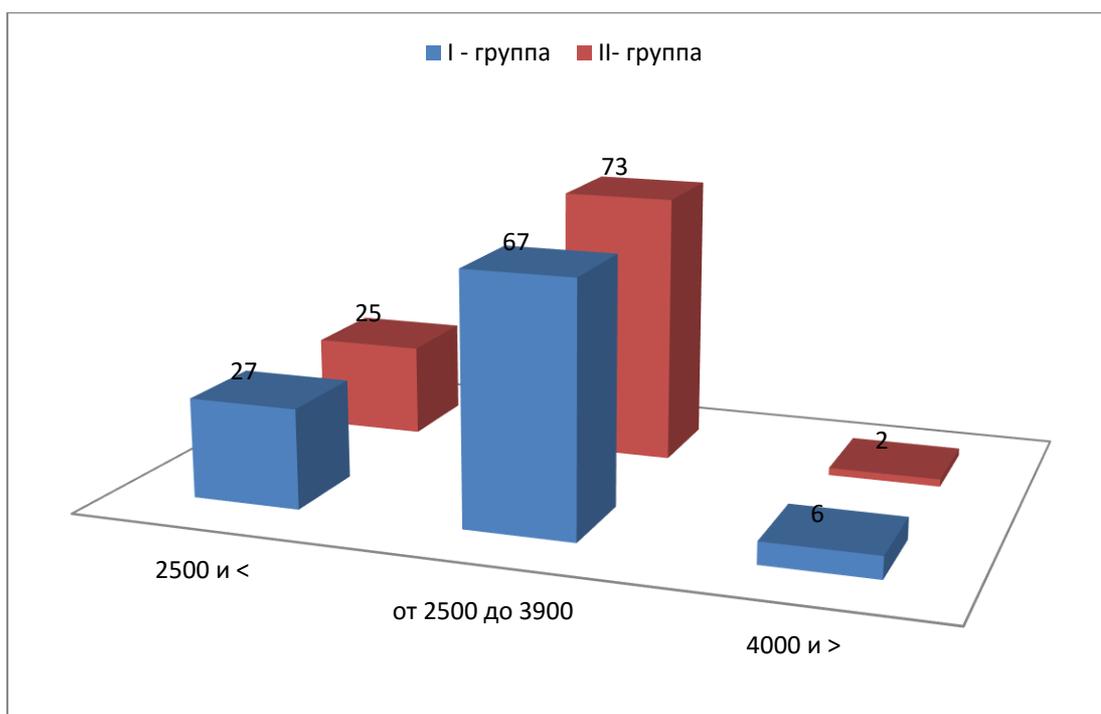
Таблица №8. Оценка новорожденных по шкале Апгар

Баллы по шкале Апгар	I группа	II группа
7 баллов и выше	20	25
Ниже 7 баллов	10	15

Дети от женщин с ЦМВ, которые не получали лечения родились с оценкой по шкале Апгар 4-6 баллов, реже с оценкой 9-10 баллов, чем от женщин родивших детей с ЦМВ инфекцией, которые получали лечение. Выявлено достоверное снижение средней массы тела в группе новорожденных, родившихся от женщин с

обострением ЦМВ. По оценке массы новорожденных получены следующие данные: число родившихся детей с массой 2500г и меньше – в I группе 27 % (8 случаев), во II группе 25 % (10 случаев), 4000г и выше - также в I группе 7% (2 случая), во II группе 3 % (1случай). Вместе с тем количество новорожденных с массой от 2500г до 3900г составляет в I группе 66 % (20 новорожденных), во II группе 72 % (29 случаев). Можно сделать вывод, что внутриутробная инфекция на массу плода оказывает значительное влияние за счет большого количества недоношенных.

Рисунок №8. Масса новорожденных.



О внутриутробной инфекции свидетельствует идентификация инфицирования новорожденных в течение первых 48 часов жизни, имеющая вирусологическое подтверждение. Проявления болезни у новорожденных могут быть самые разнообразные: от тяжелых неврологических симптомов до простого наличия везикул на коже. В наших исследованиях наиболее часто у новорожденных отмечались следующие симптомы: задержка внутриутробного

развития , нарушения со стороны ЦНС, конъюгационная желтуха, внутриутробная пневмония, пиодермия, врождённые пороки.

Конъюгационная желтуха в структуре патологических состояний у новорожденных детей занимает одно из ведущих мест. Одним из самых частых осложнений беременности, приводящим к патологическим билирубинемиям является ВУИ. Следует отметить, что само по себе инфицирование вызывает воспалительный процесс гепатобиллиарной системы и, кроме того, является частой причиной тяжёлых гипоксических состояний плода, что также может приводить к патологической билирубинемии. Числовые данные указаны в следующей таблице.

Таблица №9. Клинические проявления ВУИ у новорожденных.

Клинические проявления	I группа n=10		II группа n=29	
	Число	Процент	Число	Процент
Конъюгационная желтуха	5	50%	10	35%
Нарушения со стороны ЦНС	3	30%	9	31%
ЗВУР	2	20%	5	17%
Внутриутробная пневмония	-	-	2	7%
Врождённые пороки	-	-	2	7%
Пиодермия	-	-	1	3%
Аntenатальная гибель плода	-	-	1	3%

Как видно из таблицы в обеих группах чаще всего встречалась конъюгационная желтуха: в I группе – 5 (50%), во II

группе – 10 (35%), а самое малое количество – пиодермии: в I группе 0 случаев, во второй группе 1 (3%) и антенатальная гибель плода 1 случай. Все эти осложнения встречались у детей рождённых от матерей с хронической и рецидивирующей формой ЦМВ. Таким образом, ЦМВИ отрицательно влияет на состояние новорожденного, наряду с внутриутробным инфицированием, у новорожденных с ЦМВИ выявлены пороки развития.



Кожные высыпания у новорожденного с ВУИ.

Частота заражения плода зависит не только от характера возбудителя, сроков беременности, но и напряженности гуморального и клеточного иммунитета [138]. Эффекторами гуморального иммунитета являются антитела- иммуноглобулины, обладающие способностью специфически взаимодействовать с определенным антигеном и могут обуславливать эффективность конечных эффекторных реакций клеточного иммунитета по инактивации и элиминации бактериальных, вирусных и грибковых антигенов.



Ребёнок с гидроцефалией.



Ребёнок с микроцефалией.

Все дети рождённые с ВУИ были переведены в отделение патологии новорожденных для дальнейшего обследования и лечения. При

обследовании пуповинной крови у этих детей были выявлены антитела к ЦМВ инфекции.

Резюмируя полученные данные, возможно предположить, что все формы ЦМВИ негативно влияют на течение беременности, родов и послеродового периода и на перинатальные исходы, при этом частота осложнений зависит от формы ЦМВ инфекции. Результаты общего анализа крови обследованных женщин показали, что специфических изменений при ЦМВ инфекции не обнаружены. Лишь у 10% и 20% обследованных женщин обнаружен лейкоцитоз и повышение СОЭ. При проведении ПЦР у 20 женщин выявлен позитивный результат. Кроме того, помимо ЦМВ положительными были и вирусы простого герпеса 4 случая.

Частота заражения плода зависит не только от характера возбудителя, сроков беременности, но и напряжённости иммунитета. Внутриутробное инфицирование, как показано многочисленными исследованиями, не всегда приводит к реализации инфекционного процесса у плода. В то же время иммунологическая толерантность к возбудителю может привести к длительной персистенции и развитию инфекции.

Таблица №10. Гистологическая характеристика плацент при цитомегаловирусной инфекции.

Результаты гистологического исследования плаценты	I – группа (n=15)	II – группа (n=15)

1. Норма	7	4
2. Воспалительные	3	6
Хориоамнионит	2	4
Амнионит	1	2
3. Дегенеративные изменения:	-	5
очаговые отложения фибриноида в МВП	-	3
резко полнокровная плацента с кровоизлияниями в МВП	-	2

На основании данных таблицы можно сделать вывод о том, что воспалительные изменения встречаются чаще, чем дегенеративные.

Базальная пластинка во всех группах имела устойчивую тенденцию к повышению. Утолщение базальной пластинки объясняется их отеком, обусловленным в основном воспалительной инфильтрацией.

Удельный объем межворсинчатых пространств в основных группах имел устойчивую тенденцию к уменьшению. Происходило это в основном за счет увеличения количества межворсинчатого фибриноида, большого количества склеенных ворсин. Межворсинчатый фибриноид, располагался обычно на поверхности ворсин, иногда приводил к замуровыванию и даже некрозу ворсин. Выраженность таких изменений была высокой также у женщин с обострением ЦМВИ, что часто сопровождалось спадением

межворсичатых пространств, незрелостью хориона и хронической плацентарной недостаточностью.

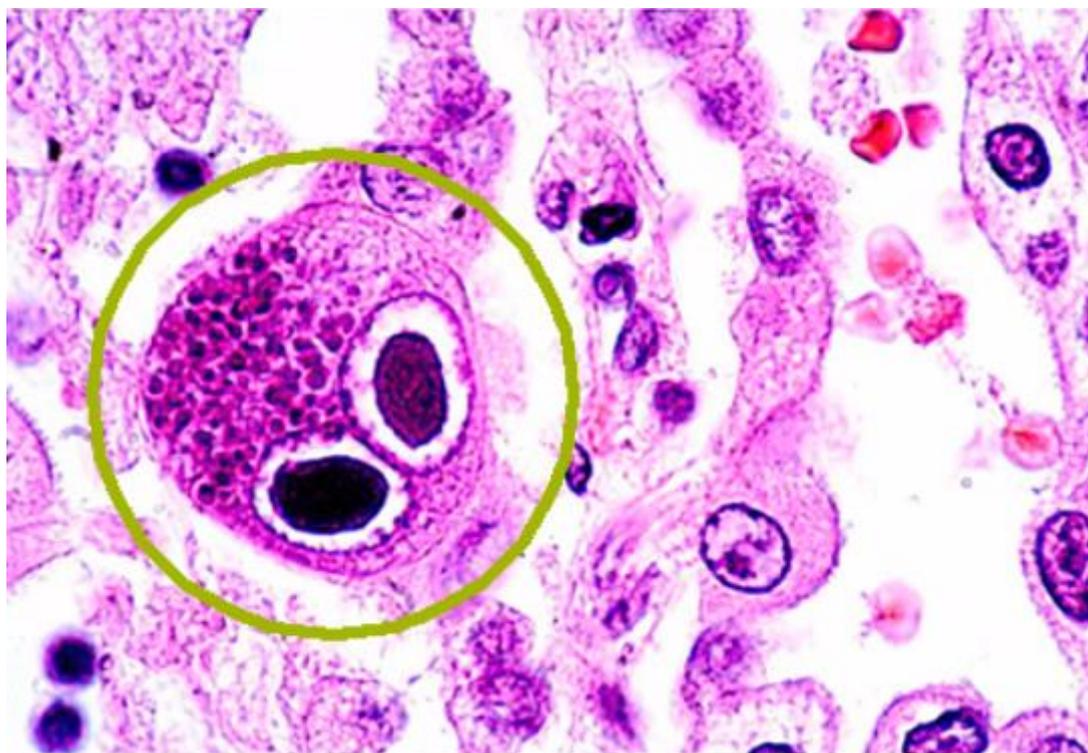
Реже межворсинчатый, или материнский фибриноид располагался свободно в межворсинчатом пространстве. Появление материнского фибриноида в настоящее время расценивается как компенсаторная реакция на повреждение ворсин.

В ряде случаев у женщин с обострением микст - вирусной инфекции, несколько реже при обострении только ЦМВ - инфекции, массивные отложения материнского фибриноида приводили к замуровыванию ворсин, что зачастую сопровождалось некрозом ворсин хориона. Наибольших изменений достигал плодовый фибриноид. Его количество было значимым у женщин всех групп, имевших обострение вирусной инфекции. Обращает также внимание тот факт, что даже в фазу ремиссии вирусной инфекции показатели плодового фибриноида имели значительную тенденцию к повышению. Наличие межворсинчатого, или материнского фибриноида считается вариантом нормы, но плодовый фибриноид однозначно относится к патологическим изменениям и является своеобразным маркером поражения ворсин.

Относительное количество стромы ворсин в плацентах женщин с ЦМВ инфекциями достоверно не отличалось от показателей здоровых женщин.

Значительным изменениям подвергалось сосудистое русло ворсин. У инфицированных ЦМВ женщин в фазу ремиссии относительный объем сосудов ворсин соответствовал норме. При обострении же изучаемых инфекций констатировалась периваскулярная мононуклеарная инфильтрация базальной пластинки, ворсин хориона, отек и набухание эндотелия сосудов ворсин. Иногда констатировалась облитерационная ангиопатия ворсин. Появлялись очаги бессосудистых ворсин и ворсин, с малым

количеством сосудов. Такие изменения сопровождались увеличением количества ишемических инфарктов и мелкоочаговых кровоизлияний. Появлялась тенденция к уменьшению объемной плотности сосудов ворсин.



Микроскопический снимок: «совиный глаз»

Обсуждение результатов:

В структуре урогенитальных возбудителей, ЦМВ инфекция занимает лидирующее место и обнаруживается более чем у одной трети обследованных. Внутриутробное инфицирование является одной из важнейших медико-социальных проблем современного акушерства и перинатологии. Особое его значение обусловлено высоким уровнем инфицированности беременных, рожениц и родильниц с поражением плодов и новорожденных и значительной долей бактериально-вирусных заболеваний в структуре материнской смертности и неблагоприятных перинатальных результатов. [23,30,72].

Свыше 90 % людей земного шара инфицированы вирусом простого герпеса и 20 % из них имеют клинические проявления инфекции.

Противовирусные антитела к цитомегаловирусу обнаруживаются у 50-98% женщин. Цитомегаловирусная инфекция может протекать в острой, латентной, субклинической и хронической формах. Только у 10% беременных инфекция протекает с клиническими симптомами [138].

Частота вирусного инфицирования плода колеблется от 6 % до 53%, достигая 70 % среди недоношенных детей. В структуре перинатальной смертности удельный вес внутриутробной инфекции составляет от 2% до 65,5%. [55, 138]. Такие разноречивые показатели объясняются трудностями диагностики данной патологии, которая скрывается за такими диагнозами, как внутриутробная инфекция, асфиксия, родовая травма.

В литературе имеются данные об ассоциированном действии инфекционных патогенов в основном бактериальных и вирусно-бактериальных, но проблема ассоциированного действия ЦМВ и ВПГ-2 в различных вариантах активности не раскрыта.

В соответствии с поставленными в работе задачами нами было обследовано 70 беременных женщин с целью выявления ЦМВ, с сочетанными формами этих вирусных инфекций в их активной фазе и новорожденные, родившиеся от обследованных нами женщин.

Изучены данные о возрасте, экстрагенитальной патологии, предыдущих беременностях и родах, акушерско-гинекологическом анамнезе.

В работе использовались клинические, вирусологические, гистологические, серологические и статистические методы исследования. Кроме того, нами была разработана и использована в работе анкета. Материалом для серодиагностики служила сыворотка крови, взятая из локтевой вены у беременных женщин. Верификация клинического диагноза ВУИ производилась на основе оценки клинических заключений.

ЦМВ инфекция у беременных женщин обнаруживалась в различных стадиях активности. Из 70 женщин инфицированных ЦМВ острая форма или первичное заражение было установлено у 10 больных, которая составила 14% случаев. Рецидивирующая форма выявлена у 35 женщин, что составила 50%, у остальных 25 (35%) женщин имел хроническое или латентное течение.

У 40 женщин (60%) с цитомегаловирусной инфекцией отмечался отягощенный акушерский анамнез, включающий в себя мед. аборты

37.5 % (15случаев), выкидыши 30% (12 случая), замершую беременность 20% (8 случая) и антенатальная гибель плода 12.5 % (5 случаев).

В исследуемой нами группе отмечены случаи инфекции в анамнезе. По данным исследования частота встречаемости ЦМВ инфекции превалировала – 20 женщин (%), второе место занимает хламидиоз– 10 женщин (27%), затем ВПГ – 4

(11%), ОРВИ – 3 случая (8%), токсоплазмоз и уреоплазмоз по 2 случая (5%) и наименьшая встречаемость гепатит В 1 случай (2%).

Все женщины как в первой, так и во второй группе активного репродуктивного возраста – от 18 до 32 лет. В основном повторнородящие 50 женщин (71%) и первородящих 20 женщин (28%).

Жительницы сельского населения составили 36 беременных женщин (51,5%), жительницы городского населения 34 (48,5%).

Кроме того, у женщин с ЦМВ инфекцией выше оказался уровень сопутствующих заболеваний, преимущественно за счёт хронического воспалительного процесса при наблюдаемой беременности у 35 беременных (50%). В основном ЦМВ протекала в виде синдрома поражения верхних дыхательных путей. Больше встречался ринит 10 (28%) и трахеобронхит 10 (28%). Затем по частоте встречался кольпит 8 случаев (22%), обострение хронического пиелонефрита 4 случая (11%), цистит 3 случая (8.5%).

Среди сопутствующих инфекций наиболее часто встречается цитомегаловирус 70 случаев (100%), хламидийная инфекция 20 случаев (29%), вирус простого герпеса 10 случаев (14.3%), затем токсоплазмоз - 4 (5.7%), уреоплазмоз 3 случая (4.3%), рубелла - 3 случая (4.3%). Как видно из наших исследований ЦМВ инфекция занимает лидирующее место среди всех инфекций передающихся половым путём. Также, по этим данным мы можем сказать, что микст – инфекция встречалась у 40 беременных женщин, что составляет 57.6% случаев.

ЦМВ инфекция у беременных женщин обнаруживалась в различных стадиях активности. Из 70 женщин инфицированных ЦМВ инфекцией острая форма или первичное заражение было установлено у 10 больных, которая составило 14% случаев.

Рецидивирующая форма выявлена у 35 женщин, т.е. у половины

беременных в течении гестационного периода произошло обострение заболевания. У остальных 25 – 35% женщин ЦМВ имел хроническое или латентное течение.

При течении настоящей беременности ЦМВ инфекция не проявлялась специфическими клиническими признаками и у большинства обследованных женщин протекало бессимптомно, стёрто или латентно. Все обследованные беременные женщины предъявляли жалобы на обильные выделения из половых путей, чувство жжения или зуда в области наружных половых органов и дизурические явления.

По результатам ИФА мы видим, что первичное заражение в I – группе встречалась в 4 случаях (40%), во второй группе 6 случаев (60%). Хроническое течение инфекции встречалась в I – группе 22 случая (37%), во второй группе 38 случаев (63%). По этим данным мы можем сделать вывод, что во время беременности первичное заражение инфекцией происходит редко. В основном у женщин встречается хроническая форма ЦМВ инфекции. Среди сопутствующих инфекций в I – группе встречались: IgG герпес вируса – 5 случаев (27%), во II группе 5 случаев (24%), IgG хламидии в I – группе 9 случаев (50%), во II – группе 11 случаев (52%), IgG к уреоплазме в I – группе 2 случая (11%), во II – группе 1 (5%), IgG к убелла в I – группе 1 случай (6%), во II – также 1 (5%), IgG к токсоплазме в I - группе 1 случай (6%), во II – группе 3 случая (14%).

По результатам ПЦР мы видим, что ДНК ЦМВ инфекции в I – группе обнаружено у 30% женщин, во II группе – 37 % случаев.

У беременных женщин с ЦМВ инфекцией отмечалось также осложнённое течение беременности в виде многоводия 12 случаев (40%) в I группе, 15 случаев (37.5%) во II группе. Загрязнение околоплодных вод у 8 женщин (26%) в I группе, 10 случаев (25%) во

II группе. Анемия у 6 женщин (20%) в I группе, 7 женщин (17.5%) во II группе. Угрожающие преждевременные роды 4 случая (13%) в I группе, 8 случаев (20%) во II группе. Обращает на себя внимание высокая частота патологии околоплодных вод. Данный вид патологии была установлена у многих женщин с хронической и рецидивирующей формой ЦМВ. Так самым частым осложнением беременности было многоводие: в I – группе 30% , во второй группе 30%. Самым редким осложнением явилась ФПН: в I – группе 10%, во II – группе 12.5%. Также встречались такие осложнения как мутные воды: в II – группе 26.7%, во второй группе – 25%, анемия: I – группе – 10%, во второй группе – 8%, угроза преждевременных родов: в I – группе - 14%, во II – группе – 13%, ЗВУР: в I – группе 10%, во II – группе 13%.

В большинстве случаев обследованные нами женщины были родоразрешены в срок. Преждевременные роды являются одной из самых актуальных проблем перинатального акушерства. По данным многих авторов, инфекционные агенты играют большую роль в развитии преждевременных родов. Актуальность преждевременных родов обусловлена тем, что они существенно влияют на уровень перинатальной заболеваемости и смертности. Частота преждевременных родов в I группе составила 33%, во второй группе 38%. Учитывая полученные результаты можно сказать, что достоверно выше частота преждевременных родов у женщин, где ЦМВ встречалась в сочетании с другими инфекциями передающимися половым путём.

Преждевременные роды во всех группах происходили в сроках гестации 34 – 37 недель. У 65 женщин (92%) роды были разрешены через естественные родовые пути, а у 5 женщин (7%) – путём операции кесарева сечения. Показаниями к оперативному

родоразрешению послужили показания для снижения перинатальных осложнений плода.

Послеродовые осложнения встречались в I – группе у 12 человек, из них у 2 гипотония матки, что составило 17%, частичное прикрепление плаценты у 4 рожениц, что составило 33%, разрыв родовых путей у 6 женщин, что составляет 50%. Во II – группе послеродовые осложнения развились у 24 женщин: послеродовый эндометрит 1 случай – 4%, гипотония матки 5 случаев - 21%, разрыв родовых путей 11 случаев – 46%, частичное прикрепление плаценты 7 случаев – 29%. Как видно из вышеуказанного у женщин, которые получали лечение послеродовые осложнения встречаются меньше, чем у беременных которые не получали лечения. Самым частым осложнением в обеих группах является разрыв родовых путей, а самым меньшим по частоте послеродовый эндометрит: в I группе 0 случаев, во II группе 1 случай – 4%.

Всем новорожденным в первые минуты жизни проводилась оценка по шкале Апгар по общепринятой методике (на первой и пятой минуте). Известно, что клинические симптомы отражённые в шкале Апгар зависят от уровня метаболических сдвигов и степени зрелости новорожденных. В то же время, наиболее информативной характеристикой являются антропометрические данные и состояние ЦНС новорожденного. Именно поэтому состояние ЦНС у детей обследованных женщин представляло повышенный интерес. Правильная диагностика ВУИ новорожденных в раннем неонатальном периоде крайне затруднена в связи с неспецифичностью клинических проявлений .

О внутриутробной инфекции свидетельствует идентификация инфицирования новорожденных в течение первых 48 часов жизни, имеющая вирусологическое подтверждение. Проявления болезни у новорожденных могут быть самые разнообразные: от

тяжелых неврологических симптомов до простого наличия везикул на коже. В наших исследованиях наиболее часто у новорожденных отмечались следующие симптомы: задержка внутриутробного развития, нарушения со стороны ЦНС, конъюгационная желтуха, внутриутробная пневмония, пиодермия, врождённые пороки.

Конъюгационная желтуха в структуре патологических состояний у новорожденных детей занимает одно из ведущих мест. Одним из самых частых осложнений беременности, приводящим к патологическим билирубинемиям является ВУИ. Следует отметить, что само по себе инфицирование вызывает воспалительный процесс гепатобилиарной системы и, кроме того, является частой причиной тяжёлых гипоксических состояний плода, что также может приводить к патологической билирубинемии.

Как видно из таблицы в обеих группах чаще всего встречалась конъюгационная желтуха: в I группе – 5 (50%), во II группе – 10 (35%), а самое малое количество – пиодермии: в I группе 0 случаев, во второй группе 1 (3%). Все эти осложнения встречались у детей рождённых от матерей с хронической и рецидивирующей формой ЦМВ. Таким образом, ЦМВИ отрицательно влияет на состояние новорожденного, наряду с внутриутробным инфицированием, у новорожденных с ЦМВИ выявлены пороки развития.

Частота заражения плода зависит не только от характера возбудителя, сроков беременности, но и напряженности гуморального и клеточного иммунитета [138]. Эффекторами гуморального иммунитета являются антитела- иммуноглобулины, обладающие способностью специфически взаимодействовать с определенным антигеном и могут обуславливать эффективность конечных эффекторных реакций клеточного иммунитета по инактивации и элиминации бактериальных, вирусных и грибковых антигенов.

Все дети рождённые с ВУИ были переведены в отделение патологии новорожденных для дальнейшего обследования и лечения. При обследовании пуповинной крови у этих детей были выявлены антитела к ЦМВ инфекции.

Резюмируя полученные данные, возможно предположить, что все формы ЦМВИ негативно влияют на течение беременности, родов и послеродового периода и на перинатальные исходы, при этом частота осложнений зависит от формы ЦМВ инфекции. Результаты общего анализа крови обследованных женщин показали, что специфических изменений при ЦМВ инфекции не обнаружены. Лишь у 10% и 20% обследованных женщин обнаружен лейкоцитоз и повышение СОЭ. При проведении ПЦР у 20 женщин выявлен позитивный результат. Кроме того, помимо ЦМВ положительными были и вирусы простого герпеса 4 случая.

Частота заражения плода зависит не только от характера возбудителя, сроков беременности, но и напряжённости иммунитета. Внутриутробное инфицирование, как показано многочисленными исследованиями, не всегда приводит к реализации инфекционного процесса у плода. В то же время иммунологическая толерантность к возбудителю может привести к длительной персистенции и развитию инфекции.

На основании данных таблицы можно сделать вывод о том, что воспалительные изменения встречаются чаще, чем дегенеративные.

Базальная пластинка во всех группах имела устойчивую тенденцию к повышению. Утолщение базальной пластинки объясняется их отеком, обусловленным в основном воспалительной инфильтрацией.

Удельный объем межворсинчатых пространств в основных группах имел устойчивую тенденцию к уменьшению. Происходило это в основном за счет увеличения количества межворсинчатого фибриноида, большого количества склеенных ворсин. Межворсинчатый фибриноид, располагался обычно на поверхности ворсин, иногда приводил к замуравыванию и даже некрозу ворсин. Выраженность таких изменений была высокой также у женщин с обострением ЦМВИ, что часто сопровождалось спадением межворсинчатых пространств, незрелостью хориона и хронической плацентарной недостаточностью.

Реже межворсинчатый, или материнский фибриноид располагался свободно в межворсинчатом пространстве. Появление материнского фибриноида в настоящее время расценивается как компенсаторная реакция на повреждение ворсин.

В ряде случаев у женщин с обострением микст - вирусной инфекции, несколько реже при обострении только ЦМВ - инфекции, массивные отложения материнского фибриноида приводили к замуравыванию ворсин, что зачастую сопровождалось некрозом ворсин хориона. Наибольших изменений достигал плодовый фибриноид. Его количество было значимым у женщин всех групп, имевших обострение вирусной инфекции. Обращает также внимание тот факт, что даже в фазу ремиссии вирусной инфекции показатели плодового фибриноида имели значительную тенденцию к повышению. Наличие межворсинчатого, или материнского фибриноида считается вариантом нормы, но плодовый фибриноид однозначно относится к патологическим изменениям и является своеобразным маркером поражения ворсин.

Относительное количество стромы ворсин в плацентах женщин с ЦМВ инфекциями достоверно не отличалось от показателей здоровых женщин.

Значительным изменениям подвергалось сосудистое русло ворсин. У инфицированных ЦМВ женщин в фазу ремиссии относительный объем сосудов ворсин соответствовал норме. При обострении же изучаемых инфекций констатировалась периваскулярная мононуклеарная инфильтрация базальной пластинки, ворсин хориона, отек и набухание эндотелия сосудов ворсин. Иногда констатировалась облитерационная ангиопатия ворсин. Появлялись очаги бессосудистых ворсин и ворсин, с малым количеством сосудов. Такие изменения сопровождались увеличением количества ишемических инфарктов и мелкоочаговых кровоизлияний. Появлялась тенденция к уменьшению объемной плотности сосудов ворсин.

Выводы.

1. У беременных с цитомегаловирусной инфекцией гестационный процесс осложняется развитием плацентарной недостаточности, маловесным ребёнком не соответствующим сроку гестации, патологией околоплодных вод, угрозой преждевременных родов, чаще встречается многоводие (60%), мутные воды(52%).
2. Установлена более высокая частота патологии у новорожденных, родившихся от матерей, перенёсших ЦМВИ во время беременности. Почти каждый 4 ребёнок с внутриутробной ЦМВИ рождался в асфиксии с оценкой по шкале Апгар 6 баллов и ниже.

3. Препараты гропринозин и протифлазид приводят к уменьшению перинатальных потерь и улутшению репродуктивных исходов.

Практические рекомендации.

1. Для диагностики ЦМВИ у беременных и новорожденных необходимо использовать комплекс исследований, включающий анамнестические данные (ОАА, диагностированная ЦМВ во время предыдущей беременности), клинические обследования (поражение верхних дыхательных путей, угроза прерывания или многоводие при данной беременности, длительная желтуха у новорожденного) и лабораторное обследование.
2. Для подтверждения активности инфекционного процесса, выявленного серологическим методом, необходимо определение ДНК вирусного генома методом ПЦР.
3. Беременные женщины со смешанными формами инфекций составляют группу риска по развитию акушерских и перинатальных осложнений.
4. Лечение осложнений беременности и родов, чаще встречающихся при активации латентно протекающей ЦМВ проводится общепринятыми традиционными методами, но с учётом необходимости лечения указанных инфекций.

Список литературы:

1. Агаджанова А.А., Серов В.Н., Кузьмин В.Н.– Аи ГИинформ-1998г Цитомегаловирусная инфекция у беременных – Современные методы терапии больных с привычным невынашиванием беременности / А.А. Агаджанова // Российский медицинский журнал. 2003.
2. Баткаев Э.А., Кицак В.Я. Корсунская И.М., Липова Е.В. Вирусные заболевания кожи и слизистых. Учебное пособие. - М., РМАПО, 2001.
3. Гаджиева А.Б. Диагностика внутриутробных инфекций у женщин с невынашиванием беременности / А.Б. Гаджиева, А.Г. Хархаров // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. М., 2008.
4. Дианова Т.В., Свердлова Е.С. , Кулинич С.И. - Течение беременности и родов у женщин с урогенитальной инфекцией / // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов в России. — М., 2009.
5. Ерошев Ф.И., Косьянова Н.В., Цитомегаловирусная инфекция (современные данные об эпидемиологии, клинике, диагностике и терапии) – ГУНИИЭМ им. Н.Ф. Гамаи РАМН, М-2002г
6. Цитомегаловирусная инфекция- Х.Рибберт -1882г, Э.Гудпасчер, Ф. Тэлбот – 1921г, У.Роу – 1956г
7. Кускова Т.К., Белова Е.Г.- Семейство герпесвирусов на современном этапе –, МГМСУ, Москва лечащий врач- 2004г
8. Кузьмин В.И., Музыкантова В.С., Штыкунова Е.В. Цитомегаловирусная инфекция в акушерстве и перинатологии —пособие для врачей М.-2000г
9. Яцык Г.В., Одинаева Н.Д.Цитомегаловирусная инфекция – Практика педиатра в помощь врачу — 2009г

10. Лобзин В.С. - Проблема инфекции в современной медицине – М-2004г
11. Макарова О.В., Алёшкина Т.Н. -Инфекции в акушерстве и гинекологии –М. 2007г
12. Пронин А.В., Деева А.В - Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии – М.-1994г
13. Кицак В.Я. "Парэнт"-вирусы: роль в перинатальной патологии / Успехи теоретической и клинической медицины. 2001, вып. 4
14. Врождённые перинатальные и неонатальные инфекции – Под редак. А.Гринау, Дж. Осборна , М.-2000г
15. Шабалов Н.Г. - Проблемы классификаций внутриутробных инфекций – 2000г
16. Долгушина Н.В. Вирусные инфекции у беременных / Н.В. Долгушина, А.Д. Макацария // Профилактика плацентарных нарушений у беременных с хроническими вирусными инфекциями. 2008
17. Русанова Н.Н., Теплова С.Н., Коченгина С.А
Цитомегаловирусная инфекция у детей –, СПб – 2001г
18. Чешек С.Г., Вартамян Р.В., Кистенёва Л.Б. - Внутриутробная цитомегаловирусная инфекция – Метод. Реком. М.-2001г
19. Фарбер Н.А., Мартынова В.Н. , Малышев Н.А.-Классификация цитомегаловирусной инфекции – Фарбер 1989г Фарбер Н.А.
Диагностика цитомегаловирусной инфекции у беременных / // В помощь практическому врачу. М., 1990.
20. Воронцова Ю.И., Володин Н.Н., Дегтярёв Д.Н. Сравнительный анализ клинических и лабораторных характеристик врождённой цитомегаловирусной инфекции у новорожденных детей — Российский вестник перинатологии и педиатрии – 2004г

21. Серов В.Н., Музыкантов В.С., Калашников В.Г.-Врождённая цитомегалия- клиничко-анатомическая характеристика –
Акушерство и гинекология — 1992г
22. Худаяров Д.Р., Бадриддинова М.С. - Роль некоторых заболеваний передающихся половым путём в гинекологии, акушерстве и неонатологии — Таш. 2009г
23. Гуртова Б.Л., Мартынов К.А., Штыкунова Е.В. - Акушерские аспекты цитомегаловирусной инфекции — Акушерство и гинекология -1994г
24. Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Ж. - Цитомегаловирусная инфекция и беременность –, акушерство и гинекология – 2002г
25. Клиничко – иммунологические особенности цитомегаловирусной инфекции у беременных – Н.А. Фарбер, Г.И. Савицкий, В.Н. Мартынова – 1990г
26. Привычная потеря беременности – В.М. Сидельникова, М- 2002г
27. Молекулярная биотехнология. Принципы и применение – Б. Глик, ДЖ. Пастернак, М Мир -2002г
28. Искусственные генетические системы – Л.И. Патрушев, М.Наука -2005г
29. Долгушина Н.В. Вирусные инфекции у беременных / Н.В. Долгушина, А.Д. Макацария // Профилактика плацентарных нарушений у беременных с хроническими вирусными инфекциями. 2008.
30. Долгушина Н.В., Макацария А.Д. Медицинская микробиология – В.И. Покровского ГОЭТАР-М. 1998г
Долгушина Н.В. Ведение беременности и родов у больных с вирусными инфекциями / // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов в России. М., 2007.

31. Коноплова Т.И., Лозовская Л.С., Сидельникова В.М.
Персистентные вирусные инфекции и факторы,
способствующие их активации, у женщин с привычным
невынашиванием беременности. // Акушерства и
гинекология. 2006. - №5.
32. Новикова С.В. Эффективность виферонотерапии у беременных
с герпесвирусной инфекцией / С.В. Новикова, Е.Б. Цивцивадзе,
А.А. Ефанов // Материалы 3-го Регионального научного
форума «Мать и Дитя». -Саратов, 2009
33. Чешек С.Г. Внутриутробная цитомегаловирусная инфекция /
С.Г. Чешек // Метод, рекомендации. М., 2001.
34. Таранов А.Г. Лабораторная диагностика в акушерстве и
гинекологии. -М. 2002.
35. Течение беременности, её исходы и состояние новорожденных
у женщин с активной цитомегаловирусной инфекцией в
зависимости от различного сочетания маркеров инфекции—
Актуальные вопросы инфекционной патологии; материал
конференции – 2009г
36. Беременности и перинатальные исходы в зависимости от
активности цитомегаловирусной инфекции у беременных - –
Е.В. Дьячук, В.М. Гранитов, Н.И. Фадеева, Е.Ю. Кожевникова;
Материал 3 регионального форума «Мать и дитя» 2009г.
37. Сидорова И.С. Диагностика и лечение внутриутробной
инфекции и различные периоды беременности / И.С. Сидорова,
И.О. Макаров, С.М. Воеводин // Акушерство и гинекология.
2004.
38. Caluser J.T., Butnariu J. Cytomegalovirus encephalitis in children //
Rev. roum. morphol. embriol. et physiol. Ser. morphol. Et embriol.
– 1982
39. Alford C. A., Stagno S., Pass R. F., Britt W. J. Congenital perinatal
cytomegalovirus infections // Rev. Infect. Dis., 1991

40. Boppana S. B., Pass R. F., Britt W. J. Symptomatic congenital cytomegalovirus infections: Neonatal morbidity and mortality // *Pediatr. Infect. Dis.*, 1992,
41. Demmler G. J. Cytomegalovirus // *Viral Diseases in Pregnancy*, edited by Bernard Gonic. New York, 1994
42. Ho M. History of cytomegalovirus // Ho M. ed. *Cytomegalovirus: Biology and Infection*. New York, 1991
43. Kuzmin V. N. Influence of cytomegalovirus infection on development anomaly and antenatal death of fetus // XV FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, Copenhagen, 1997
44. Pass R. F. Commentary: Is there a role for prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infections // *Pediatr. Infect. Dis.*, 1992
45. «Cytomegalovirus». *Am Fam Physician* Taylor GH (February 2003).
46. Pass RF, Zhang C, Evans A, *et al.* (March 2009). «Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection». *N. Engl. J. Med.*
47. Britt W.J. Human cytomegalovirus infection during pregnancy // *Herpes*. 1996.
48. Britt W.J. *Cytomegalovirus*. New–York: Raven Press, 1996.
49. Fowler K.W., Stagno S., Pass R.F. *et al.* The outcome of congenital cytomegalic virus infection in relation to maternal antibody status // *N Engl J Med*. 1992.
50. Jones C.A., Isaacs D. Predicting the outcome of symptomatic congenital cytomegalovirus infection // *J Pediatr Child Health*. 1995.
51. Liberek A., Rytlevska M., Szlagatys–Sidorkiewicz A. *et al.* Cytomegalovirus disease in neonates and infants – clinical presentation, diagnostic and therapeutic problems – own experience // *Med Sci Monit*. 2002.
52. Morris D.J., Sims D., Chiswick M. *et al.* Symptomatic

- congenital cytomegalovirus infection after maternal recurrent infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1994.
53. Noyola D.E., Demmler G.J., Nelson C.T. et al. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. // *J. Pediatr.* 2001.
54. Numazaki K., Fujikawa T., Asanuma H. Immunological evaluation and clinical aspects of children with congenital cytomegalovirus infection. // *Congenit Anom (Kyoto)*. 2002
- 48.55. Guidelines for Management of Pregnant Women with Infections at Delivery and Care of their Newborns. Ed. 6. Sterner. Stockholm, 1990.
- 49.56. Hagay Z.I., Biran G. Congenital cytomegalovirus infection: a longstanding problem still seeking a solution. // *Am .S. Obstet Gynecol.*-1996.
- 50.57. Henry K. Use of intravitreal ganciclovir for cytomegalovirus retinitis in a patient with AIDS / K. Henry, H. Carrill, C. Fletcher // *Am. J. Ophthalmol.* 1987.
- 51.58. Britt W.S., Pass M.E., Stagno S. et al. Pediatric cytomegalovirus infection. // *Transplant Proc.*-1991.
- 52.59. Demmler G.J. Summary of a workshop on surveillance for congenital cytomegalovirus infection // *Rev. Infec. Diseases.* — 1991.
- 53.60. Dwyer D.E., Cunningham A.L. Herpes simplex virus infection in pregnancy. // *Bailliers clin Obstet Gynec.*-1993.
- 54.61. Gautant M.A., Rours G.I., Steeghs E.A. et al. Congenital cytomegalovirus infection after recurrent infection: case reports and review of the literature. // *Eur.J. Pediatr.*, 2003.
- 55.62. Ho M. *Cytomegalovirus: Biology and Infection.* N.Y., 1991.
- 56.63. Morris D.J., Fox A.J., Klapper P.E. Diagnosis of CMV infection in cyclosporin-treated renal allograft recipients. // *J. Med. Virol.* 1990.

- 57.64. Muchleman K., Miller M., Metlay L., Menegus M.
Citomegalovirus infection of the human placenta: an
immunocytochemical study. // Hum. Patol. -1992.
- 58.65. Revello M.G., Gerna G. Diagnosis and management of human
cytomegalovirus infection in the mother, fetus and newborn infant.
// Clin. Microbiol. Rev. -2002.
- 59.66. Riggs J.M., Blanco J. D. Pathophysiology diagnosis and
management of intraamniotic infection.// Sienna Herinatal/-1998.
- 60.67. Uyar Y. Prevalence of rubella and cytomegalovirus antibodies
among pregnant women in northern Turkey / Y. Uyar, A. Balci, A.
Akcali // New Microbiol. -2008.