

ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ И ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЙ

О.П.Бабенко

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, 675000,
г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучить роль хронической цитомегаловирусной и хронической герпесвирусной инфекций в формировании плацентарной недостаточности у беременных. Обследовано 116 женщин с обострением хронической цитомегаловирусной и герпесвирусной инфекций (основная группа) и 40 – с наличием хронической герпесвирусной и цитомегаловирусной инфекций вне обострения (контрольная группа). В работе представлены данные течения беременности, осложнений, изменения ультразвуковой картины, гормонального фона при обострении герпесвирусной и цитомегаловирусной инфекций. В результате исследования установлено, что у беременных в основной группе на 50% увеличивается частота угрожающего самопроизвольного аборта, преждевременных родов, у 30% беременных обострение герпесвирусной или цитомегаловирусной инфекций сопровождается острыми инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей. При обострении цитомегаловирусной и герпесвирусной инфекций у беременных в сыворотке венозной крови происходит снижение содержания β -субъединицы хорионического гонадотропина в 1,5 раза, прогестерона – в 1,8 раза в сравнении с контрольной группой, что является маркером формирования первичной плацентарной недостаточности, а снижение уровня эстриола (более чем на 50%) и общего хорионического гонадотропина (в 1,2 раза) свидетельствует о развитии хронической плацентарной недостаточности, риске развития внутриутробной гипотрофии и гипоксии плода. При ультразвуковом исследовании у беременных основной группы установлены признаки внутриутробного инфицирования плода (вентрикуломегалия, увеличение трабекулярности желудочков, наличие включений в межпредсердной перегородке, изменение количества околоплодных вод). Эхографические признаки первичной плацентарной недостаточности визуализировались в 22% случаев, вторичной плацентарной недостаточности – у 30% беременных основной группы.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, герпесвирусная инфекция, плацентарная недостаточность, беременность.

SUMMARY

COURSE OF PREGNANCY IN WOMEN WITH ACUTE CHRONIC CYTOMEGALOVIRUS AND HERPESVIRUS INFECTION

O.P.Babenko

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration of Siberian Branch RAMS, 22
Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000,
Russian Federation

The aim of the research is to study the role of chronic cytomegalovirus and chronic herpesvirus infections in the formation of placental insufficiency in pregnant women. 116 pregnant women with exacerbation of chronic cytomegalovirus and herpesvirus infection (the main group) and 40 women without exacerbation (the control group) were examined. This paper presents the data about the course of pregnancy, complications, changes in ultrasound pictures, hormones at acute cytomegalovirus and herpesvirus infection. The study found that in the main group there was an increase of 50% frequency of threatening spontaneous abortion, premature births; 30% of pregnant women with exacerbation of chronic cytomegalovirus and herpesvirus infection had acute infectious diseases of the upper respiratory tract. At exacerbations of cytomegalovirus and herpesvirus infection during pregnancy in the venous blood serum there was 1.5 times reduction of β -hCG, 1.8 times reduction of progesterone in comparison with the control group, which is the marker of primary placental insufficiency. The decrease of estriol level by more than 50% and of hCG (1.2 times) illustrates the development of chronic placental insufficiency, the risk of fetal malnutrition and hypoxia. The ultrasound examination of pregnant women of the main group showed the signs of intrauterine infection of the fetus (ventriculomegaly, increased trabecular ventricles, the presence of inclusions in the atrial septum, the change in the quantity of amniotic fluid). Sonographic signs of primary placental insufficiency have been found in 22% of cases and of chronic placental insufficiency in 30% of pregnant women in the main group.

Key words: cytomegalovirus, herpesvirus infection, placental insufficiency, pregnancy.

Одной из современных тенденций клинической медицины является изменение спектра и характера инфекционных заболеваний, существенное увеличение доли оппортунистических инфекций [5].

Цитомегаловирус является возбудителем одной из наиболее распространенных инфекций, из группы герпетических [9, 12]. Согласно последним эпидемиологическим данным, до 70% людей в течение своей жизни инфицируются цитомегаловирусом. Вирусом простого герпеса инфицировано 65-90% населения планеты, в каждом втором случае он ассоциирован с

цитомегаловирусом [5].

При первичной цитомегаловирусной инфекции частота передачи вируса плоду составляет 35%, при латентной – 64% [1, 7, 12]. Поражение плода при первичном инфицировании цитомегаловирусом в ранние сроки беременности достигает 35-50%, а при реактивации инфекции – 2-8%. Перинатальная смертность достигает 26% [9, 12].

Риск интранатального заражения при первичном генитальном герпесе перед родами составляет 75%, первом эпизоде генитального герпеса перед родами до 50%, рецидиве генитального герпеса перед родами – 5%, эпизодах генитального герпеса до зачатия и их отсутствии в период беременности – 0,1%, при отсутствии у инфицированных женщин проявлений генитального герпеса до зачатия и в период беременности – 0,01% [8].

Известно, что при беременности, осложненной хронической цитомегаловирусной или герпесвирусной инфекциями, происходят выраженные изменения в перестройке кровеносного русла в терминальных ворсинках плаценты, отмечается увеличение расстояния между кровеносными сосудами и внутренней поверхностью синцитиотрофобласта, что приводит к недостаточности газообмена в плаценте [2, 3, 6, 10, 11]. Более того, уже на ранних этапах гестации при выраженной недостаточности обеспечения ворсинок кровеносными сосудами появляются расстройства плодово-плацентарной гемодинамики, инволютивно-дистрофические изменения структур плаценты, что ведет к развитию плацентарной недостаточности (структурной, метаболической, гормональной и др.), гипотрофии и гипоксии плода [10]. В связи с этим, изучение механизмов влияния сочетанного действия хронической цитомегаловирусной и герпесвирусной инфекций на течение беременности и формирование осложнений в виде плацентарной недостаточности и патологий развития плода является актуальным для клинической медицины [4, 10, 11].

Цель исследования – изучить роль хронической цитомегаловирусной и хронической герпесвирусной инфекций в формировании плацентарной недостаточности у беременных.

Материалы и методы исследования

Обследование беременных женщин осуществлялось на базе научной лаборатории «Механизмы этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких» совместно с акушерским отделением патологии беременности клиники Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН. Все исследования выполнены с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и нормативных документов «Правила клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом №266 от 19.06.03 МЗ и СР РФ.

Обследовано 116 беременных женщин с обострением хронической цитомегаловирусной или хронической герпесвирусной инфекций, вызванной вирусом простого герпеса-1 (основная группа) и 40 женщин с хронической герпесвирусной (вирус простого герпеса-1) и хронической цитомегаловирусной инфекциями в латентной стадии (группа контроля). В зависимости от активности инфекционных возбудителей беременные основной группы были разделены на 2 подгруппы: 80 женщин с обострением хронической цитомегаловирусной инфекции в сочетании с латентной хронической герпесвирусной инфекцией – 1 подгруппа, 36 беременных с обострением хронической герпесвирусной инфекции в сочетании с латентной хронической цитомегаловирусной инфекцией – 2 подгруппа. У всех женщин индекс авидности IgG к цитомегаловирусу был более 75%, а к вирусу простого герпеса – более 65%.

Результаты обследования беременных женщин анализировали с позиции активности цитомегаловирусной и герпесвирусной инфекции по наличию антител IgM или по величине четырехкратного и более нарастания титра антител IgG в парных сыворотках в динамике через 10 дней. Содержание в сыворотке венозной крови β -субъединицы хорионического гонадотропина (β -ХГ) и прогестерона, являющихся маркерами первичной плацентарной недостаточности, изучали в 11-12 недель гестации. В более поздние сроки (15-18 недель) для диагностики хронической плацентарной недостаточности исследовали концентрацию плацентарных гормонов – эстриола и общего хорионического гонадотропина (ХГ). Оценку проводили с использованием стандартных диагностических тест-систем ИФА: для эстриола – «DRG International Inc.» (США), прогестерона – ЗАО «НВО Иммунотех» (Москва), β -ХГ и ХГ – ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Выявление типоспецифических антител классов IgG и IgM к вирусу простого герпеса-1 и цитомегаловирусу, их титрование в парных сыворотках, определение индекса авидности проводили с помощью наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Ультразвуковое исследование беременных проводилось в скрининговые сроки (11-12 и 20-21 недели) на аппарате ALOKA SSD-1700 (Япония).

Статистическая обработка и анализ данных проводились с помощью стандартных методов статистических и прикладных программ различными методами параметрической статистики – вычисление средней арифметической (M), стандартной ошибки (m), достоверности различий средних величин по t -критерию Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст женщин основной группы составил $26 \pm 0,6$ лет. Вредные привычки (курение) отмечали 7 (6%) женщин. Настоящую беременность планировала каждая четвертая супружеская пара. Соматический анамнез осложнен у 68 (60%) беременных основной группы. В структуре заболеваний преоблада-

дали хронические заболевания верхних дыхательных путей (33,3%), хронический пиелонефрит (9,4%), синдром дисплазии соединительной ткани (7,7%). Из 116 обследованных женщин основной группы у 64 (56%) в анамнезе были гинекологические заболевания, в том числе эрозия шейки матки у 18 (16%), нарушения менструальной функции у 7 (6%), бесплодие у 6 (5%), лейомиома тела матки у 5 (4%), опухолевидные образования яичников и хронический эндометрит – по 4 случая (3%). У 36 (31%) женщин предыдущие беременности закончились медицинскими абортами, у 16 (14%) – самопроизвольными абортами в I триместре, у 7 (6%) – неразвивающейся беременностью.

У всех женщин основной группы до наступления беременности иммунологическим и молекулярно-генетическим методами было диагностировано наличие хронической цитомегаловирусной и герпесвирусной инфекций. Клинические проявления хронической герпесвирусной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса-1, до беременности отмечали 83% обследованных, в том числе с редкими обострениями (1 раз в год и реже) – 77%, частые обострения (более 5-6 раз в год) отмечали 6,7% женщин.

Во время настоящей беременности в основной группе у 34 (30%) женщин диагностированы острые инфекционные заболевания, из них у 30 (88%) – острый ринофарингит, у 4 (11%) – острый бронхит.

Частота угрожающего самопроизвольного аборта у беременных основной группы составила в 1 подгруппе 40%, во 2 подгруппе – 37%. У 32% отмечался рецидив угрозы прерывания беременности. Начавшийся самопроизвольный аборт отмечен у 5 (24%) беременных основной группы, который клинически проявлялся болевым синдромом, скудными кровянистыми выделениями и образованием ретрохориальной гематомы небольших размеров, выявленной при эхографическом исследовании. Угрожающие преждевременные роды встречались у 20 (25%) женщин 1 подгруппы и у 11 (30%) – 2 подгруппы. Из патологии беременности преобладали анемия легкой степени – у 21 (18%) пациентки и токсикоз I половины беременности в форме рвоты легкой степени – у 5 (4%) женщин.

Обострение хронической герпесвирусной инфекции чаще наблюдалось в I и II триместрах, обострение хронической цитомегаловирусной инфекции – во II триместре беременности. У 15 (19%) беременных в 1 подгруппе и у 6 (16%) женщин во 2 подгруппе отмечалось рецидивирование инфекции. У 1 беременной на фоне обострения хронической герпесвирусной инфекции диагностирована неразвивающаяся беременность при сроке 8-9 недель.

У 76 беременных с цитомегаловирусной инфекцией и 36 пациенток с герпесвирусной инфекцией реактивация инфекции установлена на основании наличия IgM в сыворотке крови, у 4 беременных с хронической цитомегаловирусной инфекцией – по величине четырехкратного и более нарастания титра антител IgG в парных сыворотках в динамике через 10 дней. Клинические проявления обострения хронической герпесвирусной инфекции в виде везикулезных высыпаний на слизистой оболочке губ отмечены у 30 (83%) женщин, у 6 (16%) женщин обострение хронической герпесвирусной инфекции протекало без клинических проявлений.

Следует также отметить, что в основной группе диагностируемые при ультразвуковом исследовании признаки ранней плацентарной недостаточности подтверждались низкими показателями таких плацентарных гормонов, как β -ХГ, ХГ, прогестерон и эстриол. В сыворотке крови беременных 1 подгруппы на 11-12 неделях гестации установлено более выраженное снижение содержания β -ХГ (в 1,5 раза) и прогестерона (в 1,8 раза), по сравнению с группой контроля (табл.). Показатели концентрации ХГ и эстриола в этой же подгруппе на сроке гестации 15-18 недель в сравнении с результатами исследования в контрольной группе также оставались более низкими, их уровень был снижен в 1,2 и 1,3 раза, соответственно. Во 2 подгруппе показатели β -ХГ и прогестерона на сроке гестации 11-12 недель снижались, соответственно, в 1,3 и 1,7 раза. На сроке гестации 15-18 недель в данной подгруппе содержание ХГ уменьшалось в 1,1 раза и эстриола – в 1,5 раза в сравнении с параметрами в контрольной группе (табл.).

Таблица

Содержание гормонов в сыворотке венозной крови беременных женщин

Группы		β -ХГ, мЕг/мл	ХГ, мЕг/мл	Прогестерон, нмоль/л	Эстриол, нмоль/л
11-12 недель гестации					
Основная	1 подгруппа	20840 $\pm$ 628*	-	58,85 $\pm$ 4,14*	-
	2 подгруппа	23840 $\pm$ 747*	-	64,76 $\pm$ 3,12*	-
Контрольная		30915 $\pm$ 923	-	107,7 $\pm$ 7,30	-
15-18 недель гестации					
Основная	1 подгруппа	-	34140 $\pm$ 967*	-	27,29 $\pm$ 0,45*
	2 подгруппа	-	35621 $\pm$ 732*	-	32,15 $\pm$ 0,80*
Контрольная		-	41053 $\pm$ 672	-	49,57 $\pm$ 0,60

Примечание: * – достоверность различий по отношению к контрольной группе при $p(t)<0,05$.

При индивидуальном анализе содержания β -ХГ выявлено, что в сыворотке крови женщин с начавшимся самопроизвольным абортom содержание β -ХГ было наиболее низким. Аналогичная закономерность прослеживалась в концентрации прогестерона в сыворотке крови беременных обследуемых групп. При исследовании содержания ХГ у беременных основной группы установлено его снижение в сравнении с контрольной группой в 1,2 раза, причем наименьшее значение отмечено при обострении хронической цитомегаловирусной инфекции.

При анализе результатов ультразвукового исследования в 11-12 недель гестации выявлено, что у 12 (10%) беременных основной группы были диагностированы предлежание ворсин хориона и гипертонус миометрия, у 14 (12%) – ретрохориальная гематома, деформация плодного яйца – у 2 женщин при обострении хронической герпесвирусной инфекции.

При проведении ультразвуковой плацентографии в 20-21 недели гестации, у 35 (30%) беременных основной группы визуализировались признаки плацентарной недостаточности – расширение межворсинчатого пространства в 19 (16%) случаях, преждевременное созревание плаценты у 7 (6%) пациенток, утолщение плаценты у 4 (3%) женщин, низкая плацентация у 29 (25%) беременных, изменение количества околоплодных вод у 8 (9%) женщин (в т. ч. многоводие и маловодие по 4 случая). При ультразвуковой фетометрии в 21-22 недели у 14 (12%) беременных выявлены изменения со стороны плода – «гиперэхогенный» кишечник в 7 (6%) случаях, увеличение трабекулярности желудочков, наличие включений в межпредсердной перегородке в 3 (2,5%) случаях, вентрикуломегалия в 2 (2%) случаях. Признаки внутриутробного инфицирования плода в 70% случаев встречались у беременных с обострением цитомегаловирусной инфекции.

Таким образом, у беременных с обострением хронической цитомегаловирусной или хронической герпесвирусной инфекций эхографические признаки первичной плацентарной недостаточности визуализируются в 22% случаев, вторичной плацентарной недостаточности – в 30% случаев. Снижение уровня гормонов трофобласта у беременных является объективным критерием первичной плацентарной недостаточности. Эти беременные составляют группу повышенного риска по развитию вторичной плацентарной недостаточности.

Уровень секреции ХГ может служить маркером осложнений и исхода беременности. В ранние сроки беременности он стимулирует стероидогенез в желтом теле яичника, позднее – синтез эстрогенов в плаценте, при снижении уровня ХГ можно прогнозировать развитие первичной плацентарной недостаточности. Мониторинг уровня эстриола и прогестерона в динамике в комплексе с клиническими и функциональными исследованиями позволяет диагностировать ранние признаки вторичной плацентарной недостаточности. Данные выводы подтверждаются литературными данными [4, 12].

Выводы

1. У беременных с обострением хронической цитомегаловирусной и хронической герпесвирусной инфекций отмечено увеличение на 50% частоты угрожающего самопроизвольного аборта, преждевременных родов.

2. Обострение хронической цитомегаловирусной и хронической герпесвирусной инфекций у 30% беременных сопровождается острыми инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей.

3. При обострении цитомегаловирусной и герпесвирусной инфекций на ранних сроках гестации отмечается снижение β -ХГ и прогестерона в крови беременных женщин, что является маркером формирования первичной плацентарной недостаточности. При обострении хронической цитомегаловирусной инфекции снижение плацентарных гормонов было более выраженным.

4. Обострение хронической цитомегаловирусной и хронической герпесвирусной инфекций во время беременности приводит к снижению содержания в крови эстриола более чем на 50%, ХГ – в 1,2 раза, что свидетельствует о развитии хронической плацентарной недостаточности, риске развития внутриутробной гипотрофии и гипоксии плода.

5. Анализ результатов ультразвукового исследования у беременных с обострением хронической цитомегаловирусной и хронической герпесвирусной инфекций во II триместре позволил выявить признаки внутриутробного инфицирования плода, причем чаще при обострении хронической цитомегаловирусной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Подходы к диагностике цитомегаловирусной инфекции в акушерстве и неонатологии / М.Л.Алексеева [и др.] // Пробл. репродукции. 2010. №5. С.52–56.
2. Андриевская И.А. Гормональные и микробицидные изменения у беременных с герпес-вирусной инфекцией // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2003. Вып.15. С.41–44.
3. Буданов П.В., Стрижаков А.Н. Этиология, патогенез, диагностика и лечение внутриутробной инфекции // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. 2010. Т.9, №3. С.61–63.
4. Параплацентарный ангиогенез у беременных с внутриутробным инфицированием плода / В.А.Бурлев [и др.] // Пробл. репродукции. 2008. №5. С.59–63.
5. Плацентарная недостаточность / Т.С.Быстрицкая [и др.], Благовещенск, 2010. 136 с.
6. Вережкина Е.В. Дифференцированный подход к диагностике и профилактике плацентарной недостаточности у беременных с обострением герпес-вирусной инфекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2009. 25 с.
7. Некоторые инфекции TORCH-комплекса (обзор литературы) / Е.В.Екимова [и др.] // Пробл. репродукции. 2007. №4. С.17–19.
8. Кицак В.Я. Вирусные инфекции беременных: патология плода и новорожденных. Кольцово, 2004. 84 с.

9. Кулаков В.И. Инфекции, передаваемые половым путем – проблема настоящего и будущего // Акуш. и гин. 2003. №6. С.3–6.

10. Лупенко М.Т. Гибель зародыша и плода при обострении герпес-вирусной инфекции // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2011. Вып.42. С.59–64.

11. Лупенко М.Т., Андриевская И.А. Морфометрические исследования фетоплацентарного барьера ворсинок плаценты при герпесной и цитомегаловирусной инфекциях // Бюл. СО РАМН. 2010. Т.30, №3. С.137–140.

12. Никонов А.П., Аспатурова О.Р. Цитомегаловирусная инфекция и беременность // Гинекология. 2007. Т.9, №1. С.46–49.

REFERENCES

1. Alekseeva M.L., Ekimov A.N., Ekimova E.V., Ivanets T.Yu., Kolod'ko V.G. *Problemy reproduksii – Russian Journal of Human Reproduction* 2010; 5:52–56.

2. Andrievskaya I.A. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2003; 15:41–44.

3. Budanov P.V., Strizhakov A.N. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2010; 9(3):61–63.

4. Burlev V.A., Zaydieva Z.S., Kan N.E., Il'yasova N.A., Burlev A.V. *Problemy reproduksii – Russian Journal of Human Reproduction* 2008; 5:59–63.

5. Bystritskaya T.S., Lutsenko M.T., Lysyak D.S.,

Kolosov V.P. *Platsentarnaya nedostatochnost' [Placental insufficiency]*. Blagoveshchensk; 2010.

6. Verevkina E.V. *Differentsirovanny podkhod k diagnostike i profilaktike platsentarnoy nedostatochnosti u beremennykh s obostreniem herpes-virusnoy infektsii: avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Differentiated approach to the diagnosis and prevention of placental insufficiency in pregnant women with exacerbation of herpes virus infection: abstract of thesis...candidate of medical sciences]*. Chelyabinsk; 2009.

7. Ekimova E.V., Mullabaeva S.M., Alekseeva M.L., Kolod'ko V.G., Ponkratova T.S. *Problemy reproduksii – Russian Journal of Human Reproduction* 2007; 4:17–19.

8. Kitsak V.Ya. *Virusnye infektsii beremennykh: patologiya ploda i novorozhdennykh [Viral infections in pregnancy: pathology of the fetus and newborn]*. Kol'tsovo; 2004.

9. Kulakov V.I. *Akusherstvo i ginekologiya* 2003; 6:3–6.

10. Lutsenko M.T. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2011; 42:59–64.

11. Lutsenko M.T., Andrievskaya I.A. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* 2010; 30(3):137–140.

12. Nikonov A.P., Astsaturova O.R. *Ginekologiya* 2007; 9(1):46–49.

Поступила 20.12.2012

Контактная информация

Ольга Петровна Бабенко,

аспирант,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН,

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: olga2274.74@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Ol'ga P. Babenko,

MD, Postgraduate student,

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration SB RAMS,

22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: olga2274.74@yandex.ru