

# Прегавидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности при цитомегаловирусной инфекции

М.С. Рустамова

ГОУ Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан

В статье представлены полученные данные о высокой частоте (34,9%) цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), выявленной среди женщин с невынашиванием беременности, которая занимает лидирующее место среди других видов инфекций, передающихся половым путём.

ЦМВИ проявлялась в острой первичном заражении (6,6%), рецидивирующей (36,9%) и хронической (56,6%) формах заболевания. При этом выявлены зависимость частоты и вида осложнений гестационного периода от стадий течения ЦМВИ, совпадение бактериального пейзажа женщин и микрофлоры абортусов, особенности гистологической картины плацент больных с ЦМВИ. Установлено, что прегавидарная подготовка женщин с ЦМВИ уменьшила частоту осложнений беременности (в 3,2 раза), родов (в 4,1 раза), репродуктивных плодовых потерь (в 3 раза) и перинатальной смертности (в 7,4 раза).

**Ключевые слова:** цитомегаловирусная инфекция, невынашивание беременности, самопроизвольные аборты, прегавидарная подготовка, перинатальные исходы

**Актуальность.** В последние годы во многих странах мира, в том числе и в Республике Таджикистан, отмечен рост числа заболеваний, передающихся половым путём, в частности цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) и её влияние на гестационный процесс. ЦМВИ вызывает множественные поражения тканей и органов человека с развитием пороков развития, инвалидности и летальности [1-6]. Неблагоприятная демографическая ситуация в нашей стране, обусловленная высокими показателями материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, высокий процент потерь желанных беременностей (от 20 до 25%) и широкое распространение ЦМВИ (40-99%) указывают на медицинскую и социальную значимость данной проблемы [6-9].

Несмотря на многочисленные исследования, проведённые по данной проблеме, остаётся ряд дискуссионных вопросов по профилактике осложнений гестационного периода у женщин, страдающих невынашиванием и ЦМВИ, и принципам их подготовки к желанной беременности.

**Целью исследования** явилось изучение особенностей течения беременности, родов и перинатальных исходов у женщин, страдающих невынашиванием беременности, в зависимости от активности ЦМВИ и разработка принципов подготовки к запланированной беременности для профилактики осложнений.

**Материал и методы.** В соответствии с целью исследования обследованы 227 беременных женщин, обратившихся в консультативно-диагностическую поликлинику и госпитализированных в отделение «Невынашивание беременности» Института акушерства, гинекологии и перинатологии Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан в период 2008-2013 гг.

В структуре выявленных урогенитальных возбудителей ЦМВИ обнаруживалась более чем у одной трети (34,9%) обследованных больных (n=122; основная группа) и занимала лидирующее место. Контрольную группу составили практически здоровые беременные женщины (n=61).

Критерием включения в основную группу явилось наличие в анамнезе невынашивания беременности. Критериями исключения были приём антибиотиков, противовирусных препаратов и иммуномодуляторов, реабилитационная подготовка вне беременности. Все обследованные женщины дали своё информированное согласие на проведение обследования.

Возраст пациенток колебался от 18 до 42 лет, при этом преобладали женщины активного репродуктивного возраста от 20 до 34 лет, которые составили 75,8% и 73,8% женщин основной и контрольной групп, соответственно.



Анализ паритета показал, что в обеих группах первородящих было в наименьшем проценте (13,7% и 21,3%), в то же время повторнородящие (43,6% и 32,8%) и многократно рожавшие женщины (42,7% и 45,9%) составили большинство. Следовательно, группы были идентичными для сравнения и получения достоверных результатов.

У каждой взятой под наблюдение женщины изучались жалобы, анамнез жизни и заболевания, особенности течения и осложнения беременностей и родов (предыдущих и настоящих), оценивалось течение послеродового и перинатального периодов.

Больные подвергались акушерскому исследованию, производились общеклинические анализы, иммунофлюоресцентный анализ соскобов из гениталий, абортусов (плодное яйцо, децидуальная ткань и ворсинчатый хорион) и плацент, бактериоскопическое и бактериологическое исследования, иммуноферментный анализ, ПЦР.

Острая, или первичная, форма ЦМВИ характеризовалась появлением в крови IgM при индексе avidности ниже 40%, положительной ПЦР и выявлением антител в отделяемом из цервикального канала (+++). Реактивация хронической формы оценивалась при 3-4 кратном повышении уровня IgG высокой avidности и выявлением антител в соскобах из цервикального канала (+/+). Латентная форма ЦМВИ характеризовалась выявлением титра антител IgG высокой avidности, отсутствием их роста при повторном обследовании, отсутствием антител IgM и антигена в биологических средах и отсутствием антител в соскобах из цервикального канала.

Функциональные методы исследования включали ультразвуковое исследование матки (в послеабортном и послеродовом периодах), плодного яйца, плода и доплерографию кровотока в маточно-плацентарно-плодовой системе, фетометрию и плацентографию.

Предгравидарная подготовка проведена 37 женщинам с потерями плода и ЦМВИ.

Статистический анализ результатов исследования проведён по Стьюденту с определением средних значений полученных показателей (M) и ошибки (m). Доверительный интервал >95% принимался как статистически значимый. Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Результаты исследований показали, что у большинства из 227 женщин с невынашиванием беременности (73,1%;  $n=166$ ) были выявлены возбудители сексуально-трансмиссивных заболеваний. У 61 (26,9%) пациентки урогенитальная инфекция не обнаружена, по-видимому, потеря

беременности у них была обусловлена другими причинами, таковыми как эндокринопатия, пороки развития матки и т.д.

Установлено, что ЦМВИ лишь в 18,8% выявлялась в виде моноинфекции, а у большинства беременных женщин (81,2%) обнаружена микст-инфекция, передающихся половым путём (хламидии, микоплазма, уреоплазма, вирус простого герпеса-ВПГ и т.д.). Ассоциации ЦМВ с патогенной бактериальной флорой встречались в 5,1 раза чаще ( $p < 0,001$ ) по сравнению с аналогичными возбудителями у пациенток контрольной группы.

При иммунофлюоресцентном исследовании, в 12 из 15 абортусов были обнаружены возбудители урогенитальной инфекции, причём преобладала вирусная инфекция (52,7%), в том числе ЦМВ (34,9%), при этом бактериальный пейзаж женщин в большинстве случаев (86,7%) совпадал с микрофлорой соскобов из матки.

ЦМВИ у беременных женщин обнаруживалась в различных стадиях активности. Острая форма, или первичное заражение ЦМВИ было установлено у 8 (6,6%) больных. Рецидивирующая форма ЦМВ выявлена у 45 женщин, то есть у более одной трети пациенток (36,9%) в течение гестационного периода произошло обострение заболевания, у остальных женщин ( $n=69$ ; 56,5%) ЦМВИ имело хроническое или латентное течение.

Наиболее частыми перенесёнными заболеваниями среди пациенток основной группы были установлены тонзиллит, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), заболевания мочевыводящей системы и щитовидной железы и анемия. Почти каждая больная (86,1%) основной группы перенесла ОРВИ, при этом они указали на частую заболеваемость – до 2-4 раз в год. Возможно, данный факт указывает на реинфекцию ЦМВИ, которая клинически протекала по типу гриппа.

Анализ менструальной функции обследованных женщин с наличием ЦМВИ показал, что у большинства (70,5%) из них цикл был нормальным. Среди нарушений менструального цикла установлена дисменорея и гиперполименорея, по-видимому, обусловленные воспалительными процессами эндометрия.

При изучении детородной функции женщин основной группы обратили внимание на высокую частоту невынашивания беременности (44,0%), перинатальных (43,1%) и репродуктивных потерь (66,8), неразвивающихся беременностей (10,3%), мёртворождений (25,3%). В то время как частота срочных родов (31,3%) была в 2,2 раза меньше аналогичного показателя контрольной группы ( $p < 0,001$ ).

ЦМВИ не проявлялась специфическими клиническими признаками и у большинства обследованных женщин протекала бессимптомно, стёрто и латентно. Генерализованная форма ЦМВИ не была выявлена ни у одной больной основной группы. Однако у обследованного контингента женщин была установлена высокая частота эндометрита, который диагностировался в 13,3 раза чаще относительно женщин контрольной группы (4,9%), достигая 65,1% ( $p < 0,001$ ).

Полученные данные соответствуют исследованиям многих авторов, которые выделяют воспалительные заболевания половой сферы, как одну из основных причин спонтанного и привычного выкидыша. Длительная, часто бессимптомная персистенция инфекционных агентов в эндометрии приводит к выраженным изменениям в структуре ткани, её рецепторном аппарате, в результате в нём нарушаются процессы пролиферации и циклической трансформации, которые отрицательно влияют на процессы имплантации, плацентации, нормального развития беременности, приводя к её потерям [9,10].

Треть (30,2%) больных с урогенитальной инфекцией жаловались на явления цистита, причём более чем половина (53,8%) из них указали на хроническое его течение с частыми рецидивами. Хронический пиелонефрит установлен у 56,6% женщин с ЦМВИ. Высокая частота воспалительного заболевания мочевыводящих путей, по-видимому, обусловлена инфицированием урогенитальной инфекцией.

Таким образом, ЦМВ и другие урогенитальные инфекции протекают стёрто и сопровождаются воспалительными заболеваниями половых органов и мочевыводящей системы, аналогичные данные получены и другими исследователями [2,11].

Выявлены особенности течения гестационного процесса у женщин с ЦМВИ в зависимости от её стадии. При первичном заражении у всех 8 обследованных женщин произошёл ранний самопроизвольный выкидыш в сроках беременности от 6 до 9 недель (табл.1). При этом у 3 (37,5%) – в сроке гестации 4-5 недель беременности диагностирована неразвивающаяся беременность. В послеабортном периоде у более трети (37,5%) пациенток возникли осложнения в виде эндометрита.

Больных с рецидивирующей и хронической формой ЦМВИ с угрозой прерывания беременности и начавшимися выкидышами было больше в 4,2 и 6,7 раза и 3,1 и 4,4 раза, соответственно, по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы.

Частота самопроизвольных выкидышей возрастала в зависимости от стадии ЦМВИ. Если при острой форме у всех 100% беременных женщин произошёл аборт, то при рецидивирующей и хронической формах таковых было 24,4% и 10,1%, соответственно ( $p < 0,001$ ). Заслуживает внимания высокая частота гипертензивных нарушений у инфицированных женщин.

**ТАБЛИЦА. ЧАСТОТА ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ЦМВИ**

Нозологические формы	Основная группа (n=122)						Контроль (n=61)	
	Острая форма или первичное заражение (n=8)		Рецидивирующая форма (n=45)		Хроническая форма (n=69)		Абс.	%
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Ранний токсикоз	-	-	4	8,9	7	8,7	9	13,0
Угроза прерывания беременности	2	25,0*	28	62,2*	32	46,4*	9	14,8
Начавшийся и начинающийся выкидыш	5	62,5*	10	22,2*	10	14,5*	2	3,3
Самопроизвольный выкидыш	8	100	11	24,4	7	10,1	-	-
Гипертензивные нарушения	-	-	4/13	30,8*	5/41	12,2*	1/23	4,4
Нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока	-	-	7/18	38,9*	8/31	25,8*	2/38	5,2
Плацентарная недостаточность	-	-	7/18	38,9*	8/41	19,5*	1/26	3,8
Патология околоплодных вод	-	-	22/35	62,9*	9/41	21,9*	5/47	10,6
СЗРП	-	-	6/18	33,3	7/31	22,6	-	-

**Примечание:** p\* – статистическая значимость различий по отношению к контрольной группе ( $p < 0,001$ )



Установлено влияние рецидивирующей и хронической форм ЦМВИ на развитие внутриутробного плода. Нарушение кровотока в маточно-плацентарно-плодовой системе установлено у 38,9% и 25,8% обследованных женщин с рецидивирующей и хронической формами ЦМВИ, что также статистически значимо ( $p < 0,001$ ) относительно контрольной величины.

Плацентарная недостаточность диагностирована у 38,9% и 19,5% беременных с рецидивирующей и хронической формами ЦМВИ, что способствовало рождению детей с СЗРП в 33,3% и 22,6% случаев, соответственно.

У рожениц с рецидивирующим и хроническим течением ЦМВИ дородовой разрыв плодных оболочек (ДРПО) диагностировался с одинаковой частотой, более чем у половины (55,2% и 53,1%, соответственно) обследованных, что было достоверно ( $p < 0,001$ ) выше по сравнению с показателем (9,1 %) женщин контрольной группы, превышая значения в 6,1 и 5,8 раза. Патология околоплодных вод наблюдалась часто (62,9%) у женщин с обострением ЦМВИ, по сравнению с больными хронической формой ЦМВИ (21,9%) и женщинами контрольной группы, приобретающая высокую статистическую значимость ( $p < 0,001$ ).

Послеабортный и послеродовой (36,4% и 28,6%, соответственно) эндометриты осложнили гестационный процесс у большинства (62,1%) родильниц с рецидивирующей формой ЦМВИ и более трети (31,2%) больных с хроническим течением данной патологии. По-видимому, данный факт обусловлен снижением иммунологического и интерферонного пула организма женщин при инфицировании цитомегаловирусом.

Внутриутробное инфицирование установлено с высокой частотой (43,8% и 23,7%, соответственно) у новорождённых, родившихся от матерей с рецидивирующей и хронической формами ЦМВИ, по сравнению с 9,1% матерей контрольной группы ( $p < 0,001$ ).

Выявлено развитие врождённых пороков развития в виде микроцефалии (2 случая), слепоты (2) и кист головного мозга (2) у детей, рождённых от матерей при рецидивирующем течении ЦМВИ. Среди новорождённых от матерей с хроническим течением ЦМВИ и контрольной группы ни в одном случае пороки развития плода не были выявлены. Полученные данные подтверждают данные о тропизме ЦМВИ тканям головного мозга с формированием пороков развития [4, 6, 12].

Изучение состояния фето-плацентарного комплекса позволило установить наличие изменений в плаценте и околоплодных водах. У каждой четвёртой (23,7%) женщины было диагностировано маловодие, у 42,4% – многоводие, у 10,5% – установлены мутные

с хлопьями околоводные воды и отёчность плаценты. У 3 (7,8%) больных с ЦМВ в плаценте выявлено наличие кист.

Патолого-гистологическое исследование плацент показало наличие воспалительных процессов в виде интервиллизита (38,9%), гнойно-некротического амнионита (30,3%), базального дицидуита (69,6%), хориоамнионита (60,6%) и кальциноза (57,5%). Герпетические клетки были обнаружены в 30,3% случаев. Признак «Совиный глаз», который характерен для ЦМВИ, обнаружен во всех плацентах больных с ЦМВИ. Высоким был процент полнокровных ворсин (38,9%) и наличия крови в межворсинчатом пространстве (38,9%), однако очаговые инфаркты плаценты, спазм сосудов ворсин и гипоплазия были выявлены в единичных случаях. Хроническая плацентарная недостаточность установлена в 19 (57,5%) случаях. В 1/3 обследованных плацент были выявлены признаки тромбоза артерии.

Резюмируя полученные данные, необходимо отметить, что все формы ЦМВИ отрицательно влияют на течение беременности, родов, послеабортного и послеродового периодов, а также на перинатальные исходы, при этом частота и вид осложнений зависит от формы и стадии ЦМВИ, что указывает на разработку мер по предупреждению осложнений вне беременности.

Одним из эффективных методов профилактики невынашивания беременности и осложнений гестационного процесса является прегравидарная подготовка женщин. При этом имеется возможность провести тщательное обследование и лечение выявленных патологических процессов, что предупредит новое заражение и обострение ЦМВИ в гравидарном периоде. В связи с этим, проведена патогенетическая терапия в прегравидарном периоде 37 женщинам, страдающим невынашиванием беременности и ЦМВИ. Все женщины страдали хроническими воспалительными заболеваниями органов мочеполовой сферы, в виде эндометрита, сальпингоофарита, цистита или пиелонефрита.

Всем обследованным были проведены антибактериальная (вильпрофен солютаб-500 по 1 табл. 3 раза в день, в течение недели), иммунокорректирующая (циклоферон/иммунал, по 2,0 в/м, через день, №10 или по 20 капель 2 раза в течение месяца), антивирусная (ацикловир -200 по 1 табл. 5 раз в день, в течение 1 месяца, бетадиновые свечи – по 1 свече 1 раз в день вагинально, №14), интерферонстимулирующая (виферон-II – по 1 свече 2 раза в день, ректально, в течение 10 дней, затем по 1 св. 2 раза в неделю, в течение 5 недель), и рассасывающая (деклавит – 1 св. 2 раза в день, ректально, дестриптаза – по 1 свече 2 раза, вагинально, в течение 10 дней) терапии. Лечение получали одновременно супруги/половые партнёры. Все женщины с лечебной и контрацеп-



тивной целью получали линдинет-20 или мидиану, по общепринятой схеме, в течение 3 менструальных циклов. С целью подготовки эндометрия была проведена физиотерапия с использованием электрофореза медью и цинком.

В системе лечебно-профилактических мероприятий при невынашивании беременности инфекционного генеза одно из ключевых значений имеет предупреждение реактивации инфекции у беременных и инфицирования новорождённых. В связи с этим после наступления планируемой беременности дополнительно к общепринятым методам обследования, каждые два месяца проводилось определение титров антител IgM и IgG и индекса avidности, и выявление антител и антигена в соскобах из цервикального канала.

После проведённого курса обследования и лечения у всех женщин была выявлена хроническая форма ЦМВИ, при которой титр антител IgG колебался в пределах 1:200 и 1:400, при индексе avidности – от 72 до 86%.

Анализ течения гестационного процесса у женщин с прегравидарной подготовкой показал, что у них уменьшилась частота осложнений беременности (в 3,2 раза), родов (в 4,1 раза), репродуктивных плодовых потерь (в 3 раза) и перинатальная смертность (в 7,4 раза). Ни в одном случае не было определено патологий со стороны мозга плода. В 83,8% гестация закончилась рождением здоровых жизнеспособных новорождённых.

Таким образом, установлена высокая частота ЦМВИ среди женщин, страдающих невынашиванием беременности, и зависимость частоты и вида осложнений гестационного периода от стадий течения ЦМВИ. Выявлено, что разработанный комплекс профилактических мероприятий по выявлению и обследованию женщин с синдромом потерь беременности и ЦМВИ, проведению прегравидарной подготовки к планируемой беременности пациенток с ЦМВИ способствовал оздоровлению женщин, предупреждению персистенции вируса и уменьшению частоты осложнений беременности, родов и потерь беременности, снижению показателей репродуктивных плодовых потерь и перинатальной смертности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дьячук Е.В. Клинико-лабораторная характеристика цитомегаловирусной инфекции у беременных и детей первого года жизни: автореф. ... дис. канд. мед. наук / Е.В.Дьячук. - С-П. - 2012. - 22 с.
2. Прилепская В.Н. Цитомегаловирусная инфекция: возможности терапии во время беременности / В.Н.Прилепская, А.В.Ледина, Н.А.Короткова // Гинекология. - Том 16. - № 3. - С.94-96
3. Рустамова М.С. Цитомегаловирусная инфекция у женщин при синдроме потерь беременности / М.С. Рустамова, Ш.Т. Мунинова, Г.Д. Истамова // Мать и дитя. - 2010. - №3. - С.78-79
4. Яцык Г.В. Цитомегаловирусная инфекция / Г.В.Яцык, Н.Д.Одинаева, И.А.Беляева // Практика педиатра. В помощь врачу. - 2009. - №10. - С. 5-12.
5. Yinon Y. Screening, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in pregnancy / Y.Yinon [et al.] //Obstet. Gynecol. Surv. - 2010. - V.65 (11). - P. 736-743.
6. Всемирная организация здравоохранения. Инфекции, передаваемые половым путём и иные инфекции репродуктивного тракта // - Женева. - 2005. - 145с.
7. Национальная стратегия развития РТ на период до 2015г. / - Душанбе. - 2008
8. Национальная стратегия здоровья населения РТ на период до 2020г. / - Душанбе. - 2010. - 163с.
9. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием /Методические пособия и клинические протоколы // В.М.Сидельникова. М.: МЕДпресс-информ. - 2010. - 224с.
10. Мальцева Л.И. Роль регуляторных аутоантител в диагностике хронического эндометрита / Л.И.Мальцева, Д.И.Осадчая // Материалы междунауч.-практ. конф., Казань. - 2010. - С. 43-47.
11. Сидельникова В.М. Привычные потери беременности / В.М.Сидельникова // - М., Триада-Х. - 2000.- 304 с.
12. Русанова Н.Н. Цитомегаловирусная инфекция у детей / Н.Н.Русанова, С.Н.Теплова, С.А.Коченгина // - СПб. - 2001. - С. 45-48.



# Summary

## Pregravid preparation for women with miscarriage at cytomegalovirus infection

M.S. Rustamova

*SEI Institute of Postgraduate Studies in Healthcare of the Republic of Tajikistan*

The article presents the findings of a high frequency (34,9%) of cytomegalovirus infection (CMVI), identified among women with miscarriage, which is taking leading place among other types of sexually transmitted infections.

CMVI manifested as acute primary infection (6,6%), recurrent (36,9%) and chronic (56,6%) forms of the disease. The dependence of frequency and type of complications from gestational stages of CMVI, the coincidence of women bacterial microflora with abortions ones, especially placental histology in patients with CMVI were revealed. Established that pregravid preparation reduced the incidence of CMVI complications of pregnancy (by 3,2 times), labor (by 4,1 times), the reproductive loss (by 3 times) and perinatal mortality (by 7,4 times).

**Key words:** cytomegalovirus infection, miscarriage, spontaneous abortion, pregravid preparation, perinatal outcomes

### АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Рустамова Мехринисо Сангиновна** – профессор кафедры акушерства и гинекологии ГОУ Института последипломного образования в сфере здравоохранения РТ; Таджикистан, г.Душанбе, пр.И.Сомони, 59  
E-mail: mehrinisor@mail.ru