

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН

© Н.Р. Беляева

СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 64», Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию: 26.05.2016

Принята к печати: 29.07.2016

■ Цитомегаловирусная инфекция является актуальной проблемой современного акушерства и перинатологии, что обусловлено ее широким распространением, длительным латентным течением, а также возможным негативным влиянием на исходы беременности и здоровье новорожденного. Частота бесплодия, неудачных исходов беременности, в том числе и с использованием вспомогательных репродуктивных технологий, диктуют необходимость поиска причин осложнений, в том числе инфекционного генеза, возможно, с участием вируса цитомегалии. В статье представлен обзор литературы последних лет по изучению влияния цитомегаловирусной инфекции на репродуктивную функцию женщин.

■ **Ключевые слова:** цитомегаловирусная инфекция; беременность; бесплодие.

CYTOMEGALOVIRUS INFECTION AND REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMEN

© N.R. Belyaeva

Saint Petersburg Municipal Outpatient department 64, Saint Petersburg, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2016;65(4):24-33

Received: 26.05.2016

Accepted: 29.07.2016

■ Cytomegalovirus infection is an important problem in obstetrics and perinatology, because of its high prevalence, long latent duration, as well as potential negative effect on pregnancy outcomes and infant's health. High rates of infertility, adverse pregnancy outcomes, including pregnancy with the use of reproductive technologies, necessitate the search for the causes of complications, including those of infectious genesis, also with the involvement of cytomegalovirus. In the paper, current literature data on the influence of cytomegalovirus infection on reproductive function of women are reviewed.

■ **Keywords:** cytomegalovirus infection; pregnancy; infertility.

Вирус цитомегалии — возбудитель цитомегаловирусной инфекции

Вирусная инфекция играет важнейшую роль в развитии патологии беременности, заболевания плода и новорожденного. Актуальность проблемы вирусных инфекций в акушерстве и перинатологии возрастает в связи с неблагоприятными социально-экономическими изменениями в жизни общества, которые проявляются в повышении риска инфицирования женщин во время беременности [1]. Особая роль в клинической медицине современности принадлежит одной из самых распространенных вирусных инфекций — цитомегаловирусной (ЦМВИ).

Впервые описал измененные цитомегалией клетки почек и околоушной слюнной железы у погибших новорожденных немецкий патологоанатом Х. Рибберт в 1881 году, ошибочно предположив поражение простейшими.

В 1955 году *Margaret Smith* выделила и культивировала в лабораторных условиях, что дало начало активному его изучению [2].

Цитомегаловирус принадлежит к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Betaherpesviridae* и имеет видовое название *Herpes human virus 5* (HHV5) (официальное название) или *Cytomegalovirus* (обычное название) [3].

Геном вируса содержит двухцепочечную ДНК, состоящую из 240 тысяч пар нуклеотидов. Существует более 40 штаммов дикого цитомегаловируса, а также штаммы, выделенные в лабораторных условиях (Davis, AD-169, Towne, Kerr) [4].

Цитомегалия является оппортунистической инфекцией, вирус может существовать длительное время в организме человека, ничем не обнаруживая себя и не вызывая каких-либо патологических процессов. Только при нарушении баланса между организмом человека

и вирусом, что происходит при ослаблении факторов иммунной защиты, вирус начинает интенсивно размножаться, вызывая поражение различных органов [5]. Заболеваемость ЦМВИ эндемична и не подвержена сезонным колебаниям [6, 7].

Международная классификация болезней X пересмотра (2006) не относит цитомегаловирусную инфекцию к инфекциям, передаваемым половым путем, и различает следующие заболевания, связанные с ЦМВ.

B25. Цитомегаловирусная болезнь

B25.0 Цитомегаловирусный пневмонит

B25.1 Цитомегаловирусный гепатит

B25.2 Цитомегаловирусный панкреатит

B25.8 Другие болезни, вызванные цитомегаловирусом

B25.9 Цитомегаловирусная болезнь неспецифическая

B27.1 Цитомегаловирусный мононуклеоз

P35.1 Врожденная цитомегаловирусная инфекция.

Источником инфекции является инфицированный человек. Вирус может содержаться в моче, крови, носоглоточном секрете, слезах, слюне, секрете шейки матки и влагалища, сперме, молоке, амниотической жидкости, которые служат фактором передачи ЦМВ.

Вирус может попадать в организм человека различными путями:

- гематогенно (при трансплантации органов и тканей, гемотрансфузии, внутриутробном инфицировании);
- интранатально (при прохождении плода через инфицированные родовые пути матери);
- перорально;
- аэрогенно;
- контактно-бытовым путем (контакт с секретами и экскретами на предметах обихода, игрушках);
- половым путем.

Конкретные способы передачи инфекции не всегда очевидны [8].

Попадая в организм, вирус цитомегалии проникает внутрь клеток, где активно реплицируется, формируя дочерние вирусные частицы. Вирионы выходят из инфицированной клетки, покрываясь внешней оболочкой, в формировании которой участвует клеточная мембрана пораженной цитомегаловирусом клетки. Вирус цитомегалии может реплицироваться в любых клетках организма. ДНК вируса обнаруживаются в лейкоцитах, фибробластах, эндотелиальных, нейроглиальных, а также мы-

шечных клетках. Но наиболее выраженный тропизм цитомегаловирус имеет к клеткам эпителия протоков слюнных желез, где он способен медленно размножаться без поражения клеток [8, 9]. Наиболее выраженные изменения при ЦМВ-инфекции происходят в субпопуляции Т-лимфоцитов, уровень которых падает, в то же время уровень супрессоров/киллеров CD4/CD8 субпопуляции лимфоцитов повышается, падает активность NK-клеток. Одновременно нарушается регуляция иммунного ответа вследствие повреждения системы интерлейкинов [8].

После инфицирования цитомегаловирус, как правило, присутствует в организме в латентной форме, в основном в мононуклеарных клетках периферической крови, периодически реактивируясь.

При инфицировании серопозитивного человека другим штаммом ЦМВ формирование специфического иммунитета против данного штамма возбудителя будет происходить как и при первичном контакте. Нарботанные ранее антитела к другим штаммам ЦМВ сдерживают активную репликацию вируса, однако действенная иммунная защита сформируется только через 2–4 недели от момента инфицирования данным штаммом вируса [9].

Цитомегалия — одна из наиболее распространенных инфекций человека. Различают врожденную и приобретенную цитомегаловирусную инфекцию. Врожденная ЦМВ-инфекция — это результат трансплацентарной передачи вируса от матери к плоду с развитием первичной или реактивированной инфекции, и она развивается внутриутробно. Частота врожденной инфекции составляет около 1 % [10].

Цитомегаловирусная инфекция и беременность

Как известно, патогенез ЦМВИ определяется взаимодействием между вирусной репликацией и иммунным ответом хозяина [8]. Особенностью физиологического течения беременности является супрессорные изменения иммунной системы материнского организма, что обеспечивает иммунологическую толерантность к аллоантигенам плода [11].

Цитомегаловирусная инфекция входит в состав инфекций, составляющих TORCH — синдром у новорожденных. Женщинам, вступающим на учет в женскую консультацию, проводятся скрининговые обследования на наличие ЦМВ-антител. У серонегативных женщин с симптомами первичной инфекции

проводят повторные исследования через 3–4 недели для подтверждения сероконверсии.

Цитомегаловирусная инфекция у беременных женщин протекает обычно в бессимптомной и у большинства в латентной форме. При определенных условиях цитомегаловирус может реактивироваться. Такая реактивация, не проявляясь клинически, может вести к вертикальной передаче вируса и вследствие этого к самопроизвольным абортam, преждевременным родам [12], аномалиям развития, фетопатиям и заболеванию новорожденных. Поэтому женщины из группы риска нуждаются в вирусологическом мониторинге за маркерами ЦМВ и проведении иммунокорректирующей терапии при выявлении ее активных форм [13].

У беременных женщин можно выделить три формы ЦМВ-инфекции:

- первичная;
- рецидивирующая;
- персистирующая.

В каждой из них выделяют по 2 варианта. Для **первичной** инфекции этими вариантами являются **манифестная** форма, которая встречается редко, протекает в виде мононуклеозоподобного синдрома, гепатита и др. и **бессимптомная** форма (часто).

Рецидивирующая форма инфекции может быть обусловлена реактивацией или реинфекцией.

Персистирующая форма включает в себя две стадии: **продуктивной репликации** и **латенции** цитомегаловирусной инфекции.

Первичная инфекция в 24–40 % случаев приводит к вертикальной передаче вируса новорожденному [14–16], причем имеется определенная связь между частотой антенатального инфицирования плода и срока гестации. Так, частота вертикальной передачи цитомегалии в первом триместре беременности составляет около 30 %, а в третьем триместре — 40–70 % [17]. Внутриутробная цитомегалия протекает у новорожденных бессимптомно в 80–90 % случаев, и лишь у 10–22 % детей регистрируются клинические формы инфекции и врожденные аномалии (в виде ранних и поздних проявлений) [1, 10, 15–19]. Отмечено, что, хотя вертикальная передача цитомегаловирусной инфекции у серопозитивных беременных происходит значительно реже, процент детей с клиническими проявлениями данной инфекции одинаков как у серопозитивных матерей, так и у женщин с первичной инфекцией, развившейся в течение данной беременности

[16]. Наиболее опасной причиной неблагоприятных последствий плода является первичная инфекция у беременной женщины в первом триместре беременности. При подтвержденной вертикальной передаче вируса плоду частота рождения детей с нейросенсорной тугоухостью составила 24 % у женщин, инфицированных впервые ЦМВИ в первом триместре беременности, и только 2,5 % у женщин, впервые инфицированных ЦМВ во II и III триместрах. Другие осложнения у детей (умственная отсталость, детский церебральный паралич, судороги, хориоретинит) также были в 2 раза чаще при первичной ЦМВИ в раннем сроке беременности, чем во II и III триместрах (32 и 15 % соответственно) [13, 20].

При реактивации ЦМВИ или реинфекции другим штаммом вируса инфекция протекает бессимптомно как для матери, так и для новорожденного. Дети, рожденные от таких матерей, также могут иметь осложнения врожденной ЦМВИ, но это происходит гораздо реже (примерно от 0,2 до 2 %) [15, 20].

Частота выявления антител к ЦМВ среди женщин детородного возраста в разных странах варьирует от 40 до 100 %. Расхождение исследователей в частоте встречаемости ЦМВИ может быть следствием неоднородности распространения герпесвирусов в различных частях земного шара, а также, возможно, в различиях в чувствительности и специфичности используемых методов детекции (культуральный метод, ПЦР или непрямая иммунофлюоресценция) [21].

По данным отечественных авторов, распространенность вируса цитомегалии у женщин репродуктивного возраста в России составляет от 87,6 до 91,6 % [18]. В США серопозитивных женщин репродуктивного возраста насчитывается от 50 до 80 % [20]. От 1 до 4 % серонегативных женщин инфицируются вирусом цитомегалии во время беременности [15].

У 97,4 % женщин с отягощенным акушерским анамнезом и у 97,9 % беременных обнаруживаются маркеры ЦМВ. Цитомегаловирусная инфекция протекала в латентной форме у 61,5 % женщин с отягощенным акушерским анамнезом и у 72,9 % у беременных; рецидивирующая форма у 12,5 и 11,3 % соответственно и персистирующая форма у 25,7 и 15,8 % соответственно. Наблюдения показали, что у женщин с привычным невынашиванием беременности достоверно чаще диагностируется персистирующая форма инфекции.

Установлена определенная корреляция между неразвивающейся беременностью и рецидивирующей формой ЦМВ-инфекции. Показана высокая корреляционная связь рецидивирующей формой ЦМВИ с угрозой прерывания беременности в I триместре [8].

Основным фактором риска внутриутробного инфицирования плода является рецидивирующая форма ЦМВИ у матери во время беременности, иммунодефицитное состояние беременной, нарушение фетоплацентарного барьера. Наличие латентной формы ЦМВИ у рожениц не может служить прогностическим признаком внутриутробной передачи ЦМВИ, так как реактивация ЦМВИ может произойти на более ранних этапах беременности [18].

При **антенатальном** инфицировании плода в подавляющем большинстве случаев имеет место трансплацентарный путь передачи ЦМВ.

При **интранатальном** инфицировании вирус поступает в организм за счет аспирации, заглатывания инфицированных околоплодных вод или секретов родовых путей матери.

Новорожденный может быть инфицирован и через материнское молоко, что имеет особое значение для детей с экстремально низкой массой тела [9, 22].

Неблагоприятное влияние цитомегаловирусной инфекции на плаценту реализуется за счет активации медиаторов воспаления (в том числе интерлейкинов-6 и -8), что ведет к гибели клеток трофобласта, развитию плацентарной недостаточности и, как следствие, неблагоприятным исходам беременности [23]. Хроническая латентная ЦМВ-инфекция является причиной развития первичной фетоплацентарной недостаточности ($61,1 \pm 11,8\%$), хронической гипоксии плода ($55 \pm 12,1\%$), задержки внутриутробного развития плода ($22,2 \pm 10\%$) [24].

Учитывая высокую частоту неблагоприятного влияния на исход беременности и здоровье плода, очень важно при подозрении на возможную цитомегаловирусную инфекцию у матери правильно оценить риск для плода и дать соответствующие рекомендации родителям для предотвращения возможных последствий [14].

Определение TORCH-инфекций входит в состав обязательного обследования у женщин с бесплодием, а также перед вступлением в программу ЭКО.

Цитомегаловирусная инфекция и бесплодие

Частота бесплодного брака в настоящее время колеблется от 10 до 20 %. Женский фактор является причиной бесплодия в браке примерно в 45 % случаев, мужской — в 40 %, сочетанный — в 15 % [25].

Вопрос об этиологической роли вируса цитомегалии в развитии мужского бесплодия считается спорным. Цитомегаловирус может содержаться как в цельном эякуляте и подвижных сперматозоидах, семенных пузырьках, так и в тканях простаты [7, 26, 27]. У мужчин без клинического проявления инфекций урогенитального тракта маркеры ЦМВ выявляются в 8,8 % образцов спермы. Частота выявления вируса увеличивается в зимние месяцы [7]. Частота обнаружения ДНК цитомегаловируса в эякуляте пациентов с бесплодием составляет 2–3 % во Франции [5], 2,7 % — в Дании [28], 3,6–8,7 % — в Германии [29, 30], 7,1–56,5 % — в Греции [30]; 9,6 % — в Китае [32], 25 % — в США [33].

Имеются данные о прямом гаметотоксичном влиянии цитомегаловирусной инфекции как результате заражения незрелых половых клеток и уменьшения их количества, что может привести к развитию бесплодия [27]. Однако, большинство исследователей указывает на отсутствие влияния вируса на показатели спермограммы [34, 35]. Так, в проспективном исследовании субфертильных пар, проведенном W. Eggert Kruse, не отмечено клинически значимых изменений показателей спермограммы, также не выявлено ухудшения качества эндцервикальной слизи у женщин. ЦМВИ может содержаться в сперме и быть причиной заражения эндометриальных клеток, однако половой путь передачи крайне редок [34]. В более раннем исследовании, проведенном на Тайване, показаны сходные данные, кроме того, показано, что пары, страдающие бесплодием, чаще конкордантно серопозитивны и имеют положительный результат по выявлению ДНК вируса цитомегалии в урогенитальном тракте [35].

Возможность передачи ЦМВ донорскому ооциту в цикле ЭКО маловероятна. В исследовании Witz et al. (1999) были обследованы оба партнера (женщины: $n = 71$; мужчины: $n = 60$), участвующих в программе ЭКО, на наличие антител к ЦМВ. Семенная жидкость до и после приготовления, отделяемое слизистой цервикального канала во время получения ооцитов, эмбрионы, не подходящие для крио-

консервации были заморожены в жидком азоте. Определение ДНК вируса методом ПЦР было произведено во всех полученных образцах. Установлено, что антитела к ЦМВ были найдены у 62 % женщин и 37 % мужчин. Вирусная ДНК была выявлена в 25 % образцов эякулята и 19 % образцов цервикальной слизи. Вирус не был обнаружен ни в одном образце ооцита или эмбриона. На основании полученных данных были сделаны выводы о том, что трансмиссивная передача ЦМВ ооцитам или эмбриону маловероятна [32].

В ретроспективном исследовании, проведенном С. Kling и D. Kabelitz в Германии в 2002 и 2012 годах, установлено, что у пар с неудачами имплантации в программах ЭКО выявлялись IgG к ЦМВ. Причем женщин было 45 %, мужчин — 34 % в 2002 году и 39,8 % женщин и 28 % мужчин в 2012 году. Большинство пар были конкордантно серопозитивны по IgG (20,5 %) или серонегативны (41,8 %). Дискордантные пары, где женщина серопозитивна, а партнер серонегативен, составили 24,6 %, пары в которых серопозитивен мужчина, а партнерша серонегативна, составили 13,1 % [36]. У пар с неудачами имплантации в программах ЭКО в Германии авторами было установлено, что среди людей репродуктивного возраста серопозитивных женщин 45 %, мужчин 34 %, приблизительно такое же соотношение было определено и в 2012 году (39,8 % женщин и 28 % мужчин).

Сходные данные по соотношению дискордантных пар, участвовавших в программах ЭКО, в которых женщина серонегативна, а партнер серопозитивен, получены и в исследовании R. Levy et al. (1997) — 13,5 % [5].

На основании полученных данных авторы делают выводы, что в Германии более 50 % женщин не имеют специфических антицитомегаловирусных антител, т. е. серонегативны. Для этих женщин могла быть эффективна первичная профилактика, и они могли бы иметь положительный результат от первичной профилактики. Около четверти из них имеют серопозитивных партнеров. Риск заразиться ЦМВИ при сексуальных контактах в дискордантных парах может быть крайне низок, и совет использовать барьерные методы контрацепции у будущих родителей достаточно критичен, так как ведет к конфликту интересов [36].

И все-таки интерес к исследованию эякулята донора на наличие вируса цитомегалии

высок, учитывая риски неблагоприятного воздействия вируса на исход будущей беременности.

Имеются рекомендации включать исследование эякулята на маркеры герпесвирусов методом ПЦР в алгоритм диагностики мужского бесплодия, также при использовании ВРТ и естественном планировании беременности для предотвращения риска вертикальной передачи герпесвируса мужскими гаметам [21, 31, 35]. К сожалению, это ведет к удорожанию стоимости процесса, так как исследовать необходимо все образцы, а не случайную выборку, принимая во внимание, что донорская сперма с положительным анализом на ЦМВИ в одно время необязательно будет таковой и в другой период времени [28].

Согласно рекомендациям Американского общества репродуктивной медицины и вспомогательных репродуктивных технологий для доноров гамет и эмбрионов обследование на цитомегаловирус необходимо как для мужчин, так и для женщин, вступающих в программу ЭКО. Наличие активной инфекции у потенциальных доноров спермы (выявление ЦМВ методом ПЦР в моче или носоглоточном секрете и/или достоверный (четырёхкратный и более) прирост IgG при исследовании парных сывороток крови, выявление IgM не менее 30 % от уровня IgG) является критерием исключения из программы вспомогательных репродуктивных технологий. Инсеминация от серопозитивного партнера без признаков активной цитомегаловирусной инфекции в конкордантной паре возможна, учитывая ее высокую распространенность в популяции, однако сохраняется риск суперинфекции другим штаммом вируса, и вследствие этого поражения плода (1 %). Женщины с активной цитомегаловирусной инфекцией также не включаются в программу [37].

Диагностика цитомегаловирусной инфекции

Трудности диагностики ЦМВИ связаны с отсутствием характерных клинических проявлений, частотой латентных форм процесса, а также отсутствием сезонной цикличности [6].

Для диагностики ЦМВИ используют вирусологические методы, имеющие в виду выделение вируса или детекцию его белковых антигенов в культуре клеток, зараженных материалами от больных. Вирусологические методы сочетают с иммунологическими методами, целью

которых является определение специфических антител различных классов. Кроме того, для диагностики ЦМВИ используются молекулярно-биологические методы, направленные на определение генома вируса. Для этого используется полимеразно-цепная реакция как высокоспецифический и чувствительный метод. Но и при применении данного метода возможны ложноположительные результаты. Надо иметь в виду, что ПЦР как высокочувствительный метод выявляет не только ДНК активно реплицирующегося вируса, но и ДНК вируса, находящегося в латентной форме. Поэтому метод ПЦР используется в дополнение к другим методам лабораторной диагностики ЦМВИ [19].

Лабораторные маркеры, указывающие на размножение вируса, следующие:

- выделение ЦМВ из клинических проб (крови, слизистой шейки матки, уретры, влагалища, мочи, слюны, спермы и т. д.) с использованием чувствительных клеточных культур («золотой стандарт»);
- выявление вирусспецифического антигена в клетках пациента, в клеточных культурах, инфицированных материалом от пациентов, вирусного внеклеточного антигена в биологических жидкостях;
- выявление геномной ДНК и вирусспецифической и-РНК ЦМВ;
- обнаружение противовирусных М-антител (при первичной инфекции и реактивации), низкоавидных G-антител (при первичной инфекции), G-антител к преддранним белкам ЦМВ;
- выявление цитомегалических клеток;
- достоверный прирост (четырёхкратный и более) G-антител при исследовании парных сывороток (при первичной инфекции).

По мере развития иммунного ответа размножение вируса прекращается [1].

Вирусологический метод наиболее достоверный, однако для его применения требуется значительное количество времени, что делает невозможным проведение своевременной адекватной терапии и профилактики [8, 38].

Важность диагностики первичной цитомегаловирусной инфекции у беременных привело к изучению свойств антител, вырабатываемых организмом в ответ на инфекцию [39]. Два основных свойства антител:

- аффинность — степень специфического сродства антитела к антигену возбудителя;
- авидность — степень прочности связывания молекулы антитела с молекулой антигена.

Установлена тесная взаимосвязь между ними: чем выше аффинность, тем прочнее антитело связывается с антигеном (выше авидность). Степени аффинности и авидности позволяют установить возраст антител класса G и по нему судить о давности инфицирования и о течении инфекционного процесса (латентное течение, рецидив). При первичной инфекции повышение уровня IgG происходит в течение нескольких недель. Вначале образуются низкоаффинные антитела, которые образуются при активном размножении вируса в организме и сохраняются в течение до 1,5 месяца от начала заболевания. Далее организм вырабатывают высокоаффинные антитела класса IgG, которые сохраняются длительное время, обеспечивая иммунитет от инфекции [3].

В количественном отношении определяют индекс авидности. Индекс авидности менее 30 % свидетельствует о наличии низкоавидных антител и, соответственно, о первичной инфекции, 30–40 % — о поздней стадии первичной инфекции или недавно перенесенной инфекции, индекс свыше 40 % — о давней перенесенной инфекции. Первичная ЦМВИ у беременной диагностируется на основании выявления сероконверсии (появления и нарастания специфических IgG) методами иммуноферментного анализа (ИФА) и хемолюминесцентного анализа (ХЛИА) в динамике, обнаружения специфических IgM в 2 пробах (у беременной IgM сохраняются до 5 недель), появления низкоавидных (менее 30 %) IgG [9, 15].

Реактивация латентной ЦМВИ или суперинфекция новым штаммом ЦМВ диагностируется в случае 4-кратного нарастания величины специфических IgG с авидностью более 60 % независимо от наличия или отсутствия специфических IgM методами ИФА/ХЛИА при исследованиях в динамике с интервалом 4–6 недель, выполненных в одной и той же лаборатории [9].

Несмотря на то что ультразвуковая диагностика позволяет выявить признаки врожденной ЦМВИ лишь в 30–37,7 % случаев, этот метод является важной частью комплексного обследования при постановке диагноза и планировании дальнейших диагностических мероприятий [39, 40].

Ультразвуковые признаки цитомегаловирусной инфекции плода:

- задержка внутриутробного развития плода;
- церебральная ветрикуломегалия;

- микроцефалия;
- внутричерепные кальцификаты;
- асцит, гидроторакс;
- «неиммунная водянка» плода;
- мало- или многоводие;
- гиперэхогенность кишечника плода;
- кальцификаты в печени;
- утолщение и кальцификаты в плаценте.

При наличии лабораторных и клинико-инструментальных признаков первичной, обострения латентной или суперинфекции цитомегалии рекомендуется исследование амниотической жидкости. Амниоцентез выполняется не ранее 7 недель от предполагаемого начала заболевания (обострения, суперинфекции) и не ранее 21 недели гестации. Исследование производится методом ПЦР или вирусологическим методом [9, 15].

При отсутствии возможности выполнения амниоцентеза беременной рекомендуется проведение этиотропной терапии ЦМВИ. В этом случае, а также в случае отсутствия при первом ультразвуковом исследовании плода признаков врожденной ЦМВИ выполняются повторные ультразвуковые исследования каждые 2–3 недели [9].

Специфическая профилактика

Эффективная вакцина против цитомегаловирусной инфекции до сих пор не разработана, несмотря на то что исследования проводятся уже почти 50 лет [42, 44]. В настоящее время существует несколько рекомбинантных вакцин против ЦМВИ, проходящих (или закончивших) 2-ю фазу клинических исследований. Так, при введении серонегативным женщинам вакцины, созданной на основе рекомбинантного гликопротеида В с адьювантом MF59, частота заражения ЦМВ на протяжении периода наблюдения (42 месяца) была в два раза ниже, чем в группе женщин, получивших плацебо [9].

Дети, родившиеся от матерей с ЦМВИ и не имеющие признаков инфицирования, не подлежат грудному вскармливанию. В случае рождения ребенка с ЦМВИ повторную беременность можно рекомендовать не ранее чем через 2 года.

Меры профилактики цитомегаловирусной инфекции у беременных

Никакие меры не могут полностью исключить риск заражения. В профилактике врожденной инфекции большое значение имеет предупреждение контактов беременных с больными, строгое соблюдение противоэпидемиче-

ского режима в родовспомогательных учреждениях. Учитывая низкую концентрацию вируса в выделениях и лабильность возбудителя, для передачи инфекции необходим длительный и близкий контакт [9]. Соблюдение определенных правил значительно уменьшит вероятность инфицирования ЦМВ [43, 44].

1. Тщательно мыть руки с мылом в течение 15–20 минут, особенно после смены подгузников у грудных детей.
2. Не целовать детей младше 5 лет в щеки и губы.
3. Раздельная посуда и столовые приборы для себя и маленьких детей.
4. Если беременная работает в детских учреждениях (яслях, детских садах), на время беременности ей желательно предоставить отпуск или ограничить контакты с детьми.

Беременные женщины не должны систематически проверяться на ЦМВ во время беременности [15].

Лечение цитомегаловирусной инфекции у беременных

Взгляд на лечение беременных с цитомегалией достаточно неоднозначен. При выявлении признаков острой/обострения латентной/суперинфекции новым штаммом ЦМВ у беременной некоторые авторы считают целесообразным проведение этиотропной терапии (после 20-й недели гестации): валцикловир по 500 мг два раза в сутки перорально в течение 10 суток [9]. В начале 2016 года во Франции были опубликованы результаты многоцентрового открытого нерандомизированного исследования: две фазы препарата валцикловир в дозировке 8 г (16 таблеток) в сутки у беременных (медиана 25,9 недели гестации) до момента завершения беременности. В исследование включали беременных с признаками инфицирования ЦМВ по данным УЗИ, имеющих измеримые не неврологические симптомы или церебральные изменения легкой степени. Согласно полученным промежуточным результатам показана эффективность высокой дозы валцикловира (8 мг в сутки) — 82 % детей не имели симптомов заболевания при рождении у пролеченных беременных в сравнении с 43 % бессимптомных новорожденных, матери которых не получали лечения. Важно, что была отмечена хорошая переносимость дозы препарата.

Однако, по данным других зарубежных авторов, использование противовирусных

препаратов (ганцикловир, валцикловир) у беременных не рекомендуется [15]. Возможно использование человеческого иммуноглобулина (неоцитотект) с 12 недель в качестве профилактики инфицирования плода [9, 43]. Критерий эффективности иммуноглобулина — отсутствие вируса при исследовании методом ПЦР крови, слюны, мочи через 4 недели после окончания лечения [9]. По результатам одномоментного многоцентрового контролируемого исследования, проведенного В.Н. Прилепской и др., в составе комплексной терапии обострения ЦМВИ у беременных во II и III триместрах рекомендован препарат панавир, раствор для внутривенного введения, что снижает титр IgG и предотвращает заражение новорожденного, являясь безопасным для матери и плода [6].

Заключение

Более чем шестидесятилетний опыт исследований вируса цитомегалии обогатил наши знания о нем и о его влиянии на здоровье человека, в том числе и на репродуктивную функцию. Однако гетерогенность вируса, сложность взаимоотношений с иммунным ответом хозяина, а также широкое распространение цитомегаловируса в человеческой популяции и, как следствие, сочетание с другими инфекциями, которые могут влиять на фертильность, значительно усложняют задачу изучения данного вопроса. Неоспоримо доказаны негативные последствия ЦМВИ для плода и новорожденного. Вопросы влияния вируса цитомегалии на репродуктивное здоровье как мужчины, так и женщины остаются спорными и иногда даже противоречивыми. В современном мире наряду с ростом возможностей инструментальной и лабораторной диагностики меняются и условия жизни человека. Глобализация общества, миграция людей в мегаполисы, изменение сексуального поведения создают благоприятную обстановку для развития смешанных инфекций, влияющих на здоровье человека, и затрудняют задачу ученых. Активное развитие вспомогательных репродуктивных технологий ставит перед нами задачу более тщательного изучения каждого аспекта, который может повлиять на исход возможной беременности. Поэтому исследование цитомегаловирусной инфекции человека и сейчас, и в ближайшем будущем сохранит актуальность для ученых различных медицинских специальностей.

Литература

1. Кицак В. Я. Вирусные инфекции беременных: патологии плода и новорожденных. — Кольцово: РМАПО МЗ РФ; 2005. [Kitsak VYa. Virusnye infektsii beremennykh: patologii ploda i novorozhdennykh. Kol'tsovo: RMAPO MZ RF; 2005 (In Russ).]
2. Ho M. The history of cytomegalovirus and its diseases. *Med Microbiol Immunol.* 2008;197(2):65-73. doi: 10.1007/s00430-007-0066-x.
3. Dollard SC, Staras SA, Amin MM, Schmid DS, Cannon MJ. National prevalence estimates for cytomegalovirus IgM and IgG avidity and association between high IgM antibody titer and low IgG avidity. *Clin Vaccine Immunol.* 2011 Nov;18(11):1895-9. doi: 10.1128/CVI.05228-11.
4. Walker A, Petherham S, Balland L, et al. Characterization of human cytomegalovirus strains by analysis of short tandem repeat polymorphism. *J Clin Microbiol.* 2001;9(6):2219-26. doi: 10.1128/JCM.39.6.2219-2226.2001.
5. Levy R, Najjoullah F, Keppi B, et al. Detection of cytomegalovirus in semen from a population of men seeking infertility evaluation. *Fertil Steril.* 1997;68(5):820-25. doi: 10.1016/s0015-0282(97)00340-3.
6. Прилепская В.Н., Ледина А. В., Короткова Н. А. Цитомегаловирусная инфекция: возможности терапии во время беременности // Гинекология. — 2014. — Т. 16. — № 3. — С. 35–37 [Prilepskaya VN, Ledina AV, Korotkova NA. Tsitomegalovirusnaya infektsiya: vozmozhnosti terapii vo vremya beremennosti. *Ginekologiya.* 2014;16(3):35-7 (In Russ)].
7. Науменко В.А. Выявление вируса простого герпеса и цитомегаловируса в мужских половых клетках при экспериментальной инфекции *in vitro* и в эякуляте мужчин с нарушением фертильности: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2009. [Naumenko VA. Vyyavlenie virusa prostogo gerpesa i tsitomegalovirusa v muzhskikh polovykh kletkakh pri eksperimental'noi infektsii in vitro i v eyakulyate muzhchin s narusheniem fertill'nosti: [dissertation]. Moscow; 2009 (In Russ).]
8. Львов В.К. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных: руководство по вирусологии. — М.: МИА, 2013. [L'vov VK. Virusy i virusnye infektsii cheloveka i zhivotnykh: rukovodstvo po virusologii. Moscow: MIA; 2013 (In Russ).]
9. Васильев В.В., Володин Н.Н., Горланов И.А., и др. Клинические рекомендации по лечению, диагностике и профилактике врожденной цитомегаловирусной инфекции. — СПб.: РАСПМ, 2015. [Vasil'ev VV, Volodin NN, Gorlanov IA, et al. Klinicheskie rekomendatsii po lecheniyu, diagnostike i profilaktike vrozhdennoi tsitomegalovirusnoi infektsii. Sait Petersburg: RASPM; 2015 (In Russ).]
10. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae

- and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Reviews of medical virology*. 2007 Sep-Oct;17(5):355-63. doi: 10.1002/rmv.544.
11. Савельева Г.Н. Акушерство. — М.: Медицина, 2000. [Savel'eva GN. Akusherstvo. Moscow: Meditsina; 2000. (In Russ)]
 12. Aziz N, McDowell M, Guo Fr, et al. Perinatal outcomes in infants with congenitally and postnatally acquired cytomegalovirus infection. *Am J Obst Gynecology*. 2015;1(supplement):336.
 13. Adler SP, Nigro G, Pereira L. Recent advances in the prevention and treatment of congenital CMV infection. *Semin Perinatal*. 2007;Feb.31(1):10-8. doi: 10.1053/j.semperi.2007.01.002.
 14. Carlson A, Norwitz ER, Stiller RJ. Cytomegalovirus infection in pregnancy: should all women be screened? *Rev Obstet Gynecol*. 2010Fall;3(4):172-9.
 15. Hughes BL, Gyamfi-Bannerman C. Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. 2016. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.02.042> (accessed: 08.08.2016).
 16. Simonazzi G, Cervi A, Pussetti Ch, et al. Fetal and neonatal outcomes of cytomegalovirus maternal infection: a 13-year follow-up. 2015. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.10.132> (assessed 25.08.2016)
 17. Enders G, Daiminger A, Bäder, et al. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J Clin Virol*. 2011;52:244-246. doi: 10.1016/j.jcv.2011.07.005.
 18. Кистенева Л.Б. Клинико-лабораторные особенности цитомегаловирусной и НС-вирусной инфекции у беременных и новорожденных. Разработка системы лечебно-профилактических мер: автореф. дис. ... — М., 2001. [Kisteneva LB. Kliniko-laboratornye osobennosti tsitomegalovirusnoi i NS-virusnoi infektsii u beremennykh i novorozhdennykh. Razrabotka sistemy lechenno-profilakticheskikh mer. Avtoref. [dissertation]. Moscow; 2001 (In Russ).]
 19. Чешик С.Г., Вартамян Р.В., Кистенева Л.Б., и др. Внутриутробная цитомегаловирусная инфекция: методические рекомендации № 1. — М., 2001 [Cheshik SG, Vartanyan RV, Kisteneva LB, et al. Vnutriutrobnaya tsitomegalovirusnaya infektsiya. Metodicheskie rekomendatsii No 1. Moscow; 2001 (In Russ).]
 20. Fowler KB, Stango S, Pass RF, et al. The Outcome of Congenital Cytomegalovirus Infection in Relation to Maternal Antibody Status. *New Eng J Med*. 1992;326(10):663-7. doi: 10.1056/nejm199203053261003.
 21. Науменко В.А., Куц А.А. Герпесвирусы и мужское бесплодие: есть ли связь? // Вопросы вирусологии. — 2013. — Т. 58. — № 3. — С. 4-9. [Naumenko VA, Kushch AA. Herpes Viruses and Male Infertility - Is There Any Relationship? *Voprosy virusologii*. 2013;58(3):4-9 (In Russ).]
 22. von Muller L, Klemm A, Weiss M, et al. Active cytomegalovirus infection in patients with septic shock. *Emer Infect Dis*. 2006;12(10):1517-1522.
 23. Chou D, Ma Y, Zhang J, et al. Cytomegalovirus infection of trophoblast cells elicits an inflammatory response: a possible mechanism of placental dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(2):535-41. doi: 10.1016/j.ajog.2005.07.073.
 24. Барановская Е.И. Герпесвирусные и хламидийная инфекции и репродуктивная функция женщин: автореф. дис. ... — Витебск, 2001. [Baranovskaya EI. Gerpesvirusnye i khlamidiinaya infektsii i reproduktivnaya funktsiya zhenshchin. Avtoref. [dissertation]. Vitebsk; 2001 (In Russ).]
 25. Краснополянская К.В., Назаренко Т.А. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2014. [Krasnopol'skaya KV, Nazarenko TA. Klinicheskie aspekty lecheniya besplodiya v brake. Moscow: GOETAR-Mediya; 2014 (In Russ).]
 26. Dejucq N, Jegou B. Viruses in the mammalian male genital tract and their effects on the reproductive system. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2001;65(2):208-231. doi: 10.1128/mmr.65.2.208-231.2001.
 27. Naumenko VA, Tyulenev YA, Yakovenko SA, et al. Detection of human cytomegalovirus in motile spermatozoa and spermatogenic cells in testis organotypic culture. *Herpesviridae*. 2011;2(1):2-7. doi: 10.1186/2042-4280-2-7.
 28. Kaspersen MD, Larsen PB, Kofod-Olsen E, et al. Human herpesvirus-6A/B binds to spermatozoa acrosome and is the most prevalent herpesvirus in semen from sperm donors. *PLoS One*. 2012;10: e48810. doi: 10.1371/journal.pone.0048810 (assessed 30.08.2016)
 29. Bezold G, Politch JA, Kiviat NB, et al. Prevalence of sexually transmissible pathogens in semen from asymptomatic male infertility patients with and without leukocytospermia. *Fertil Steril*. 2007;87:1087-97. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.08.109.
 30. Bezold G, Schuster-Grusser A, Lange M, et al. Prevalence of human herpesvirus types 1-8 in the semen of infertility patients and correlation with semen parameters. *Fertil Steril*. 2001;76:416-8.
 31. Kapranos N, Petrakou E, Anastasiadou C, et al. Detection of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and Epstein-Barr virus in the semen of men attending an infertility clinic. *Fertil Steril*. 2003;79(Suppl. 3):1566-70.
 32. Witz CA, Duan Y, Burns MN, et al. Is there a risk of cytomegalovirus transmission during in vitro fertilization with donated oocytes? *Fertil Steril*. 1999;71(2):302-7.
 33. Staras SA, Dollad SC, Redford KW, et al. Seroprevalence of Cytomegalovirus infection in the United States 1988-1994. *Clin Infect Dis*. 2006;43(9):1143-51. doi: 10.1086/508173.

34. Eggert-Kruse W, Reuland M, Johansen W, et al. Cytomegalovirus(CMV) infection — related to male and/or female infertility factors? *Fertil Steril.* 2009; 91(1):67-82. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.11.014.
35. Yang YS, Ho HN, Chen HF, et al. Cytomegalovirus infection and viral shedding in the genital tract of infertile couples. *J Med Virol.* 1995;10:179-182.
36. Kling C, Kabelitz D. HCMV seroprevalence in couples under infertility treatment. *Archives of gynecology and obstetrics.* 2015;292(2):439-443. doi: 10.1007/s00404-015-3640-2.
37. American Society for Reproductive Medicine and Society for Assisted Reproductive Technology. Recommendation for gamete and embryo donation: a Committee opinion. *Fertil Steril.* 2013;99:47-62.
38. Lazzarotto T, Ripalti A, Bergamini G, et al. Development of a new cytomegalovirus (CMV) immunoglobulin M (IgM) immunoblot for detection of CMV-specific IgM. *J Clin Microbiol.* 1998;36:3337-3341.
39. Nigro G, Adler SP, la Torre R, Best AM. Passive Immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *New Engl J Med.* 2005;353:1350-62. doi: 10.1056/NEJMoa043337.
40. Guerra B, Simonazzi G, Puccetti C, et al. Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Obstet Gynecol.* 2008;198: 380.e1-380.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2007.09.052.
41. Leyder N, Vorrsselmans A, Done EK, et al. Primary maternal cytomegalovirus infections: accuracy of fetal ultrasound for predicting sequelae in offspring. 2016. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.06.003> (assessed 20.08.2016).
42. Choi KY, Root M, McGregor A. A Novel Non-Replication Competent Cytomegalovirus Capsid Mutant Vaccine Strategy Is Effective in Reducing Congenital Infection. *J Virol.* 2016;Aug 12;90(17):7902-19. doi: 10.1128/JVI.00283-16.
43. Lazzarotto T, Guerra B, Gabrielli L, et al. Update on the prevention, diagnosis and management of cytomegalovirus infection during pregnancy. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:1285-1293. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03564.x.
44. Coonrod D, Jack B, Stubblefield Ph, et al. The clinical content of preconception care: infectious diseases in preconception care. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199 (6 Suppl 2):S296-309. doi: 10.1016/j.ajog.2008.08.062.

■ Адреса автора для переписки

Наталья Руслановна Беляева — врач акушер-гинеколог.

СПБ ГБУЗ «Городская поликлиника № 64».

E-mail: natascha778@yandex.ru.

Natalia R. Belyaeva — obstetrician-gynecologist,

Saint Petersburg Municipal Outpatient department No 64.

E-mail: natascha778@yandex.ru.