

Цитомегаловирусная инфекция у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием

А.Е. Дубчак, А.В. Милевский

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Проведено обследование женщин с бесплодием воспалительной этиологии на фоне хронической цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ). Изучен микробиоценоз половых путей, частота встречаемости маркеров активности ЦМВИ, состояние клеточного звена иммунитета у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, эффективность противовоспалительной и противовирусной терапии.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), бесплодие, Валавир®.

Цитомегаловирус (ЦМВ) является ДНК-содержащим вирусом, содержит оболочку и принадлежит к семейству герпес-вирусов, к которому относятся вирусы простого герпеса, Epstein-Barr и varicella-zoster. После первичной инфекции вирус продолжает присутствовать в организме в латентной форме, возможно, в мононуклеарных клетках периферической крови, и периодически реактивируется [1].

Инфекция контролируется гуморальным и клеточным иммунитетом, где наиболее важную роль играет клеточный иммунитет, так как повреждение тканей при воздействии ЦМВ, скорее всего, является результатом инициации воспалительной реакции на инфицированные клетки, экспрессирующие антиген ЦМВ [1]. ЦМВ, возможно, передается через инфицированные выделения организма при контакте со слизистыми оболочками, но не через неповрежденный кожный покров. Передача воздушно-капельным путем играет незначительную роль. Вирус нестойк вне организма и неустойчив к воздействию мыла, детергентов, часто применяемых в качестве дезинфектантов, и к высокой температуре. При соблюдении правил гигиены можно снизить или элиминировать риск трансмиссии инфекции [1, 2].

Как первичная, так и рекуррентная (того же или другого штамма) инфекции, связаны с проникновением вируса в биологические жидкости организма, включая мочу, слюну, сперму, слизь шейки матки и грудное молоко. У здоровых людей ЦМВ-инфекция связана со слабовыраженной клинической картиной и редко вызывает тяжелое заболевание. Однако инфекция может угрожать жизни при ее проявлении у иммунодефицитных индивидов, а также глубоко недоношенных новорожденных. Проявление инфекции во время беременности может быть причиной повреждения плода [3,4].

ЦМВ-инфекция (ЦМВИ) – самая распространенная врожденная вирусная инфекция и одна из наиболее частых причин невынашивания беременности [4–6]. В Европе частота случаев врожденной ЦМВИ составляет 3–5 на 1000 родов. Инфицирование и поражение плода может вызвать как первичная, так и латентная хроническая инфекция у матери. Частота поражения плода еще выше и составляет 0,2–2% всех новорожденных [2]. На огромное медико-социальное значение перинатальной ЦМВИ было указано в 1971 г. и за последующие 20 лет в США было инфицировано более 800 000 плодов, 50 000 родились с симптомами болезни. Эти новорожденные частично погибли, у выживших наблюдались серьезные аномалии развития – задержка умственного развития, слепота, глухота. Еще 120 000 родились без симптомов болезни, однако имели в дальнейшем неврологические нарушения. Выживание этих детей ежегодно обходит-

ся в США в 2 млрд долларов (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2000).

От 30 до 100% взрослого населения инфицировано ЦМВ в зависимости от региона, социально-культурного уровня [4]. Инфицированность детей, посещающих детские дошкольные учреждения, составляет 25–80%. Более высокая инфицированность наблюдается в развивающихся странах по сравнению с развитыми странами и у лиц черной расы по сравнению с лицами белой расы. В развивающихся странах к 18 годам инфицируется до 99% детей, в развитых странах эта цифра составляет 50%. Заражение может произойти в любом возрасте и зависит от гигиены, времени начала половой жизни и количества половых партнеров. Чувствительными к инфицированию ЦМВ к своему репродуктивному возрасту остаются около 45% женщин с высоким социально-экономическим статусом и 15% – с низким. Обычно заражение происходит при половом или очень тесном бытовом контакте; при кратковременном общении инфицирование воздушно-капельным путем происходит редко. Частота ЦМВ-инфицирования выше у сексуально активных людей. ЦМВ особенно тропен к слонным железам, поэтому часто передается при поцелуях («поцелуйная болезнь») [7].

Инкубационный период составляет от 3 до 8 нед. В 90% случаев инфекция у взрослых протекает субклинически в латентной форме, у 10% инфицированных может отмечаться повышение температуры тела, увеличение и болезненность печени. При этом может наблюдаться увеличение числа мононуклеарных клеток, напоминающее картину инфекционного мононуклеоза. В отличие от последнего, при ЦМВИ отсутствует лимфаденопатия, тонзиллит. Генерализованная инфекция у взрослых с поражением легких, печени встречается редко и наблюдается лишь при состоянии иммунодефицита или медикаментозной иммуносупрессии. Рецидивы инфекции обычно бессимптомны [1, 4, 7, 8].

Иммунная система инфицированного на внедрение вируса реагирует выработкой специфических антител [1, 9, 10]. При первичном инфицировании характерна выработка большого количества IgM. По мере развития иммунного ответа титр IgM снижается, но при этом происходит значительный рост титра IgG. В дальнейшем титр IgG, достигнув максимума, снижается, но, в отличие от IgM, антитела класса IgG к структурным белкам ЦМВ продолжают оставаться в крови в положительных титрах на протяжении всей жизни. Реактивация инфекции приводит к повышению титра IgG. При этом также имеет место повышение титра IgM, но оно не такое значительное, как при первичном инфицировании [8].

Лабораторная диагностика ЦМВ включает: цитоскопию – выявление гигантских клеток; выделение вируса в культуре; обнаружение вирусной ДНК; определение специфических антител. В настоящее время наиболее чувствительным методом для обнаружения незначительных количеств ДНК ЦМВ является ПЦР-диагностика. Материал для исследования можно брать из носовой части глотки, канала шейки матки, мочеиспускательного канала, можно проводить исследование мочи, слюны, спермы, слезной жидкости, кала и крови [2, 7, 8]. Однако выявление ДНК вируса не позволяет определить характер инфекции (первичная или вторичная),

поэтому ПЦР-диагностику необходимо сочетать с серологическими исследованиями.

В настоящее время наиболее точным и чувствительным методом определения антител является ИФА, обеспечивающий определение как IgG, так и IgM [1, 7]. Определение IgG в динамике может дать наиболее убедительное и строгое доказательство первичного инфицирования беременной. Критерием этого является выраж ЦМВ-специфичного IgG от серонегативного к серопозитивному значению. Указанием на впервые приобретенную инфекцию также могут являться четырехкратное и более повышение уровня ЦМВ-специфичных IgG при сравнении образцов, взятых в острой фазе заболевания и в период выздоровления, а также наличие высокого титра ЦМВ-специфичных IgM [1, 7, 8].

К группе риска относятся женщины, неинфицированные ЦМВ и неимеющие к нему антител (серонегативные). Для выявления группы риска проводят определение уровня специфического IgG в сыворотке крови. При отрицательном результате женщина относится к группе риска [1, 7]. Если в последние 2 мес у женщины отмечали повышение температуры тела, болезненность в области печени или высокий титр IgG (1:800 и выше), то желательно также определить уровень IgM. При положительном титре IgM рекомендуется отложить дату зачатия на 2–3 мес. Всем обследуемым, у которых не выявляется положительный титр IgM, может быть рекомендовано зачатие.

В последние годы наблюдается рост частоты хронических урогенитальных инфекций за счет рецидивирующей формы заболевания [1, 3, 5]. Одним из ключевых звеньев патогенеза хронических урогенитальных инфекций являются вторичные иммунодефицитные состояния. Снижение резистентности организма в связи с изменениями в иммунной системе способствует развитию вялотекущих воспалительных и дистрофических процессов в репродуктивном тракте. Присутствие во влагалищном микроценозе условно-патогенных микроорганизмов, увеличение количества анаэробных бактерий повышают риск восходящего инфицирования эндометрия.

Наличие рецидивирующей хронической вирусной инфекции может быть не только следствием, но и причиной развития вторичных иммунодефицитов. Хроническое течение заболевания развивается при неспособности иммунной системы обеспечить эрадикацию патогенеза (нарушение иммунореактивности клеток, внутриклеточное расположение вирусов и хламидий, изменение фенотипа микроорганизма) [6, 7, 12].

Целью настоящей работы явилось изучение микробиотенноза половых путей, спектра инфекций, передающихся половым путем, состояния иммунной системы у женщин с бесплодием воспалительной этиологии на фоне ЦМВИ в процессе лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 26 женщин с трубно-перитонеальным бесплодием и бессимптомной ЦМВИ. Для контроля обследованы 16 женщин репродуктивного возраста без воспалительных заболеваний половых органов. Средний возраст женщин составил 31,4±3,6 года (в контроле – 30,7±2,8). У всех обследованных был выявлен хронический воспалительный процесс внутренних половых органов.

Длительность воспалительного процесса была в среднем 6,3±1,2 года. У всех женщин были выявлены ассоциации микроорганизмов в анализе выделений из влагалища и наличие инфекций, которые передаются половым путем. У всех обследованных изучали видовой и количественный состав микроорганизмов – возбудителей воспалительного процесса внутренних половых органов. Обнаружение маркеров ЦМВ (antiCMV Ig M и Ig G) с нарастанием титра IgG в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем Diagnostic Prod. Co., США; «Вектор-Бест», Россия. Оценку результатов проводили в динамике в парных сыворотках, полученных с интервалом 2 нед. Выделение ДНК ЦМВ (ПЦР) проводили с использованием тест-систем «Ампли Сенс», Россия, выявление уреамикоплазменной инфекции проводили с помощью соответствующих наборов ДУО. Выполняли исследование лейкоцитов, гранулоцитов, лимфоцитов, моноцитов, Т- и В-лимфоцитов. Субпопуляционный состав лимфоцитов изучали методом проточной цитофлуорометрии на цитофлуорометре «FACScan» фирмы «Becton Dickinson» с использованием отечественных моноклональных антител против антигенных маркеров Т-, В-лимфоцитов, Т-хелперов/индукторов, Т-супрессоров/цитотоксинов и натуральных клеток-киллеров.

Противовоспалительную терапию получали все обследованные пациентки в соответствии с выявленными возбудителями. На первом этапе лечения назначали антибактериальную терапию, на втором – аномальный нуклеозид Валавир® – противовирусное средство для системного применения по 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней. Важным этапом является комбинация противовирусных препаратов с интерферонами, что может привести к полной ликвидации размножения ЦМВ, а также может взаимопотенцировать противовирусное действие, снизить токсичность препаратов [4]. Индукторы интерферона или иммуномодуляторы назначали соответственно изменениям иммунограммы Валавир® – селективный ингибитор вирусной ДНК-полимеразы, который в организме человека превращается в ацикловир и валин. Блокирует размножение и репликацию вирусов через влияние на синтез вирусной ДНК. Эффективен относительно вирусов Herpes simplex I и II типов, Varicella zoster, Эпштейна–Барр, ЦМВ, вируса герпеса человека VI типа.

Стойкость к препарату отмечают очень редко и главным образом у пациентов с иммунодефицитом (при инфицировании ВИЧ, у больных, которые получают химиотерапию в связи со злокачественными новообразованиями). Быстро всасывается из пищеварительного тракта после приема внутрь. Биодоступность – 54%, не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация валацикловира в плазме крови наблюдается в среднем через 30–60 мин после приема, с белками плазмы связывается 15% препарата. Половина полученной дозы выводится из организма через 2,5–3,3 ч. Выводится в виде метаболитов с мочой и фекалиями.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех обследованных были хронические сальпингиты, вагиниты. У 26 (100%) пациенток выявлена ЦМВИ, у 21 (80,7%) женщины выявлен вирус простого герпеса I и II типа. Клиническим вариантом течения вирусной инфекции у женщин было вирусноносительство. Среди ЦМВ-инфици-

Таблица 1

Частота встречаемости маркеров активности ЦМВИ у женщин с бесплодием воспалительного генеза, абс. число (%)

ИФА (+)	Структура титров IgG (ИФА)			IgM
	До 10	11-40	Больше 41	
26 (100)	3 (11,5)	14 (53,9)	9 (34,6)	5 (19,2)

Таблица 2

Состояние иммунитета у обследованных женщин

Показатель	Группа обследованных	
	основная (n=26)	контрольная (n=16)
CD 3+, %	(43,0±1,9)*	51,6±2,1
CD 4+, %	(18,4±1,5)*	44,16±1,9
CD 8+, %	26,7±2,8	31,25±2,5
CD 16+, %	(13,4±1,3)*	20,1±2,2
CD 19+, %	16,4±1,2	12,2±1,8
CD 4+/CD 8+	0,7	1,4

Примечание: * – разница достоверна между показателями основной и контрольной групп, $p < 0,05$.

рованных преобладали женщины с высокими титрами специфического IgG (88,5%), что может свидетельствовать о нарастании активной циркуляции возбудителя (табл. 1). Повышение титров специфического IgG и наличие IgM не коррелировало с клинической симптоматикой, связанной с действием ЦМВ у 2 обследованных. У 5 (19,2%) женщин выявлена антиген-ДНКмрия, которая не сопровождалась клинической манифестацией ЦМВИ, однако факт обнаружения ДНК ЦМВ в крови может явиться неблагоприятным прогностическим признаком, свидетельствующим о вероятности развития манифестной ЦМВИ [11].

Среди бактериальных возбудителей наибольшая частота выявления у обследованных женщин принадлежит *Ureaplasma urealyticum* – 26,9%, *Chlamidia trachomatis* – 23,1%, *Mycoplasma hominis* – 15,4%. Необходимо отметить, что указанные виды бактерий встречались в основном в ассоциации с другими возбудителями урогенитальных инфекций. Дрожжи рода *Candida* встречались у 42,3% обследованных. Среди факультативно-анаэробных бактерий чаще высеивались *St. epid.* (38,5%), *E. coli* (34,6%), *St. sapr.* (26,9%), *Enterobacter aerog.* (23,1%), *St. faec.* (19,2%), *St. viridans* (15,4%).

При изучении иммунного состояния у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием на фоне бессимптомной ЦМВИ выявлена депрессия Т-клеточного звена иммунитета: снижение СД3+-лимфоцитов почти в 1,2 раза у 61,5% обследованных основной группы относительно группы контроля (табл. 2).

Снижение общего количества Т-лимфоцитов на 20% выявлено за счет Т-хелперов (СД4+) и Т-супрессоров (СД8+), причем СД4+ были снижены почти в 2,4 раза и составили в среднем $18,4 \pm 0,9\%$, $p < 0,05$. Кроме того, отмечено снижение киллерной функции лимфоцитов почти в 1,5 раза ($p < 0,05$). Выявленные дефекты клеточного звена иммунитета обуславливают длительную персистенцию ЦМВ, что согласуется с данными В.Г. Никитина и соавторов [3] и свидетельствует, по их данным, о долговременной и частой реактивации, которая обнаружена у 94,5% больных.

Через месяц после проведенного лечения у 96,2% обследованных выявлена II степень чистоты влагалищных выделений, через 3 мес повышенные титры специфического IgG определяли только у 2 (7,7%) женщин. Выявлено повышение функциональной активности основных компонентов иммунной системы, что свидетельствует об активации иммунорегуляторных механизмов клеточного иммунитета у 76,9% обследованных женщин. Применение препарата Валавир® на фоне иммунокоррекции способствовало восстановлению поврежденных параметров Т-клеточного звена иммунитета и подавлению активного состояния вирусной инфекции.

ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что несмотря на то, что нет четких рекомендаций по профилактике и терапии цитомегаловирусной инфекции у женщин вне беременности, на этапе прегравидарной подготовки у женщин с воспалительными заболеваниями внутренних половых органов и наличием бессимптомной цитомегаловирусной инфекции необходимо проводить противовирусное лечение и коррекцию показателей иммунитета.

Цитомегаловірусна інфекція у жінок із трубно-перитонеальною безплідністю А.Е. Дубчак, А.В. Мілевський

Проведено обстеження жінок з безплідністю запального генезу на фоні хронічної цитомегаловірусної інфекції (ЦМВИ). Вивчено мікробіоценоз статевих шляхів, частота виявлення маркерів активності ЦМВИ, стан клітинної ланки імунітету у жінок з трубно-перитонеальною безплідністю, ефективність протизапальної та протівірусної терапії.

Ключові слова: цитомегаловірусна інфекція (ЦМВИ), безплідність, Валавир®.

Cytomegalovirus Disease in Women with the Uterine Tube Peritoneal Infertility A.E. Dubchak, A.V. Milevsky

Women with the infertility of inflammatory etiology on the background of the inveterate cytomegalovirus disease (CMVD) have been examined. Microbiocenosis of the reproductive tract, the frequency of occurrence of CMD kinesis markers, the condition of immune system cellular component in women with the uterine tube peritoneal infertility, anti-inflammatory and antiviral treatment effectiveness have been scrutinized.

Key words: cytomegalovirus disease (CMVD), infertility, Valavir®.

ЛИТЕРАТУРА

- Инфекции в акушерстве и гинекологии // Под ред. О.В. Макарова, В.А. Алешкина, Т.Н. Савченко. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 464 с.
- Revello M.G, Gerna G. Pathogenesis and prenatal diagnosis of human cytomegalovirus infection // J.Clin.Virol. – 2004. – Vol. 29. – P. 71.
- Никитин В.Г., Владимировича Н.Ю., Чижова Г.В. Прегравидарная подготовка и планирование беременности у женщин с бессимптомной цитомегаловирусной инфекцией // Мед. помощь. – 2008. – № 6. – С. 16–18.
- Ершова И.Б., Бойченко П.К., Санина Е.В. Цитомегаловирусная инфекция // Санитарный врач. – 2010. – № 1. – С. 10–14.
- Марченко Л.А., Лушкова И.П. Новая тактика ведения больных с хронической рецидивирующей формой генитального герпеса (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2005. – № 3. – С. 44–49.
- Герасимова Н.М., Кунгуров Н.В., Кузовкова Т.В., Чигвинцева Е.А. Опыт работы Уральского противогерпетического центра // Рос. журн. кожн. и вен. болезней. – 2004. – № 3. – С. 35–41.
- Кузьмин В.Н., Музыкантова В.С., Штыкунова Е.В. ЦМВ-инфекция в акушерстве и перинатологии // Под ред. акад. В.Н. Серова. – М., 2000.
- Nigro G, Anceschi M.M. et al/ Clinical manifestations and abnormal laboratory findings in pregnant women with primary cytomegalovirus // Br.J.Obstet.Gynaecol. – 2003. – Vol. 110. – P. 572.
- Wald A., Zen J., Selke D. et al. Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 365–373.
- Centers for Disease Control and Previntion. General recommendations on immunization // MMWR 2002. – Vol. 51 (RR-1). – P. 1.
- Долгих Т.И., Назарова О.И. Лабораторные критерии активности цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2009. – № 4. – С. 68–71.
- Дубчак А.Е., Дубчак В.Е. Современный взгляд на лечение генитальной герпетической инфекции Мангогерпином (мангиферином) // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 1 (30). – С. 3–6.