

Цитомегаловірус: епідеміологія, етіологія, клініка, діагностика, значення в репродуктології, лікування та профілактика

I. I. Горпинченко, Ю. М. Гурженко¹, В. В. Спиридоненко¹, О. Ю. Гурженко²

¹ДУ «Інститут урології ім. академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

²Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

Цитомегаловірусна інфекція є однією з найважчих інфекцій, що спричинює численні ураження різних систем і органів. Цитомегаловірус (ЦМВ) вражає імунну систему, головний мозок, органи дихання, травлення, сечовидільної системи тощо. Роль ЦМВ у формуванні перешкод до природного запліднення або запліднення за допомогою екстракорпоральних технологій у чоловіків є маловивченою та потребує подальшого дослідження. У більшості хвороба перебігає без будь-яких клінічних проявів, проте інколи ЦМВ може становити небезпеку, особливо для вагітних.

Найбільшої актуальності у чоловіків ЦМВ може набути у разі реалізації природного шляху запліднення з ураженням кінетичних показників еякуляту та впливом вторинного імунного дефіциту на різні показники спермоплазми. Відкритим питанням залишаються можливості впливу ЦМВ на генетичний матеріал сперматозоїду, що бере участь у програмі екстракорпорального запліднення. Результати більшості досліджень свідчать про гіпотетичну можливість негативних наслідків хронічного активованого вірусного навантаження ЦМВ на сперматогенез загалом, а також на певні показники еякуляту (низькі кінетичні дані, зниження відсотків клітин у життєздатному пулі, підвищена аглютинація та агрегація сперматозоїдів).

Перинатальний скринінг на TORCH-інфекції вважається важливим для планування вагітності традиційним методом та за допомогою екстракорпоральних медичних технологій. Серологічна діагностика зазвичай проводиться жінкам і інколи чоловікам. Головним модусом є максимальна обізнаність лікаря з цього приводу щодо стану здоров'я подружньої пари.

Ключові слова: цитомегаловірус, епідеміологія, етіологія, клініка, діагностика, репродуктологія, лікування, профілактика.

Cytomegalovirus: epidemiology, etiology, clinic, diagnostics, significance in reproductology, treatment and prevention

Yu. M. Gurzhenko, V. V. Spiridonenko, O. Yu. Gurzhenko

Cytomegalovirus infection is one of the most severe infections which causes multiple lesions in different systems and organs. Cytomegalovirus (CMV) affects the immune system, brain, respiratory, digestive, urinary systems, etc. The meaning of CMV in the formation of barrier for natural or in vitro fertilization in men is poorly understood and requires further investigation. In most cases, the disease passes without any clinical manifestations, but sometimes CMV can be dangerous, especially for pregnant women. In men CMV can become most relevant in the case of the implementation of the natural way of fertilization with damage to the kinetic indicators of ejaculate and the effect of secondary immune deficiency on various indicators of sperm plasma.

The possibilities of CMV influence on the genetic material of the sperm participating in the in vitro fertilization program remain an open discussion. The results of most studies indicate the hypothetical possibility of negative consequences of chronic activated CMV viral load on spermatogenesis in general, as well as on certain indicators of ejaculate (low kinetic data, decrease in the percentage of cells in the viable pool, increased agglutination and aggregation of spermatozoa).

Perinatal screening for TORCH-infections is an important examination for pregnancy planning by traditional way and for the pregnancy which occurs after in vitro fertilization. Serological diagnosis is usually performed on women and sometimes on men. The main modus operandi remains the maximum awareness of the doctor on this matter regarding the state of health of the married couple.

Keywords: *cytomegalovirus, epidemiology, etiology, clinic, diagnosis, reproduction, treatment, prevention.*

Технології екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) є сучасними об'єктивними реаліями життя і набувають усе більшої популярності серед людства. Питання про зараження та передачу інфекції під час виконання таких медичних маніпуляцій порушувалися з моменту самої появи технології ЕКЗ. При цьому велике значення має скринінг пар на наявність інфікування на *C. trachomatis*, цитомегаловірус (ЦМВ) та бліду трепонему, вірусні гепатити В (ВГВ) та С (ВГС), а також ВІЛ-інфекції.

Усі ці інфекції не є абсолютним протипоказанням до ЕКЗ. Але за певних умов, якщо використовуються донорські гамети або ембріони, запобігання передачі інфекційних захворювань залежить від правильного вибору донора, включаючи скринінг. В ембріологічній лабораторії інфекційне забруднення системи ЕКЗ заслуговує на увагу і його можна запобігти, використовуючи стерильну техніку і доповнюючи живильне середовище перевіреною сироваткою або заміниками сироватки та антибіотиками. Особи, біологіч-

ний матеріал яких підлягає криоконсервації, повинні пройти скринінг на ВГВ, ВГС та ВІЛ, а для інфікованого та неінфікованого матеріалу слід використовувати окремі контейнери [1].

Перинатальний скринінг на TORCH-інфекції вважається важливим заходом планування вагітності традиційним методом та за допомогою екстракорпоральних медичних технологій. Здебільшого серологічна діагностика проводиться жінкам і дуже рідко – чоловікам. З цього приводу існують різні думки та припущення, але головним модусом залишається максимальна обізнаність лікаря з цього приводу щодо стану здоров'я подружньої пари.

За результатами вивчення зв'язку між наявною TORCH-інфекцією (IgG за відсутності IgM до ЦМВ, токсоплазмозу, вірусу простого герпесу та краснухи) та наслідками вагітності після проведення ЕКЗ/ІКСІ-ЕТ у 18 074 подружніх пар було встановлено, що попереднє інфікування вказаними інфекціями не мало кореляції з несприятливими наслідками вагітності та новонароджених при ЕКЗ/ІКСІ-ЕТ загалом. Лише наявність IgG за відсутності IgM до токсоплазмової інфекції могло бути пов'язаним з нижчою частотою передчасних пологів у пацієнток, які перенесли ЕКЗ/ІКСІ-ЕТ. Необхідність скринінгу TORCH IgG у процедурі ЕКЗ може вимагати переоцінки, а подальший аналіз може бути корисним для стратегії клінічного ведення таких випадків [2].

ЦМВ еволюціонував разом із людьми і зараз є однією з найпоширеніших інфекцій у всьому світі. ЦМВ – це тип вірусу герпесу (вірус герпесу 5-го типу). Результати аналізів крові свідчать, що від 60% до 90% дорослих є носіями вірусу ЦМВ. Ця інфекція є поширеною інфекцією вірусу герпесу з широким спектром симптомів: від повної відсутності симптомів до жару та розбитості (що нагадують інфекційний мононуклеоз) і до розладів, які вражають очі, мозок та інші внутрішні органи. У більшості інфікованих осіб не визначається жодних симптомів, але у деяких маються прояви субфебрилітету та нездужання, із формуванням вторинного імунodefіциту, без потреби в лікуванні взагалі, або корекцією неспецифічними засобами.

Вроджений ЦМВ є найпоширенішою вірусною інфекцією, яка щороку вражає майже 40 тис. немовлят у США. Серед серонегативних жінок 1–4% отримують первинну інфекцію під час вагітності і більшість із цих жінок будуть безсимптомними. Попередній контакт матері із ЦМВ не виключає інфікування новонародженого [3]. ЦМВ традиційно вважається однією з причин мертвонародженості [4].

Отже, ЦМВ є найчастішою причиною вроджених інфекцій та пов'язана з дефектами розвитку плода та втраченою слуху. Вроджена ЦМВ-інфекція є найпоширенішою негенетичною причиною втрати слуху та неврологічних розладів у дітей (загальна поширеність становить приблизно 0,5% в Європі). У Франції не рекомендується систематичне обстеження під час вагітності; скринінг проводитиметься лише за наявності симптомів у матері чи плода. Приблизно 90% випадків інфікованих малюків є безсимптомними при народженні, і серед них ризик нейросенсорних наслідків становить 5–15%. Навпаки,

поширеність нейросенсорних порушень у новонароджених із симптомами коливається від 17% до 60%. Вроджена ЦМВ-інфекція повинна бути підтверджена при народженні до 21-го дня життя за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на зразках слини або сечі. Необхідно провести повне клінічне обстеження, аналізи крові (загальний аналіз крові, аналіз крові на функції печінки, ПЛР на ЦМВ), перевірку слуху, УЗД головного мозку та огляд очного дна [5].

Ризик вродженої інфекції безпосередньо пов'язаний із материнським імунітетом і становить від 30–40% до 1–2% при первинних та вторинних випадках ураження відповідно. Лише близько 5–10% новонароджених із вродженою ЦМВ-інфекцією мають симптоми при народженні, майже 4% цих дітей можуть померти в ранньому віці, а 40–60% змушені жити з постійними наслідками (нейросенсорна приглухуватість, когнітивний дефіцит та порушення зору).

Безсимптомні новонароджені, зокрема народжені від матерів з непервинним інфікуванням ЦМВ, також схильні до ризику розвитку віддалених наслідків, які частіше розвиваються у перші 1–2 роки життя, можуть тривати до віку 5–7 років, але з часом тяжкість ураження здатна до зменшення. Серорозповсюдженість ЦМВ серед жінок дітородного віку та вагітних у Туреччині становить від 96% до 99,8%. Скринінгові тести на частоту вроджених ЦМВ за даними серостатусу матерів не дають змогу встановити справжню поширеність цих інфекцій, на відміну від більш показових систематичних скринінгових досліджень новонароджених [6–9].

Завдяки останнім було виявлено, що позитивний результат ДНК ЦМВ становить 1,6–1,9% у зразках слини, тоді як позитивний результат як слини, так і сечі та/або крові становить 0,2–1,4% у скринінгових дослідженнях новонароджених. Глікопротеїн В-1 (gB1) був найпоширенішим генотипом (38,4–83,3%) у новонароджених у Туреччині. Стандартні заходи та профілактичні практики громадської охорони здоров'я, такі як просвітництво матері, скорочення контактів вагітних із дітьми-розповсюджувачами вірусу та гігієна рук, посідають чільне місце у профілактиці материнських та вроджених інфекцій внаслідок відсутності вакцини, схваленої світовим суспільством та через низький захист від ЦМВ у існуючих вакцин [10]. Також розглядаються додаткові заходи, такі, як скринінг продуктів крові, особливо для людей з імунodefіцитом, та серологічний скринінг застосування екстракорпорального запліднення [11], а щодо чоловічої популяції такі дані відсутні, хоча мало ймовірно, що обидва гендери у цьому контексті будуть мати різке коливання показників.

Симптоми ЦМВ можуть виникнути одразу після зараження, а вірус залишається у латентному (неактивному) стані до кінця життя людини. Латентний ЦМВ може реактивуватися через реалізацію різних факторів, що призводить до зростання критичної маси вірусу в організмі. Це іноді може спричинити хворобу легень, травного тракту (виразкове ураження у кишечнику та стравоході), нервової системи (енцефаліт), статевих органів (цервіцит, зрідка – уретрит) або очей (ретиніт). Найбільш серйозні захворювання

завичай розвиваються у дітей, заражених до народження, а також у людей з ослабленою імунною системою, наприклад, у хворих на СНІД або тих, хто переніс трансплантацію органів. У людей з ослабленою імунною системою хвороба найчастіше є наслідком реактивації латентного вірусу.

Передача ЦМВ відбувається через тісні статеві або нестатеві (побутові) стосунки.

Інфіковані особи можуть періодично поширювати цитомегаловірус через свою сечу або слину у фазі активного стану ЦМВ. Вірус часто міститься у слизу шийки матки, спермі, калових масах та грудному молоці. У разі зараження вагітної плід може бути інфікований під час вагітності або під час пологів. Встановлено, що такі віруси простого герпеса, як цитомегаловірус (ЦМВ) та вірус герпесу людини 6-го типу (ВГЧ-6), помітно підвищують ризик розвитку мимовільного абортів і передчасних пологів у жінок, а також ризик мертвонародження [12].

ЦМВ може розвинути у людей після переливання зараженої крові або під час пересадки зараженого органа. Люди, які перенесли трансплантацію органів, зазвичай більш сприйнятливі до інфікування ЦМВ через потреби у пригніченні імунної системи за допомогою імунодепресантів.

Симптоматично ЦМВ інфекція є досить варіабельною. У деяких виникає загальне нездужання та жар, що тривають недовго, з формуванням безсимптомного субфебрилітету, який існує протягом певного часу і є резистентним до симптоматичного лікування. Чоловіки не завжди реагують на такі прояви хвороби, тому виявлення ЦМВ у них носить інцидентальний характер. Інфекція ЦМВ, подібно до вірусу Епштейна-Барр (ВЕБ, вірус герпесу 4-го типу), може спричинити певний тип інфекційного мононуклеозу у підлітків та молодих людей. Отже, спричинений ЦМВ мононуклеоз і спричинений ВЕБ мононуклеоз проявляється лихоманкою і втомою. Але ВЕБ також спричинює сильний біль у горлі. На відміну від останнього ЦМВ не викликає такого болю. У неінфікованої особи, яка заражається в результаті переливання крові, зараженої ЦМВ, іноді підвищується температура і через 2–4 тиж виникають ознаки запального процесу в печінці.

У разі вертикального шляху передачі ЦМВ від вагітної до дитини хвороба може спричинити: викидень, мертвонародження, смерть новонародженого, значне пошкодження печінки або головного мозку, втрату слуху або розумову відсталість у новонароджених [13].

Діагностика ЦМВ полягає у проведенні бактеріологічних (посів сечі або інших середовищ), клінічних (загальний аналіз крові, С-реактивний білок), імунологічних (імуноглобуліни специфічні, імунограма, ДНК-тестування методами ПЛР або ампліфікації нуклеїнових кислот) та морфологічних (біопсія тканин, мазки-відбитки) методів [14, 15].

Верифікація ЦМВ не завжди успішна на першому етапі. У немовлят ЦМВ може бути виявлений не одразу, хоча етіопатогенетичне лікування у таких випадках є вкрай необхідним, а здоровим дорослим та дітям, навпаки, діагностика інфекції ЦМВ не проводиться, бо лікування не є потрібним. Діагностичні за-

ходи з цього приводу можуть набувати актуальності у певних клінічних випадках, а саме:

- у загалом здорових осіб із підвищеною температурою та втомою протягом понад 1 міс;
- у людей з ознаками вторинного імунодефіциту та супутніми проявами інфекційного захворювання очей, головного мозку або травного тракту;
- у новонароджених із відповідними скаргами та анамнезом (високий ризик інфікування ЦМВ).

Велике клінічне значення мають результати виявлення ПЛР ЦМВ у спермі [16], високих монотонних рівнів антитіл до ЦМВ, що можуть підтвердити наявність у хворого первинної інфекції, хоча ці аналізи не здатні підтвердити наявність захворювання в реальному часі. У більшості обстежених спостерігають лише підвищення рівня IgG, як слідову реакцію щодо активації ЦМВ в анамнезі. У випадках розгорнутої клініки ЦМВ із реактивацією вірусу, особливо в осіб з ослабленою імунною системою, необхідно застосовувати ендоскопічні або морфологічні дослідження (біопсію уражених тканин).

Лікування інфекції, спричиненої ЦМВ, обумовлено топікою ураження системи або органа і потребує етіопатогенетичного лікування вогнища інфекції, з урахуванням плинності основного захворювання/ураження певного органа/системи (при ЦМВ-ретиніті призначають противірусні препарати; при ВІЛ/СНІД – специфічні ретровірусні препарати; при енцефаліті – додавання неспецифічних нейротрофічних препаратів тощо). Немовлятам призначають гіперімунну плазму, γ -глобулін специфічний з метою посилення самостійного активного імунітету [17, 18].

Зазначена методика імунотерапії сполучається з іншими імунокоректорами за наявності індивідуальних показань як у дітей, так і у дорослих, виключаючи випадки протипоказань до стимуляції імунітету (ВІЛ/СНІД, трансплантація).

Інфекції ЦМВ легкого ступеня зазвичай не лікуються, а симптоми проходять самостійно. У чоловіків із герпетичним ураженням статевих органів існує потреба у противірусних препаратах (валцикловір, ганцикловір, ацикловір або їхні комбінації), які призначаються внутрішньо або внутрішньовенно. Вважається, що лікування хворих на ВІЛ/СНІД препаратами, які використовуються для контролю ВІЛ (антиретровірусні препарати), допомагає захистити організм від інфекції ЦМВ. Пацієнти у післятрансплантаційний період часто отримують противірусні препарати для профілактики ЦМВ. Моніторинг інфікованих новонароджених та їх матерів під час вагітності, післяпологова діагностика та консультування батьків також мають вирішальне значення. Втрата слуху може бути виявлена на ранній стадії за допомогою скринінгових тестів, що стають рутинною практикою для всіх новонароджених.

Отже, когнітивний та психосоціальний розвиток дітей, які постраждали від інфекції, підтримується логопедією, використанням слухових апаратів та іншими практиками. Однак слід зазначити, що функції слуху в інфікованих новонароджених можуть бути нормальними при народженні, але ці новонароджені схильні до ризику прогресуючої нейросенсорної приглухуватості. Для ранньої діагностики безсимп-

томних новонароджених важливо використовувати тести ЦМВ як частину програм скринінгу новонароджених. Ще одним профілактичним підходом є лікування матері та дитини протівірусними препаратами та препаратами, що безпосередньо впливають на вірус. Пасивна імунізація вагітних та лікування симптоматичних новонароджених валацикловіром чи ганцикловіром продемонстрували позитивні результати.

ЦМВ-інфекція є найпоширенішою перинатальною інфекцією, яка може призвести до серйозних ушкоджень плода. Від 40% до 50% немовлят, народжених матерями з первинним ЦМВ, будуть мати вроджені інфекції. З них від 5% до 18% матимуть явні симптоми при народженні. Смертність у цих дітей становить майже 30%. Близько 80% тих, хто вижив, будуть мати серйозні неврологічні захворювання. У більшості немовлят із вродженим інфікуванням при народженні симптомів може не виявитися, але від 10% до 15% цих дітей згодом матимуть такі наслідки, як дефекти зору та слуху. Якщо рецидив або реактивація ЦМВ-інфекції розвивається під час вагітності, ризик серйозного ураження плода дуже низький. Так само неонатальна інфекція, отримана під час пологів або під час годування груддю, також становить мінімальний ризик для дитини. Оскільки антимікробна терапія та імунпрофілактика ЦМВ-інфекції не є задовільними, вагітних необхідно ознайомити із заходами профілактики [19].

У медичній практиці США з приводу ризиків інфікування на ЦМВ та профілактику рекомендують проведення перевірки діагнозу первинної ЦМВ-інфекції матері, проведення діагностики ЦМВ-інфекції плода та визначення ризиків антенатальної терапії з цього приводу. До рекомендацій сьогодні додають такі положення:

- а) щоб жінки з діагнозом первинної ЦМВ-інфекції під час вагітності були поінформовані про те, що ризик вродженої інфекції становить у середньому 30–50%, а тяжкість інфекції широко варіюється (найкраща практика);
- б) для жінок із підозрою на первинну ЦМВ-інфекцію під час вагітності рекомендується діагностика сероконверсії IgG або позитивного IgM на ЦМВ, позитивного IgG та низької авідності IgG (ступінь 1B);
- в) амніоцентез є найкращим варіантом пренатального діагностичного заходу щодо виявлення вродженої ЦМВ-інфекції у плода, який виконується у термін понад 21 тиждень гестації та понад 6 тижнів від інфікування матері (ступінь 1C);
- г) рутинний скринінг усіх вагітних на наявність первинної ЦМВ-інфекції у цей час не рекомендується (ступінь 1B);
- д) не рекомендується антенатальна терапія ганцикловіром чи валацикловіром, а будь-яка антенатальна терапія (протівірусними препаратами, або гіперімуноглобуліном ЦМВ) може бути запропонована лише як частина протоколу дослідження (найкраща практика) [3].

Дослідження, присвячені впливу ЦМВ на чоловічу репродуктивну систему, свідчать про можливий негативний вплив ЦМВ у багатьох випадках, які стосуються переважно хворих із розгорнутими симптомами інфекції або з ускладненнями органного ураження [20].

Наявність у таких пацієнтів вторинного імунodefіциту та різних інфекційно-запальних вогниць може негативного впливати на стан сперматогенезу.

За даними певних авторів, проведення аналізу частоти ЦМВ у зразках сперми чоловіків із проблемами безплідності та його зв'язку із параметрами сперми базувалося на даних ПЛР-скринінгу. Об'єктом дослідження були групи порівняння результатів 100 фертильних чоловіків із результатами 100 безплідних чоловіків, при цьому у 30 (15%) із 200 зразків були позитивними на ДНК-вірус ЦМВ – 23/100 чоловіків (23%) в основній групі та 7/100 чоловіків (7%) у контрольній групі. Кількість сперматозоїдів та їхня рухливість у фертильних осіб були вищими, ніж у нефертильних, також було виявлено достовірний зв'язок між поширеністю ЦМВ-інфекції та чоловічою безплідністю. На думку авторів, поширеність ЦМВ-інфекції була вищою у безплідних чоловіків порівняно з фертильними чоловіками. Дослідники рекомендували пацієнтам із ЦМВ протівірусне лікування з метою покращення якості сперми та успішного ЕКЗ [21].

Іншим питанням є можливість впливу ЦМВ на генетичний матеріал сперматозоїду, що бере участь у програмі ЕКЗ. Наведені нижче дослідження заперечують вплив ЦМВ саме на вміст сперматозоїду, але вказують на гіпотетичну можливість негативних наслідків хронічного активованого вірусного навантаження ЦМВ на сперматогенез загалом, а також певні показники еякуляту (низькі кінетичні дані, зниження відсотків клітин у життєвдатному пулі, підвищена аглютинація та агрегація сперматозоїдів) [22].

Цікавим є дослідження впливу ЦМВ у миші на етапи дозрівання *in vitro*, процеси запліднення, дроблення та утворення бластули ооцитів миші. В експерименті незрілі ооцити було інфіковано *in vitro* мишачим штамом ЦМВ у різних дозах (100 TCID₅₀), 10 TCID₅₀ і 1 TCID₅₀). Під час спостереження процесів дозрівання ооцитів *in vitro*, запліднення, дроблення та утворення бластул, а також аналізу ультраструктурних змін після культивування з вірусами не було виявлено суттєвих відмінностей у технологіях ІВМ, ЕКЗ, дробленні та утворенні бластул між групами, які отримували вірус у різних дозах. Ультраструктурні аномалії спостерігалися в ооцитах, оброблених 100 TCID₅₀ вірусів, без ознак впливу на кінцеві результати. Отже, результати дослідження свідчать, що ЦМВ миші не має помітного впливу на всі ланки дроблення та утворення бластули незрілих ооцитів мишей [23].

Під час обстеження 67 пар, що пройшли 72 цикли ЕКЗ-ЕТ, сироваткові антитіла до ЦМВ були виявлені у 62% жінок і 37% обстежених чоловіків. ДНК цитомегаловірусу людини була виявлена у 25% зразків еякуляту та у 19% зразках цервікального слизу, але ампліфікації ДНК ЦМВ із матеріалу ооцитів чи ембріонів встановлено не було. За відсутності ампліфікації ДНК ЦМВ у жодному з ооцитів або ембріонів автори дослідження наголошують на малоімовірному шляху передача ЦМВ під час донорства ооцитів або ембріонів [24].

Цікаві результати антенатального скринінгу за період з 2000 до 2005 рр. із визначенням в плазмі крові титрів *Toxoplasma gondii*, краснухи, ЦМВ і *Chlamydia trachomatis* у 1954 палестинських жінок, що звернулися

до центру Екстракорпорального запліднення із скаргами на непліддя/самоаборти. Було встановлено позитивні результати антитіл до *T. gondii* (7,9%), ЦМВ (6%), краснухи (7%) та *C. trachomatis* (12,8%), що автори дослідження вважають за медичну проблему серед вагітних (фактор передчасного переривання вагітності) та наголошують про необхідність втілення до практичної медицини відповідних скринінгових програм [25], хоча скринінг саме немовлят вважається найбільш ефективним заходом.

Результати дослідження можливостей передачі ЦМВ мишею статевим шляхом та впливу цього вірусу на запліднення *in vitro* свідчать, що самцям мишей прищеплювали мишачий цитомегаловірус (МСМВ) для отримання гострої генералізованої інфекції. Після цього МСМВ був виділений як з епідидимальної сперми, так і з сім'яних пухирців, а також із маткової сперми (у самиць після спарювання), що дозволяє припустити стетевий шлях передачі у МСМВ. Оскільки наявність вірусу в еякуляті може вплинути на процес запліднення, вплив МСМВ на запліднення гамет миші та подальший ембріональний розвиток вивчали *in vitro*. Хоча швидкість запліднення знижувалась при попередній інкубації сперматозоїдів із МСМВ, це також спостерігалось при використанні інактивованого нагріванням штаму МСМВ. Такі результати дозволяють припустити, що цей ефект не був пов'язаний із прямою інфекційною взаємодією між вірусом та гаметами. Подальший ембріональний розвиток був нормальним без ознак продуктивної інфекції преімплантаційного ембріона [26].

Невисокий ризик інфікування людським ЦМВ під час ЕКЗ не надає права до неухважного ставлення до цієї інфекції [27].

Так, в одній із наукових робіт було висловлено думку про те, що серопозитивність до ЦМВ може бути пов'язаною із специфічним прозапальним імунним фенотипом у жінок, що зазнали невдачі з імплантацією. Довгий час серопозитивність до ЦМВ вважали безпечним клінічним станом.

В останні десятиліття як клінічні спостереження, так і результати досліджень продемонстрували, що сама присутність ЦМВ в організмі людини специфічно впливає на імунну систему і на репродукцію як процес, який багато в чому залежить від функції імунних клітин. Анти-ЦМВ IgG, авідність IgG, субпопуляції лімфоцитів, а також цитотоксичність NK вивчали у 470 жінок із безпліддям, які підходили для ЕКЗ/ЕТ. Загалом 419 пацієнток були

IgG анти-ЦМВ-позитивними (ЦМВ-серопозитивними) і лише 51 (10,8%) були IgG анти-ЦМВ-негативними (ЦМВ-серонегативними), без жодного випадку клінічно значущого рівня низкоавидного IgG. У ЦМВ-серопозитивних пацієнтів були значно підвищені рівні експресії HLA-DR на Т-лімфоцитах (як на CD3CD8, так і особливо на субпопуляціях CD3CD4) та HLA-DR на NK-лімфоцитах (CD56+CD3-), підвищений рівень NKT-подібних клітин (CD3+CD8+CD56+), але знижений рівень CD8+ NK-лімфоцитів порівняно із серонегативними пацієнтами з ЦМВ. Ця відмінність була спричинена значною кількістю осіб із відхиленням «акцентуованим» імунним фенотипом серопозитивних пацієнтів із ЦМВ. Останні мали підвищений (>7,5%) рівень експресії HLA-DR на Т-хелперах у 136 випадках із 419 (32,4%), тоді як у ЦМВ-серонегативній групі така акцентуація спостерігалась лише у 3 із 51 (5,8%) пацієнта (OR-5,9, $p < 0,0003$).

Кількість випадків значного підвищення позитивних NK-клітин частіше спостерігалось у ЦМВ-серопозитивній групі порівняно із серонегативною. Автори дослідження припускають, що серопозитивність ЦМВ здатна специфічно впливати на імунну систему із формуванням прозапального фенотипу у частини інфікованої популяції. Виявлено, що акцентуації в імунному фенотипі у ЦМВ-серопозитивних жінок дуже схожі з раніше описаними станами в контексті зв'язку з репродуктивними порушеннями, але без урахування серостатусу ЦМВ [28].

ВИСНОВКИ

Отже, роль ЦМВ у формуванні перешкод до природного запліднення або запліднення за допомогою екстракорпоральних технологій у чоловіків є маловивченою та такою, що потребує подальшого аналізу цього питання. Відсоток інфікування чоловіків ЦМВ є меншим, ніж у жінок та дітей, але сам факт інфікування здатний у певних випадках до пригнічення імунної системи. Останнє не є типовим ускладненням, розвивається нечасто, має прихований перебіг і здатне до самостійної корекції організмом, без необхідності будь-якої терапії.

Можна припустити, що найбільшої актуальності у чоловіків ЦМВ може набути у разі реалізації природного шляху запліднення, з ураженням кінетичних показників еякуляту та впливом вторинного імунного дефіциту на різні показники спермоплазми (аглютинацію, агрегацію, рН).

Відомості про авторів

Горпинченко Ігор Іванович – д-р мед. наук, проф., генеральний директор, Український інститут сексології і андрології, завідувач, відділ сексопатології та андрології, ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ. *E-mail: sexology@sexology.com.ua*

ORCID: 0000-0002-0366-8570

Гурженко Юрій Миколайович – д-р мед. наук, проф., головний науковий співробітник, відділ сексопатології та андрології, ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (050) 668-08-08. *E-mail: yu.gurzhenko@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-9116-2157

Спирidonенко Володимир Володимирович – канд. мед. наук, доцент, старший науковий співробітник, відділ сексопатології та андрології, ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (050) 616-03-90. *E-mail: vspiridonenko@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-7366-7282

Гурженко Олена Юрївна – канд. мед. наук, асистент, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 165-75-25. *E-mail: espoir7ua@hotmail.fr*

ORCID: 0000-0002-8044-5530

Information about the authors

Gorpynchenko Igor I. – MD, PhD, DSc, Professor, Chief Executive Officer of the Ukrainian Institute of Sexology and Andrology, Head, Department of Sexopathology and Andrology, State Institution «Institute of Urology named after academician O.F. Vozianov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv. *E-mail: sexology@sexology.com.ua*
ORCID: 0000-0002-0366-8570

Gurzhenko Yuriy M. – MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher, Department of Sexopathology and Andrology, State Institution, «Institute of Urology named after academician O. F. Vozianov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, tel.: (050) 668-08-08. *E-mail: yu.gurzhenko@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-9116-2157

Spyrydonenko Volodymyr V. – MD, PhD, Associate Professor, Senior Researcher, Department of Sexopathology and Andrology, State Institution, «Institute of Urology named after academician O. F. Vozianov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, tel.: (050) 616-03-90. *E-mail: vspiridonenko@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-7366-7282

Gurzhenko Olena Yu. – MD, PhD, Assistant of Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kyiv, tel.: (050) 165-75-25. *E-mail: espoir7ua@hotmail.fr*
ORCID: 0000-0002-8044-5530

ПОСИЛАННЯ

1. Steyaert SR, Leroux-Roels GG, Dhont M. Infections in IVF: review and guidelines Hum Reprod Update. 2000;6(5):432-41. doi: 10.1093/humupd/6.5.432.
2. Liu Y, Wu Y, Wang F, Wang S, Zhao W, Chen L, et al. The Association Between Previous TORCH Infections and Pregnancy and Neonatal Outcomes in IVF/CSI-ET: A Retrospective Cohort Study. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:466. doi: 10.3389/fendo.2020.00466.
3. Hughes BL, Gyamfi-Bannerman C. Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Am J Obstet Gynecol. 2016;214(6):5-11. doi: 10.1016/j.ajog.2016.02.042.
4. Lawn JE, Blencowe H, Waiswa P, Amouzou A, Mathers C, Hogan D, et al. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. Lancet. 2016;387(10018):587-603. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00837-5.
5. Nicloux M, Peterman L, Parodi M, Magny J-F. Outcome and management of newborns with congenital cytomegalovirus infection Arch Pediatr. 2020;27(3):160-5. doi: 10.1016/j.arcped.2020.01.006.
6. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. Lancet Infect Dis. 2017;17(6):e177-e188. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30143-3.
7. Logvinova O, Pomazunovskaya E, Sokur O. Congenital cytomegalovirus infection: ICCRG guidelines and management aspects that are at the stage of clinical trials. Child's Health. 2021;13(2):187-93. doi: 10.22141/2224-0551.13.2.2018.129553.
8. Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G. Prevention of primary cytomegalovirus infection in pregnancy. EBioMedicine. 2015;2(9):1205-10. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.08.003.
9. De Rose DU, Ronchetti MP, Tzialla C, Giuffrè M, Auriti C. Editorial: Congenital and perinatal infections: How to prevent sequelae in neonates and children. Front Pediatr. 2023;11:1142636. doi: 10.3389/fped.2023.1142636.
10. Yamada H, Tanimura K, Fukushima S, Fujioka K, Deguchi M, Sasagawa Y, et al. A cohort study of the universal neonatal urine screening for congenital cytomegalovirus infection. J Infect Chemother. 2020;26(8):790-4. doi: 10.1016/j.jiac.2020.03.009.
11. Şahiner F. Current Approaches in the Diagnosis and Management of Congenital Cytomegalovirus Infections and the Situation in Turkey. Mikrobiyol Bul. 2020;54(1):171-190. doi: 10.5578/mb.68978.
12. Kushch AA, Kisteneva LB, Klimova RR, Cheshik SG. The role of herpesviruses in development of diseases of the urogenital tract and infertility in women. Vopr Virusol. 2021;65(6):317-25. doi: 10.36233/0507-4088-2020-65-6-2.
13. Plosa EJ, Esbenshade JC, Fuller MP, Weitkamp J-H. Cytomegalovirus infection. Pediatr Rev. 2012;33(4):156-63; quiz 163. doi: 10.1542/pir.33-4-156.
14. Wood AM, Hughes BL. Detection and Prevention of Perinatal Infection: Cytomegalovirus and Zika Virus. Clin Perinatol. 2018;45(2):307-23. doi: 10.1016/j.clp.2018.01.005.
15. Auriti C, De Rose DU, Santisi A, Martini L, Ptersigilli F, Bersani I, et al. Pregnancy and viral infections: mechanisms of fetal damage, diagnosis and prevention of neonatal adverse outcomes from cytomegalovirus to SARS-CoV-2 and Zika virus. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2021;1867(10):166198. doi: 10.1016/j.bbdis.2021.166198.
16. Naumenko VA, Tyulenev YA, Yakovenko SA, Kurilo LF, Shileiko LV, Segal AS, et al. Detection of human cytomegalovirus in motile spermatozoa and spermatogenic cells in testis organotypic culture. Herpesviridae. 2011;2:7-14. doi: 10.1186/2042-4280-2-7.
17. Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, Spinillo A, Ferrazzi E, Kustermann A, et al. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. N Engl J Med. 2014;370(14):1316-26. doi: 10.1056/NEJMoa1310214.
18. Hughes BL, Clifton RG, Rouse DJ, Saade GR, Dinsmoor MJ, Reddy UM, et al. A Trial of Hyperimmune Globulin to Prevent Congenital Cytomegalovirus Infection. N Engl J Med. 2021;385(5):436-44. doi: 10.1056/NEJMoa1913569.
19. Brown H L, Abernathy M P. Cytomegalovirus infection. Semin Perinatol. 1998;22(4):260-6. doi: 10.1016/s0146-0005(98)80014-1.
20. Diosi P, Nevinglovski O, Babu ceac L, David C. Incidence of cytomegalic infection in man Pathol Microbiol (Basel). 1967;30(4):453-68. doi: 10.1159/000161679.
21. Mohseni M, Mollaei HR, Arabzadeh S AI, Mirshekari T R, Ghorbani P. Frequency of cytomegalovirus in fertile and infertile men, referring to Afzalipour Hospital IVF Research Center, Kerman, IRAN: A case-control study. Int J Reprod Biomed. 2018;16(7):443-6.
22. Axelrod P, Talbot G H. Infection control considerations for in vitro fertilization and embryo transfer programs. Infect Control. 1986;7(7):373-8. doi: 10.1017/s019594170006450x.
23. Wang X, Zhang X, Chen S, Zhu G, Ai J. The effects of murine cytomegalovirus on the maturation, fertilization, cleavage and blastula formation of mouse oocytes in vitro J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci. 2007;27(4):468-70. doi: 10.1007/s11596-007-0431-4.
24. Witz C A, Duan Y, Burns WN, Atherton SS, Schenken RS. Is there a risk of cytomegalovirus transmission during in vitro fertilization with donated oocytes? Fertil Steril. 1999;71(2):302-7. doi: 10.1016/s0015-0282(98)00433-6.
25. Al-Hindi A, Al-Helou T, Al-Helou Y. Sero-prevalence of Toxoplasma gondii, cytomegalovirus, rubella virus and Chlamydia trachomatis among infertile women attending in vitro fertilization center, Gaza strip, Palestine. J Egypt Soc Parasitol. 2010;40(2):451-8. doi: 10.4274/tjod.35902.
26. Neighbour PA, Fraser LR. Urine cytomegalovirus and fertility: potential sexual transmission and the effect of this virus on fertilization in vitro. Fertil Steril. 1978;30(2):216-22.
27. Zhang L, Wang X, Feng G, Zeng Y, Wang R, Xie Z. The epidemiology and disease burden of congenital TORCH infections among hospitalized children in China: A national cross-sectional study. PLoS Negl Trop Dis. 2022;16(10):e0010861. doi: 10.1371/journal.pntd.0010861.
28. Dons'koi BV, Tutchenko TM, Chernyshov VP, Stepaniuk KS. HCMV seropositivity is associated with specific proinflammatory immune phenotype in women with implantation failure. Immunol Lett. 2020;217:84-90. doi: 10.1016/j.imlet.2019.11.008.

Стаття надійшла до редакції 06.02.2023. – Дата першого рішення 14.02.2023. – Стаття подана до друку 21.03.2023