

# Прогнозування та профілактика завмерлої вагітності у пізні терміни у жінок з вірусними інфекціями

**Ю.М. Садигов**

Ужгородський національний університет МОН України

**Мета дослідження:** зниження частоти перинатальної патології у жінок – носіїв вірусної інфекції (HSV-2 та CMV) на підставі вивчення клініко-ехографічних, імунологічних, мікробіологічних та вірусологічних особливостей, а також розроблення та впровадження комплексу лікувально-профілактичних та прогностичних заходів.

**Матеріали та методи.** На I етапі була розроблена методика прогнозування завмирання вагітності на підставі комплексного клініко-лабораторного обстеження 729 жінок – носіїв HSV та CMV. На II етапі було обстежено 100 жінок із завмерлою вагітністю в анамнезі, які є носіями HSV та CMV та у яких впроваджували різні методики лікувально-профілактичних заходів.

**Результати.** Дані проведених досліджень свідчать, що запропонований нами комплексний підхід до вирішення завдань поставленої мети, починаючи з передгравідарного етапу і протягом всього гестаційного періоду, дозволяє істотно поліпшити акушерські та перинатальні наслідки розродження у жінок – носіїв CMV та HSV із завмерлою вагітністю в анамнезі. Ураховуючи недостатню ефективність загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів, нами запропоновано новий алгоритм передгравідарної підготовки та ведення вагітності у жінок, хронічних носіїв CMV та HSV.

**Заключення.** Отримані клінічні, функціональні, лабораторні, мікробіологічні і вірусологічні результати підтверджують високу ефективність цієї методики, що дає нам право рекомендувати її для широкого використання у практичній охороні здоров'я.

**Ключові слова:** завмерла вагітність, вірусна інфекція, профілактика, прогнозування.

Основними завданнями сучасної перинатології є збереження здоров'я вагітної, зниження перинатальних втрат і забезпечення народження здорової дитини [1, 2]. Переважна роль внутрішньоутробних інфекцій серед причин негативних перинатальних наслідків визначає актуальність всебічного вивчення цієї проблеми [3, 4].

В останні роки зростання значущості вроджених інфекцій у перинатології пов'язано як із появою сучасних інформативніших методів діагностики, так і з підвищенням рівня інфікування жінок фертильного віку, перш за все персистувальними збудниками, серед яких домінують віруси простого герпесу 1-го, 2-го типів (HSV) та цитомегаловірусу (CMV) [5,6].

Ускладнення вагітності на тлі вірусних інфекцій можуть розвиватись у результаті порушення імунологічної толерантності організму. Наслідком є патологічна для вагітності активація цитотоксичного імунітету [1, 7]. Ця активація і так звана Th1/Th2-парадигма вагітності складають одну з останніх концепцій, яка пояснює зміни регуляторних механізмів імунної системи при втратах вагітності, плацентарній дисфункції (ПД) та передчасних пологів [2, 3].

Як правило, в основі патологічних станів плода і новонародженого лежать зміни у функціонуванні плаценти з формуванням різних форм ПД [4, 5]. В умовах значної тканинної гіпоксії, яка виникає на тлі такої дисфункції, підвищується активність реплікації вірусів і накопичення їх у тканинах посліду і плода. Разом з цим, віруси можуть самі індукувати гіпоксію, тим самим запускаючи порочне коло. Так, при CMV та інших герпетичних інфекціях у період вагітності частіше рееструють сонографічні ознаки ПД (завмирання вагітності, багатоводдя, патологія плаценти, загроза викидня) та прояви внутрішньоутробного ураження плода (внутрішньоутробне інфікування, затримка розвитку плода, пілоектазія, гідроцефалія).

Сьогодні не існує єдиної стратегії ведення пацієнток з хронічними вірусними інфекціями. Складність полягає у неможливості їхнього етіотропного лікування. Засобів, які дозволяють повністю елімінувати вірусну інфекцію з організму, не існує, а доступні протівірусні та імунні препарати протипоказані під час вагітності [6, 7].

Отже, високі рівні вірусного інфікування жінок фертильного віку та вірогідність ураження структурних компонентів фетоплацентарного комплексу і плода з розвитком тяжких вроджених форм інфекції свідчать про актуальність розробки і вивчення нових методів прогнозування та специфічної терапії CMV-інфекції та захворювання, спричиненого HSV-1, -2, у вагітних.

**Мета дослідження:** зниження частоти перинатальної патології у жінок – носіїв вірусної інфекції (HSV-2 та CMV) на підставі вивчення клініко-ехографічних, імунологічних, мікробіологічних та вірусологічних особливостей, а також розроблення та впровадження комплексу лікувально-профілактичних та прогностичних заходів.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили у ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України на кафедрі охорони материнства та дитинства Інституту післядипломної та доуніверситетської підготовки. Усі дослідження виконували у динаміці вагітності. Спостереження за вагітними здійснювали спільно з лікарем-терапевтом, за потреби – інфекціоністом та іншими спеціалістами.

На I етапі була розроблена методика прогнозування завмирання вагітності на підставі комплексного клініко-лабораторного обстеження 729 жінок – носіїв HSV та CMV, що були обстежені на базі клінічної лабораторії Закарпатського обласного центру профілактики та боротьби зі СНІД з 2007 до 2013 року.

На II етапі відповідно до поставленої мети і завдань було обстежено 100 жінок із завмерлою вагітністю в анамнезі, які є носіями HSV та CMV та планують вагітність. Було проведено клініко-лабораторне і функціональне обстеження 135 жінок, які були розподілені на такі групи:

– контрольна група – 35 жінок, які не є носіями HSV та CMV та не мають ознак цих захворювань, без значної соматичної і гінекологічної патології і які завагітніли самостійно;

– I група (основна) – 50 жінок із завмерлою вагітністю в анамнезі, які є носіями HSV та CMV, у яких була впроваджена розроблена нами модель лікувально-профілактичних заходів;

– II група (порівняння) – 50 жінок із завмерлою вагітністю в анамнезі, які є носіями HSV та CMV, у яких тактику ведення до і протягом вагітності проводили за загальноприйнятю методикою.

Критерії включення у дослідження: жінки – носії HSV та CMV із завмерлою вагітністю в анамнезі та які планують вагітність.

Критерії виключення з дослідження: відмова жінки виконувати всі пункти протоколу обстеження, лікування та профілактики.

Загальноприйняте ведення жінок до і під час вагітності здійснювали відповідно до рекомендацій та Наказів МОЗ України (№417 від 15.07.2011 р. «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» та № 906 від 27.12.2006 р. «Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Перинатальні інфекції»).

Для терапії у вагітних II групи були застосовані загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи згідно з протоколами МОЗ України, що включали в себе гормональну корекцію, вітамінотерапію, антиоксиданти, спазмолітики та антиагрегати, застосування седативних препаратів, препаратів токолітичної дії, вазоактивних препаратів та, за показаннями, антибактеріальних та противірусних препаратів.

Відмінною рисою запропованої нами методики є комплексний етіопатогенетичний підхід, що містив такі моменти:

– передгравідарна підготовка включала проведення за 2–3 міс до настання вагітності імунокорекції препаратами кислого пептидоглікану з молекулярною масою 1000–40000 кД та інозин пранобекс за наступними схемами: інозин пранобекс – 1-й тиждень – 4 дні введення препарату, 3 доби перерви; 2-й тиждень – введення препарату через добу; 3-й тиждень – перерва та 4-й тиждень – введення препарату через добу; кислий пептидоглікан застосовували протягом 2 міс від 100 до 200 ОД (залежно від маси тіла) внутрішньом'язово на 1, 2, 3, 8, 9, 10-й дні лікування;

– під час вагітності проводили специфічну противірусну терапію (специфічний імуноглобулін внутрішньом'язово 1 раз з інтервалом 5 днів, починаючи з II триместра) та використовували противірусний та імуномодулювальний препарат – екстракт трави щучки дернистої та війника наземного; для профілактики можливих порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу (ФПК) використовували препарат прогестерону по 200 мг/добу та донатора NO – 100 мл внутрішньовенно (аргініну гідрохлорид). Курс запропонованої корекції складав 10–14 днів у терміни 10–16, 20–26 та 30–36 тиж гестації.

До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, ехографічні, вірусологічні, імунологічні, ендокринологічні, морфологічні та статистичні методи дослідження.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що клінічний перебіг вагітності та пологів у носійок вірусної інфекції характеризується: високою частотою загострення CMV- та HSV-інфекції (44,7%); завмиранням вагітності (6,0%), плацентарною дисфункцією (66,0%), загрозою передчасних пологів (59,6%), антенатальною смертю плода (4,3%), гестаційною анемією (31,9%); порушенням мікробіоценозу статевих шляхів (76,6%); високою частотою

передчасних пологів (12,8%); передчасним розривом плодкових оболонок (36,2%); дистресом плода (21,3%), що призводить до значного рівня розродження шляхом кесарева розтину (23,4%).

Формування та функціональний стан ФПК у вагітних – носіїв вірусної інфекції супроводжуються значним рівнем різних порушень, які починаються на 18–20-у тижнях та прогресують до розродження:

– збільшення частоти змін серцевого ритму (з 12,8 до 24,4%); дихальної (з 17,1 до 21,9%), рухової активності (з 12,8 до 29,3%) та тону плода (з 4,3 до 7,3%);

– зростання порушень з боку плаценти – дозрівання випереджає термін гестації (з 21,3 до 44%) і об'єму навколоплідних вод (маловоддя з 8,5 до 19,5% та багатоводдя з 10,6 до 29,3%) на тлі виражених гемодинамічних порушень у ФПК (посилення кровообігу в артерії пуповини та у маткових артеріях);

– ендокринологічні порушення: зниження вмісту естріолу, прогестерону, хоріонічного гонадотропіну і плацентарного лактогену на тлі збільшення рівня кортизолу.

У жінок – носіїв вірусної інфекції з 18–20-го тижнів вагітності розвивається дисфункція системної імунної відповіді, що проявляється депресією Т-хелперів, Т-кілерів, активних Т-лімфоцитів, при збільшенні показників IgG, комплекменту та показників Т-супресорів, загальних і активних В-лімфоцитів, яка збільшується до 29–32-го тижнів (підвищується рівень СД3+, СД4+, СД8+, СД16+, СД20+ на тлі одночасного зменшення СД23+ та подальше зростання імунорегуляторного індексу до 2,3) та зберігається до розродження. При цьому сумарна частота загострення хронічної вірусної інфекції складає 43,9%.

Стан мікробіоценозу статевих шляхів у вагітних – носіїв CMV та HSV характеризується протягом гестаційного періоду прогресивним зниженням кількості лактобацил (з 76,6 до 34,14%), біфідобактерій (з 59,5 до 39%) і молочнокислих стрептококів (з 44,7 до 29,3%) на тлі достовірного зростання умовно-патогенної та патогенної мікрофлори: *Staphylococcus* (з 48,9 до 51,2%), грибів роду *Candida* (з 31,9 до 34,1%) та *Gardnerella vaginalis* (з 23,4 до 26,8%) та інших патогенних мікроорганізмів (*E.coli*, *Mycoplasma hominis/urea*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamidia trachomatis*).

Для підвищення ефективності прогнозування знайдені фактори розподілу та визначена модель системного бально-го підходу на тлі ознак, прогностична значущість яких перевищувала 1,96 бала, встановлена чітка залежність між величиною суми балів й імовірністю ризику розвитку завмерлої вагітності становила близько 0%; від 4 до 4,17 бала – 30%; від 4,18 до 7,75 бала – 50%; від 7,76 до 15,91 бала – 70%; від 15,92 до 31,92 бала – 90%; більше 31,93 бала – більше 90%). Розроблена математична модель ефективного прогнозування завмирання вагітності продемонструвала високу точність правильних прогнозів відносно ймовірності розвитку завмерлої вагітності, що свідчить про можливість застосування її у лікувальній процесі.

Використання запропонованого алгоритму дозволяє ефективно прогнозувати та запобігти завмиранню вагітності, знизити частоту: загострення хронічної вірусної інфекції у 2,8 разу (значення показників: IgG до HSV 1-го типу, IgG до HSV 2-го типу, IgG до CMV, авідність антитіл IgG до CMV достовірно ( $p < 0,001$ ) суттєво покращилась), загрози переривання вагітності – в 1,7 разу, плацентарної дисфункції – в 1,7 разу; синдрому ЗРП – в 1,9 разу; порушення мікробіоценозу піхви – в 2,7 разу; передчасних пологів – в 1,6 разу; передчасного розриву плодкових оболонок – в 2,6 разу; дистресу плода – в 2,7 разу; абдомінального розродження – в 1,9 разу; інтра-натальної асфіксії – в 2,3 разу, інтраамніального інфікування – в 2,0 разу та попередити перинатальні втрати.

## ВИСНОВКИ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что предложенный нами комплексный подход к решению поставленной задачи, начиная с прегравидарного этапа и в течение всего гестационного периода, позволяет существенно улучшить акушерские и перинатальные исходы родов у женщин – носительниц CMV и HSV с замершей беременностью в анамнезе. Ураховуючи недо-

статно ефективність загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів, нами запропоновано новий алгоритм прегравидарної підготовки та ведення вагітності у жінок, хронічних носіїв CMV та HSV. Отримані клінічні, функціональні, лабораторні, мікробіологічні і вірусологічні дані підтверджують високу ефективність цієї методики, що дає нам право рекомендувати її для широкого використання у практичній охороні здоров'я.

**Прогнозирование и профилактика замершей беременности в поздние сроки у женщин с вирусными инфекциями**  
**Ю.М. Садигов**

**Цель исследования:** снижение частоты перинатальной патологии у женщин – носительниц вирусной инфекции (HSV-2 и CMV) на основе изучения клинико-эхографических, иммунологических, микробиологических и вирусологических особенностей, а также разработки и внедрения комплекса лечебно-профилактических и прогностических мероприятий.

**Материалы и методы.** На I этапе была разработана методика прогнозирования замершей беременности на основе комплексного клинико-лабораторного обследования 729 женщин – носительниц HSV и CMV. На II этапе было обследовано 100 женщин с замершей беременностью в анамнезе, которые являются носительницами HSV и CMV и которым применяли различные методики лечебно-профилактических мероприятий.

**Результаты.** Данные проведенных исследований свидетельствуют, что предлагаемый комплексный подход к решению задач поставленной цели, начиная с прегравидарного этапа и на протяжении всего гестационного периода, позволяет существенно улучшить акушерские и перинатальные исходы родов у женщин – носительниц CMV и HSV с замершей беременностью в анамнезе. Учитывая недостаточную эффективность общепринятых лечебно-профилактических мероприятий, нами предложен новый алгоритм прегравидарной подготовки и ведения беременности у женщин – носительниц CMV и HSV.

**Заключение.** Полученные клинические, функциональные, лабораторные, микробиологические и вирусологические результаты подтверждают высокую эффективность этой методики, что дает нам право рекомендовать ее для широкого использования в практическом здравоохранении.

**Ключевые слова:** замершая беременность, вирусная инфекция, профилактика, прогнозирование.

**Forecasting and preventive maintenance of the stooed pregnancy in late terms at women with virus infections**  
**J.M. Sadigov**

**The objective:** frequency decrease perinatal pathologies at women-nositelnits of a virus infection (HSV-2 and CMV) on the basis of studying clinical-ehografical, immunological, microbiological and virologic features, and also working out and introductions of complex treatment-and-prophylactic and forecasting actions.

**Patients and methods.** On I a stage the technique of forecasting of the stooed pregnancy on the basis of complex clinical-laboratory inspection of 729 women carriers of HSV and CMV has been developed. On II a stage 100 women with the stooed pregnancy in anamnesis which are carriers of HSV and CMV have been surveyed and received various techniques of treatment-and-prophylactic actions.

**Results.** Results of the spent researches testify that the offered complex approach to the decision of an object in view and problems, since pregravidare stage and an extent of all gestatione period, allows to improve essentially obstetrical and perinartal outcomes of delivery at pregnant women carriers CMV and HSV, with the stooed pregnancy in the anamnesis. Considering insufficient efficiency of the standard treatment-and-prophylactic actions by us the new algorithm pregravidare preparation and conducting pregnancy at women carriers of CMV and HSV is offered.

**Conclusion.** The received clinical, functional, laboratory, microbiological and virologic results confirm high efficiency of this technique that grants to us is right to recommend it for wide use in practical public health services.

**Key words:** the stooed pregnancy, a virus infection, preventive maintenance, forecasting.

## Сведения об авторе

Садигов Юрий Мехдиевич – Ужгородский национальный университет, 88000, г. Ужгород, ул. Подгорная, 46

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Исаков В.А. Герпесвирусные инфекции человека // В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков / СПб.: СпецЛит, 2013. – С. 51–198.
2. Brugh R. Genital herpes infection: a review / R. Brugh // Int.J.Epidem. – 2013. – № 26 (14). – P. 698–709.
3. Луценко М.Т. Морфометрические исследования фетоплацентарного барьера ворсинок плаценты при герпесной и цитомегаловирусной инфекции / М.Т. Луценко, И.А. Андриевская // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2010. – № 3. – С. 137–140.
4. Biron C.A. Natural killer cells in antiviral defense: function and regulation by innate cytokines / C.A. Biron, K.B. Nguyen, G.C. Pien // Annu Rev Immunol. – 2014. – Vol. 17. – P. 189–220.
5. Carville A. Comparative pathobiology of macaque lymphocryptoviruses / A. Carville, K.G. Mansfield // Comp Med. – 2015. – Vol. 58 (1). – P. 57–67.
6. Kapranos N.C. Detection of herpes simplex virus in first trimester pregnancy loss using molecular techniques / N.C. Kapranos, D.C. Kontronias // In Vivo. – 2016. – Vol. 23 (5). – P. 839–842.
7. Hirsch M.S. Herpes Simplex Virus / M.S. Hirsch // Principles and Practice of Infectious Diseases. Hivington, – 2015. – P. 317.

Статья поступила в редакцию 25.07.2016