



Н. М. Пасієшвілі

*Харківський обласний клінічний
перинатальний центр*

© Пасієшвілі Н. М.

**УДОСКОНАЛЕННЯ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ
ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ІНФІКОВАНИХ
ВАГІТНИХ**

Резюме. Метою роботи було уточнення етіопатогенезу і вдосконалення лікування плацентарної дисфункції у інфікованих вагітних. Під спостереженням знаходилися 59 вагітних з ознаками материнсько-плодової інфекції (МПІ) і 32 вагітних, у яких не виявлено інфікування (контрольна група). Надалі вагітні з МПІ були розділені на 2 групи: до першої увійшли 30 жінок, які отримували традиційну антибактеріальну і протівірусну терапію, у другу групу увійшли 29 жінок, яким додатково призначали імуномодулятор азоксімера бромід. Перебіг вагітності на тлі МПІ характеризується плацентарної недостатністю, порушенням імунного гомеостазу вагітної, ендотеліальної дисфункцією, що негативно впливає на перинатальні показники. Застосування імунотерапії в комплексному лікуванні МПІ є патогенетично обґрунтованим ефективним методом лікування плацентарної дисфункції та профілактики перинатальних ускладнень у інфікованих жінок.

Ключові слова: *плацентарна дисфункція, материнсько-плодова інфекція, імунотерапія.*

Вступ

Плацентарна дисфункція (ПД) є однією з головних причин розвитку перинатальних ускладнень, частота яких залишається на високому рівні та не має тенденції до зниження. До провідних загрозливих станів, які супроводжуються ознаками плацентарної дисфункції, в сучасній акушерській практиці відносять дистрес плода, синдром затримки його росту, передчасне відшарування плаценти, передчасні пологи, внутрішньоутробна загибель плоду [7]. В останні роки на тлі погіршення екологічної ситуації, збільшення стресів та імунодефіциту все більшу роль у розвитку плацентарної дисфункції відіграють персистуючі в організмі вагітної бактеріальні та вірусні інфекції [5, 6], імунні фактори [1], розлади ендотелію [3]. В той же час, існуючі методи лікування і профілактики інфікування вагітних не завжди ефективні, а кількість перинатальних ускладнень продовжує зростати [4].

Мета роботи

Уточнення етіопатогенезу та удосконалення лікування плацентарної дисфункції у інфікованих вагітних.

Матеріали та методи досліджень

Для досягнення встановленої мети було обстежено 59 вагітних з ознаками материнсько-плодової інфекції (МПІ) та 32 вагітних, в яких не визначено інфікування (контрольна група). У подальшому вагітні з МПІ були розподілені на дві групи: першу групу склали 30 жінок, які отримали традиційну антибактеріальну та

протівірусну терапію, в другу групу (основну) увійшли 29 жінок, яким додатково призначали імунотерапію.

Обстеження вагітних проводилося відповідно до Наказу МОЗ України № 503 від 28.12.2002 р. Наявність інфікування вагітних встановлювали на підставі результатів клінічного, бактеріоскопічного, бактеріологічного, вірусологічного, імунологічного досліджень. Критерієм визначення етіологічної ролі інфекційних збудників була кількість бактерій ($>10^4$ КУО/мл) при бактеріологічному аналізі виділень з піхви, визначалася чутливість виділених культур до антибактеріальних препаратів. Для виявлення вірусу простого герпесу 2 типу (ВПГ-2), цитомегаловірусу (ЦМВ), хламідій, генітальних мікоплазм, уреоплазм використовували імуноферментний або імунофлуоресцентний метод, полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР).

Ультразвукове дослідження та доплерометричний аналіз проводилося всім вагітним за загальноприйнятою методикою з використанням апарату «Sono Ace 8000 SE» (фірми «Medison», Корея, 2007). Доплерометричний аналіз здійснювався шляхом дослідження кривих швидкостей кровотока в міжворсинчастому просторі, спіральних артеріях, артерії пуповини, аорті плода, маткових артеріях з визначенням систолічно-діастолічного співвідношення, індексу резистентності та пульсаційного індексу.

Для визначення стану внутрішньоутробного плода оцінювали його біофізичний профіль (БФП) згідно шкали оцінки стану фетоплацентарної системи за F. A. Manning (1987).



При дослідженні стану імунної системи кількість загальних Т-лімфоцитів, Т-хелперів, Т-супресорів, В-лімфоцитів і природних кілерів визначали за допомогою реакції непрямой поверхневої імунофлуоресценції з використанням МАТ до фенотипових маркерів (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+), отриманих в компанії імунохімії «Сорбент-ЛТД», м. Москва. Імунорегуляторний індекс (ІРІ) визначали як співвідношення Т-хелперів/Т-супресорів, лейкоцито-Т-клітинний індекс (ЛТІ) – відношення абсолютної кількості лейкоцитів периферичної крові до абсолютного вмісту Т-лімфоцитів. Визначення рівня ЦІК проводили методом спектрофотометрії, заснованому на зміні величини світлового розсіювання внаслідок преципітації комплексів антиген-антитіло в 3,5 % розчині ПЕГ (поліетиленгліколь – 6000 Д). Рівень імуноглобулінів основних класів G, A, M у сироватці крові визначали методом простої радіальної імунодифузії за Mancini. Фагоцитарну активність нейтрофілів визначали методом завершеного фагоцитозу в прямому візуальному тесті. Вивчення вмісту інтерлейкінів (ІЛ-1β, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8 ІЛ-10) та фактору некрозу пухлини (ФНПа) було засновано на використанні твердофазного імуноферментного аналізу з використанням реагентів «Протеїновий контур» (Санкт-Петербург).

З метою виявлення ендотеліальної дисфункції визначали концентрацію судинно-ендотеліального фактору росту (VEGF) за допомогою набору «Вектор Бест» (Росія). Метод засновано на твердофазному «сандвіч» варіанті імуноферментного аналізу із застосуванням моно- та поліклональних антитіл до VEGF людини. Кількісне визначення вмісту ендотеліну-1 в плазмі венозної крові проводилося за допомогою набору реактивів «Endothelin-1» виробництва фірми «Amersham pharmacia biotech» (Англія).

Лікування вагітних у групі порівняння проводилося за стандартною методикою лікування інфікованих вагітних антибактеріальними та протівірусними препаратами згідно з Наказом МОЗ України № 624 від 03.11.2008 р. В основній групі додатково призначалися ректальні супозиторії азоксімера броміду (поліоксідонія) протягом 10–14 діб. Відомо, що поліоксідоній є імуномодельючим препаратом нового покоління, який має дезінтоксикаційну та антиоксидантну дію [2]

Статистична обробка результатів досліджень проводилася на персональному комп'ютері з використанням параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики за допомогою прикладного програмного забезпечення «Statistica» (StatSof, 2006).

Результати досліджень та їх обговорення

Вік обстежених вагітних варіював від 18 до 36 років: середній вік жінок з МПІ склав (23,4±3,8) років, контрольної групи – (24,5±4,3) роки (p>0,05). Серед жінок з МПІ першовагітних було 17 (28,8 %), першородячих – 28 (47,45 %). Майже кожна друга вагітна з МПІ мала в анамнезі репродуктивні втрати на різних термінах вагітності. При аналізі перенесених хвороб було визначено, що 48 (81,35 %) вагітних з МПІ мали хронічні тонзиліти (44,1 %), гастрити (16,9 %), пієлонефрити (25,4 %), цистити (13,6 %). Перебіг даної вагітності ускладнився загрозою її переривання у 31 (52,5 %) жінки з МПІ. Гострі респіраторні захворювання упродовж гестації перенесли 39 (66,1 %) вагітних з МПІ та 8 (25 %) жінок контрольної групи. Загострення пієлонефриту відмічалось у 17 (28,8 %) вагітних з МПІ. Третя-четверта ступінь чистоти вагінальних мазків визначена у кожній другій пацієнтки з МПІ, трихомоноз – у 9 (15,25 %), бактеріальний вагіноз – у 12 (20,33 %), кандидозний вагініт – у 15 (25,42 %), мікоплазмоз – у 7 (11,9 %), уреоплазмоз – у 7 (11,9 %), хламідіоз – у 6 (10,2 %), ВПГ-2 – у 5 (8,5 %). При аналізі результатів бактеріологічного аналізу на першому місці серед збудників знаходився *St. aureus*, який був виділений в 36 (61,01 %) спостереженнях. *Str. pyogenes* висівали у 26 (44,06 %) вагітних з МПІ. У 21 (35,6 %) вагітних виділені збудники в чистій культурі, у 38 (64,4 %) пацієнток різні асоціації мікроорганізмів.

При дослідженні стану плода у вагітних з МПІ оцінка біофізичного профілю менше 8 балів була у 55 (93,2 %), затримка росту плода виявлена у 28 (47,45 %) жінок. Ультразвукові ознаки плацентарної дисфункції та материнсько-плодової інфекції були визначені у вигляді маловоддя (39 %), багатоводдя (23,7 %), гіпоплазії плаценти (25,42 %), гіперплазії плаценти (22,03 %), передчасного дозрівання плаценти (44,06 %). Результати доплерометрії маткового, матково-плацентарного та кровотока плоду вказувало на підвищення показників судинної резистентності в різних ланках кровообігу фетоплацентарного комплексу, що вказувало на наявність плацентарної дисфункції у інфікованих вагітних.

Результати проведеного імунологічного дослідження свідчать про те, що у вагітних з МПІ кількість лімфоцитів дорівнювала (25,9 ± 1,6) % проти (31,8 ± 0,7) % в контролі (p < 0,05). Вміст Т-лімфоцитів (CD3+) у вагітних з МПІ – (52,1 ± 1,4) % також достовірно (p < 0,05) відрізнявся від зазначених показників жінок групи контролю – (65,9 ± 2,1) %. Кількість Т-хелперів (CD4+) у хворих з МПІ виявилася достовірно (p < 0,05) нижчою – (27,1 ± 1,1) %



в порівнянні з показниками контрольної групи — $(35,8 \pm 1,4) \%$. При дослідженні В-клітинної ланки імунітету було виявлено, що вміст В-лімфоцитів (CD19⁺) у хворих на МПІ становив $(11,8 \pm 1,1) \%$ проти $(10,2 \pm 0,6) \%$ у контролі. Вміст 0-лімфоцитів у вагітних з МПІ $(22,3 \pm 1,5) \%$ був вищим майже вдвічі, ніж у жінок контрольної групи ($p < 0,05$). При дослідженні показників гуморального імунітету у інфікованих вагітних було виявлено достовірне ($p < 0,05$) підвищення рівнів Ig G ($14,5 \pm 0,7$) г/л, ЦІК ($(131,5 \pm 10,6)$ умов. од.) в порівнянні з цими показниками в контролі, а також незначне підвищення рівня Ig M ($(1,36 \pm 0,07)$ г/л) в порівнянні зі здоровими жінками ($p > 0,05$). Вміст Ig A у крові хворих становив $(2,3 \pm 0,2)$ г/л порівняно з контрольними даними — $(3,5 \pm 0,3)$ г/л ($p < 0,05$).

При аналізі цитокінового статусу звертає на себе увагу підвищення вмісту ІЛ-1 β в сироватці крові при МПІ в 5,2 разу ($(336,5 \pm 19,98)$ пг/мл) та збільшення вмісту прозапальних цитокінів ІЛ-6 майже вдвічі ($(56,3 \pm 3,5)$ пг/мл). Крім того, відмічається зниження рівня протизапальних цитокінів ІЛ-4 ($(40,7 \pm 2,6)$ пг/мл), ІЛ-8 ($(34,6 \pm 4,5)$ пг/мл) та ІЛ-10 ($(5,3 \pm 0,9)$ пг/мл).

При бактеріологічному дослідженні після закінчення лікування *St. aureus* і деякі види бактерій кишкової групи були виділені у 11 (36,7 %) вагітних, що отримали традиційне протизапальне лікування і у 3 (10,3 %) хворих після комплексного протизапального лікування із застосуванням азоксімеру броміду. Аналіз результатів бактеріоскопічного дослідження вагінального вмісту після лікування показав II ступінь чистоти у 20 (66,7 %) і 27 (93,1 %) вагітних, а III ступінь чистоти — у 10 (33,3 %) і 3 (6,9 %) жінок в I та II групах відповідно.

Під впливом комплексного лікування у вагітних з МПІ відбувалися динамічні позитивні зміни в Т- і В-системі та фагоцитарній ланці імунітету: достовірно підвищувався абсолютний і відносний вміст лімфоцитів у периферичній крові, відновлювався до значень норми вміст Т-загальних лімфоцитів (CD 3⁺) і Т-хелперів (CD 4⁺), індекс співвідношення Т-хелпери/Т-супресори ($P < 0,05$). Також уже після закінчення лікування спостерігалось підвищення поглинальної активності нейтрофілів (ФЧ) і фагоцитарного індексу (ФІ) як по відношенню до показників вагітних, які отримували стандартне лікування, так і по відношенню показників контрольної групи. У вагітних, що одержували комплексне лікування, відбувалася швидка нормалізація цитокінового балансу в сироватці крові. Резюмуючи одержані дані, можна зробити висновок, що комплексне лікування, яке включає імунотропну терапію, ефективно впливає на

імунні порушення, що спостерігаються у вагітних жінок з МПІ.

При вивченні вмісту VEGF у вагітних з МПІ були отримані такі результати: рівень VEGF варіював від 318,6 до 409,2 пкг/мл, складаючи в середньому $(326,5 \pm 17,3)$ пкг/мл. При подальшому спостереженні концентрація VEGF змінювалася залежно від способу лікування. При традиційному лікуванні вміст VEGF знижувався й знаходився в межах 168,7–215,6 пкг/мл, у середньому — $(198,9 \pm 15,8)$ пкг/мл. В другій групі концентрація VEGF варіював від 39,5 до 69,9 пкг/мл і дорівнювала $(52,3 \pm 6,5)$ пкг, вірогідно не відрізняючись від нормативних показників жінок контрольної групи ($(48,4 \pm 5,1)$ пкг/мл). При дослідженні концентрації ендотеліну-1 було визначено підвищення його вмісту в сироватці крові у жінок з МПІ до $(16,5 \pm 2,3)$ нг/мл порівняно з контрольними показниками ($(1,4 \pm 0,5)$ нг/мл), отриманими від жінок з фізіологічним перебігом вагітності. При стандартній антибактеріальній терапії було визначено незначне зменшення вазоконстриктору до $(10,9 \pm 2,6)$ нг/мл, що значно перевищувало контрольні показники. При проведенні лікування азоксімеру бромідом рівень ендотеліну-1 знижувався до $(3,2 \pm 0,6)$ нг/мл вірогідно не відрізняючись від контрольних показників.

Стан внутрішньоутробного плода після проведеного лікування оцінювали за допомогою БФП. Загальна оцінка БФП у вагітних контрольної групи склала $(11,8 \pm 0,2)$ балів; в групі із застосуванням імунотерапії загальна оцінка БФП дорівнювала $(10,8 \pm 0,3)$ балів, після використання традиційної терапії загальна сума балів БФП була нижче $(8,8 \pm 0,2)$ балів) переважно за рахунок ступеня зрілості плаценти та обсягу амніотичної рідини. Таким чином, комплексне лікування в поєднанні з імунокоректором призвело до нормалізації показників БФП, який відображає стан внутрішньоутробного плода, що може бути зумовлене покращенням інфектологічного, імунного та ендотеліального статусу. Дані про вихід вагітності у жінок обстежених груп продемонстрували, що в результаті проведення запропонованого обстеження й корекції поліоксидонієм вдалося знизити частоту самовільного переривання вагітності до 3,4 % проти 13,3% в групі з традиційним лікуванням ($P < 0,05$). Це дало можливість зафіксувати частоту термінових пологів на рівні 96,6 %, на відміну від традиційної терапії — 86,7 % ($P < 0,05$).

Важливим показником ефективності запропонованого комплексу лікування плацентарної дисфункції у вагітних з МПІ є оцінка стану новонароджених. При аналізі стану новонароджених за шкалою Апгар, оцінку 7–10 балів



у групі з імунотерапією отримали 93,1 % дітей, що було значно вищим, ніж після традиційного лікування — 73,3 % ($P < 0,05$). При аналізі маси тіла новонароджених, що народилися від матерів обстежених груп, було виявлено, що в другій групі з масою більше 3000 г народилося 89,7 % дітей, що вище, ніж у першій групі — 66,7 % ($P < 0,05$).

Таким чином, перебіг вагітності у жінок з МПІ супроводжується порушеннями в імунному та цитокиновому статусі, ендотеліальною дисфункцією, які призводять до ряду ускладнень вагітності, серед яких перше місце займає плацентарна недостатність. Аналізуючи результати перебігу вагітностей та пологів у жінок обстежених груп, а також стан новонароджених, можна зробити висновок, що завдяки запропонованому комплексу лікування МПІ з використанням терапії поліоксидонієм

для своєчасної патогенетичної корекції МПІ, імунологічного та ендотеліального статусу вдалося покращити перебіг вагітностей у інфікованих жінок, зменшити частоту плацентарної дисфункції у інфікованих вагітних і знизити кількість перинатальної захворюваності та летальності.

Висновки

1. Вагітність у жінок з МПІ у більшості випадків супроводжується плацентарною дисфункцією, змінами імунного та цитокинового статусу, ендотеліальною дисфункцією, погіршенням стану плода та новонародженого.

2. Включення азоксімеру броміду в комплексну схему лікування МПІ у вагітних дозволило нормалізувати імунологічні та ендотеліальні показники, покращити перебіг вагітності, знизити перинатальну захворюваність.

ЛІТЕРАТУРА

1. Воронова И. И. Иммунные факторы как причина осложнения протекания беременности / И. И. Воронова, Т. Н. Демина // Зб. наук. праць асоц. акуш-гінек. України. — К. : Інтермед. — 2010. — С. 53–57.
2. Кузнецова Л. В. Полиоксидоной — иммуномодулирующий препарат нового поколения (обзор литературы) / Л. В. Кузнецова, В. М. Фролов, Е. В. Высочин // Український медичний альманах. — 2007. — Том 10, № 2. — С. 195–202.
3. Сухих Г. Т. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии / Г. Т. Сухих, Е. М. Вихляева, Л. В. Ванько // Акушерство и гинекология. — 2008. — № 5. — С. 3–7.
4. Тирская Ю. И. Врачебная тактика при внутриутробных инфекциях / Ю. И. Тирская, Т. Н. Белкова, Е. Б. Рудакова // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 8. — С. 42–47.
5. Тютюнник В. Л. Изменения локального и системного иммунитета при оппортунистических инфекциях влагалища у беременных / В. Л. Тютюнник, Т. Э. Карапетян, А. Е. Донников // Акушерство и гинекология. — 2013. — № 8. — С. 25–29.
6. Donders G. Aerobic vaginitis in pregnancy / G. Donders, G. Bellen, D. Rezeberga // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 2011. — N 118 (10). — P. 1163–1170.
7. Romero R. The role of inflammation and infection in preterm birth / R. Romero, J. Espinoza, L. F. Goncalves // Semin. Reprod. Med. — 2007. — N 25(1). — P. 21–39.

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ
ДИСФУНКЦИИ
У ИНФИЦИРОВАННЫХ
БЕРЕМЕННЫХ

Н. М. Пасиешвили

Резюме. Целью работы было уточнение этиопатогенеза и усовершенствование лечения плацентарной дисфункции у инфицированных беременных. Под наблюдением находились 59 беременных с признаками материнско-плодовой инфекции (МПИ) и 32 беременных, у которых не выявлено инфицирования (контрольная группа). В дальнейшем беременные с МПИ были разделены на 2 группы: в первую вошли 30 женщин, получавших традиционную антибактериальную и противовирусную терапию, во вторую группу вошли 29 женщин, которым дополнительно назначали иммуномодулятор азоксимера бромид. Течение беременности на фоне МПИ характеризуется плацентарной недостаточностью, нарушением иммунного гомеостаза беременной, эндотелиальной дисфункцией, что отрицательно влияет на перинатальные показатели. Применение иммунотерапии в комплексном лечении МПИ является патогенетически обоснованным эффективным методом лечения плацентарной дисфункции и профилактики перинатальных осложнений у инфицированных женщин.

Ключевые слова: *плацентарная дисфункция, материнско-плодовая инфекция, иммунотерапия.*

IMPROVEMENT
OF PATHOGENETIC
THERAPY OF PLACENTAL
DYSFUNCTION IN INFECTED
PREGNANT

N. M. Pasieshvili

Summary. The aim of the work was to clarify the etiopathogenesis and treatment of placental dysfunction in infected pregnant. We observed 59 pregnant women with signs of maternal-fetal infection (MFI), and 32 pregnant women without infection (control group). In the future, pregnant with MFI were divided into 2 groups: the first included 30 women treated with traditional antibacterial and antiviral therapy, the second group included 29 women who were additionally given immunomodulator Azoximer bromide. Pregnancy with placental insufficiency is characterized by MFI, impaired immune homeostasis pregnant, endothelial dysfunction, which negatively affects perinatal indicators. The use of immunotherapy in treatment of MFI is pathogenetically substantiated effective treatment of placental dysfunction and prevention of perinatal complications in infected women.

Key words: *placental dysfunction, maternal-fetal infection, immunotherapy.*