

АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

УДК 618.3/7-06-036:616.988:578.826.6:616.523

*Т.В. Коломійченко, Т.М. Аношина**Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика,
м. Київ***ФАКТОРИ РИЗИКУ АКУШЕРСЬКИХ І ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ
ПРИ АСОЦІАЦІЇ ВІЛ ТА ГЕРПЕС-ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ**

Розрахунки проводили у пацієнток двох груп: 1-ша – 35 ВІЛ-інфікованих вагітних з герпес-вірусною інфекцією, у яких виникли виражені ознаки найбільш значущих акушерських і перинатальних ускладнень (загроза передчасних пологів, дистрес плоду, прееклампсія, асфіксія при народженні, внутрішньоутробне інфікування); 2-га – 115 жінок, у яких не відмічались указані ускладнення. Розроблений двоетапний алгоритм прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень у ВІЛ-інфікованих вагітних з герпес-вірусною інфекцією з високою точністю відносить жінок до груп ризику, що дозволяє вчасно проводити відповідну терапію та знизити частоту ускладнень у даних жінок. Проведеним кількісним аналізом (розрахунок інформативності) математично доведено провідну роль активності асоційованого з ВІЛ герпес-вірусного процесу у виникненні акушерських і перинатальних ускладнень.

Ключові слова: ВІЛ, герпес-вірусна інфекція, вагітність, акушерські і перинатальні ускладнення, фактори ризику, прогноз.

Питання протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу є одним із пріоритетних напрямів державної політики у сфері охорони здоров'я і соціального розвитку та предметом міжнародних зобов'язань України, зокрема, щодо виконання Декларації Цілей розвитку тисячоліття Організації Об'єднаних Націй та Політичної декларації 2011 року Організації Об'єднаних Націй з активізації зусиль для викорінення ВІЛ/СНІДу [1].

Особливо небезпечним є те, що 80 % ВІЛ-інфікованих становлять чоловіки та жінки віком 20–40 років, тобто особи репродуктивного віку [2, 3]. Жінки, більш чутливі до інфекції внаслідок біологічної та соціальної вразливості, становлять 45 % усіх дорослих інфікованих. Показники поширеності ВІЛ серед вагітних щороку зростають на 20–30 %, збільшується кількість дітей, інфікованих ВІЛ у результаті передачі інфекції від матері до дитини [4].

Доведено, що перебіг вагітності у ВІЛ-інфікованих часто супроводжується затримкою росту плоду, малою масою при народженні, антенатальною загибеллю плоду, передчасними пологами, несвоєчасним вилиттям навколоплідних вод [5]. За даними авторів [6], ці ускладнення частіше за все виникають унаслідок дії ВІЛ-асоційованих інфекцій, а не ВІЛ.

Результати численних досліджень показали, що у ВІЛ-інфікованих жінок у структурі асоційованих інфекцій з високою частотою виявляється інфікування вірусами герпетичної групи. ВІЛ впливає на клінічні прояви асоційованих інфекцій, які, у свою чергу, позначаються на реплікації ВІЛ та можуть прискорювати прогресування хвороби. Відомо, що віруси герпесу можуть активувати геном ВІЛ, що знаходиться в стадії провірусу, і є кофакторами прогресування ВІЛ-інфекції в СНІД [7].

© Т.В. Коломійченко, Т.М. Аношина, 2015

Мета дослідження – виділення факторів ризику та розробка способу прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень при асоціації ВІЛ та герпес-вірусної інфекції.

Матеріал і методи. Алгоритми прогнозування моделювали на основі патометричної процедури розпізнавання, розробленої С.В. Гублером зі співавт. [8]. Прогностичну інформативність показників оцінювали за формулою дивергенцій С. Кульбака.

Розрахунки проводили у пацієнок двох груп: 1-ша – 35 ВІЛ-інфікованих вагітних з герпес-вірусною інфекцією (ГВІ), у яких виникли виражені ознаки найбільш значущих акушерських і перинатальних ускладнень (загроза передчасних пологів, дистрес плоду, преєклампсія, асфіксія при народженні, внутрішньоутробні інфекції); 2-га – 115 жінок, у яких не відмічались указані ускладнення або їх ознаки були недостатньо вираженими.

Результати та їх обговорення. За результатами проведених нами комплексних досліджень встановлено, що на розвиток ускладнень вагітності та порушення стану плоду і новонародженого при асоціації ВІЛ і ГВІ впливає низка факторів, серед яких показники, що характеризують перебіг ВІЛ (рівень CD4⁺ та вірусного навантаження – ВН), анамнестичні показники, стан мікробіоценозу піхви, показники ендотеліальної функції та ангіогенезу, стану гемостазу та системи імунітету. Загалом ми виділили 25 показників (табл. 1), які можуть бути використані у по-

ловині вагітності при виділенні групи високого ризику гестаційних ускладнень.

У жінок обох груп розрахована частота зустрічальності кожної з ознак та за формулою дивергенцій Кульбака обчислена інформативність кожного фактора (табл. 1), що дозволило виділити 10 найбільш інформативних (інформативність > 30) показників: «Активність ГВІ», «Мікробіоценоз піхви», «Репродуктивні втрати в анамнезі», «Рівень у крові NO < 2 γ/моль», «Рівень CD4⁺ < 350 кл./мкл», «Рівень PlGF крові < 90 пг/мл», «Рівень гомоцистеїну > 6,5 мкмоль/л», «ВН > 50 000 коп./мл», «CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺ < 0,6», «Жінка не працює». Такі результати математично підтверджують, що у розвитку гестаційних ускладнень при ВІЛ провідну роль відіграють асоційовані інфекції, зокрема герпес-вірусні, стан імунітету та судинної регуляції.

Відповідно до процедури Вальда в модифікації Генкіна розраховані прогностичні коефіцієнти для виділених 10 найбільш інформативних показників і побудована диференційно-прогностична таблиця, яка є інформаційною основою роботи алгоритму прогнозування. В результаті експериментального прогнозування встановлено емпіричні порогові на рівні a₁ = 12; a₂ = -12.

Послідовність роботи алгоритму прогнозування така. При обстеженні пацієнтки визначають значення прогностичних показників, що наведені в диференційно-прогностичній таблиці. Сумі прогностичних коефі-

Таблиця 1. Фактори ризику гестаційних ускладнень ВІЛ-інфікованих жінок з ГВІ (I етап прогнозування – I половина вагітності)

Показник	Значення	P1	P2	I
Не працюють	Так	85,7	68,7*	37,08
	Ні	14,3	31,3*	
Шлюб не зареєстрований	Так	77,1	61,0*	26,80
	Ні	22,9	39,0*	
Тютюнопаління	Так	31,4	16,5*	27,18
	Ні	68,6	83,5*	
Вживання алкоголю	Так	25,7	13,9*	19,53
	Ні	74,3	86,1*	
Вживання наркотичних речовин	Так	14,3	7,8*	9,59
	Ні	85,7	92,2*	
Рівень CD4 ⁺ < 350 кл./мкл	Так	62,9	27,8*	112,98
	Ні	37,1	72,2*	
ВН > 50 000 коп./мл	Так	51,4	29,6*	43,67
	Ні	48,6	70,4*	

Продовження табл. 1

Показник	Значення	P1	P2	I
Активність ГВІ	Первинна	62,9	7,0*	527,00
	Рецидив	31,4	35,7	
	Латентна	5,7	57,4*	
Репродуктивні втрати в анамнезі	Так	62,9	24,3*	139,49
	Ні	37,1	75,7*	
Мікробіоценоз піхви	Нормоценоз	11,43	36,52*	246,83
	Умовний нормоценоз	20,00	37,39*	
	Помірний дисбіоз	22,86	19,13	
	Виражений дисбіоз	45,71	6,96*	
Кількість тромбоцитів <math>< 150 \cdot 10^9 / \text{л}</math>	Так	37,1	20,9*	28,25
	Ні	62,9	79,1*	
Індекс АДФ-індукованої агрегації > 80 %	Так	28,6	18,3*	13,00
	Ні	71,4	81,7*	
Фібриноген > 4 г/л	Так	22,9	12,2*	17,65
	Ні	77,1	87,8*	
Активованій частковий тромбопластиновий час < 25 с	Так	17,1	9,6*	10,81
	Ні	82,9	90,4*	
D-димер > 210 мг/л	Так	20	12,2*	9,95
	Ні	80	87,8*	
NO < 2 μ /моль	Так	57,1	20,9*	127,10
	Ні	42,9	79,1*	
Гомоцистеїн > 6,5 мкмоль/л	Так	37,1	17,4*	44,04
	Ні	62,9	82,6*	
PIGF крові < 90 пг/мл	Так	45,7	20,9*	62,39
	Ні	54,3	79,1*	
Активовані Т-хелпери (CD3 ⁺ CD4 ⁺ HLA-DR ⁺) < 3 %	Так	28,6	15,7*	21,45
	Ні	71,4	84,3*	
Співвідношення CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺ < 0,6	Так	31,4	13,9*	39,60
	Ні	68,6	86,1*	
ЦІК низькомолекулярні > 80 ODU	Так	22,6	15,7*	6,74
	Ні	77,4	84,3*	
Імуноглобулін М > 2 г/л	Так	31,4	17,4*	23,59
	Ні	68,6	82,6*	
Дубль-негативні Т-лімфоцити CD3 ⁺ CD4 ⁻ CD8 ⁻ > 4	Так	17,1	11,3*	6,07
	Ні	82,9	88,7*	
Окислювальна інтенсивність гранулоцитів > 20	Так	20	13,9*	5,79
	Ні	80	86,1*	
IL-6/IL-10 > 1,8	Так	17,1	9,6*	10,8
	Ні	82,9	90,4*	

Примітки: 1. Частота зустрічальності ознаки у жінок: P1 – 1-ї групи; P2 – 2-ї групи; I – інформативність фактора.

2. * Різниця достовірна відносно показника жінок групи 1. Тут і в табл. 2.

цієнтів (S) присвоюють нульове значення. Для чергового показника з диференційно-прогностичної таблиці визначають відповідне значення прогностичного коефіцієнта і додають до суми S, яку порівнюють з порога-

ми. Якщо S досягла порога a_1 , то виноситься рішення «Високий ризик гестаційних ускладнень», якщо S менше порога a_2 , то виноситься рішення «Низький ризик гестаційних ускладнень». Робота алгоритму закінчується.

В іншому випадку розглядають наступний показник і до S додають відповідне значення прогностичного коефіцієнта. Якщо після розгляду всіх показників сума не досягла жодного з порогів, прогноз вважається невизначеним за недостатністю інформації.

Даний алгоритм може бути використаний як при ручному обчисленні прогнозу за диференційно-прогностичною таблицею, так і за допомогою спеціально розробленої комп'ютерної програми. Перевірка роботи алгоритму (обстеження 50 ВІЛ-інфікованих жінок з ГВІ) показала, що точність прогнозування становить 94,0 %.

У II половині вагітності для уточнення ризику гестаційних ускладнень можна провести II етап прогнозування, на якому як один з факторів використовують результати I етапу (якщо його проводили), а також враховують виникнення рецидиву ГВІ та наявність ускладнень I половини вагітності (ранній гестоз та загроза переривання вагітності), повноту отримання високоактивної антиретровірусної терапії при вагітності, наявність плацентарної

недостатності та показники перебігу ВІЛ, стану гемостазу й імунітету у динаміці вагітності. Загалом для аналізу відібрано 24 показники (табл. 2).

За проведеними розрахунками найвищу інформативність (> 30) для прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень ВІЛ-інфікованих жінок з ГВІ у II половині вагітності мали показники, які характеризують дану вагітність (результат прогнозу у I половині, плацентарна недостатність, загроза переривання у I половині вагітності, ранній гестоз), рецидив асоційованих інфекцій (мікробіоценоз піхви, реактивація / рецидив ГВІ), перебіг ВІЛ (рівень CD4⁺, кількість тромбоцитів), стан судин (рівень NO та PlGF крові). Десять показників з високою інформативністю (> 30) використані для розрахунків прогностичних коефіцієнтів і побудови диференційно-прогностичної таблиці II етапу прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень у ВІЛ-інфікованих жінок з ГВІ.

Послідовність роботи алгоритму II етапу така ж сама, як і на I етапі, але з викори-

Таблиця 2. Фактори ризику гестаційних ускладнень у ВІЛ-інфікованих жінок з ГВІ (II етап прогнозування – II половина вагітності)

Показник	Значення	P1	P2	I
Результат прогнозу I етапу	Високий ризик	82,9	10,4*	587,55
	Ні	17,1	89,6*	
Рівень CD4 ⁺ < 350 кл./мкл	Так	22,9	4,3*	76,28
	Ні	77,1	95,7*	
ВН > 50 000 коп./мл	Так	5,7	1,0*	18,49
	Ні	94,3	100*	
Повнота отримання високоактивної антиретровірусної терапії	У повному обсязі	82,8	91,7*	12,98
	Не в повному	14,3	7,8*	
	Тільки в пологах	2,9	0,5*	
Реактивація / рецидив ГВІ	Так	22,9	3,5*	88,58
	Ні	77,1	96,5*	
Мікробіоценоз піхви	Нормоценоз	25,6	50,4*	121,88
	Умовний нормоценоз	28,7	29,6	
	Помірний дисбіоз	20,0	15,7	
	Виразений дисбіоз	25,7	4,3	
Кількість тромбоцитів < 120·10 ⁹ /л	Так	40,0	20,9*	38,39
	Ні	60,0	79,1*	
Індекс АДФ-індукованої агрегації > 90 %	Так	22,9	14,8*	9,43
	Ні	77,1	85,2*	
Фібриноген > 5 г/л	Так	14,3	8,6*	7,09
	Ні	85,7	91,4*	
Активованний частковий тромбопластиновий час < 20 с	Так	14,3	9,6*	4,61
	Ні	85,7	90,4*	

Продовження табл. 2

Показник	Значення	P1	P2	I
D-димер > 300 мг/л	Так	17,1	12,2*	4,20
	Ні	82,9	87,8*	
NO < 1,5 г/моль	Так	48,6	20,9*	76,69
	Ні	51,4	79,1*	
Гомоцистеїн > 8,5 мкмоль/л	Так	31,4	19,1*	17,68
	Ні	68,6	80,9*	
PIGF крові < 120 пг/мл	Так	42,9	19,1*	59,83
	Ні	57,1	80,9*	
Активовані Т-хелпери (CD3 ⁺ CD4 ⁺ HLA-DR ⁺) < 3 %	Так	22,9	15,7*	7,30
	Ні	77,1	84,3*	
CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺ < 0,6	Так	25,7	15,7*	13,44
	Ні	74,3	84,3*	
ЦК низькомолекулярні > 80 ODU	Так	20,0	13,9*	5,79
	Ні	80,0	86,1*	
Імуноглобулін М > 2 г/л	Так	31,4	17,4*	23,59
	Ні	68,6	82,6*	
Дубль-негативні Т-лімфоцити CD3 ⁺ CD4 ⁻ CD8 ⁻ > 4 %	Так	17,1	11,3*	6,07
	Ні	82,9	88,7*	
Окислювальна інтенсивність гранулоцитів > 20	Так	20,0	13,9*	5,79
	Ні	80,0	86,1*	
IL-6/IL-10 > 1,8	Так	14,3	9,6*	4,61
	Ні	85,7	90,4*	
Загроза переривання у I половині вагітності	Так	54,3	19,1*	123,52
	Ні	45,7	80,98	
Плацентарна недостатність	Так	68,6	17,4*	260,05
	Ні	31,4	82,6*	
Ранній гестоз	Так	34,3	15,7*	41,63
	Ні	65,7	84,3*	

станням відповідної прогностичної таблиці. В результаті експериментального прогнозування встановлено емпіричні пороги на рівні $a_1 = 12$; $a_2 = -8$. Точність прогнозування дорівнювала 90,0 %.

Таким чином, прогнозування гестаційних ускладнень у ВІЛ-інфікованих жінок з ГВІ проводиться у два етапи. У I половині вагітності жінку обстежують і проводять I етап прогнозування. Якщо отримано результат «Низький ризик гестаційних ускладнень», подальше ведення вагітності проходить відповідно до протоколів МОЗ України. Якщо результат «Високий ризик гестаційних ускладнень», жінці проводять додаткове лікування, спрямоване на усунення виявлених патогенетичних ланок розвитку гестаційних ускладнень. У II половині вагітності проводять необхідні обстеження і здійснюють

II етап прогнозування. Якщо результат «Високий ризик гестаційних ускладнень», жінці проводять повторний курс патогенетичного лікування. Застосування запропонованої схеми дозволить знизити частоту виникнення і тяжкість акушерських і перинатальних утрат у таких жінок.

Висновки

За результатами комплексних досліджень виділено 25 показників, які можуть бути використані у I половині вагітності при виділенні групи високого ризику гестаційних ускладнень, серед яких показники, що характеризують перебіг ВІЛ (рівень CD4⁺ та вірусного навантаження), анамнестичні показники, стан мікробіоценозу піхви, показники ендотеліальної функції та ангіогенезу, стану гемостазу та системи імунітету. Оцінювання інформативності показників до-

зволило відібрати для побудови I етапу алгоритму прогнозування 10 найбільш інформативних (інформативність > 30). Найвищу інформативність мають показники: «Активність ГВІ», «Мікробіоценоз піхви», «Репродуктивні втрати в анамнезі», «NO < 2 г/моль», «Рівень CD4+ < 350 кл./мкл», що математично підтверджує провідну роль асоційованих інфекцій, зокрема герпес-вірусних, стану імунітету та судинної регуляції у розвитку гестаційних ускладнень при ВІЛ.

У II половині вагітності для уточнення ризику гестаційних ускладнень проводять II етап прогнозування, на якому як один з факторів використовують результати I етапу, а також ураховують виникнення рецидиву герпес-вірусної інфекції та наявність ускладнень I половини вагітності (ранній гестоз та загроза

переривання вагітності), повноту отримання високоактивної антиретровірусної терапії при вагітності, наявність плацентарної недостатності та показники перебігу ВІЛ, стану гемостазу й імунітету у динаміці вагітності. Загалом для аналізу відібрано 24 показники. За розрахунками найвищу інформативність (> 30) мали 10 показників, які характеризують дану вагітність, рецидив асоційованих інфекцій, перебіг ВІЛ та стан судин.

Розроблений двоетапний алгоритм прогнозування є простим і дозволяє з високою точністю, яка становила 94,0 та 90,0 % на I і II етапах відповідно, відносити жінок до груп ризику, що дозволить вчасно проводити відповідну терапію та знизити частоту акушерських і перинатальних ускладнень у даних жінок.

Список літератури

1. Про схвалення Концепції Загальнодержавної цільової соціальної програми протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу на 2014–2018 роки : Розпорядження Кабінету Міністрів України від 13.05.13 № 356-р. – Режим доступу :

<http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/356-2013-%D1%80>.

2. Сухих Г. Т. Репродуктивное здоровье и ВИЧ-инфекция / Г. Т. Сухих, И. И. Баранов. – М. : Триада, 2009. – 208 с.

3. Подольський В. В. Співставлення сучасних медико-соціальних факторів ризику, що мають значення для попередження ВІЛ-інфекції у жінок фертильного віку груп ризику та ВІЛ-інфікованих жінок / В. В. Подольський, В. Л. Дронова, О. В. Луценко // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2009. – № 2. – С. 43–46.

4. Женщина, ребенок и ВИЧ / [под ред. Н. А. Белякова, Н. Ю. Рахманиной, А. Г. Рахмановой]. – Санкт-Петербург – Вашингтон, 2012. – 600 с.

5. Фризе К. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных / К. Фризе, В. Кахель. – М. : Медицина, 2003. – 423 с.

6. King Caroline C. The role of co-infections in mother-to-child transmission of HIV / Caroline C. King, Sascha R. Ellington, Athena P. Kourtis // Current HIV Research. – 2013. – № 11. – Р. 10–23.

7. ВИЧ-инфекция и СПИД-ассоциируемые заболевания / [Лысенко А. Я., Турьянов М. Х., Лавдовская М. В., Подольский В. М.]. – М. : ТОО «Рарогъ», 1996. – 624 с.

8. Гублер Е. В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии / Е. В. Гублер. – Л. : Медицина, 1990. – 176 с.

Т.В. Коломийченко, Т.Н. Аношина

ФАКТОРЫ РИСКА АКУШЕРСКИХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ АССОЦИИИ ВИЧ И ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Расчеты проводили у пациенток двух групп: 1-я – 35 ВИЧ-инфицированных беременных с герпес-вирусной инфекцией, у которых возникли выраженные признаки наиболее значимых акушерских и перинатальных осложнений (угроза преждевременных родов, дистресс плода, преэклампсия, асфиксия при рождении, внутриутробное инфицирование); 2-я – 115 женщин, у которых не отмечались указанные осложнения. Разработанный двухэтапный алгоритм прогнозирования акушерских и перинатальных осложнений у ВИЧ-инфицированных беременных с герпес-вирусной инфекцией с высокой точностью относит женщин к группам риска, что позволяет вовремя проводить

соответствующую терапию и снизить частоту осложнений у данных женщин. Проведенным количественным анализом (расчет информативности) математически доказана ведущая роль активности ассоциированного с ВИЧ герпес-вирусного процесса в возникновении акушерских и перинатальных осложнений.

Ключевые слова: ВИЧ, герпес-вирусная инфекция, беременность, акушерские и перинатальные осложнения, факторы риска, прогноз.

T.V. Kolomiichenko, T.M. Anoshina

RISK FACTORS OBSTETRIC AND PERINATAL COMPLICATIONS OF THE ASSOCIATION OF HIV AND HERPES VIRUS INFECTION

Calculations were carried out at patients of two groups: 1st – 35 of HIV-infected pregnant women with herpes infection, in which any pronounced signs of the most important obstetrical and perinatal complications (threatened premature labor, fetal distress, preeclampsia, birth asphyxia, intrauterine infection); 2nd – 115 women who have not observed these complications. Designed by 2-stage algorithm for the prediction of obstetric and perinatal complications in HIV-infected pregnant women with herpes virus infection accurately classifies women at risk, allowing time to conduct the proper therapy and reduce the incidence of complications in these women. Quantitative analysis (calculation of information value) mathematically proved the leading role of the activity of HIV-associated herpes virus process in the event of obstetric and perinatal complications.

Keywords: HIV, herpes virus infection, pregnancy, obstetric and perinatal complications, risk factors, prognosis.

Поступила 30.09.15