

УДК 618.2-7:618.3-037

КЛИВАК В.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

ПРОГНОСТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВИНИКНЕННЯ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ДИСТРЕСУ ПЛОДА НА ТЛІ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ ВАГІТНИХ

РЕЗЮМЕ. Мета. Встановити прогностичні критерії розвитку порушень в системі мати-плацента-плід при різних типах герпетичної інфекції

Матеріали та методи. Обстежено 120 вагітних в терміні гестації 22-24 тижні та 34-36 тижні вагітності, з яких у 40 було виявлено вірус простого герпесу I типу (ВПГ I), у 40 – вірус простого герпесу II типу (ВПГ II), у 40 – цитомегаловірусна інфекція (ЦМВ). В кожній з груп виділяли дві підгрупи в залежності від наявності загострення чи ремісії герпетичної інфекції. Досліджено доплерометричні, біохімічні, імунологічні показники та внутрішньоутробний стан плода в організмі вагітних з герпетичною інфекцією.

Результати. На основі комплексної оцінки стану плода, фетоплацентарної гемодинаміки та дослідження розладів в організмі вагітних з різними типами герпетичної інфекції встановлено особливості перебігу вагітності, алгоритм діагностики та створено критерії прогнозування розвитку плацентарної дисфункції та дистресу плода у вагітних з різними типами герпетичної інфекції за допомогою покровового дискримінантного аналізу з створенням дискримінантних рівнянь в залежності від стадій загострення чи ремісії герпетичної інфекції.

Висновок. Встановлені прогностичні критерії розвитку порушень в системі мати-плацента-плід при різних типах герпетичної інфекції на основі гемодинамічних, біохімічних і імунологічних показників вагітних та внутрішньоутробного стану плода.

Ключові слова: герпетична інфекція, плацентарна дисфункція, прогнозування.

Герпетична інфекція відноситься до числа найбільш поширених вірусних захворювань при вагітності і є класичним прикладом хронічного інфекційного процесу, зумовленого довічною персистенцією вірусу в організмі. Проте єдиної думки про частоту і роль герпетичної інфекції під час вагітності немає [1, 4].

Вірусемія на ранніх термінах вагітності може стати причиною загибелі плоду, розвивається вагітності, мертвонародження, спонтанних абортів і передчасних пологів, внутрішньоутробного інфікування плода В даний час встановлено, що герпетична інфекція у вагітних є причиною розвитку внутрішньоутробних ембріофетопатій синдрому втрати плода, неонатального герпесу, а також плацентарної дисфункції. Існує пряма залежність між народженням неповноцінних дітей та герпетичною інфекцією матері під час вагітності [5].

Одним з найбільш поширених ускладнень вагітності, зокрема при ураженні герпесом, є плацентарна дисфункція (ПД), провідними особливостями якої є ураження клітинних мембран та активація окисної деструкції білків та ліпідів, зміни в гемодинаміці матково-плацентарно-плодових судин та поява дистресу плода [2, 3].

Зважаючи на неповноту та суперечливість даних значної кількості досліджень герпетичної інфекції існує потреба в створенні сучасних ал-

горитмів не лише діагностики та лікування, а й прогнозування розвитку порушень системи мати-плацента-плід у жінок з різними типами герпетичної інфекції.

Метою даної роботи було встановити прогностичні критерії розвитку порушень в системі мати-плацента-плід при різних типах герпетичної інфекції.

Матеріали та методи

В дослідження було включено та комплексно обстежено 120 вагітних, серед яких у 40 було виявлено вірус простого герпесу I типу (ВПГ I), у 40 – вірус простого герпесу II типу (ВПГ II), у 40 – цитомегаловірусна інфекція (ЦМВ) на 22-24 тижні та 34-36 тижні вагітності. У кожній з груп виділили дві підгрупи залежно від наявності загострення чи ремісії герпетичної інфекції, відповідно: ВПГ I З (10) з загостренням ВПГ I типу, ВПГ I Р (30) – ремісія ВПГ I типу; в групу ВПГ II З включено 9 вагітних з загостренням ВПГ II типу, до групи ВПГ II Р віднесені 31 вагітна з ремісією ВПГ II типу; відповідно, група ЦМВ З – 11 вагітних з загостренням ЦМВ інфекції та група ЦМВ Р – 29 вагітних з ремісією ЦМВ інфекції. Перехресні та супутні значущі мікробні асоціації були виключені протягом проведення дослідження.

Оцінку внутрішньоутробного стану плода проводили на основі результатів кардіотокографічного (КТГ), УЗ-доплерометричного дослідження та даних біофізичного профілю плода (БПП). Біохімічні дослідження проводили в сироватці крові вагітних. При цьому досліджували вміст продуктів ліпопероксидації (малонового дільдегіду) й окисної модифікації протеїнів (карбонільні групи), активність антиоксидантного ензиму (супероксиддисмутази), рівень антиоксидантів – глутатіону та протеїнових сульфгідрильних груп, а також вміст L-аргініну та стабільних метаболітів нітроген монооксиду. Також проведено дослідження імунологічних показників в сироватці крові вагітних з різними типами герпетичної інфекції шляхом лабораторного дослідження з використанням імуноферментного аналізу та молекулярно-біологічного методу дослідження за допомогою методу ПЛР. Морфологічне дослідження посліду виконували по загальноприйнятій методиці.

На основі комплексної оцінки стану плода, фетоплацентарної гемодинаміки та дослідження розладів в організмі вагітних з різними типами герпетичної інфекції встановлено особливості перебігу вагітності, алгоритм діагностики та створено методику прогнозування розвитку порушень в системі мати-плацента-плід у вагітних з різними типами герпетичної інфекції за допомогою покрового дискримінантного аналізу з створенням дискримінантних рівнянь в залежності від стадій загострення чи ремісії герпетичної інфекції з проведенням статистичної обробки отриманих результатів із застосуванням пакету «STATISTICA 6.1»

Результати дослідження та їх обговорення

При проведенні клінічних, імунологічних, біохімічних, інструментальних досліджень вагітної та плода було виявлено, що за умов герпетичної інфекції виявляються ознаки плацентарної дисфункції та дистресу плода, що доказово підтверджується даними біофізичного профілю плода, кардіотокографії та матково-плацентарного кровотоку. Виявлені зміни внутрішньоутробного стану плода за цих патологічних станів супроводжуються розладами метаболічних процесів в організмі вагітних, що виявлялось в посиленні процесів пероксидації ліпідів, окисної модифікації білків на тлі зменшення ендогенних запасів глутатіону, протеїнових тіолів та падіння активності антиоксидантного ензиму супероксиддисмутази та реєструється дисбаланс в системі вазодилататори-вазоконстриктори, що проявляється зростанням продукції вазоконстрикторів та зменшенням рівня метаболітів оксиду азоту.

Виявлені зміни дали можливість провести покровий дискримінантний аналіз з урахуванням найбільш значимих показників проведених нами досліджень.

Встановлено, що при урахуванні гемодинамічних, біохімічних, імунологічних показників дискримінантна функція охоплює вагітних в стадії загострення: 100 % з ВПГ I типу, 100 % вагітних з ВПГ II типу, 100 % вагітних з ЦМВ інфекцією, в стадії ремісії: 76,7 % вагітних з ВПГ I типу, 77,4 % з ВПГ II типу, 58,6 % з ЦМВ інфекцією (табл. 1).

Таблиця 1. Матриця класифікації вагітних з герпетичною інфекцією в стадії загострення або ремісії залежно від типу герпетичної інфекції

Групи обстежених	Коректно обстежені (%)	ВПГ I (абс.)	ВПГ II (абс.)	ЦМВ (абс.)
Загострення				
ВПГ I з	100	10	0	0
ВПГ II з	100	0	9	0
ЦМВ з	100	0	0	11
Загалом	100	10	9	11
Ремісія				
ВПГ I Р	76,7	23	5	2
ВПГ II Р	77,4	7	24	0
ЦМВ Р	58,6	5	7	17
Загалом	71,1	35	36	19

Взагалі модель, яка враховує гемодинамічні, біохімічні, імунологічні показники у вагітних дослідних груп в стадії загострення коректна в 100 % випадків, в стадії ремісії – в 71,1 % випадків.

Між групами герпетичної інфекції в стадії загострення (ВПГ I 3, ВПГ II 3, ЦМВ 3) дискримінантними змінними є пульсаційний індекс в артерії пуповини в терміні 22-24 тижні гестації (IPAP1), рівень відновленого глутатіону в сироватці крові досліджуваних груп в терміні 22-24 тижні вагітності (GLU1), індекс антитіл Ig G в сироватці крові в терміні гестації 34-36 тижні (IGG2), систоло-діастолічне співвідношення в артерії пуповини в терміні вагітності 34-36тижні (SDVAP2), рівень малонового діальдегіду в терміні 34-36 тижні вагітності (MDA2), систоло-

діастолічне співвідношення в матковій артерії в терміні 34-36тижні гестації (SDVMA2), рівень малонового діальдегіду в терміні 22-24 тижні вагітності (MDA1), індекс резистентності в матковій артерії в терміні вагітності 22-24 тижні (IRMA1) (табл. 2). Причому, найбільший внесок в дискримінацію між вагітними обстежених груп в стадії загострення має індекс антитіл Ig G в сироватці крові в терміні гестації 34-36тижні (IGG2). Усі інші дискримінантні змінні мають незначний, але достовірний поодинокий вплив на дискримінацію між сукупностями. В цілому сукупність усіх змінних має середньо значиму (статистика Уїлкса лямбда = 0,489; F (16,40) = 18,79; p<0,001) дискримінацію між групами вагітних в стадії загострення (див. табл. 2).

Таблиця 2. Звіт дискримінантного аналізу вагітних з герпетичною інфекцією в стадії загострення та ремісії залежно від типу герпетичної інфекції

Дискримінантні змінні	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (загострення – 2,20) (ремісія – 2,80)	p-level
Загострення. Wilks' Lambda: 0,489; F (16,40) = 18,79; p<0,0000				
IPAP1	0,077	0,633	5,794	0,0104
GLU1	0,092	0,530	8,867	0,0017
IGG2	0,114	0,428	13,36	0,0002
SDVAP2	0,074	0,660	5,148	0,0157
MDA2	0,068	0,719	3,901	0,0371
SDVMA2	0,071	0,687	4,557	0,0234
MDA1	0,079	0,620	6,119	0,0084
IRMA1	0,067	0,733	3,638	0,0449
Ремісія. Wilks' Lambda: 0,416; F (16,16) = 5,49; p<0,0000				
IGG2	0,628	0,663	20,37	0,0000
BPP36	0,499	0,835	7,916	0,0007
IRAP2	0,457	0,911	3,887	0,0245
IRAP1	0,455	0,915	3,735	0,0281
IRMA2	0,448	0,928	3,093	0,0509
SNT2	0,443	0,940	2,576	0,0824
GLU1	0,438	0,950	2,104	0,1287

Примітки:

1. Wilks' Lambda – статистика Уїлкса лямбда;
2. Partial Lambda – статистика Уїлкса лямбда для поодинокого внеску перемінної в дискримінацію між сукупностями;
3. F-remove – стандартний F-критерій пов'язаний з відповідною Partial Lambda;
4. p-level – p-рівень пов'язаний з відповідним F-remove.

Між групами герпетичної інфекції в стадії ремісії (ВПГ I P, ВПГ II P, ЦМВ P) дискримінантними змінними є індекс резистентності в артерії пуповини в терміні 22-24 тижні гестації (IRAP1), індекс резистентності в артерії пуповини в терміні 34-36тижні гестації (IRAP2), сума балів біофізичного профілю плода в терміні гестації 34-36 тижнів (BPP36), рівень відновленого глутатіону в сироватці крові досліджуваних груп в терміні 22-24 тижні вагітності (GLU1), індекс антитіл Ig G в сироватці крові в терміні гестації 34-36тижні (IGG2), індекс резистентності в матковій артерії в терміні вагітності 34-36тижні (IRMA2), рівень нітритів та нітрагів в сироватці крові в терміні вагітності 34-36тижні (NN2) (табл. 2). Причому, найбільше значення щодо дискримінації між вагітними обстежених груп в стадії ремісії, як і в стадії загострення, має індекс антитіл Ig G в сироватці крові в терміні гестації 34-36тижні (IGG2). Усі інші дискримінантні

змінні мають менший, але достовірний вплив на дискримінацію між сукупностями. В цілому сукупність усіх змінних має середньо значиму (статистика Уїлкса лямбда = 0,416; $F(16,16) = 5,49$; $p < 0,001$) дискримінацію між групами вагітних в стадії ремісії (див. табл. 2).

Визначені коефіцієнти класифікаційних дискримінантних функцій дають можливість обчислити показник класифікації (Df), за допомогою якого можна передбачити належність показників, що вивчалися, до «типових» для групи ВПГ I З, до «типових» для групи вагітних ВПГ II З або до «типових» для групи вагітних ЦМВ З, до «типових» для групи ВПГ I P, до «типових» для групи вагітних ВПГ II P або до «типових» для групи вагітних ЦМВ З P, таким чином, спрогнозувати можливість діагностування, лікування герпетичної інфекції у вагітних та профілактики її у майбутньому залежно від типу герпесвірусної інфекції (табл. 3).

Таблиця 3. Класифікаційні дискримінантні функції для вагітних з герпетичною інфекцією в стадії загострення та ремісії залежно від типу герпетичної інфекції

Дискримінантні змінні	ВПГ I З ($p=0,333$)	ВПГ II З ($p=0,300$)	ЦМВ З ($p=0,367$)	ВПГ I P ($p=0,333$)	ВПГ II P ($p=0,344$)	ЦМВ P ($p=0,322$)
IPAP1	150,6	141,0	122,8			
GLU1	27,19	19,17	22,10			
IGG2	-0,372	-0,404	-0,328	0,186	0,164	0,276
SDVAP2	486,5	454,8	447,3			
MDA2	-43,15	-39,26	-37,02			
SDVMA2	117,3	133,8	111,0			
MDA1	42,12	43,57	38,53			
BPP36				2,266	3,267	2,586
IRAP2				161,3	146,4	156,5
IRAP1				211,5	223,7	224,5
IRMA2				148,5	142,3	152,6
NN2				0,592	0,625	0,670
Constant	-1527	-1435	-1287	-240,5	-244,6	-260,8

Визначення показника класифікації (Df) наведено у вигляді рівнянь, де віднесення до групи вагітних з ВПГ I З можливе при значенні

Df, близькому до 1527, до групи ВПГ II З – при значенні Df, близькому до 1435, до групи ЦМВ З – при значенні Df, близькому до 1287:

$$Df \text{ (для ВПГ I З)} = 150,6 \times IPAP1 + 27,19 \times GLU1 - 0,372 \times IGG2 + 486,5 \times SDVAP2 - 43,15 \times MDA2 + 117,3 \times SDVMA2 + 42,12 \times MDA1 - 1527.$$

$$Df \text{ (для ВПГ II З)} = 141,0 \times IPAP1 + 19,17 \times GLU1 - 0,404 \times IGG2 + 454,8 \times SDVAP2 - 39,26 \times MDA2 + 133,8 \times SDVMA2 + 43,57 \times MDA1 - 1435.$$

$$Df \text{ (для ЦМВ З)} = 122,8 \times IPAP1 + 22,10 \times GLU1 - 0,328 \times IGG2 + 447,3 \times SDVAP2 - 37,02 \times MDA2 + 111,0 \times SDVMA2 + 38,53 \times MDA1 - 1287.$$

Аналогічно за допомогою визначених коефіцієнтів класифікаційних дискримінантних функцій обчислюємо показник класифікації (Df) для груп обстежених вагітних в стадії ремісії, а саме: ВПГ I P, ВПГ II P, ЦМВ P (див. табл. 3).

Визначення показника класифікації (Df) наведено у вигляді рівнянь, де віднесення до групи вагітних з ВПГ I P можливе при значенні Df, близькому до 240,5, до групи ВПГ II P – при значенні Df, близькому до 244,6, до групи ЦМВ P – при значенні Df, близькому до 260,8:

Df (для ВПГ I P) = $0,186 \times \text{IGG2} + 2,266 \times \text{BPP36} + 161,3 \times \text{IRAP2} + 211,5 \times \text{IRAP1} + 148,5 \times \text{IRMA2} + 0,592 \times \text{NN2} - 240,5$.

Df (для ВПГ II P) = $0,164 \times \text{IGG2} + 3,267 \times \text{BPP36} + 146,4 \times \text{IRAP2} + 223,7 \times \text{IRAP1} + 142,3 \times \text{IRMA2} + 0,625 \times \text{NN2} - 244,6$.

Df (для ЦМВ P) = $0,276 \times \text{IGG2} + 2,586 \times \text{BPP36} + 156,5 \times \text{IRAP2} + 224,5 \times \text{IRAP1} + 152,6 \times \text{IRMA2} + 0,670 \times \text{NN2} - 260,8$.

Для визначення значимості усіх дискримінантних функцій було використано критерій χ^2 (табл. 4). З таблиці видно, що функція статистично значима. Тобто, можлива достовірна інтерпретація отриманих показників класифікації між

групами вагітних з герпетичною інфекцією в стадії загострення та в стадії ремісії залежно від типу герпетичної інфекції при урахуванні гемодинамічних, біохімічних, імунологічних показників (див. табл. 4).

Таблиця 4. Звіт покрокового критерію з включенням для усіх канонічних коренів у вагітних з герпетичною інфекцією в стадії загострення та ремісії при урахуванні гемодинамічних, біохімічних, імунологічних показників

	Eigenvalue	Canonical R	Wilks' Lambda	Chi-Sqr	Df	p-level
Загострення						
0	6,985	0,935	0,049	70,89	16	0,0000
1	1,557	0,780	0,391	22,06	7	0,0025
Ремісія						
0	0,768	0,659	0,416	73,18	16	0,0000
1	0,359	0,514	0,736	25,61	7	0,0006

Примітки:

1. Eigenvalue – значення коренів для кожної дискримінантної функції;
2. Canonical R – канонічне значення R для різних коренів;
3. Chi-Sqr. – стандартний критерій χ^2 послідовних коренів;
4. Df – кількість ступенів свободи.

Розроблені на основі гемодинамічних, біохімічних і імунологічних показників вагітних та внутрішньоутробного стану плода дискримінантні моделі дозволяють прогнозувати можливість виникнення порушень в системі мати-плацента-плід у вагітних з різними типами герпетичної інфекції в стадії загострення (коректність класифікації в 100 %; статистика Уїлкса лямбда = 0,489; $p < 0,001$) та ремісії (коректність класифікації в 71,1%; статистика Уїлкса лямбда = 0,416; $p < 0,001$) та розробити необхідну тактику ведення та лікування вагітних з різними типами герпетичної інфекції. Як в стадії загострення, так і ремісії найбільший внесок у дискримінацію вносить індекс антитіл IgG.

Перспективи подальшого дослідження

Створення системи прогнозування розвитку порушень в системі мати-плацента-плід у жінок з різними типами герпетичної інфекції за результатами імунологічних, біохімічних, інструментальних (доплерометрія, кардіотокографія) досліджень дозволить розробити необхідний алгоритм ведення вагітної з відповідним типом герпетичної інфекції в стадії загострення чи ремісії та при виявленні порушень в системі мати-плацента-плід розпочати патогенетично обґрунтовану та антиретровірусну терапію.

Висновки

1. У вагітних з різними типами герпетичної інфекції виникають розлади матково-плацентарно-плодового кровотоку, розвиваються порушення внутрішньоутробного стану плода, накопичуються продукти окисної деструкції білків та ліпідів.

2. На основі комплексної оцінки стану плода, фетоплацентарної гемодинаміки та дослідження розладів в організмі вагітних з різними типами герпетичної інфекції встановлено особливості перебігу вагітності, алгоритм діагностики та створено прогностичні критерії розвитку плацентарної дисфункції та дистресу плода у вагітних з різними типами герпетичної інфекції за допомогою покрокового дискримінантного аналізу з створенням дискримінантних рівнянь в залежності від стадій загострення чи ремісії герпетичної інфекції (відповідно: коректність класифікації

в 100 та 71,1%; статистика Уїлкса лямбда = 0,489 та 0,416; $p < 0,001$).

Список літератури

1. Гайструк А. Н. Неотложные состояния в акушерстве: учебник / Гайструк А.Н., Гайструк Н.А., Мороз О.В. – Винница: КНИГА-ВЕГА, 2009. – 576 с.
2. Збужицкая Л. Б. Иммуно-морфологическое состояние плаценты при акушерской патологии / Збужицкая Л.Б., Кошелева Н.Т., Семенова В.В. // СПб.: Нормедиздат. – 2005. – 304 с.
3. Климов В.А. Эндотелий фетоплацентарного комплекса при физиологическом и патологическом течении беременности / В.А. Климов // Акушерство и гинекология. – 2008. – №2. – С. 7-10.
4. Нісевич Л.Л. Внутрютробная инфекция: мать-плацента-плод / Л.Л. Нісевич // Дет. инфекции. – 2008. – №2. – С. 9-13.
5. Самородинова Л.А. Внутрютробные инфекции: учебное пособие / Л.А. Самородинова, М.С. Тищенко. – Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ. – 2000. – 100 с.

14.05.2014

КЛЫВАК В.В.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

**ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ
ПЛАЦЕНТАРНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ДИСТРЕССА ПЛОДА
НА ФОНЕ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ БЕРЕМЕННЫХ**

РЕЗЮМЕ. Цель. Установить прогностические критерии развития нарушений в системе мать-плацента-плод при различных типах герпетической инфекции

Материалы и методы. Обследовано 120 беременных в сроки гестации 22-24 недели и 34-36 недели беременности, из которых у 40 был обнаружен вирус простого герпеса I типа (ВПГ I), у 40 – вирус простого герпеса II типа (ВПГ II), у 40 – цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ). В каждой из групп выделяли две подгруппы в зависимости от наличия обострения или ремиссии герпетической инфекции. Исследованы доплерометрические, биохимические, иммунологические показатели и внутриутробное состояние плода в организме беременных с герпетической инфекцией.

Результаты. На основе комплексной оценки состояния плода, фетоплацентарной гемодинамики и исследования расстройств в организме беременных с различными типами герпетической инфекции установлены особенности течения беременности, алгоритм диагностики и созданы критерии прогнозирования развития плацентарной дисфункции и дистресса плода у беременных с различными типами герпетической инфекции с помощью пошагового дискримінантного анализа с созданием дискримінантных уравнений в зависимости от стадий обострения или ремиссии герпетической инфекции.

Вывод. Установлены прогностические критерии развития нарушений в системе мать-плацента-плод при различных типах герпетической инфекции на основе гемодинамических, биохимических и иммунологических показателей беременных и внутриутробного состояния плода.

Ключевые слова: герпетическая инфекция, плацентарная дисфункция, прогнозирование

KLIVAK V.V.

Vinnitsa National Medical University named after M.I. Pirogov

**PROGNOSTIC PECULIARITIES OF PLACENTAL DYSFUNCTION
AND FETAL DISTRESS IN PREGNANTS WITH HERPETIC INFECTION**

SUMMARY. Purpose. To establish prognostic criteria of disturbances in the mother-placenta-fetus system of pregnant women in different types of herpetic infection

Materials and methods. 120 pregnant women were examined in the following periods of gestation 22-24 weeks and 34-36 weeks (40 – with herpes simplex virus type I, 40 – with herpes simplex virus type II, 40 with cytomegalovirus). We have also studied indices of fetoplacental hemodynamics, biochemical, immunological parameters and prenatal condition of fetus in the body of pregnant women with herpetic infection.

Results. There were established the peculiarities of pregnancy, diagnostic algorithm and prognostic criteria of placental dysfunction and fetal distress in pregnant women with different types of herpetic infection using discriminant analysis depending on a stage of herpetic infection, based on a comprehensive assessment of the fetal placental hemodynamics and disorders in the body of pregnant women with different types of herpetic infection.

Conclusions. Were established prognostic criteria of disturbances in the mother-placenta-fetus system of pregnant women in different types of herpetic infection based on hemodynamic, biochemical and immunological parameters pregnant women and fetal intrauterine.

Key words: herpetic infection, placental dysfunction, prediction