

Профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних на тлі генітального герпесу та цитомегаловірусної інфекції після використання допоміжних репродуктивних технологій

В.В. Камінський, І.М. Шипко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

Проаналізовано анамнестичні дані, результати серологічного обстеження, особливості перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду, стану плода та новонародженого у жінок з герпесвірусною та цитомегаловірусною інфекцією після використання допоміжних репродуктивних технологій. Застосування запропонованого алгоритму профілактики та лікування дозволило знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень у даного контингенту жінок.

Ключові слова: цитомегаловірусна інфекція, генітальний герпес, вагітність, невиношування, пологи, плід, новонароджений, допоміжні репродуктивні технології, профілактика ускладнень гестаційного процесу.

Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) посідають провідне місце в лікуванні неплідного шлюбу. За їхньою допомогою у світі народжені понад 150 000 дітей. Кількість успішних спроб лікування цими методами коливається від 15% до 40%. Разом із цим виникли й нові наукові питання, що стосуються особливостей перебігу вагітності та пологів у вагітних із безпліддям в анамнезі, які пройшли курс програм ДРТ [1–3].

Існують публікації про те, що перебіг вагітності та пологів після ДРТ має свої особливості, однією з яких є велика частота (30–40%) мимовільних абортів, в 3 рази частіше, ніж у природній популяції. Згідно з даними сучасної літератури, одне з перших місць серед причин невиношування вагітностей посідає внутрішньоутробна інфекційна патологія. Це створює не тільки медичні, але й соціальні проблеми у зв'язку з тим, що в багатьох випадках ці діти потребують допомоги протягом усього життя [3–5].

Серед TORCH-інфекцій вірусні інфекції посідають перше місце з поширення та чисельності інфікування. Вірусні інфекції матері призводять до народження 2500 дітей з клінічними ураженнями на кожні 100 тис. пологів. Серед вірусних захворювань домінують інфекції, зумовлені цитомегаловірусом (ЦМВ) та вірусом герпесу. Це зумовлено постійною персистенцією вірусів в організмі, торпідністю до існуючих методів лікування [3–5].

На думку більшості вітчизняних авторів, першим етапом у веденні вагітності має бути визначення групи жінок високого перинатального ризику, а щодо герпесвірусної інфекції, то до такої групи слід відносити вагітних із репродуктивними втратами в анамнезі, загрозою переривання даної або минулої вагітності, хронічною плацентарною недостатністю, безпліддям, затримкою розвитку плода [3–5].

Виходячи із сучасних уявлень про роль системи імунологічного гомеостазу в патогенезі первинної герпесвірусної інфекції, а також її рецидивів, увагу дослідників привертає проблема підвищення імунологічного захисту організму вагітної, оскільки, як відомо, під час вагітності, для котрої характерно стан «фізіологічної» імунодепресії, жінки більш

схильні до захворювань, що входять до TORCH-комплексу, в тому числі – до герпесвірусних інфекцій. Багато авторів, разом із хіміотерапією рекомендують проведення імунорекції препаратами інтерферону або його індукторів, системної ензимотерапії, вітамінотерапії [2, 5, 6].

Як свідчить клінічний досвід багатьох авторів, достатньо ефективним сучасним препаратом, що застосовували під час лікування вагітних із герпесвірусною інфекцією, є імуноглобулін для внутрішньовенного введення. Проведені дослідження свідчать про його високу ефективність при важких формах герпетичної інфекції. Після проведення курсу імунотерапії в більшості хворих відзначається істотний позитивний ефект – поліпшення загального стану, зникнення або значне зменшення вираженості симптомів загрози переривання вагітності, нормалізація функції плацентарного комплексу і значне зменшення симптомів плацентарної недостатності. Зазначені ефекти пояснюють стимулювальним впливом імуноглобулінової терапії на компенсаторно-приспосовувальні можливості плаценти, шляхом часткової нейтралізації цитопатогенної вірусної активності. Крім того, імуноглобулін має властивість зв'язувати автоантитіла, що циркулюють у крові вагітних, і тим самим також покращувати морфо-функціональний стан фетоплацентарного комплексу (ФПК) [7–9].

У специфічному лікуванні та профілактиці рецидивів герпесвірусних інфекцій не існує єдиного стандартизованого підходу. Практично всі специфічні противірусні препарати володіють низкою побічних ефектів (неврологічні реакції – сплутаність свідомості, порушення, тремор та ін.; порушення функції травного тракту; зміни в картині крові; підвищення концентрації печінкових ферментів та ін.). Багато авторів не рекомендують противірусну специфічну терапію в I триместрі вагітності, оскільки вона може чинити тератогенну дію [7–9]. У якості ефективного лікувального засобу при вірусних інфекціях у вагітних пропонують біологічні препарати. Зокрема, повідомляють про досвід успішного використання препаратів фірми Heel, що мають широкий спектр впливу на організм матері і, водночас, практично не мають протипоказань, що дає можливість призначати ці препарати з ранніх термінів вагітності [5, 6, 9].

Таким чином, актуальність вивчення особливостей перебігу вагітності і пологів, а також перинатальних наслідків у жінок, інфікованих вірусом генітального герпесу (ГГ) та ЦМВ, із розробленням акушерської тактики, медикаментозного лікування, комплексної діагностичної програми, оптимальних термінів і методів розродження, ефективних методів перспективного прогнозування і профілактики не викликає сумнівів, особливо при застосуванні ДРТ.

Метою дослідження було зниження частоти акушерської та перинатальної патології у вагітних на тлі ГГ та ЦМВ-інфекції

після застосування ДРТ на підставі вивчення особливостей функціонального стану ФПК і мікробіоценозу статевих шляхів, а також розроблення і впровадження комплексу лікувально-профілактичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставленої мети і завдань нами були обстежені 150 пацієнток, які взяли участь в програмі ДРТ, серед яких 100 жінок – носіїв ГГ та ЦМВ-інфекції, що були розділені на такі групи: I група – 50 жінок – носіїв ГГ та ЦМВ-інфекції, в яких діагностовано безпліддя та які завагітніли за допомогою ДРТ, котрим проводили лікувально-профілактичні заходи за запропонованою нами методикою; II група – 50 жінок – носіїв ГГ та ЦМВ-інфекції, в яких діагностовано безпліддя та які завагітніли за допомогою ДРТ, котрим проводили загальноприйнятні лікувально-профілактичні заходи. Контрольну групу склали 50 жінок, що не були носіями ГГ та ЦМВ-інфекції та не мали ознак цих захворювань, без значної соматичної патології та які завагітніли за допомогою ДРТ.

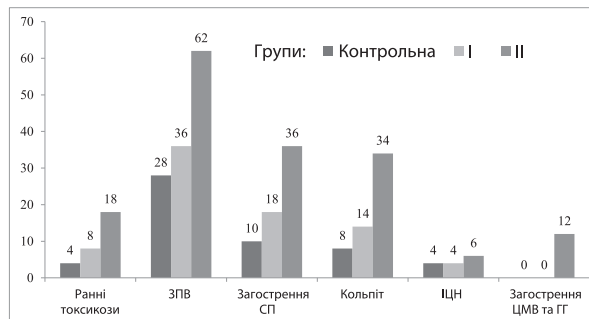
Для терапії вагітних II групи були застосовані загальноприйнятні лікувально-профілактичні заходи (стандартні). Відмінною рисою запропонованої нами методики є комплексний етіопатогенетичний підхід, що містив такі моменти: прегравідарна підготовка – препарат імуномакс за 3 міс до використання ДРТ за такою схемою: 1-й тиждень – 4 дні введення препарату, 3 доби – перерва; 2-й тиждень – введення препарату через день; 3-й тиждень – перерва, 4-й тиждень – введення препарату через день, специфічна противірусна терапія (специфічний імуноглобулін внутрішньовенно 3 рази), вправовуючи, що етап індукції суперувальщі вимагає енергетичних затрат та супроводжується підвищеною потребою у вітамінах та мінералах, після констатування вагітності жінкам призначали елевіт – 1 таблетку на добу, що включає вітаміни та мінерали. Під час вагітності у схему для корекції порушень матково-плацентарного кровообігу було включено флебодію 600 мг/добу, для нормалізації газообміну в системі «мати-плацента-плід» і поліпшення процесів метаболізму в плаценті – есенціале форте 2 капсули 3 рази на добу, з метою профілактики порушення функції клітинних мембран – вітамін Е 400 мг на добу, для неспецифічної імунокорекції – віферон у формі вагінальних свічок 500 000 ОД 2 рази на добу, з метою профілактики розладів в гормональній системі та забезпечення повноцінного формування та функціонування ФПК – утрожестан 200 мг 2 рази на добу, для корекції мікробіоценозу статевих шляхів – препарат гексикон (по 1 вагінальній таблетці 1 раз на добу).

Курс запропонованої методики складав 10–14 днів у терміни 14–16, 20–26 та 30–36 тиж гестації жінкам I групи. Терміни було обрано з урахуванням особливостей ембріон- і плацентогенезу, етапів формування ФПК та загальноприйнятних критичних періодів гестації.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для досягнення добрих результатів розродження жінок після ДРТ недостатньо розв'язання тільки однієї окремої проблеми у зниженні акушерських і перинатальних втрат, ситуація потребує тільки комплексного підходу, де великого значення набувають індивідуальні особливості кожної конкретної жінки.

Основними відмінностями ведення вагітності жінок I групи було профілактичне використання гормональної терапії (утрожестан), продовження профілактичної гормональної терапії підбирали індивідуально з урахуванням наявних



Мал. 1. Ускладнення першої половини вагітності, %

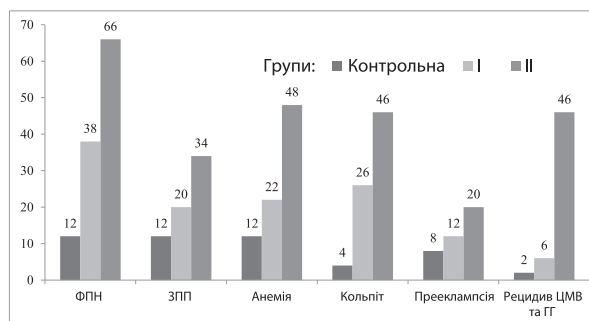
гормональних порушень. Необхідності збільшення загальноприйнятого дозування препаратів не було. Максимальна тривалість гормональної корекції складала 28–29 тиж (18,0% випадків). Для запобігання рецидивам у жінок – носіїв ЦМВ та ГГ на етапі прегравідарної підготовки застосовували препарат імуномакс та специфічний імуноглобулін коротким курсом, а протягом вагітності з метою неспецифічної імунокорекції – віферон у формі вагінальних свічок (курс запропонованої методики складав 10–14 днів в терміни 14–16, 20–26 та 30–36 тиж гестації), також у наведені вище терміни використовували з метою корекції порушень матково-плацентарного кровообігу препарат флебодію, для нормалізації газообміну в системі «мати-плацента-плід» і поліпшення процесів метаболізму в плаценті – есенціале форте, з метою відновлення порушеної функції клітинних мембран – вітамін Е.

Аналізуючи клінічну ефективність запропонованих лікувально-профілактичних заходів необхідно відзначити відсутність алергійних реакцій і індивідуального сприйняття всіх запропонованих лікарських препаратів. Для більш адекватного оцінювання отриманих результатів нами обраний методологічний підхід, що полягає в оцінюванні порівняльних аспектів у I і в II групі.

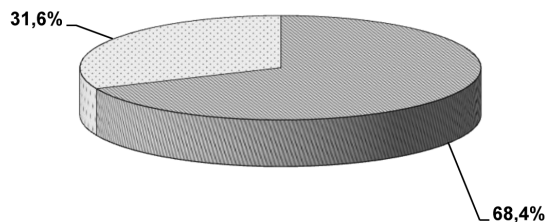
Під час оцінювання клінічного перебігу результати проведених досліджень свідчать, що вже в першій половині вагітності (мал. 1) розбіжності між I і II групою мали виражений характер, виявлено, що основними ускладненнями до 22 тиж була загроза переривання вагітності – ЗПВ (I група – 36,0%, II група – 62,0%), кольпіти (I група – 14,0%, II група – 34,0%) та загострення соматичної патології ЗСП (I група – 18,0%, II група – 36,0%). Незначну складову мали ранній токсикоз (I група – 8,0%, II група – 18,0%), а кількість ІЦН практично не відрізнялась по всіх трьох групах (I група – 4,0%, II група – 6,0%).

Показовим є відсутність на фоні запропонованого нами лікування рецидиву ЦМВ та ГГ у жінок I групи, натомість у жінок II групи 12,0% мали рецидив.

У другій половині вагітності відмінності між групами носили більш виражений характер (мал. 2). У контрольний



Мал. 2. Ускладнення другої половини вагітності, %



■ Компенсована ФПН □ Субкомпенсована ФПН

Мал. 3. Структура плацентарної недостатності (n=19) у І групі

групі 14,0% ускладнень це кольпіти, по 12% ускладнень припало на ЗПП, фетоплацентарна недостатність (ФПН) та гестаційні анемії та 8% на пізні гестози вагітних.

Цілковито іншу картину можна було спостерігати у вагітних – носіїв ЦМВ та ГГ. Основним ускладненням у них була ФПН, яку за рахунок запропонованої нами методики профілактики та лікування, що також підтверджує її ефективність, вдалося знизити з 66,0% в ІІ групі до 38,0% у жінок ІІ групи, у структурі якої переважала компенсована (68,44%) і субкомпенсована (31,56%) та відсутні декомпенсовані форми (мал. 3), рецидив ЦМВ та ГГ (І група – 6,0% і ІІ – 46,0%) і кольпіти (І група – 26,0% і ІІ – 76,0%). Крім того, важливим є зменшення рівня прееклампсії (І група – 12,0% і ІІ – 20,0%). Крім того, в ІІ групі досить часто мала місце гестаційна анемія (48,0%), рівень якої знизився до 22,0%.

Під час аналізу показників госпіталізації також відзначається зменшення відсотка госпіталізацій з 68,0 в ІІ групі до 48,0 в І та їхньої кількості за одну вагітність: однократно пролікувалися в умовах стаціонару 28,0% (ІІ група – 32,0%), двократно 12,0% (ІІ група – 24,0%), а триразово були госпіталізовані 4,0% жінок І групи проти 12,0% ІІ групи.

Проведений аналіз клінічного перебігу пологів виявив суттєве зниження всіх ускладнень розродження: передчасних пологів (І група – 12,0% і ІІ група – 26,0%); передчасного розриву плодових оболонок (І група – 12,0% і ІІ група – 36,0%); дистресу плода (І група – 8,0% і ІІ група – 20,0%) і акушерських кровотеч (І група – 106,0% і ІІ група – 18,0%), що пов'язано з вираженим зниженням основних ускладнень гестаційного періоду.

Дуже важливою є також зміна частоти пологів за допомогою операції кесарева розтину, тут спостерігалась аналогічна закономірність (І група – 78,0% і ІІ група – 90,0%), хоча в обох групах достатньо високий відсоток оперативного розродження, за рахунок лікованого безпліддя при високому ризику перинатальної патології та заплідненні in vitro (І група – 56,0% і ІІ група – 38,0%), але у структурі показань зменшилась кількість ургентних оперативних втручань. Прогресивна гіпоксія плода була показанням до оперативного розродження шляхом кесарева розтину у 4 вагітних І групи, що становить 8,0% випадків проти 10 вагітних ІІ групи, що становить 20,0% випадків. Також зменшилась в 10 разів кількість загострень ГГ.

У 50 жінок І групи народилося 66 немовлят (тобто 32 з них з 16 двійнят), у 50 жінок ІІ групи народилося 69 немовлят (тобто 38 з них з 19 двійнят).

Маса тіла та зріст новонароджених, оцінка за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилинах наочно свідчать про суттєві відмінності між малюками, які народилися від жінок – носіїв ЦМВ та ГГ І та ІІ групи. Випадків народження дітей

з масою тіла менше 2000 г було лише 14,08% проти 25,92% в ІІ групі та 15,46% дітей з загальноприйнятними методами лікування мали масу тіла більше 2500 г.

Таку саму тенденцію ми виявили при аналізі зросту новонароджених: в І групі дітей зростом до 40 см було лише 10%, тоді як в ІІ групі їх було 24,48%, зріст більше 45 см мали 72,86%, що на 17,5% більше, ніж у ІІ групі, і наближається до контрольної.

Стан новонароджених після пологів, без сумніву, був кращим. За показниками за шкалою Апгар на 1-й хвилині життя в І групі жінок 81,9% дітей мали від 7 до 10 балів, тоді як в ІІ групі цей показник ледь сягав 65,2%. Аналізуючи кількість дітей, у яких оцінка за шкалою Апгар менше ніж 7 балів, в І групі таких було лише 18,1%, причому менше ніж 3 бали не отримав ніхто, в ІІ групі 34,9% дітей мали менше 7 балів на 1-й хвилині життя, з них 5,8% мали нижче 3 балів. За показниками шкали Апгар на 5-й хвилині життя новонароджених в ІІ групі 87,9% мали від 7 до 10 балів. У ІІ групі 27,4% дітей мали менше 7 балів, з них 5,8% мали до 3 балів, при тому, що в І групі новонароджених, у яких було менше 3 балів за шкалою Апгар, не було.

Перинатальні наслідки розродження є інформативними критеріями ефективності запропонованої методики. Аналізуючи стан новонароджених після пологів, слід зазначити, що в І групі в 86,07% випадків стан дітей був задовільним, 13,59% дітей народилися з ознаками асфіксії (легкого та середнього ступеня), а загальний рівень дітей, народжених в асфіксії зменшився в 2,5 рази. Ані тяжкої асфіксії, ані затримки внутрішньоутробного розвитку плода, ані інтраамніального інфікування, ані, тим паче, антенатальної загибелі плода не було. Показник затримки внутрішньоутробного розвитку плода зменшився у 4 рази (з 41,76% у ІІ групі та 10,57% – у І групі),

Сумарні перинатальні втрати в І групі відсутні, у ІІ групі п'ять випадків (2 випадки антенатальної загибелі плода та 3 смерті в ранній неонатальний період: дистрес плода на фоні вродженої пневмонії, внутрішньошлункові крововиливи на тлі глибокої недоношеності та реалізація внутрішньоутробної інфекції в сепсис).

Завдяки застосуванню запропонованої нами методики профілактики у неонатальний період відбулося зменшення вираженості всіх патологічних станів: постгіпоксичної енцефалопатії в 1,8 рази (І група – 12,08% і ІІ – 21,6%); реалізації внутрішньоутробного інфікування (в І групі – не було і ІІ – 12,96%); геморагічного синдрому в 3,8 рази (І група – 4,53% і ІІ – 17,28%) і гіпербілірубінемії в 5 разів (І група – 3,02% і ІІ – 15,84%). Усі ці покращання відбулися завдяки комплексному підходу до вирішення поставленого завдання. Перинатальні втрати в І групі відсутні, що також підтверджує ефективність запропонованої методики профілактики перинатальної патології на фоні ЦМВ та ГГ у вагітних після ДРТ.

Зменшення інфекційних ризиків та відмінності в клінічному перебігу вагітності і пологів І і ІІ груп вплинуло на перебіг пуерперального періоду. Серед основних ускладнень пуерперального періоду основні відмінності між групами полягали у зниженні частоти порушень контрактильної активності матки в 1,8 рази (І група – 10,0% і ІІ – 18,0%); ранової інфекції в 3 рази (І група – 6,0% і ІІ – 20,0%), післяпологового ендометриту в 2,5 рази (І група – 6,0% і ІІ – 16,0%), анемії в 1,8 рази (І група – 34,0% і ІІ – 60,0%) та гіпогалакції в 2,3 рази (І група – 20,0% і ІІ – 46,0% відповідно).

Як свідчать результати проведених клінічних досліджень, профілактичне використання препаратів імуномакс, специфічних імуноглобулінів та елевіту в пре-

гравідарній підготовці, віферону, есенціале форте, флєбодії, утрожестану, вітаміну Е та гексикону під час вагітності за запропонованими нами методиками дозволяє знизити частоту перинатальної патології та ускладнень у неонатальний період та пuerперальний період у жінок на тлі ЦМВ та ГГ, вагітність у яких настала після використання ДРТ.

Профилактика акушерских и перинатальных осложнений у беременных на фоне генитального герпеса и цитомегаловирусной инфекции после использования вспомогательных репродуктивных технологий

V.V. Каминский, И.Н. Шипко

Проанализированы анамнестические данные, результаты серологического обследования, особенности течения беременности, родов, послеродового периода, состояния плода и новорожденного у женщин с герпесвирусной и цитомегаловирусной инфекцией после использования вспомогательных репродуктивных технологий. Применение предложенного алгоритма профилактики и лечения позволило снизить частоту акушер-

ских и перинатальных осложнений у данного контингента женщин.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, генитальный герпес, беременность, невынашивание, роды, плод, новорожденный, вспомогательные репродуктивные технологии.

Of obstetric and perinatal complications in pregnant women on a background of genital herpes and cytomegalovirus infection after assisted reproductive technologies

V.V. Kaminsky, I.N. Shypko

Analyzed the anamnestic data, the results of serological examination, especially during pregnancy, childbirth, postpartum, fetal and newborn in women with herpes virus and cytomegalovirus infection after use of assisted reproductive technologies. Application of treatment (Immunomax, immunoglobulin anticytomegalovirus and against herpes simplex virus type 2 human, viferon, Flebodia, Essenciale forte, vitamin E, elevit, utrazhestan and heksykon) allowed to reduce the incidence of obstetric and perinatal complications in this contingent of women.

Key words: cytomegalovirus infection, genital herpes, pregnancy, miscarriage, childbirth, baby, newborn, assisted reproductive technology.

Сведения об авторах

Каминский Вячеслав Владимирович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика; г. Киев, ул. Героев Сталинграда, 12.

Шипко Ирина Николаевна – поликлиника № 3 Дарницкого района г. Киева, 02088, г. Киев, ул. Дяченко, 12; тел.: (063) 218-90-83, (067) 863-68-87. E-mail: Shep_2007@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Пшеничникова Т.Л. Бесплодие в браке. – М.: Медицина, 2011 – С. 5–8.
 2. Интернет-сайт МОЗ України. Тези науково-практичної конференції „Безпліддя. Допоміжні репродуктивні технології: реалії та перспективи”. Київ. 05.06.2006 р. www.moz.gov.ua
 3. Чайка В.К., Гюльмамедова И.Д. Понятие о ВРТ: термины, классификация, современное состояние во-

проса /Основы репродуктивной медицины: Практ. руководство // Под ред. В.К. Чайки. – Донецк: Альматео, 2008. – С. 326–370.
 4. Schenker J. Ускладнення при лікуванні безплідності методом екстракорпорального запліднення //Проблеми репродукції. – 2005. – № 1. – Р. 74–78.
 5. Астахов В.М., Билим А.В. Особливості перебігу вагітності, пологів та

післяпологового періоду у жінок зі змішаною інфекцією геніального тракту в анамнезі //Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – № 3. – С. 85–89.
 6. Профілактика порушень репродуктивного здоров'я у вагітних з TORCH-інфекцією / Зб. наукових праць. Асоціація акушерів-гінекологів України. – К.: Фенікс, 2011. – С. 159–161.

7. Макацарія А.Д., Долгушина Н.В. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода. – М.: Триада-Х, 2012. – 80 с.
 8. Mozen R.F. Cesarean section: A controversial feature of modern obstetric practice //Gynecol.Obstetr.invest. – 2006. – Vol. 20, № 2. – P. 57–63.
 9. Brughа R. Genital herpes infection: a review //Int.J.Epidem. – 2007. – № 26 (14). – P. 698–709.

Статья поступила в редакцию 05.02.2013