

Прегравідарна підготовка, вагітність та пологи у жінок з герпесвірусною та цитомегаловірусною інфекцією після застосування допоміжних репродуктивних технологій

В.В. Камінський, І.М. Шипко

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

Результати проведених досліджень свідчать, що використання запропонованого алгоритму лікувально-профілактичних заходів у жінок з герпесвірусною та цитомегаловірусною інфекцією після застосування допоміжних репродуктивних технологій на підставі вивчення клініко-ехографічних, імунологічних, мікробіологічних, вірусологічних особливостей, стану фетоплацентарного комплексу привело до зниження частоти акушерської та перинатальної патології у цих вагітних.

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

Розроблення ефективних методів діагностики та лікування безпліддя в шлюбі є однією з актуальних проблем сучасної гінекології [9]. В Україні кількість безплідних пар сягає від 800 тис. до 1 млн 200 тис. подружжів [1]. За даними ВООЗ частота безплідного шлюбу щороку збільшується на 10 млн випадків. Проблема безпліддя у шлюбі набуває в умовах демографічної кризи в Україні особливого значення [12], де спостерігається вже декілька десятиріч негативний приріст населення.

Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) посідають зараз провідне місце в лікуванні безплідного шлюбу. Разом з цим виникли й нові наукові питання, що стосуються особливостей перебігу вагітності та пологів у вагітних із безпліддям в анамнезі, що пройшли курс програм ДРТ [1, 9, 14].

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 [6, 15]. Це створює не тільки медичні, але й соціальні проблеми у зв'язку з тим, що в багатьох випадках ці діти вимагають допомоги протягом усього життя [13].

Серед TORCH-інфекцій вірусні інфекції посідають перше місце за поширенням та чисельністю інфікування. Вірусні інфекції матері призводять до появи 2500 новонароджених з клінічними ураженнями на кожні 100 тис. пологів [7, 11]. Серед вірусних захворювань в свою чергу домінують інфекції, зумовлені цитомегаловірусною інфекцією (ЦМВІ) та генітальним герпесом (ГГ) [8]. З огляду на неспецифічність клінічних проявів внутрішньоутробної інфекції під час вагітності, діагностика її в більшості випадків утруднена. Точне встановлення діагнозу можливе тільки за допомогою лабораторних методик [2, 4].

Внутрішньоутробне, або перинатальне, інфікування можливе трансплацентарно, трансцервікально, під час по-

логів, а також при тісному контакті з хворою матір'ю, через пошкоджену шкіру, мацеровані слизові оболонки, через материнське молоко [6, 8]. У вагітних ці інфекції часто перебігають безсимптомно у вигляді носійства або з нечіткою грипоподібною симптоматикою, але це не виключає розвитку тяжкої патології у дитини [13, 15]. Хронічні форми інфекції можуть загострюватися під впливом таких факторів, як стрес, різні інші захворювання, білкове голодування, несприятливі екологічні чинники тощо. Вони спричиняють порушення імунного статусу вагітної, а сама вагітність, навіть нормальна, через гормональні зміни підвищує сприйнятливості жінки до інфекції [4]. Інфікування вірусами у багатьох випадках призводить до запально-деструктивних змін плаценти, що в свою чергу спричиняє порушення життєдіяльності плода. У клінічній практиці дуже актуальним є антенатальна діагностика стану плода. При цьому однією з найбільш достовірних методик є ехографія та доплерометрія [3, 5, 16].

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

Мега дослідження: зниження частоти акушерської та перинатальної патології у вагітних на тлі ГГ та ЦМВІ після застосування ДРТ шляхом розроблення і впровадження комплексу лікувально-профілактичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставленої мети і завдань нами було обстежено 150 пацієнток, які брали участь в програмі ДРТ, серед яких 100 жінок – носіїв ГГ та ЦМВІ, що були розділені на 2 групи. I група – 50 жінок – носіїв ГГ та ЦМВІ, в яких діагностовано безпліддя та які завагітніли за допомогою ДРТ, що одержували лікування за нашою методикою; II група – 50 жінок – носіїв ГГ та ЦМВІ, в яких діагностовано безпліддя та які завагітніли за ДРТ, котрим проводили загальноприйнятні лікувально-профілактичні заходи. Контрольну групу склали 50 жінок, що не є носіями ГГ та ЦМВІ та не мають ознак цих захворювань, без значної соматичної патології та які завагітніли за допомогою ДРТ. Усі жінки проходили лікування методом IVF, з подальшим перенесенням ембріона в порожнину матки на базі Центру «ІСІДА-IVF» та клініки «Надія». При формуванні груп ми виключали спадкову, гостру інфекційну, анатомічну та важку соматичну патологію разом із наявністю ізосенсибілізації за системами АВ0 і Rh як самостійних чинників ускладнення гестаційного періоду. Усі вагітні були проконсультовані

суміжними спеціалістами: терапевтом, ендокринологом, інфекціоністом, нефрологом.

Для терапії у вагітних II групи нами були застосовані загальноприйнятні лікувально-профілактичні заходи (стандартні). Відмінною рисою запропонованої нами методики є комплексний етіопатогенетичний підхід, що містив у собі такі моменти: прегравідарна підготовка включала застосування препарату 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), враховуючи, що етап індукції супервуляції вимагає енергетичних затрат та супроводжується підвищеною потребою у вітамінах та мінералах, після констагування вагітності жінкам призначали елевіт (1 таблетка на добу), який містить вітаміни та мінерали. Під час вагітності було включено в схему для корекції порушень матково-плацентарного кровообігу флебодію (600 мг/добу), для нормалізації газообміну в системі «матки–плацента–плід» і поліпшення процесів метаболізму в плаценті – ессенціале форте (2 капсули 3 рази на добу), з метою профілактики порушення функції клітинних мембран – вітаміну Е (400 мг/добу), для неспецифічної імунокорекції – віферон у вагінальних свічках (500 000 ОД 2 рази на добу), з метою профілактики розладів у гормональній системі та забезпечення повноцінного формування та функціонування фетоплацентарного комплексу (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 в терміни 14–16, 20–26 та 30–36 тиж гестації жінкам I групи. Терміни було обрано з урахуванням особливостей ембріон- і плацентогенеза, етапів формування ФПК та загальноприйнятних критичних періодів гестації.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У нашому дослідженні найчастіше зустрічалися жінки з періодом безпліддя до 5 років (58,0–60,0%), але спостерігалися випадки, коли тривалість безплідності становила 11–15 (10,0–14,0%) та понад 15 років (6,0–8,0%). Статистична різниця відносно періоду безплідності у групах незначуща ($p>0,05$). У структурі безпліддя сімейних пар переважав жіночий фактор (78,0–84,0%).

Нами вивчена репродуктивна функція обстежених груп. Аналізуючи основні особливості репродуктивного анамнезу слід зазначити, що у контрольній групі аборти в анамнезі були у 26,0% жінок. Відсоток штучних абортів однаковий серед жінок I і II групи і становить 36,0%. У 18,0% жінок контрольної групи в анамнезі були мимовільні аборти. В I та II групі мали в анамнезі 1, 2 та більше самовільних абортів по 36% жінок. 12,0% жінок контрольної групи мали в анамнезі 1 та більше пологів, 1 пологи в анамнезі мали 6 (12,0%) жінок I групи та 4 (8,0%) жінки II групи. Репродуктивні втрати в анамнезі в I та II групі становлять 32,0% та 40,0%, у контрольній групі цей показник становив 18,0%. Ці дані будуть, безумовно, враховані при оцінюванні факторів ризику розвитку внутрішньоутробного інфікування ГГ та ЦМВІ при наступній вагітності.

Серед інших факторів ризику заслуговує на увагу фонова генітальна патологія. Початкова генітальна патологія мала місце серед жінок контрольної групи в набагато рідших випадках: на першому місці були порушення менструального циклу (24%) і запальні процеси (28%), в незначній кількості мали місце патологічні зміни шийки матки (4%), фіброміоми (12%) та ендометріоз (12%).

Аналіз гінекологічного анамнезу обстежених вагітних з ЦМВІ та ГГ засвідчив, що перше місце серед перенесених гінекологічних захворювань у вагітних після ДРТ посідають запальні процеси статевих органів і спостерігаються у 100% жінок. Запальні захворювання статевих органів нерідко поєднувалися з патологією шийки матки (18%) та піхви. Бактеріальний вагіноз, кольпіт, цервіцит, ерозія шийки матки також відіграють важливу роль у порушенні генеративної функції жінок і є фактором ризику розвитку ускладнень при вагітності після ДРТ. 48,0% жінок I групи та 46,0% II групи мали в анамнезі операції на придатках і матці. Основні оперативні втручання припадали на консервативну міомектомію – 10–14% та операції на придатках – по 10%. Інші оперативні втручання (діагностичні лапароскопії або гістероскопії, позаматкова вагітність та видалення вогнищ ендометріозу) склали практично однакові частини – по 8% в обох групах.

Ці показники I групи та II групи суттєво відрізняються від контрольної групи та свідчать про те, що обтяжений гінекологічний анамнез є однією із причин безплідності у жінок цих груп, а також є прегравідарним фоном для ускладненого перебігу вагітності у жінок після ДРТ. Отримані розбіжності, на наш погляд, слід урахувувати і при оцінюванні факторів ризику подальшого перебігу вагітності.

Як свідчать результати нашого дослідження, клінічний перебіг вагітності та пологів на тлі ГГ та ЦМВІ після застосування ДРТ характеризується високою частотою плацентарної дисфункції (66,0% проти 12,0% в контрольній групі), у структурі якої переважають компенсована (48,48%), субкомпенсована форми (39,4%) та присутня декомпенсована форма (12,12%), 4% якої призвели до антенатальної загибелі плода, також значним рівнем гестаційної анемії (48,0%); загостренням або рецидивом ЦМВІ та ГГ-інфекції (46,0%); порушенням мікробіоценозу статевих шляхів (76,0%) і преєклампсією (20,0%).

Розродження цих жінок супроводжується високою частотою передчасних пологів (36,0%); передчасним розривом плодових оболонок (36,0%); дистресом плода (20,0%) та акушерськими кровотечами (18,0%), що призводить до значного рівня розродження шляхом кесарева розтину (90,0% в II групі проти 70,0% в контрольній групі). Перинатальні наслідки розродження характеризуються затримкою розвитку плода (ЗРП) – 41,76%, з них 14,4% за асиметричною формою, інтранатальною асфіксією (34,56%), реалізацією внутрішньоутробного інфікування (14,4%), постгіпоксичною енцефалопатією (21,6%), геморагічним синдромом (12,7%) і гіпербілірубінемією (10,9%), що призводить до значного рівня перинатальних втрат (40,0%).

Формування та функціональний стан ФПК у вагітних на тлі ГГ та ЦМВІ після застосування ДРТ супроводжуються значним рівнем порушень з боку функціонального стану плода, які починаються на 18–20-у тижні, та максимальні зміни мають напередодні розродження: зміни серцевого ритму (з 10,0% до 42,38%); дихальної (з 12,0% до 34,51%) і рухової активності плода (з 8,0% до 37,84%), тонуусу (з 4,0% до 29,97%); плаценти (дозрівання випереджає термін гестації – з 12,0% до 46,62%) і об'єму навколоплодових вод (мало – з 4,0% до 16,65% і багатоводдя – з 12,0% до 33,3%) на фоні виражених гемодинамічних (посилення кровотоку в 2 рази в артерії пупкового канатика й у маткових артеріях при одночасному зниженні в 2 рази в середньомозковій артерії) і ендокринологічних (зниження вмісту естріолу в 2 рази, прогестерону на 18,0%, хоріонічного гонадотропіну і плацентарного лактогену на чверть, на фоні збільшення рівня кортизолу на 25,0%) порушень.

Особливостями системного імунітету у вагітних на тлі ГГ та ЦМВІ після застосування ДРТ є дисфункція імунної

відповіді, що проявляється депресією Т-хелперів, Т-кілерів, активних Т-лімфоцитів, при збільшенні показників IgG, комплементу та показників Т-супресорів, загальних і активних В-лімфоцитів, яка починається з 18–20 тиж, коли є мінімальною (зниження CD4+ та CD8+ – лімфоцитів спричиняє зростання імунорегуляторного індексу до 2,2), збільшується ця дисфункція до 29–32 тиж (підвищується рівень CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+ на фоні одночасного зменшення CD23+ та подальше збільшення імунорегуляторного індексу до 2,3) та залишається такою до розродження, при чому імунорегуляторний індекс зростає до 2,4.

Стан мікробіоценозу статевих шляхів у вагітних на тлі ГГ та ЦМВІ після застосування ДРТ характеризується протягом гестаційного періоду прогресивним зниженням кількості лактобацил (із 76,0% до 49,95%), біфідобактерій (із 52,0% до 46,62%) і молочнокислих стрептококів (із 44,0% до 33,3%) на фоні одночасного росту рівня штамів стафілококу (із 42,0% до 56,6%), кандиди (із 28,0% до 36,63%) та гарднерел (із 16% до 30,0%) і інших мікроорганізмів (уреа- і мікоплазми, хламідії, ешерихії і протей).

ВИСНОВКИ

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать, що використання запропонованої нами лікувально-профілактичної методики у вагітних на тлі ГГ та ЦМВІ після застосування ДРТ виявилось ефективним та дозволило знизити частоту плацентарної недостатності в 1,75 разу; ЗРП – в 4 рази; загострення соматичної патології під час вагітності – у 2 рази; кольпіту – у 1,8 разу; передчасних пологів – у 2,2 разу; передчасного розриву плодових оболонок – в 3 рази; акушерських кровотеч – у 1,8 разу; дистресу плода – у 2,5 разу; інтранатальної асфіксії – у 2,5 разу; інтраамніального інфікування – у 14 разів і перинатальних втрат – в 5 разів, що дозволило знизити частоту абдомінального розродження в 1,3 разу.

Сведения об авторах

Каминский Вячеслав Владимирович – кафедра акушерства и гинекологии Национальной медицинской академии последилового образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, просп. Героев Сталинграда, 12.

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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Интернет-сайт МОЗ України. Тези науково-практичної конференції „Безпліддя. Допоміжні репродуктивні технології: реалії та перспективи”. Київ. 05.06.2006 р. www.moz.gov.ua
2. Астахов В.М., Билим А.В. Особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок зі змішаною інфекцією генітального тракту в анамнезі // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – № 3. – С. 85–89.
3. Волков А.Е., Бычкова Н.Е. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии: практическое руководство. – М.: Феникс, 2013. – С. 5–38.
4. Дьячук С.В. Роль активної цитомегаловірусної інфекції у формуванні акушерської патології та ураженні плоду / Є.В. Дьячук, Н.І. Фадеєва, В.М. Граніт // Известия вищих навчальних закладів. Поволзький регіон. – 2011. – № 4. – С. 44–52.
5. Макаров О.В., Волкова Е.В., Козлов П.В., Пониманская М.А. Допплерометрия как основной метод в оценке системы мать-плацента-плод у беременных с гипертензивным синдромом // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 4. – С. 3–6.
6. Макацария А.Д., Долгушина Н.В. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода. – М.: Триада-Х, 2012. – 80 с.
7. Каграманова С.М., Шамсадинская Н.М. (мл) Ранняя диагностика нарушенного внутриутробного состояния плода у пациенток с цитомегаловірусной инфекцией / Успехи современного естествознания. – 2011. – № 3 – С. 13–17.
8. Каримова И.М. Герпесвирусная инфекция. Диагностика, клиника, лечение / Под редакцией акад. РАМН Ю.К. Скрипкина. – М.: МИА, 2004. – 118 с.
9. Оленева М.А., Тамаркин М.Б. Эффективность впровадження сучасних перинатальних технологій в оптимізації здоров'я новонароджених // Проблеми репродукції. Матеріали IV міжнародного конгресу з репродуктивної медицини. – 2010. – С. 41.
10. Паращук Ю.С., Авраменко Н.В. Обстеження вагітних жінок з метою виявлення материнсько-плодової інфекції // Ультразвуковая перинатальная диагностика. – 2000. – № 13. – С. 64–65.
11. Профілактика порушень репродуктивного здоров'я у вагітних з ТОРЧН-інфекцією /Зб. наукових праць. Асоціація акушерів-гінекологів України. – К.: Фенікс, 2011. – С. 159–161.
12. Пшеничникова Т.Л. Бесплодие в браке. – М.: Медицина, 2011 – С. 5–8.
13. Kisteneva L.B., Cheshic S.G., Malishev N.A. «Cytomegalovirus infection in women of reproductive age with an at risk obstetrical history», 3rd Congenital Cytomegalovirus Conference, Paris Decartes University, 23–25 September, 2010, електронна версія.
14. Чайка В.К., Гольмамедова И.Д. Понятие о ВРТ: термины, классификация, современное состояние вопроса /Основы репродуктивной медицины: Практ. руководство //Под ред. В.К. Чайки. – Донецк: Альматео, 2008. – С. 326–370.
15. Brugha R. Genital herpes infection: a review //Int. J.Epidem. – 2007. – № 26 (14). – P. 698–709.
16. Эберхард Мерц. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии. Т. 1. Акушерство. / Пер. с англ. под общ. ред. проф. А.И. Гуса. – М.: ООО «МЕДпресс-информ». 2011. – 720 с.

Статья поступила в редакцию 14.03.2013