

# Профілактика та корекція метаболічних порушень у вагітних з ризиком внутрішньоутробного інфікування

О.М. Куса

Івано-Франківський національний медичний університет

У ході дослідження було проведено ретельне клінічне порівняння перинатальних наслідків та частоти гестаційних ускладнень у жінок з мікст-інфекціями, верифікованими на прегравідарному етапі. Обстежено 130 жінок з вірусною та вірусно-бактеріальною інфекцією, контрольну групу склали 20 практично здорових жінок. Проводили збір репродуктивного та соматичного анамнезу, гінекологічний огляд, бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження вагінального вмісту. Проводили ідентифікацію інфекцій TORCH-групи та визначення інфікування парвовірусом В-19 методом імуноферментного аналізу та полімеразно-ланцюгової реакції. Усі жінки з ризиком внутрішньоутробного інфікування були розподілені на дві підгрупи: групу порівняння склали 65 жінок, обстеження та лікування яких здійснювалося на підставі загальноприйнятих методик, та основну групу, в яку ввійшли 65 вагітних з ризиком внутрішньоутробного інфікування, у яких використовували запропоновану нами схему обстеження та розроблений лікувально-профілактичний комплекс.

**Ключові слова:** *прегравідарна підготовка, парвовірус В-19, перинатальні наслідки, цитокіновий профіль.*

Клінічний перебіг вагітності і пологів у жінок з високим ступенем інфекційного ураження, і, як наслідок, акушерського та перинатального ризику є предметом численних наукових досліджень, однак за наявності поєднання різноманітних інфекційних чинників і при використанні багатьох варіантів профілактики та лікування дані питання є маловивченими, а наявні публікації носять фрагментарний характер [1, 3].

Відомо, що одним із бар'єрів, що створюють перепону для контамінації збудника у поверхневі шари статевого тракту, є шийка матки, що пов'язано з анатомічним звуженням каналу шийки матки, наявністю так званої слизової пробки, що містить секреторний імуноглобулін А, лізоцим та інші біологічні активні речовини з захисними властивостями [2]. Аналізуючи цей факт, а також ураховуючи дані про поширеність дисбіотичних станів, існує думка, що порушення мікробіоценозу можуть індукувати зміни рівня естрогенів та прогестерону в сироватці крові та інших біологічних рідинах організму. При ушкодженні слизової оболонки каналу шийки матки, яка є пограничним бар'єром між верхнім відділом генітального тракту і зовнішнім середовищем, знижується ефективність її бар'єрної функції і, як наслідок, виникають такі ускладнення, як безпліддя, невиношування вагітності, ускладнення пологів та раннього неонатального періоду тощо [5].

Проведені нами дослідження певною мірою підтверджують існуючі літературні дані та свідчать, що у жінок з ризиком внутрішньоутробного інфікування виявляються значні зміни в імунній системі з активацією імунозапальних процесів, які за відсутності ранньої діагностики та повноцінної корекції призводять до порушення адаптаційних механізмів як на етапі запліднення та нidaції плодового яйця, так і у системі сформованого фетоплацентарного комплексу, і, як наслідок, маніфес-

тації клінічних симптомів невиношування та внутрішньоутробного інфікування [4].

**Мета дослідження:** пошук шляхів для оптимізації профілактичних та лікувальних заходів, спрямованих на зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з ризиком внутрішньоутробного інфікування.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети нами було проведено ретельне клінічне порівняння перинатальних наслідків та частоти гестаційних ускладнень у жінок з мікст-інфекціями, верифікованими на етапі прегравідарної підготовки. Відповідно до мети і завдань дослідження нами проведено обстеження 130 жінок з вірусною та вірусно-бактеріальною інфекцією, верифікованою на етапі прегравідарної підготовки. Контрольну групу склали 20 практично здорових жінок. Програма обстеження включала збір анамнестичних даних, гінекологічний огляд, бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження вагінального вмісту. Інфекційний скринінг проводили шляхом бактеріоскопічного та бактеріологічного дослідження, а також ідентифікації інфекцій TORCH-групи методом імуноферментного аналізу та полімеразної ланцюгової реакції. Оцінювання інфікування парвовірусом В-19 проводили шляхом ідентифікації специфічних антитіл IgG і IgM з використанням методу імуноферментного аналізу. Математичні методи дослідження були виконані з використанням комп'ютера «Pentium-IV».

У нашому дослідженні всі жінки з ризиком внутрішньоутробного інфікування були розподілені на дві підгрупи: групу порівняння склали 65 жінок, обстеження та лікування яких здійснювали на підставі загальноприйнятих методик, та основну групу, в яку ввійшли 65 вагітних з ризиком внутрішньоутробного інфікування, у яких використовували запропоновану нами схему обстеження та розроблений лікувально-профілактичний комплекс. Групу контролю склали 20 жінок з необтяженим акушерським анамнезом та фізіологічним перебігом вагітності.

Особливістю запропонованої нами методики лікувально-профілактичної терапії був комплексний етіопатогенетичний підхід. З метою зменшення наявних розладів місцевого імунітету та підвищення загальної імунологічної резистентності організму на прееконтцепційному етапі рекомендували застосовувати загальну імунотерапію – препаратом амінодигідрофталазиндіон натрію, який має протизапальні та імуномодуляторні властивості. При запальних захворюваннях препарат зворотно на 6–8 год інгібує надлишковий синтез фактора некрозу пухлин, інтерлейкіну-1, активних форм кисню гіперактивними макрофагами, які зумовлюють ступінь запальних реакцій, їхню циклічність, а також вираженість інтоксикації. Нормалізація функціонального стану макрофагів призводить до зниження автоагресії і відновлення функції Т-лімфоцитів. Одночасно препарат стимулює мікробіцидну систему нейтрофілів гранулоцитів, прискорює фагоцитоз та підвищує неспецифічну резистентність організму до інфекційних захворювань. Додатко-

во в лікувально-профілактичну програму для корекції стану місцевої імунодепресії було включено локально рекомбінантний інтерферон людський – препарат інтерферону- $\alpha_2$ .

Разом із тим, за відсутності IgG до парвовірусу B-19 на пре-концепційному етапі та в першій половині вагітності рекомендували профілактичну схему з використанням назальної форми шляхом аерозольного введення рекомбінантного людського інтерферону альфа-2b. Інтерферон альфа-2b здійснює протівірусну, імунomodulatory, антипроліферативну та антибактеріальну дію. Імунomodulatory дія проявляється в першу чергу посиленням клітинно-опосередкованих реакцій імунної системи, що підвищує ефективність імунної відповіді по відношенню до вірусів, внутрішньоклітинних паразитів та клітин, що зазнають пухлинної трансформації. Активізація під впливом інтерферону лейкоцитів, що містяться у всіх шарах слизової оболонки, забезпечує їхню активну участь в ліквідації патологічних джерел, крім того, за рахунок впливу інтерферону досягається відновлення продукції секреторного імуноглобуліну А. При інтраназальному застосуванні за рахунок високої концентрації у джерелі інфекції досягається виражений місцевий протівірусний та імуностимулювальний ефект.

У разі діагностики ультразвукових ознак імовірного ризику внутрішньоутробного інфікування в лікувальну програму поряд зі стандартними заходами, визначеними наказами МОЗ, включили рослинний імунomodulatory препарат протекфлазид, який є рідким екстрактом (1:1), отриманим із суміші трави Щучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) та трави Вейника наземного (*Herba Calamagrostis epigeios* L.), що містять не менше 0,32 мг флавоноїдів у перерахунку на рутин і не менше 0,3 мг суми карбонових кислот в перерахунку на яблучну кислоту. Флавоноїдні глікозиди, що містяться в диких злаках *Deschampsia caespitosa* L. та *Calamagrostis epigeios* L., пригнічують віруссpezifічні ферменти ДНК-полімерази, тимідинкінази та зворотну транскриптази у вірусінфікованих клітинах. Це призводить до зниження або повного блокування реплікації вірусу. Одночасно протекфлазид спричинює збільшення продукції ендогенних альфа- та гамма-інтерферону до фізіологічно активного рівня, що підвищує неспецифічну резистентність до вірусної та бактеріальної інфекції.

Критеріями ефективності проведеного лікування були успішний розвиток вагітності та клінічна стабілізація гестації в поєднанні з нормалізацією інструментальних та лабораторних, зокрема імунологічних та імунозапальних, параметрів.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На основі вивчення клінічних особливостей репродуктивної анамнезу, преморбідного фону, перебігу гестації та стану новонароджених встановлено, що із 130 жінок з ризиком внутрішньоутробного інфікування вагітність завершилася достроково у I–II триместрі в результаті раннього чи пізнього викидня у 29 пацієнток ( $22,30 \pm 3,89\%$ ), у 11 пацієнток ( $8,46 \pm 2,34\%$ ) вагітність завершилася в ранні терміни гестації, мертвородженням завершилися 14 вагітностей ( $10,77 \pm 3,29\%$ ) і тільки у 86 жінок ( $66,15 \pm 4,35\%$ ) народилися живі діти, причому шляхом кесарева розтину закінчилися 26 вагітностей ( $20,0 \pm 3,51\%$ ), передчасні пологи в терміни 22–36 тиж були у 36 ( $27,69 \pm 3,96\%$ ) вагітних, рання неонатальна смертність відзначена у 9 пацієнток ( $6,92\%$ ) і тільки у 50 жінок вагітність завершилася сприятливим закінченням гестації та своєчасними пологами у 38–41 тиж. Такі значущі негативні наслідки вагітності певним чином зумовлені включенням в дану групу 25 пацієнток з парвовірусним інфікуванням та розвитком неімунної водянки плода, наслідки вагітності при якій, як правило, є несприятливими та трагічними.

Серед гестаційних ускладнень у жінок з ризиком внутрішньоутробного інфікування найбільш часто спостерігався розвиток плацентарної дисфункції, пізнього гестозу, недоно-

шування та народження дітей з малою масою тіла, а також значущу частку становили післяпологові запальні процеси та реалізація внутрішньоутробного інфікування в новонароджених. Використання запропонованої програми дозволило знизити частоту розвитку даних ускладнень практично втричі ( $p < 0,05$ ). Такий маркер патології фетоплацентарного комплексу, як багатоводдя, спостерігався найбільш часто при традиційному підході, тоді як запропонований комплекс дозволив зменшити частоту верифікації даної сонографічної ознаки до  $12,31\%$  випадків ( $p < 0,05$ ). Після проведеної запропонованої лікувально-профілактичної програми в комплексі заходів на догестаційному етапі та у першій половині вагітності наслідки вагітності у досліджуваних групах жінок демонструють суттєве зниження частоти ранніх репродуктивних втрат – у 1,5 разу, передчасних пологів та мертвородження вдвічі.

Такий виражений вплив даної лікувально-профілактичної програми та її складових на процеси пролонгування вагітності та регрес клінічної симптоматики, на нашу думку, пояснюється характерними для них механізмами потенціювання впливу базової терапії та стимуляції низки адаптивних процесів організму вагітної.

Так, запропонована лікувальна програма дозволила досягти нормалізації рівня IL-4, що є позитивним свідченням ефективності проведеної терапії. З боку рівня TNF- $\alpha$  нами виявлені зміни такого характеру: в результаті використання базових схем лікування в групі порівняння рівень наведеного параметру мав тенденцію до зменшення, проте різниця показників була невірогідною, тоді як проведений лікувально-профілактичний комплекс в основній групі продемонстрував вагомий ефект, при якому концентрація рівня TNF- $\alpha$  зменшилася у 4 рази, а рівні IL-1 $\beta$ , інтерферону та SIg A – наблизилися до нормальних показників ( $p < 0,05$ ).

Оцінювання активності патологічного процесу шляхом визначення концентрації лактоферину в сироватці крові та амніотичній рідині є доступним методом контролю для практичної охорони здоров'я. Проведеними нами дослідженнями встановлено, що у пацієнток з високим ризиком внутрішньоутробного інфікування плода визначаються достовірно високі концентрації в сироватці крові рівнів лактоферину на фоні його достовірного зниження в амніотичній рідині. У результаті запропонованого комплексу лікувально-профілактичних заходів нами було відзначено в основній групі у  $76\%$  випадків нормалізацію даного імунозапального трансмітера в сироватці крові та у  $56\%$  випадків у амніотичній рідині.

## ВИСНОВКИ

Таким чином, загальноприйнята терапія не мала суттєвого впливу на систему цитокинового профілю та на рівні імунозапального трансмітера в сироватці крові, у той час, як включення до комплексу лікувально-профілактичних заходів модифікованої програми прекоцепційної підготовки та алгоритму супроводу гестації сприяло генерації позитивних тенденцій у напрямку зменшення синтезу прозапальних цитокинів та корекції локального імунного захисту та активізації адаптивних протизапальних процесів. Така лікувально-профілактична програма сприяла практично повній нормалізації з наближенням всіх параметрів до контрольних показників.

Включення в комплекс медикаментозної терапії протекфлазиду з місцевою імунomodulatory, а особливо їхнє поєднане використання сприяло більш швидкому та якісному регресу ознак внутрішньоутробного інфікування, зменшення відсотку переривання гестації та недоношування та інших ускладнень вагітності, пролонгуванню її, а також нормалізації низки імунологічних параметрів.

Перспективним є пошук шляхів медикаментозної корекції імунодепресії механізмів локального захисту у жінок з ризиком внутрішньоутробного інфікування.

**Профилактика и коррекция метаболических нарушений у беременных с риском внутриутробного инфицирования**  
**Е.М. Куса**

В ходе нашего исследования было проведено тщательное клиническое сравнение перинатальных последствий и частоты гестационных осложнений у женщин с микст-инфекциями, диагностированными на прегравидарном этапе. Обследованы 130 женщин с вирусной и вирусно-бактериальной инфекцией, контрольную группу составили 20 практически здоровых женщин. Проводили сбор репродуктивного и соматического анамнеза, гинекологический осмотр, бактериоскопическое и бактериологическое исследование вагинальных выделений. Идентификацию инфекций TORCH-группы и определение инфицирования парвовирусом В-19 проводили методом иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции. Все женщины с риском внутриутробного инфицирования были распределены на две подгруппы: группу сравнения составили 65 женщин, обследование и лечение которых происходило согласно общепринятым методикам, и основную группу, в которую вошли 65 беременных с риском внутриутробного инфицирования, которым использовали предложенную нами схему обследования и разработанный лечебно-профилактический комплекс.

**Ключевые слова:** прегравидарная подготовка, парвовирус В-19, перинатальные последствия, цитокиновый профиль.

**Prevention and correction of metabolic disorders in pregnant women with the risk of intrauterine infection**  
**E.M. Kusa**

During our investigation we conducted thorough clinical comparison of perinatal consequences and frequency of gestational complications in women with mixed infections verified at pregravid stage. The study involved 130 women with viral and viral-bacterial infection; control group consisted of 20 healthy women. We collected reproductive and somatic anamnesis, carried out gynaecologic examination, bacterioscopic and bacteriological investigation of vaginal contents. Identification of TORCH-group infections and determination of infection by parvovirus B-19 were conducted with the help of enzyme immunoassay and polymerase chain reaction. All women with a risk of fetal infection were divided into two groups. Comparison group consisted of 65 women who were examined and treated on the basis of generally accepted methods. Basic group included 65 pregnant women with a risk of fetal infection to whom a special scheme of examination and preventive medical complex developed by us were applied.

**Key words:** pregravid preparation, parvovirus B-19, perinatal outcomes, cytokine profile.

**Сведения об авторе**

**Куса Елена Михайловна** – Кафедра акушерства и гинекологии Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2. E-mail: kusalena@ukr.net

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Безнощенко Г.Б. Внутриутробные инфекции: вопросы диагностики и врачеб. тактики / Г.Б. Безнощенко, Т.И. Долгих, Г.В. Кривчик. – М.: Мед. кн.; Ниж. Новгород: Изд-во НГМА, 2003. – 87 с.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммуно-

- логия и аллергология: учебное пособие / Г.Н. Дранник. – К.: ООО «Полиграф плюс», 2006. – 482 с.
3. Дубоссарська З.М. Акушерські і перинатальні проблеми TORCH-інфекції: практичний посібник для лікарів акушерів-гінекологів і неонатологів,

- студ. мед. вузів та лікарів-інтернів / за ред. З.М. Дубоссарської, А.Я. Сенчука. – К.: Мета, 2003. – 133 с.
4. Кулаков В.И. Содержание цитокинов в амниотической жидкости, пуповинной крови и сыворотке крови женщин с внутриутробной инфекцией /

- В.И. Кулаков, Г.Т. Сухих, Н.Е. Кан [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 5. – С. 14–17.
5. Чайка В.К. Инфекции в акушерстве и гинекологии: практическое руководство / под ред. В.К. Чайки. – Донецк: ООО «Альматео», 2006. – С. 640.

Статья поступила в редакцию 15.07.2015