

# КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВНУТРІШНЬОУТРОБНИХ ІНФЕКЦІЙ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ ТА МЕТОДИ ПРОФІЛАКТИКИ

О.М. Куса, Р.Я. Шовгенюк, М.П. Бендас  
Івано-Франківський національний медичний університет

## Резюме

Описано вплив мікст-форм вірусно-бактеріального інфікування, зокрема ролі парвовірусного інфекційного чинника на перебіг вагітності та перинатальні наслідки; встановлено взаємозв'язок між невиношуванням та перинатальними втратами в другій половині вагітності й парвовірусним інфекційним ураженням. Отримано переконливі докази того, що в розвитку початкового шляху інфікування провідну роль відіграє депресія місцевих імунологічних механізмів захисту в слизовій цервікальному каналу, а також зниження бактерицидних властивостей амніотичної рідини.

Обґрунтована необхідність диференційованого підходу та локальної імюнокорекції, а також розроблені й впроваджені практичні рекомендації як на прегравідарному етапі, так і в динаміці вагітності.

## Ключові слова

Внутрішньоутробні інфекції, парвовірус, плацентарна дисфункція, лактоферин, локальний імунний захист, імюномодулятори.

Діагностика внутрішньоутробних інфекцій (ВУІ) під час вагітності в більшості випадків ускладнена, враховуючи неспецифічність клінічних проявів, та можлива лише в результаті поєднання клінічних і лабораторно-інструментальних методів дослідження. На сьогодні досягнуто суттєвого прогресу завдяки практичному використанню лабораторної ДНК-діагностики багатьох хронічних інфекцій. У вітчизняних публікаціях перелічені ультразвукові ознаки ВУІ, при цьому деякі автори називають їх «універсальними», хоча дані, отрима-

ні під час таких ультразвукових досліджень, не завжди переконливі [1, 4, 7]. Усі спеціалісти звертають увагу на те, що ступінь активності інфекційного процесу в матері залежить від стану її імунітету, а тяжкість ураження плода — від терміну вагітності, в якому почалось захворювання [2, 5].

Аналіз даних літератури дозволяє зробити висновки про те, що персистуюча інфекція, вірусна та бактеріальна, є одним з основних чинників невиношування вагітності. Навіть у випадку відсутності прямої специфічної дії інфекційних агентів на плід порушення репро-

© О.М. Куса, Р.Я. Шовгенюк, М.П. Бендас



дуктивної системи викликані їх персистенцією в ендометрії та розвитком хронічного ендометриту, а також наявністю супутніх ендокринопатій і автоімунних порушень [3, 6, 8]. Для вибору адекватної тактики ведення вагітності, своєчасного обстеження та лікування важлива диференційна діагностика бактеріального та вірусного інфікування. Існують певні труднощі щодо визначення етіологічного чинника, що став причиною ВУІ, мотивовані вартістю та недоступністю мікробіологічних досліджень у повному обсязі, у зв'язку з чим має велике значення цілеспрямоване бактеріологічне або вірусологічне обстеження для ідентифікації збудника.

Враховуючи, що реалізація інфекційного процесу визначається патогенністю інфекційного агента й ефективністю захисних механізмів організму, надмірна увага дослідників надається саме вивченню змін різних ланок імунної системи. Наразі доведено, що розвиток ВУІ супроводжується змінами основних показників клітинного та гуморального імунітету [9, 10]. Слід зауважити, що виявлені імунологічні дисфункції свідчать або про реалізацію інфекційного процесу, або про наявність фону для його розвитку. Беручи до уваги вищевказане, перспективним на сьогодні є вивчення змін у системі цитокінів з метою ранньої та правдивої діагностики ВУІ [11].

## Матеріали та методи

Під час роботи було проведено ретельний інфекційний скринінг 130 пацієнток із високим ступенем імовірного внутрішньоутробного інфікування шляхом бактеріоскопічного, бактеріологічного обстеження, а також ідентифікації збудників TORCH-групи методом імуоферментного аналізу та ДНК-полімеразно-ланцюгової реакції. Із них у 35 вагітних було діагностовано поєднану вірусну інфекцію, в 35 — мікст-форми бактеріальної інфекції, в 35 жінок вагітність ускладнилась наявністю змішаної вірусно-бактеріальної інфекції.

У комплексну програму дослідження включено 25 вагітних, в яких у процесі динамічного спостереження за перебігом вагітності було діагностовано маніфестацію внутрішньоутробного інфікування та прояви неімунного

набряку плода. У всіх 130 жінок із високим ризиком перинатального інфікування первинне клініко-лабораторне й інструментальне обстеження виконано на етапі прегравідарної підготовки, у 12-14 та 20-22 тижні вагітності та на час надходження до стаціонару.

Враховуючи вагомий вплив парвовірусної інфекції, зокрема зумовленої парвовірусом В-19, на патологічний перебіг вагітності та негативні перинатальні втрати, всі пацієнтки були обстежені на наявність імунологічного захисту щодо парвовірусної інфекції (зокрема, на наявність специфічних антитіл IgG до парвовірусу В-19). Дане обстеження дозволило сформуванню три досліджувані групи: до першої увійшли 64 пацієнтки з мікст-формами інфекцій TORCH-групи, в яких шляхом серологічного обстеження сироватки крові було виявлено IgG до парвовірусу В-19; до другої — 41 жінка із серонегативними даними щодо наявності чинників імунного захисту до В-19 V; до третьої — 25 пацієнток із клінічними та сонографічними проявами маніфестації ВУІП, у тому числі неімунної водянки плода.

Отримані під час реалізації дослідження результати дозволили оптимізувати діагностичний алгоритм і запропонувати індивідуалізовану лікувально-профілактичну програму. Оцінка ефективності запропонованого лікувально-діагностичного комплексу передбачала розподіл даної категорії пацієнток із загальної групи щодо ризику ВУІ на дві групи: групу порівняння становили 65 жінок, обстеження та лікування яких здійснювалося на підставі загальноприйнятих стандартів; та основну групу, до якої було включено 65 вагітних із ризиком ВУІ, в яких використовували запропоновану нами схему обстеження та розроблений лікувально-профілактичний комплекс. Групу контролю становили 20 жінок із необтяженим акушерським анамнезом та фізіологічним перебігом вагітності.

Інфекційний скринінг у пацієнток групи ризику проводили шляхом бактеріоскопічного та бактеріологічного обстежень, а також ідентифікації збудників TORCH-групи методом ІФА та ПЛР. Для бактеріоскопічного виявлення збудників мікроскопували нативні та пофарбовані за Романовським — Гімзою зіскоби

з цервікального каналу, вміст заднього склепіння піхви.

Визначення концентрації лактоферину в сироватці крові й амніотичних водах виконувалося на тест-системах виробництва ЗАТ «Вектор-БЕСТ» за інструкцією виробника.

Імунологічне обстеження пацієнток проводили, використовуючи загальноприйняті методи першого та другого рівнів оцінки імунного статусу. Вивчення вмісту імуноглобулінів класів А, М і G у піхвових виділеннях здійснювали за допомогою комерційних наборів фірми АББОТТ, кількісне визначення вибірок виконано за допомогою ІФА.

Рівні ряду цитокінів (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) у сироватці крові, амніотичній рідині та цервікальному слизі визначали методом ІФА на аналізаторі Stat Fax 303 Plus (США) за допомогою наборів реагентів Pro Cop IL-1 $\beta$  (ТОВ «Протеиновый контур», Росія), Accucyte Human IL-8 (Cytimmune Sciences Inc., США), Biotrak IL-10 human ELISA system (Amersham Pharmacia Biotech, Великобританія).

Для визначення основних біометричних показників плода, локалізації, розмірів і структури плаценти, оцінки кількості амніотичної рідини проводили серію поздовжніх і поперечних сканувань на ультразвуковому апараті Aloka SSD-1700 з використанням пакетів програмного забезпечення. Доплерометричні дослідження кровообігу у функціональній системі «мати—плацента—плід» проводили на тому ж апараті, що дозволяє одержувати зображення досліджуваної судини з наступною реєстрацією доплерограм.

Для патогістологічного дослідження забирали тканину плаценти й екстраплацентарні оболонки: плаценту — з парацентральної ділянки, екстраплацентарні оболонки — як поблизу плацентарного диска, так і в ділянці дистального полюсу плодового мішка. З плаценти матеріал забирали таким чином, щоб у гістопрепаратах обов'язково були хоріальна пластина, ворсинчастий хоріон і материнська поверхня.

Статистичні методи дослідження були виконані згідно з рекомендаціями О.П. Мінцера (1996). Для порівняння й оцінки чинників ризику та ефективності методів лікування від-

повідно до сучасних вимог обчислювали такі показники: відношення шансів із 95% довірчим інтервалом; зниження відношення шансів (Odds Ratio Reduction, ORR) із 95% довірчим інтервалом, а також оцінку чутливості та прогностичності маркера.

## Результати та їх обговорення

За результатами мікробіологічного обстеження тільки у 21 ((16,15 $\pm$ 3,23)%) жінки було виявлено низьку інфікованість на прегравідарному етапі. У кожній п'ятій пацієнтки асоціації представників умовно-патогенної мікрофлори (*E. coli*, *St. aureus*, *St. Epidermalis*, *Enterococ. faecalis*, *Str. Angemaliticus*) виявлено в критичному мікробному числі ( $10^4$ - $10^6$  КУО/мл).

Згідно з отриманими результатами, більшість жінок були віком від 21 до 30 років, що відповідало періоду становлення та реалізації функції репродуктивної системи, коли наявність інфекційних захворювань може вплинути не тільки на стан репродуктивного здоров'я загалом, але й на перебіг вагітності та стан новонародженого зокрема.

З метою діагностики парвовірусної інфекції (ПВІ) нами проведено обстеження всіх пацієнток, що увійшли в групу ризику щодо внутрішньоутробного інфікування (ВУІ), з оцінкою наявності чітких та опосередкованих симптомів ПВІ в анамнезі. У 66 ((50,77 $\pm$ 4,38)%) жінок слід припустити відсутність контакту з ПВІ або безсимптомний її перебіг, 31 ((23,85 $\pm$ 3,74)%) пацієнтка відмічала характерні симптоми на етапі планування вагітності або задовго до неї, у 22 ((16,92 $\pm$ 3,29)%) вагітних — у першій половині вагітності, в 11 ((8,46 $\pm$ 2,44)%) — напередодні імовірного зачаття. Найбільш частими проявами були артралгії, які поєднувалися із симптоматикою ГРВІ з гарячкою, болями в горлі та міалгіями, що відмічали третина пацієнток I групи та половина III групи — ((21,88 $\pm$ 5,17)%) та ((48,0 $\pm$ 9,99)%) відповідно. Кожна третя пацієнтка вказувала на прояви хронічної анемії та дисфункцію печінки.

Аналіз особливостей клінічного перебігу вагітності, їх структура продемонстрували вагомими результатами в пацієнток III групи,



причому найбільш часто спостерігалися такі ускладнення, як загроза переривання вагітності — у 18 ((72,0±8,98)%) пацієнток III групи, що у 2,6 раза більше порівняно з ((27,62±4,36)%) — у I та II групах ( $p < 0,05$ ). У половини пацієнток III групи ((12 осіб (48,0±9,99)%) діагностовано клінічні прояви анемії. У 18 ((72,0±8,98)%) жінок даної групи відмічено значущий відсоток плацентарної дисфункції та дистресу плода. Найбільш виражені розходження щодо перебігу гестації в жінок I та II груп спостерігалися з боку такого ускладнення, як загроза переривання вагітності — даний показник був у 1,8 раза вищий у пацієнток II групи.

Отримані результати аналізу перинатальних наслідків у жінок із групи ризику щодо ВУІ вказують на вагомий відсоток репродуктивних втрат — у 29 ((22,31±3,65)%) пацієнток, мертвородження — у 14 ((10,77±2,72)%) вагітних, недоношування та передчасних пологів — у 36 ((27,69±3,92)%). Слід відмітити підвищення частки дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) — у 20 ((15,38±3,16)%) та оперативного розродження — 26 ((20,00±3,51)%) вагітностей. Найбільш вагомі та складні перинатальні наслідки супроводжували вагітність у жінок III групи з ВУІП, де вірогідно зростає кількість передчасних пологів, мертвородження, дистресу плода, а також вроджених вад розвитку плода до ((24,00±8,54)%) випадків.

У нашій роботі у 80 жінок було проведено оцінку рівня лактоферину в сироватці крові та амніотичній рідині як одного з імунологічних показників запальної відповіді, в результаті чого встановлено ((90,00±3,35)%) у 72 жінок вірогідне підвищення його концентрації в 1,5 раза порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ) з одночасним зростанням рівня IL-1 $\beta$ . Слід відмітити, що зростання рівня IL-1 $\beta$  в амніотичній рідині має зворотню кореляцію з рівнем даного показника в цервікальному слизі, що характеризує дисбаланс механізмів місцевого імунного захисту в даній категорії пацієнток. При обстеженні амніотичних вод у 69 ((86,25±3,85)%) пробах також встановлено підвищення рівня лактоферину, в 11 (13,75%) пробах — зниження його вмісту поряд із низькими показниками IL-1 $\beta$

( $p < 0,05$ ). Особливо низький рівень даного показника в амніотичній рідині відмічено при вагітності з реалізацією внутрішньоутробної інфекції: в 6 ((40,0±12,65)%) пробах із 15, отриманих при розродженні вагітних III групи, рівень лактоферину демонстрував низькі, більше як у 9 разів, показники проти даних контролю ( $p < 0,05$ ).

Найбільші зміни фетоплацентарного і плодового кровообігу виявлені у вагітних із клінічними проявами внутрішньоутробної інфекції і свідчать про більш виражені порушення кровообігу в артеріях пуповини, а також поєднання порушень як у матковій артерії, так і в артерії пуповини.

Морфологічним підтвердженням стали отримані результати гістоморфологічного дослідження. Слід відмітити відсутність специфічних морфологічних маркерів при різних формах ВУІ, а також підкреслити, що особливо виражені морфологічні зміни відмічено при мікст-інфікуванні та маніфестації внутрішньоутробної інфекції, що проявляється набряком і некрозом епітеліоцитів амніону, складових компонентів цито- та синцитіотрофобласту, децидуальних клітин, клітинних структур стінки судин, із наявністю еритроцитарних сладжів, тромбоцитарних і лейкоцитарних агрегатів у базальній пластинці та міжворсинчастому просторі, а також поєднанням ознак фібриноїдного некрозу та склерозу основних і проміжних ворсин хоріона з периваскулярною лімфо- та лейкоцитарною інфільтрацією.

Для підвищення ефективності стандартного спостереження та профілактичних заходів рекомендували в лікувально-діагностичну програму включати препарати інтерферону у формі назального спрею та у формі піхвових супозиторіїв для корекції локальних чинників імунологічного захисту, а при появі ознак загрози переривання вагітності чи ехографічних маркерів внутрішньоутробної інфекції — рослинний імуномодельючий препарат протекфлазид.

Запропонована лікувально-профілактична програма сприяла практично повній нормалізації клініко-лабораторних даних із наближенням усіх імунологічних параметрів до референтних меж. Також нами було відмічено в 76,25% випадків нормалізацію рівня лакто-

ферину в сироватці крові в основній групі та в 58,75% випадків — в амніотичній рідині.

У результаті використання запропонованої програми вдалося істотно знизити такі показники: передчасні пологи до 13 ((20,0±4,96)%) випадків проти 23 ((35,38±5,39)%) у групі порівняння ( $p<0,05$ ), мимовільне переривання вагітності в 11 ((16,92±4,65)%) жінок проти 18 ((27,69±5,55)%) відповідно ( $p<0,05$ ), в 1,8 раза знизити частку мертвородження до 5 ((7,69±3,31)%) випадків проти 9 ((13,85±5,23)%) у групі порівняння.

Отже, застосування індивідуального підходу, диференційованого вибору засобів медикаментозної корекції, патогенетично обґрунтованого діагностичного алгоритму та оптимізованої лікувально-профілактичної програми дозволило знизити частку репродуктивних втрат, а також пролонгувати вагітність та народити здорових дітей у ((44,62±4,36)%) пацієнток.

Таким чином, можна зробити короткий підсумок:

- прямий взаємозв'язок між наявністю маркерів інфекційного процесу у вагітних (анамнез, перебіг вагітності та пологів) та ВУІ новонародженого потребує обстеження та санації жінки вже на етапі планування вагітності;
- комплексне обстеження вагітних із залученням клініко-анамнестичного, мікробіологічного, серологічного, морфологічного методів дозволяє своєчасно прогнозувати ризик ВУІП;
- повноцінне обстеження вагітних та їх новонароджених із встановленням етіологічного чинника інфекційної патології дозволяє своєчасно призначати проти-запальну та специфічну антибіотикотерапію й імунокорекцію.

*Надійшла до редакції 12.09.2016 р.*

## Список використаної літератури

1. Вдовиченко Ю.П. Особливості матково-плацентарної і плодово-плацентарної гемодинаміки при різних формах плацентарної дисфункції / Ю.П. Вдовиченко, А.П. Садовий // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2011. — № 2. — С. 73-77.
2. Внутриутробное инфицирование плода: современный взгляд на проблему / У.Р. Хамадьянов, Л.А. Русакова, А.У. Хамадьянова [и др.] // Рос. вестн. акушера-гинеколога. — 2013. — № 5. — С. 16-20.
3. Вовк Л.М. Роль основных представителей TORCH-комплекса в развитии перинатальной патологии. Часть 2 / Л.М. Вовк // Кліні. імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2011. — № 3. — С. 11-21.
4. Жадан І.А. Роль внутриутробних інфекцій в розвитку перинатальної патології / І.А. Жадан // Междунар. мед. журнал. — 2002. — Т. 8, № 3. — С. 60-62.
5. Иммунологические критерии внутриутробного инфицирования плода / Т.И. Долгих, Ю.И. Тирская, С.В. Баринов, Т.Н. Белкова // Бюл. Вост. — Сиб. науч. центра Сиб. отд-ния Рос. акад. мед. наук. — 2012. — № 3, ч. 2. — С. 75-78.
6. Кан Н.Е. Современные представления о внутриутробной инфекции / Н.Е. Кан, Н.В. Орджоникидзе // Акушерство и гинекология. — 2004. — № 6. — С. 3-5.
7. Матейко Г.Б. Доплерометрія матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровоплину у вагітних жінок з герпесвірусною інфекцією / Г.Б. Матейко // Вісн. Сум. держ. Ун-ту. Сер. медицина. — 2004. — № 7. — С. 106-111.
8. Нагорная В.Ф. Герпесвирусная инфекция как причина невынашивания беременности: диагностика, лечение, профилактика / В.Ф. Нагорная, С.В. Николаева // Зб. наук. пр. Асоц. Акушерів-гінекологів України. — Київ: Інтермед, 2007. — С. 478-481.
9. 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.
10. Струк В.Ф. Концентрація лактоферину в сироватці крові у вагітних з ускладненим перебігом вагітності, інфікованих парвовірусом В19 / В.Ф. Струк // Здоровье женщины. — 2007. — № 1. — С. 115-117.
11. Evaluation levels of cytokines in amniotic fluid of women with intrauterine infection in the early second trimester / Y. Suzuki, T. Yamamoto, K. Kojima [et al.] // Fetal Diagn. Ther. — 2006. — Vol. 21, N1. — P. 45-50.

## Clinical significance of intrauterine infection in pregnancy and prevention methods

L. Kusa, R. Shovgenyuk, M. Bendas

### Abstract

We have described the impact of mixed forms of viral-bacterial infections, including the influence of parvoviral infectious factor on pregnancy and perinatal consequences. We also studied the interaction between miscarriages and perinatal losses in the second half of pregnancy and infectious parvoviral lesions. As a result of scientific research we obtained conclusive evidence that in the development of the rising infection the leading role belongs to depression of local immunological defence mechanisms in vaginal content and endocervix, as well as reducing bactericidal properties of amniotic fluid.

We proved the necessity of a differentiated approach and the local immune correction depending on the degree of immune depression, as well as developed and implemented practical recommendations both at preconception stage and in the dynamics of pregnancy using the immunomodulatory means.

**Keywords:** intrauterine infections, parvovirus, placental dysfunction, lactoferrin, local immune defence, immunomodulators.