

УДК 618.3/.7-06-036:616.988:578.826.6:616.523

Аношина Т.М.

## ПРОГНОЗУВАННЯ АКУШЕРСЬКИХ І ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ АСОЦІАЦІЇ ВІЛ ТА ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Український державний інститут репродуктології НМАПО імені П.Л. Шупика, м. Київ

*Проблема ВІЛ/СНІД не втрачає своєї актуальності. Мета дослідження – розробка способу прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень при асоціації ВІЛ та герпесвірусної інфекції. Розрахунки проводили на 2-х групах пацієнток: 1 – 35 ВІЛ-інфікованих вагітних з герпесвірусною інфекцією, у яких виникли виражені ознаки найбільш значимих акушерських і перинатальних ускладнень (загроза передчасних пологів, дистрес плода, прееклампсія, асфіксія при народженні, внутрішньоутробне інфікування); 2 – 115 жінок, у яких не відмічались вказані ускладнення. Розроблений 2-х етапний алгоритм прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень у ВІЛ-інфікованих вагітних з ГВІ дозволяє з високою точністю відносити жінок до груп ризику, що дозволить вчасно проводити відповідну терапію та знизити частоту ускладнень у даних жінок. Запропоновані алгоритми є простими в застосуванні як при ручному обчисленні, так і з допомогою спеціалізованих програм і можуть бути рекомендовані для використання у практичному акушерстві. Проведеним кількісним аналізом (розрахунок інформативності) математично доведено провідну роль активності асоційованого з ВІЛ герпесвірусного процесу у виникненні акушерських і перинатальних ускладнень.*

Ключові слова: ВІЛ, герпесвірусна інфекція, вагітність, акушерські і перинатальні ускладнення, прогноз

*Робота є фрагментом НДР «Оптимізація ведення вагітності, пологів та догляду за новонародженими при ВІЛ-асоційованих інфекціях у жінки з метою покращення перинатальних наслідків шляхом розробки та впровадження новітніх технологій діагностики, прогнозування та лікування» (№ державної реєстрації 0115U002155).*

Проблема ВІЛ/СНІД не втрачає своєї актуальності. Кількість людей, що живуть з ВІЛ в Україні, продовжує збільшуватися. За оновленими оцінками на початок 2015 р. в країні мешкало майже 223 тисячі таких осіб. В Україні серед ВІЛ-інфікованих осіб переважають чоловіки, але постійно зростає частка жінок – у 2014 р. вона складала 44,2% [1].

Доведено, що перебіг вагітності у ВІЛ-інфікованих часто супроводжується затримкою росту плода, низькою вагою при народженні, антенатальною загибеллю плода, передчасними пологами, несвоєчасним вилиттям навколоплідних вод [2]. За даними ряду авторів, ці ускладнення частіше виникають внаслідок дії ВІЛ-асоційованих інфекцій, а не ВІЛ [3, 4].

Численні дослідження показали, що у ВІЛ-інфікованих жінок у структурі асоційованих інфекцій з високою частотою виявляється інфікування вірусами герпетичної групи. ВІЛ впливає на клінічні прояви асоційованих інфекцій, які в свою чергу позначаються на реплікації ВІЛ та можуть прискорювати прогресування хвороби. Відомо, що віруси герпесу можуть активувати геном ВІЛ, що знаходиться в стадії провірусу, і є кофакторами прогресування ВІЛ-інфекції в СНІД [5, 6].

На сьогодні доведено, що герпесвірусні інфекції (ГВІ) спричиняють патологічний перебіг гестаційного періоду. У I та на початку II триместрів існує загроза переривання вагітності (20-28%), раннього гестозу (30-33%), бактерійного вагінозу (20%), істміко-цервікальної недостатності (6-8%). У II половині вагітності: частота загрози переривання вагітності ще вища (40-62%), можливі пізні мимовільні викидні, багатоводдя, загроза передчасних пологів (40-82%), прееклампсія (6%), невиношування з передчасним розривом плідних оболонок [5, 7].

### Мета дослідження

Розробка способу прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень при асоціації ВІЛ та герпесвірусної інфекції.

### Матеріал та методи дослідження

Побудова алгоритмів прогнозування здійснювалась на основі патометричної процедури розпізнавання, розробленої Є.В. Гублером з співавторами [8]. Оцінка прогностичної інформативності показників проводиться за формулою дивергенції С.Кульбака.

Розрахунки проводили на 2-х групах пацієнток: 1 – 35 ВІЛ-інфікованих вагітних з ГВІ, у яких виникли виражені ознаки найбільш значимих акушерських і перинатальних ускладнень (загроза передчасних пологів, дистрес плода, прееклампсія, асфіксія при народженні, ВУІ); 2 – 115 жінок, у яких не відмічались вказані ускладнення, або їх ознаки були недостатньо вираженими.

### Отримані результати та їх обговорення

За результатами проведених нами комплексних досліджень встановлено, що на розвиток ускладнень вагітності та порушення стану плода і новонародженого при асоціації ВІЛ та ГВІ впливає ціла низка факторів, серед яких показники, що характеризують перебіг ВІЛ (рівень CD4+ та ВН), анамнестичні показники, стан мікробіоценозу піхви, показники ендотеліальної функції та ангіогенезу, стану гемостазу та системи імунітету. Загалом ми виділили 25 показників, які можуть бути використані у I половині вагітності при виділенні групи високого ризику гестаційних ускладнень.

По кожній групі розрахована частота зустрічальності кожної з ознак та за формулою дивергенції Кульбака обчислена інформативність кожного

фактора, що дозволило виділити 10 найбільш інформативних (інформативність > 30), які можуть застосовуватись для прогнозування гестаційних ускладнень. За нашими даними, найвищу інформативність (> 100) мали показники: «Активність ГВІ», «Мікробіоценоз піхви», «Репродуктивні втрати в анамнезі», «Рівень NO < 2  $\mu$ /моль», «Рівень CD4+ < 350 кл./мкл». Такі результати математично підтверджують, що у розвитку гестаційних ускладнень при ВІЛ провідну роль відіграють асоційовані інфекції, зокрема герпесвірусні, стан імунітету та судинної регуляції.

Як основу для побудови алгоритму прогнозування ми обрали послідовну процедуру Вальда в модифікації Генкіна. У відповідності до даної процедури розраховані прогностичні коефіцієнти (ПК) для виділених 10 найбільш інформативних показників і побудована диференційно-прогностична таблиця (ДПТ), яка є інформаційною основою роботи алгоритму прогнозування (табл.1). Показники в даній таблиці розташовані за зменшенням інформативності.

В результаті експериментального прогнозування ми можемо встановити емпіричні пороги на рівні  $a_1 = 12$ ,  $a_2 = -12$ .

Таким чином I етап (у I половині вагітності)

алгоритму віднесення ВІЛ-інфікованих жінок з ГВІ до групи високого ризику виникнення гестаційних ускладнень можна вважати побудованим.

Пояснимо послідовність його роботи:

1. При обстеженні пацієнтки визначаються значення прогностичних показників, що наведені в диференційно-прогностичній таблиці.

2. Сумі ПК S присвоюється нульове значення

3. Для чергового показника з ДПТ визначається відповідне значення ПК і додається до суми S.

4. Сума S порівнюється з порогоми

5. Якщо S більше або дорівнює величині порога  $a_1$ , то вноситься рішення "Високий ризик гестаційних ускладнень". Робота алгоритму закінчується

6. Якщо S менше або дорівнює величині порога  $a_2$ , то вноситься рішення "Низький ризик гестаційних ускладнень". Робота алгоритму закінчується

7. Доки не розглянуті всі показники, повторюється п.3-6.

8. Якщо після розгляду всіх показників сума не досягла жодного з основних порогів, прогноз вважається невизначеним за недостатністю інформації.

Таблиця 1

Диференційно-прогностична таблиця I етапу прогнозування гестаційних ускладнень ВІЛ-інфікованих жінок з ГВІ

Показник	Значення	ПК
Активність ГВІ	первинна	4,77
	рецидив	-0,28
	латентна	-5,02
Мікробіоценоз піхви	нормоциноз	-2,52
	умовний нормоциноз	-1,36
	помірний дисбіоз	0,39
	виражений дисбіоз	4,09
Репродуктивні втрати в анамнезі	так	2,07
	ні	-1,55
Рівень в крові NO < 2 $\mu$ /моль	так	2,18
	ні	-1,33
Рівень CD4+ < 350 кл./мкл	так	1,77
	ні	-1,45
Рівень PIGF крові < 90 пг/мл	так	1,70
	ні	-0,82
Рівень гомоцистеїну > 6,5 мкмоль/л	так	1,64
	ні	-0,59
ВН > 50000 коп./мл	так	1,20
	ні	-0,80
CD3+CD4+/CD3+CD8+ < 0,6	так	1,77
	ні	-0,49
Жінка не працює	так	0,48
	ні	-1,70

Даний алгоритм може бути використаний як при ручному обчисленні прогнозу за диференційно-прогностичною таблицею, так і за допомогою спеціально розробленої програми для комп'ютера.

Для перевірки точності роботи алгоритму прогнозування проведено комплексне обстеження 50 ВІЛ-інфікованих жінок з ГВІ у I половині вагітності і прослідковано результати закінчення вагітності. За прогнозом високий ризик гестаційних ускладнень був у 25 пацієнток (у 22 прогноз справдився), недостатньо інформації – у 5, у інших 20 прогнозувався низький ризик неуспішно-

сті ДРТ і прогноз справдився. Тобто помилкових прогнозів було 3 (точність прогнозування склала – 94,0 %), причому не було більш небезпечних помилок, коли прогнозується низький ризик, а ускладнення виникають.

У II половині вагітності для уточнення ризику гестаційних ускладнень можна провести II етап прогнозування, у якому як один з факторів використовуються результати I етапу (якщо він проводився), а також враховуються: виникнення рецидиву ГВІ та наявність ускладнень I половини вагітності (ранній гестоз та загроза переривання

вагітності), повнота отримання ВАРТ при вагітності, наявність плацентарної недостатності та показники перебігу ВІЛ, стану гемостазу та імунітету у динаміці вагітності. Загалом для аналізу відібрано 24 показники.

За проведеними розрахунками найвищу інформативність (>50) для прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень ВІЛ-інфікованих жінок з ГВІ у II половині вагітності мали показники, які характеризують дану вагітність (результат прогнозу у I половині, плацентарна недостатність, загроза переривання у I половині вагітності, ранній гестоз), рецидив асоційованих інфекцій (мікробіоценоз піхви, реакти-

вація/рецидив ГВІ), перебіг ВІЛ (рівень CD4+, кількість тромбоцитів), стан судин (рівень NO та PIGF крові).

10 показників з високою інформативністю (> 30) використані для розрахунків ПК і побудови диференційно-прогностичної таблиці II етапу прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень у ВІЛ-інфікованих жінок з ГВІ (табл. 2).

Послідовність роботи алгоритму II етапу така ж сама як і на I етапі, але з використанням відповідної прогностичної таблиці. В результаті експериментального прогнозування встановлено емпіричні пороги на рівні  $a_1 = 12$ ,  $a_2 = -8$ .

Таблиця 2

Диференційно-прогностична таблиця II етапу прогнозування гестаційних ускладнень ВІЛ-інфікованих жінок з ГВІ

Показник	Значення	ПК
1. Результат прогнозу I етапу	високий ризик	4,51
	ні	-3,60
2. Плацентарна недостатність	так	2,98
	ні	-2,10
3. Загроза переривання у I половині вагітності	так	2,27
	ні	-1,24
4. Мікробіоценоз піхви	нормоциноз	-1,47
	умовний нормоциноз	-0,07
	помірний дисбіоз	0,53
	виражений дисбіоз	3,88
5. Реактивація/рецидив ГВІ	так	4,08
	ні	-0,49
6. NO < 1,5 $\mu$ /моль	так	1,83
	ні	-0,94
7. Рівень CD4+ < 350 кл./мкл	так	3,63
	ні	-0,47
8. PIGF крові < 120	так	1,76
	ні	-0,76
9. Ранній гестоз	так	1,70
	ні	-0,54
Кількість тромбоцитів < 120 $10^9$ /л	так	1,41
	ні	-0,60

Для перевірки точності роботи алгоритму прогнозування проведено комплексне обстеження 50 ВІЛ-інфікованих жінок з ГВІ у II половині вагітності і прослідковано результати закінчення вагітності. За прогнозом високий ризик гестаційних ускладнень був у 27 пацієнок (у 22 прогноз справдився), недостатньо інформації – у 6, у інших 17 прогнозувався низький ризик і прогноз справдився. Тобто, помилкових прогнозів було 5 (точність прогнозування склала – 90,0 %), причому не було більш небезпечних помилок, коли прогнозується низький ризик, а ускладнення виникають.

Таким чином, прогнозування гестаційних ускладнень у ВІЛ-інфікованих жінок з ГВІ проводиться у 2 етапи (рис. 1). У I половині вагітності жінка обстежується і проводиться I етап прогнозування. Якщо отримано результат "Низький ризик гестаційних ускладнень", подальше ведення вагітності проводиться відповідно до протоколів МОЗ України. Якщо результат "Високий ризик гестаційних ускладнень", жінці проводиться додаткове лікування, спрямоване на усунення виявлених патогенетичних ланок розвитку гестаційних ускладнень. У II половині вагітності про-

водяться необхідні обстеження і здійснюється II етап прогнозування. Якщо результат "Високий ризик гестаційних ускладнень", жінці проводиться повторний курс патогенетичного лікування. Застосування такої схеми дозволить знизити частоту виникнення і тяжкість акушерських і перинатальних втрат у таких жінок.

**Висновки**

Проведеним кількісним аналізом (розрахунок інформативності) математично доведено провідну роль активності асоційованого з ВІЛ герпесвірусного процесу у виникненні акушерських і перинатальних ускладнень.

Розроблений 2-х етапний алгоритм прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень у ВІЛ-інфікованих вагітних з ГВІ дозволяє з високою точністю, яка склала 94,0 та 90,0 % на I і II етапі, відносити жінок до груп ризику, що дозволить вчасно проводити відповідну терапію та знизити частоту ускладнень у даних жінок. Запропоновані алгоритми є простими в застосуванні як при ручному обчисленні, так і за допомогою спеціалізованих програм і можуть бути рекомендовані для використання у практичному акушерстві.

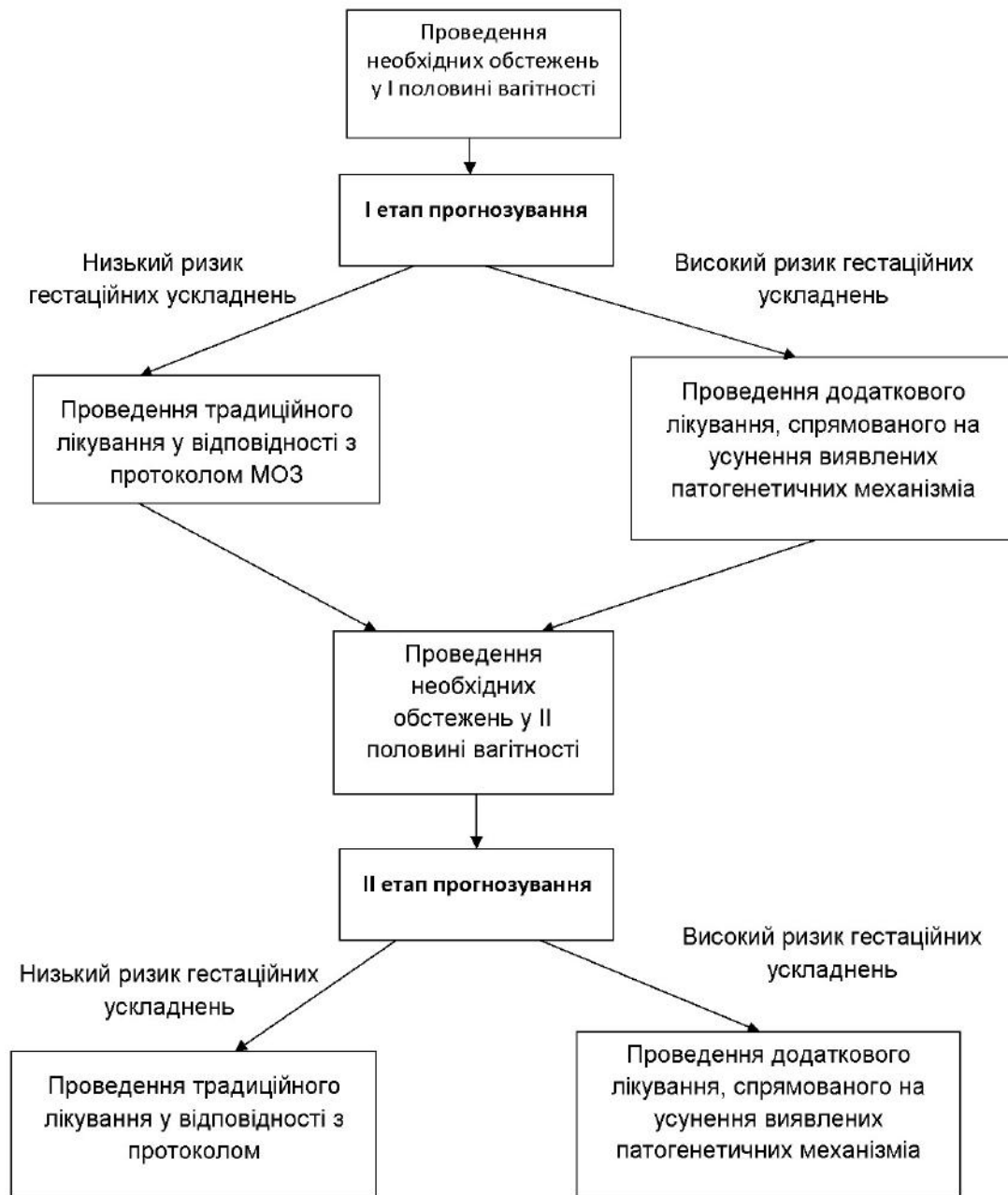


Рис. 1 – Схема проведення 2-х етапного прогнозування ризику гестаційних ускладнень у ВІЛ-інфікованих жінок з ГВ I

### Література

1. ВІЛ-інфекція в Україні // інформаційний бюлетень, No 43, 2015. – 111 с.
2. Фризе К. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных / К. Фризе, В. Кахель. - М.: Медицина, 2003. - 423 с.
3. King C.C. The Role of Co-Infections in Mother-to-Child Transmission of HIV / C.C. King, S.R. Ellington, A.P. Kourtis // Current HIV Research. – 2013. - № 11. P.10-23
4. Чернишова Л.І. Вплив перинатальних факторів на швидкість прогресування ВІЛ-інфекції в дітей / Л.І. Чернишова, Ю.С. Степановський, І.В. Раус, О.В. Юрченко // Перинатология и педиатрия. – 2012. – № 4(52). – С. 8-13.
5. Кузьмин В.Н. Генитальный герпес в акушерстве и гинекологии - проблема и пути решения / В.Н. Кузьмин // Гинекология. - 2010. - № 4. -С.4-7.
6. ВИЧ-инфекция, вторичные и сопутствующие заболевания. Тематический архив. / Под ред. Н.А. Белякова, В.В. Рассохина, Е.В. Степановой. - СПб: Балтийский медицинский образовательный центр, 2014. – 368 с.
7. Рандюк Ю.О. Інфекції групи TORCH: ризик ураження плода та стратегія лабораторного моніторингу в період планування і під час вагітності // Ю.О. Рандюк, В.Д. Москалюк, А.М. Сокол // Буквинський медичний вісник. – 2011. - Том 15, № 1ю – С.164-170.
8. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии / Е.В. Гублер – Л.: Медицина, 1990. – 176 с.

### Реферат

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ АКУШЕРСКИХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ АССОЦИИ ВИЧ И ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Аношина Т.Н.

Ключевые слова: ВИЧ, герпесвирусная инфекция, беременность, акушерские и перинатальные осложнения, прогноз

Проблема ВИЧ/СПИД не теряет своей актуальности. Цель исследования - разработка способа прогнозирования акушерских и перинатальных осложнений при ассоциации ВИЧ и герпесвирусной инфекции. Расчеты проводили на 2-х группах пациенток: 1 - 35 ВИЧ-инфицированных беременных с герпесвирусной инфекцией, у которых возникли выраженные признаки наиболее значимых акушерских и перинатальных осложнений (угроза преждевременных родов, дистресс плода, преэклампсия, асфиксия при рождении, внутриутробное инфицирование) 2 - 115 женщин, у которых не отмечались указанные осложнения. Разработан 2-х этапный метод прогнозирования акушерских и перинатальных осложнений у ВИЧ-инфицированных беременных с ГВИ позволяет с высокой точностью относить женщин к группам риска, что позволит вовремя проводить соответствующую терапию и снизить частоту осложнений у данных женщин. Предложенные алгоритмы просты в применении как при ручном расчете, так и с помощью специализированных программ, и могут быть рекомендованы для использования в практическом акушерстве. Проведенным количественным анализом (расчет информативности) математически доказана ведущая роль активности ассоциированного с ВИЧ герпесвирусного процесса в возникновении акушерских и перинатальных осложнений.

### Summary

PREDICTION OF OBSTETRIC AND PERINATAL COMPLICATIONS IN ASSOCIATED HIV AND HERPES VIRUS INFECTION

Anoshina T. N.

Key words: HIV, herpes virus infection, pregnancy, obstetric and perinatal complications, prognosis.

HIV / AIDS challenges are still urgent. The purpose of research was to develop ways to predict obstetric and perinatal complications in associated HIV and herpes virus infection. Calculations were carried out on 2 groups of patients: 1 group involved 35 HIV-infected pregnant women with herpes infection who developed marked signs of the most important obstetrical and perinatal complications (threatening premature labour, fetal distress, preeclampsia, birth asphyxia, intrauterine infection); 2 group included 115 women who did not manifest above mentioned complications. This two-stage method developed for predicting obstetric and perinatal complications in HIV-infected pregnant women with HVI enables to identify women at risk with high accuracy that in turn allows health care professionals to provide proper therapy and reduce the incidence of complications among the women. The proposed algorithms are easy-to-use for both manual calculations and using specialized software, and can be recommended for introducing into obstetric practice. Quantitative analysis (calculation of informativeness) mathematically proved the leading role of the activity of HIV-associated herpes virus process in the event of obstetric and perinatal complications.