

Стан мікробіоценозу статевих шляхів та вірусологічний статус у вагітних жінок на тлі генітального герпесу та цитомегаловірусної інфекції після допоміжних репродуктивних технологій

І. М. Шипко

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

Проаналізовано стан мікробіоценозу статевих шляхів та вірусологічний статус у жінок з герпесвірусною та цитомегаловірусною інфекцією після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Застосування запропонованого алгоритму лікування (імуномакс, імуноглобулін антицитомегаловірусний та проти вірусу герпесу простого 2-го типу людини, віферон, флєбодія, есенціале форте, вітамін Е, елевіт, утроржестан та гексикон) дозволило нормалізувати мікробіоценоз статевих шляхів у динаміці гестаційного періоду та зменшити розвиток рецидивів цитомегаловірусної інфекції та генітального герпесу у даного контингенту жінок.

Ключові слова: цитомегаловірусна інфекція, генітальний герпес, вагітність, мікробіоценоз статевих шляхів, допоміжні репродуктивні технології.

Роль інфекції в розвитку ускладнень вагітності і пологів, перинатальної патології і перинатальних втрат надзвичайно велика і ні в кого не викликає сумнівів, а тим паче після застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [1–3].

Смертність новонароджених від уроджених внутрішньоутробних інфекцій у структурі причин перинатальних втрат становить від 10–15%, за даними одних авторів, до 65%, за даними інших. Більш того, хвороби перинатального періоду на сьогодні визначені як головні серед хвороб дитячого віку. При цьому встановлено, що значний ріст захворюваності у дитячому віці зумовлений саме перинатальною інфекційною захворюваністю. Частота вірусного інфікування захворювання госпіталізованих новонароджених коливається від 10% до 60% серед доношених та до 70% – серед недоношених. Внутрішньоутробне інфікування коливається від 5% до 55%, причому в останнє десятиріччя чітко простежується ріст цього показника [3–6].

Пріоритет серед інфекцій, які викликають ураження плода та його загибель, належить інфекціям TORCH-комплексу (60–65%). Дослідження, присвячені тератогенному ефекту TORCH-інфекції, показали, що при нелікованій маніфестній інфекції частота ВІП досягає 24,6%. Серед TORCH-інфекцій вірусні інфекції посідають перше місце за поширеністю та чисельністю інфікування. Вірусні інфекції матері призводять до появи 2500 новонароджених з клінічними ураженнями на кожні 100 тис. пологів. Серед вірусних захворювань, у свою чергу, домінують інфекції, зумовлені вірусами цитомегалії та герпесу. Це пов'язано з довгочасною персистенцією вірусів в організмі, торпідністю до існуючих методів лікування, переважно перебіг в латентній формі [7–9].

Для ефективної профілактики та лікування необхідно встановлення етіологічного зв'язку певної патології плода з

конкретною вірусною інфекцією, що потребує широкого комплексного обстеження. Актуальність вивчення особливостей перебігу вагітності і пологів, а також перинатальних наслідків у жінок з генітальним герпесом (ГГ) та цитомегаловірусною інфекцією (ЦМВІ) з розробленням акушерської тактики, медикаментозного лікування, комплексної діагностичної програми, оптимальних термінів і методів розродження, ефективних методів перспективного прогнозування і профілактики не викликає сумнівів, особливо у разі застосування ДРТ.

Мета дослідження: зниження частоти акушерської та перинатальної патології у вагітних на тлі ГГ та ЦМВІ після застосування ДРТ на підставі вивчення особливостей функціонального стану фетоплацентарного комплексу (ФПК) і мікробіоценозу статевих шляхів, а також розробки і впровадження комплексу лікувально-профілактичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведені клініко-лабораторне обстеження та аналіз перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду, стану плода і новонароджених у 150 вагітних з безпліддям, яким було застосовано ДРТ на базі кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО імені П.Л. Шупика, клініки “Надія” та клініки “Ісіда”.

Відповідно до поставленої мети і завдань були обстежені 150 пацієнок, що прийняли участь в програмі ДРТ, серед яких 100 жінок – носіїв ГГ та ЦМВІ, що були розділені на групи.

I група – 50 жінок – носіїв ГГ та ЦМВІ, в яких діагностовано безпліддя та які завагітніли за допомогою ДРТ і запропонованої нами методики; II група – 50 жінок – носіїв ГГ та ЦМВІ, в яких діагностовано безпліддя та які завагітніли за допомогою ДРТ і загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів. 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 ДРТ.

У якості терапії у вагітних II групи нами були застосовані загальноприйнятні лікувально-профілактичні заходи (стандартні): седативні препарати (валеріана 1 таблетка 3 рази на добу), спазмолітики (но-шпа 1 таблетка 3 рази на добу), препарати токолітичної дії (гінепрал) – використання за показниками антибактеріальних та противірусних препаратів; комплекс вітамінів і мікроелементів (прегнавіт 1 таблетка на добу); засоби, що покращують мікроциркуляцію (курантил 25 мг 3 рази на добу). Проводили корекцію гормональних порушень адекватними дозами прогестерону.

Особливістю запропонованої методики є комплексний етіопатогенетичний підхід – прегравідарна підготовка із застосуванням препарату імуномакс, який призначали 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 в/м 3 рази), враховуючи, що етап індукції суперовуляції вимагає енергетичних затрат та супроводжується підвищеною потребою у вітамінах та мінералах; після констатування вагітності жінкам призначали елевіт 1 таблетку 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 «мати–плацента–плід» і поліпшення процесів метаболізму в плаценті – есенціале форте (2 капсули 3 рази на добу), з метою відновлення порушеної функції клітинних мембран – вітамін Е (400 мг на добу), для неспецифічної імунокорекції – віферон у вагінальних свічках (500 000 ОД 2 рази на добу), з метою зменшення існуючих розладів у гормональній системі та забезпечення повноцінного формування та функціонування фетоплацентарного комплексу – утрожестан (200 мг 2 рази на добу), для корекції мікробіоценозу статевих шляхів – гексікон (по 1 вагінальній таблетці 1 раз на добу).

Курс запропонованої терапії 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 плацентогенеза, етапів формування ФПК та загальноприйнятних критичних періодів гестації.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час аналізу отриманих мікробіологічних показників ми використали єдиний методологічний підхід, який полягає у визначенні числа жінок – носіїв різних мікроорганізмів. Враховуючи те, що метою досліджень є подальше втілення рекомендацій у практичну медицину на першій ланці акушерської допомоги, ми обрали методом дослідження найбільш розповсюджені та достовірні методики обстеження на ЦМВ та герпесвірусні інфекції – виявлення IgG та IgM у сироватці крові та ПЛР для виявлення ЦМВ та ГГ у слизу цервікального каналу. Оцінюючи результати вірусологічних досліджень (ЦМВ та віруса ГГ), ми враховували тільки серопозитивні результати із середньо- та високопозитивним титром антитіл до IgG і позитивним IgM.

Важливо, що на етапі прегравідарної підготовки було проведено комплексне лікування патогенної та умовно-патогенної мікрофлори та перед проведенням ДРТ ці види мікрофлори не були діагностовані ані в контрольній, ані в II групі жінок.

Відповідно до загальної методологічної концепції даної наукової праці результати вірусологічного і мікробіологічного обстеження наведено в трьох основних термінах вагітності: 18–20; 29–32 і 38–40 тиж.

За даними встановлено, що частота поєднаної появи IgG та IgM у II групі складає в цьому терміні вагітності 16,0%, що свідчить про рецидив інфекції. Сумарна оцінка мікробіологічних і вірусологічних досліджень у цей термін вказує на відсутність гострих форм носійства у жінок контрольної групи.

Усі вагітні II групи є хронічними носіями ЦМВ та ГГ, тому нашою метою було зменшити кількість рецидивів під час вагітності. Загалом, на термін 18–20 тиж припало 16,0% рецидивування (6,0% ЦМВ та 10,0% ГГ).

Як було уже відзначено, в обстежених жінок до вагітності мала місце висока частота різноманітних інфекцій, що стало підставою для вивчення біоценозу вагіни та рівня вірусно-бактеріальних контамінацій у ці ж терміни гестаційного періоду. Результати проведених досліджень з

вивчення стану мікробіоценозу статевих шляхів у 18–20 тиж свідчать, що у жінок контрольної групи переважали три види мікроорганізмів, притаманних нормальній мікрофлорі жінок (лактобацили – 90,0%, біфідобактерії – 68,0% і молочнокислі стрептококи – 56,0%) на фоні незначної кількості стафілококів (20,0%) різноманітних штамів (золотавого й епідермального), грибів роду *Candida* (14,0%) та поодиноких випадків *Gardnerella vaginalis* (4,0%).

Порівняно з цим у жінок – носіїв ЦМВ та ГГ (100,0%) відзначено незначне зниження мікроорганізмів, притаманних нормальній мікрофлорі: лактобацил (76,0%); біфідобактерій (52,0%) і молочнокислих стрептококів (44,0%) при одночасному збільшенні кількості штамів стафілокока (42,0%, переважно золотавого) та кандид (28,0%). Також з'являються у незначній кількості ешерихії, анаеробна мікрофлора і хламідії (по 8,0%) та поодинокі міко- та уреоплазми (6,0% та 4,0% відповідно).

На наступному етапі досліджень (29–32 тиж) відзначали збільшення частоти діагностування IgG та IgM у II групі до 33,3%, а також збільшення виявлення ЦМВ та (або) ГГ у слизу цервікального каналу до 92,0%. Під час сумарного оцінювання мікробіологічних і вірусологічних досліджень виявлена ще більша кількість рецидивів ЦМВ та ГГ (33,3%).

У терміні вагітності 28–30 тиж стан мікробіоценозу статевих шляхів у жінок контрольної групи не мав значних змін. На тлі незначного зменшення кількості лактобацил, біфідобактерій та молочнокислих стрептококів (на 2,0–4,0%) спостерігали несуттєве (2,0%) підвищення рівня гарднерел, кандид та стафілококів. У жінок – носіїв ЦМВ та ГГ відзначали поступове зниження кількості лактобацил (до 56,42%), біфідобактерій (45,57%) і молочнокислих стрептококів (32,55%) на фоні збільшення кількості штамів стафілококів (45,57%), кандид (34,72%) та гарднерел (21,7%) і незначного підвищення рівня умовно-патогенних та патогенних.

Напередодні розродження цифри IgG не змінились, збільшилась лише кількість позитивних IgM анти-ЦМВ-антитіл та (або) ВПГ-2-антитіл (здебільшого за рахунок ГГ), що свідчить про найвищий рівень рецидивів перед пологами.

Підсумкове оцінювання мікробіологічного і вірусологічного досліджень у 38–40 тиж виявило, що перед пологами у II групі жінок носійство ГГ та ЦМВ рецидивує та переходить у гострі форми у 46,6% випадків, у контрольній групі спостерігали лише один випадок виникнення гострої форми ГГ.

Напередодні розродження стан мікробіоценозу статевих шляхів у жінок після ДРТ на тлі ЦМВІ та ГГ ще більше погіршився: на тлі зниження кількості лактобацил, що триває (49,95%), біфідобактерій (46,62%) і молочнокислих стрептококів (33,3%) продовжився ріст умовно-патогенної та патогенної мікрофлори, особливо збільшення кількості штамів стафілококів (56,61%) за рахунок золотавого, кандид (36,63%) та гарднерел (29,97%). Перераховані вище інфекційні агенти також мали приріст, хоча й незначний.

ВИСНОВКИ

Стан мікробіоценозу статевих шляхів у жінок – носіїв ЦМВ та ГГ після ДРТ серйозно відрізняється від жінок, які не мають цих інфекцій. На нашу думку, це пов'язано зі змінами системного імунітету і пояснює високий рівень рецидивів цих інфекцій і перинатальної патології в пацієнток даної групи. Отримані результати мікробіологічних і вірусологічних досліджень вказують на важливу роль цих факторів у генезі фетоплацентарної недостатності, а також на необхідність включення до комплексу лікувально-профілактичних заходів препаратів, що сприяють нормалізації мікробіоценозу статевих шляхів у динаміці гестаційного періоду.

Состояние микробиоценоза половых путей и вирусологический статус у беременных женщин на фоне генитального герпеса и цитомегаловирусной инфекции после вспомогательных репродуктивных технологий
И.Н. Шипко

Проанализировано состояние микробиоценоза половых путей и вирусологический статус у женщин с герпесвирусной и цитомегаловирусной инфекцией после применения вспомогательных репродуктивных технологий. Применение лечения (иммуномакс, иммуноглобулин антицитомегаловирусный и против вируса герпеса простого человека 2-го типа, виферон, флебодиа, эссенциале форте, витамин Е, Элевит, утрожестан и гексикон) позволило нормализовать микробиоценоз половых путей в динамике гестационного периода и уменьшить рецидивы цитомегаловирусной инфекции и генитального герпеса у данного контингента женщин.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, генитальный герпес, беременность, микробиоценоз половых путей, вспомогательные репродуктивные технологии.

State microbiocenosis issexually and virological status during pregnancy women in the background genital herpes and cytomegalovirus infection after assisted reproductive technologies
I.N. Shypko

The state microbiocenosis is genital tract and virological status in women with herpesvirus and cytomegalovirus infection after use of assisted reproductive technologies. Application of treatment (Immunomax, immunoglobulin anticytomegalovirus and against herpes simplex virus type 2 human interferon, Flebodia, Essencialforte, vitamin E, elevit, utrozhestan and heksikon) allowed normalization of microbiocenosis in the genital tract in the dynamic of gestational period and reduce the recurrence of CMV and HS in this contingent of women.

Key words: cytomegalovirus infection, genital herpes, pregnancy, genital tract microbiocenosis, assisted reproductive technology.

Сведения об авторе

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 ЛИТЕРАТУРЫ

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 вопроса //Основы репродуктивной медицины: Практик. руководство //Под ред. В.К. Чайки. – Донецк: Альматео, 2008. – С. 326–370.
4. Schenker J. Ускладнення при лікуванні безплідності методом екстракорпорального запліднення //Проблеми репродукції. – 2010. – № 1. – Р. 74–78.
5. 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.
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. Макацария А.Д., Долгушина Н.В. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода. – М.: «Триада-Х», 2012. – 80 с.
8. Mozen R.F. Cesareansection: A controversial feature of modern obstetric practice //Gynecol.Obstetr.invest. – 2006. – Vol. 20, № 2. – Р. 57–63.
9. Brugh R. Genitalherpes infection: a review //Int.J. Epidem. – 2007. – № 26(14). – Р. 698–709.

Статья поступила в редакцию 04.02.2013