

©О. В. Булавенко, В. В. Кливак

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

## ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ РОЗВИТКУ ДИСТРЕСУ ПЛОДА У ВАГІТНИХ З РІЗНИМИ ТИПАМИ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ

ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ РОЗВИТКУ ДИСТРЕСУ ПЛОДА У ВАГІТНИХ З РІЗНИМИ ТИПАМИ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ. У роботі досліджено показники фетоплацентарної гемодинаміки, внутрішньоутробного стану плода та оцінено активність процесів пероксидації ліпідів і білків, вміст вазоактивних молекул в організмі вагітних з герпетичною інфекцією. Встановлено, що інфікування герпесом супроводжується ознаками плацентарної дисфункції, дистресу плода, посиленням процесів пероксидації ліпідів, окисної модифікації білків на тлі зменшення ендогенних запасів глутатіону.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ РАЗВИТИЯ ДИСТРЕССА ПЛОДА У БЕРЕМЕННЫХ С РАЗНЫМИ ТИПАМИ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ. В работе исследованы показатели фетоплацентарной гемодинамики, внутриутробного состояния плода и оценены активность процессов пероксидации липидов и белков, содержание вазоактивных молекул в организме беременных с герпетической инфекцией. Установлено, что инфицирование герпесом сопровождается признаками плацентарной дисфункции, дистресса плода, усилением процессов ПОЛ, окислительной модификации белков на фоне уменьшения эндогенных запасов глутатиона.

DIAGNOSTIC CRITERIA OF FETAL DISTRESS DEVELOPMENT IN PREGNANTS WITH DIFFERENT TYPES OF HERPETIC INFECTION. We studied the indexes of fetoplacental hemodynamics, intrauterine fetal status and estimated the activity of the processes of lipid and protein peroxidation and the content of the vasoactive molecules in pregnant with different types of herpetic infection. It was established that herpetic infection is accompanied by signs of fetal distress, increased lipid peroxidation, oxidative modification of proteins on the background of the reduction of endogenous reserves of glutathione.

**Ключові слова:** герпетична інфекція, пероксидація ліпідів та білків, оксид азоту.

**Ключевые слова:** герпетическая инфекция, пероксидация липидов и белков, оксид азота.

**Key words:** herpetic infection, lipid peroxidation and proteins, nitric oxide.

**ВСТУП.** Герпетична інфекція відіграє важливу роль у патології вагітних, плода та новонароджених. Актуальність проблеми герпетичних інфекцій у перинатальній патології в останні роки значною мірою зросла у зв'язку з несприятливими соціально-економічними змінами в житті суспільства, які проявляються в підвищенні ризику інфікування жінок у період вагітності. У період імплантації і раннього ембріогенезу при негативному впливі герпетичної інфекції виникає плацентарна дисфункція, яка призводить до мимовільного переривання вагітності, затримки внутрішньоутробного розвитку плода [1]. З'являються порушення функціонального стану плода, численні органічні зміни в усіх відділах плаценти: розвиваються патологічні процеси, зміни матково-плацентарно-плодового кровотоку [2]. За даними літератури, патогенез дистресу плода асоціюється з активацією процесів окисної модифікації білків і ліпідів, порушенням балансу в системі вазоконстриктори-вазодилататори [3]. Проте залишається невивченим, якою мірою розлади цих процесів інтегровані у формування дистресу плода за герпетичної інфекції. Все це гальмує розробку ефективних заходів профілактики, діагностики, прогнозування та лікування дистресу плода. Метою нашої роботи було оцінити внутрішньоутробний стан плода, показники матково-плацентарно-плодового кровотоку, а також дослідити стан антиоксидантних систем, вміст монооксиду нітрогену в організмі вагітних при різних типах герпетичної інфекції.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Відповідно до завдань дослідження, було комплексно обстежено 120 вагітних у терміні гестації 22–24 тижні та 34–36 тижнів вагітності, з яких у 40 виявлено вірус простого герпесу I типу (ВПГ I), у 40 – вірус простого герпесу II типу (ВПГ II), у 40 – цитомегаловірусну інфекцію (ЦМВ-інфекцію). Виділення двох підгруп у кожній з груп проведено у зв'язку з наявністю загострення чи ремісії герпетичної інфекції, відповідно: ВПГ I 3 (10)і з загостренням ВПГ I типу, ВПГ I P (30) – ремісія ВПГ I типу; в групу ВПГ II 3 включено 9 вагітних із загостренням ВПГ II типу, до групи ВПГ II P віднесено 31 вагітну з ремісією ВПГ II типу; відповідно, група ЦМВ 3 – 11 вагітних із загостренням ЦМВ-інфекції та група ЦМВ P – 29 вагітних із ремісією ЦМВ-інфекції. Перехресні та супутні значущі мікробні асоціації були виключені. Оцінку біофізичного профілю плода проводили за методикою А. М. Vintzileos у модифікації Л. Г. Сичинави і О. І. Шраер. Кардіотокографічну оцінку стану плода виконували у всіх жінок, починаючи з 30 тижня вагітності, за допомогою приладу «Sonicaid» за загальноприйнятою методикою з комп'ютерною обробкою отриманих даних та наступною оцінкою стану плода за шкалою Фішера. Доплерометрію матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровотоку виконували на 22–24 та 34–36 тижнях вагітності за допомогою цифрового ультразвукового доплерівського комплексу «ULTIMA PA» (Харків) із цифровими ультразвуковими датчиками С2-5/60 Е; ЕС4 – 9/10. Біохімічні дослідження проведені в сироватці крові вагітних усіх груп.

Забір крові здійснювався в стандартних умовах – з 8 до 9 годин ранку, натще, після нічного голодування, з ліктьової вени за допомогою вакутейнерів у пробірки Vacuette (Greiner Bio-One, Австрія) без антикоагулянтів. Сироватку крові отримували після її взяття шляхом центрифугування крові при 1500 об./хв протягом 20 хв. Рівень малонового діальдегіду оцінювали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [4], а карбонільних груп протеїнів – за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразинном. Концентрацію протеїну в препаратах визначали за методом Лоурі [5]. Суму нітритів та нітратів у плазмі крові визначали за реакцією з реактивом Грісса після відновлення нітратів зависсю цинкового порошку в розчині аміаку.

Також проведено дослідження імунологічних показників у сироватці крові вагітних з різними типами герпетичної інфекції шляхом лабораторного дослідження з використанням імуноферментного аналізу та молекулярно-біологічного методу дослідження за допомогою методу ПЛР. Статистична обробка отриманих результатів була проведена із застосуванням пакета STATISTICA 6.1 (належить НДЦ ВНМУ ім. М. І. Пирогова, ліцензійний № ВХХR901E246022FA) з використанням непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Оцінювали правильність розподілу ознак за кожним з отриманих варіаційних рядів, середні значення за кожною ознакою, що вивчалася, стандартні відхилення. Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали за допомогою U-критерію Манна-Уїтні, а між залежними – за допомогою критерію Вілкоксона.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Стан імунологічних показників в обстежених вагітних відповідав змінам, характерним для різних типів герпетичної інфекції, але середній рівень IgM був найвищим у групі вагітних з ЦМВ-інфекцією (ЦМВ 3) –  $6,259 \pm 5,597$  в термін 22–24 тижні, що свідчило про певну гостроту процесу, та знизився до норми ( $0,56 \pm 0,219$ ) в термін гестації 34–36 тижнів ( $p < 0,01$ ). Водночас середній рівень IgG був найбільш значним у групі вагітних з генітальним герпесом (ВПГ II 3) саме в термін вагітності 34–36 тижнів ( $38,04 \pm 27,52$ ), хоча в термін гестації 22–24 тижні рівень IgG був нижчим у середньому більше ніж у 7 разів ( $5,308 \pm 3,898$ ), що могло свідчити про вторинну імунну відповідь при інфікуванні вірусом герпесу. Таким чином, було з'ясовано характер змін у перебігу різних типів герпетичної інфекції. Доплерометричні дослідження показали, що у вагітних з різними типами герпетичної інфекції виникають значні порушення кровотоку у фетоплацентарній системі. Розлади гемодинаміки в артерії пуповини спостерігались в усіх групах вагітних, але були найбільш вираженими в групі вагітних з ВПГ I типу (ВПГ I 3) (СДС –  $3,587 \pm 0,124$ ). У групі вагітних з генітальним герпесом (ВПГ II 3) найглибші зміни стосувались маткової артерії, де індекс СДС становив  $2,472 \pm 0,165$ . У групі вагітних із ЦМВ-інфекцією індекси судинного опору як у матковій, так і в артерії пуповини виходили за фізіологічні межі нормального кровотоку (СДС –  $2,477 \pm 0,157$  та ПІ –  $1,289 \pm 0,072$  в матковій артерії). Отже, за умов герпетичного інфікування порушується гемодинаміка в

матковій артерії та артерії пуповини. Загострення герпесу потенціює негативний вплив на фетоплацентарну гемодинаміку. На наступному етапі ми провели кардіотокографічні дослідження та оцінили біофізичний профіль плода (БПП) у вагітних з різними типами герпетичної інфекції. У вагітних з герпетичною інфекцією реєструється порушення функціонування плода, доказом чого є зниження показників біофізичного профілю плода та кардіотокографії. Встановлено, що за умов загострення герпетичної інфекції бали БПП були достовірно нижчими, ніж у вагітних з герпетичною інфекцією в стадії ремісії. Найменшими бали даного дослідження були в групі ВПГ I 3 в термін 36 тижнів гестації – відповідно,  $6,0 \pm 2,211$  (ДІ: [6–7]) ( $p < 0,05$ ) ( $p < 0,001$ ), тоді як при розшифруванні даних КТГ достовірно найнижчими виявились бали в групі ВПГ II 3 також у термін 36 тижнів вагітності – відповідно,  $5,333 \pm 2,121$  (ДІ: [5–6]) ( $p < 0,001$ ). У групі вагітних з ВПГ I типу біохімічні зміни проявлялись у зростанні продуктів окисної деструкції білків (вміст карбонільних груп був найвищим у групі ВПГ I 3 –  $90,74 \pm 8,16$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) у термін 34–36 тижнів). У групі вагітних із генітальним герпесом найгостріші зміни стосувались формування дефіциту нітроген монооксиду (в групі ВПГ II 3 –  $1,449 \pm 0,381$  кмоль/л) та зростання продуктів окисної деструкції ліпідів (малонового діальдегіду (максимально в групі ВПГ II 3 –  $4,451 \pm 0,863$ ) ( $p < 0,01$ ) на 34–36 тижнях вагітності) в сироватці крові вагітних. У групі вагітних з цитомегаловірусною інфекцією найчастіше розвивався тіолдисульфідний дисбаланс (найнижчим даний показник був у групі ЦМВ 3 –  $4,232 \pm 0,739$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) на 34–36 тижнях вагітності). Отже, було виявлено найбільш значущі метаболічні предиктори, які інтегровані в патогенез порушень системи мати-плацента-плід, у тому числі фетоплацентарної гемодинаміки, у вагітних з різними типами герпетичної інфекції. Далі ми дослідили стан процесів пероксидації в сироватці крові жінок дослідних груп. Виявлено, що у вагітних з різними типами герпетичної інфекції посилюються процеси окисної деструкції білків та ліпідів – вміст карбонільних груп був найвищим у групі простого герпесу в стадії загострення (в групі ВПГ I 3 –  $90,4 \pm 11,39$  (ДІ: [82,49 – 97,38]) ( $p < 0,01$ ) в термін 22–24 тижні та  $90,74 \pm 8,16$  (ДІ: [84,63 – 98,24]) ммоль/л ( $p < 0,001$ ) в термін 34–36 тижнів) та ліпідів (малонового діальдегіду (максимально в групі ВПГ II 3 –  $4,451 \pm 0,863$  (ДІ: [3,56 – 5,23]) ( $p < 0,01$ ) та у групі ЦМВ 3 –  $4,39 \pm 0,615$  мкмоль/л (ДІ: [3,99 – 4,83]) ( $p < 0,05$ ) на 34–36 тижнях вагітності). В наступній частині роботи ми оцінили маркери метаболізму нітроген монооксиду, а також рівень нещодавно відкритого вазоактивного месенджера – гідроген сульфід у сироватці крові вагітних. В наших дослідженнях показано, що за умов герпетичної інфекції формувалася дефіцит нітроген монооксиду (особливо в групі ВПГ II 3 на 34–36 тижнях гестації –  $1,449 \pm 0,381$  кмоль/л (ДІ: [1,09 – 1,73]) в сироватці крові вагітних. Таким чином, проведені дослідження показали, що за умов герпетичної інфекції виявляються ознаки плацентарної дисфункції та дистресу плода, що доказово підтверджується даними біофізичного профілю пло-

да, кардіотокографії та матково-плацентарно-плодового кровотоку. Виявлені зміни внутрішньоутробного стану плода за цих патологічних станів супроводжуються розладами метаболічних процесів в організмі вагітних. Показано, що у вагітних з герпесвірусною інфекцією різних типів посилюються процеси пероксидації ліпідів, окисної модифікації білків на тлі зменшення ендогенних запасів глутатіону. Слід зазначити, що за цих умов реєструється дисбаланс у системі вазодилататори–вазоконстриктори, що проявляється зростанням продукції вазоконстрикторів та зменшенням рівня метаболітів оксиду азоту.

**ВИСНОВКИ.** 1. У вагітних з різними типами герпетичної інфекції виникають розлади матково-плацентарно-плодового кровотоку, що проявляються в достовірному підвищенні систоло-діастолічного співвідношення, індексу резистентності й пульсаційного індексу в маткових артеріях та артеріях пуповини, а також розвиваються порушення внутрішньоутробного стану плода.

2. За умов герпесвірусного інфікування накопчуються продукти окисної деструкції білків та ліпідів – малоновий діальдегід і карбонільні групи протеїнів, виникає тиол-дисульфідний дисбаланс.

3. Показано, що у вагітних жінок з герпетичною інфекцією різних типів реєструється достовірне зменшення вмісту L-аргініну та метаболітів оксиду азоту в сироватці крові.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Результати досліджень розширюють уявлення про причини та механізми розвитку порушень у системі мати–плацента–плід у вагітних з герпетичною інфекцією різних типів. За результатами імунологічних, біохімічних, інструментальних (доплерометрія, кардіотокографія) досліджень, виявлено діагностичні критерії порушень у системі мати–плацента–плід, за допомогою яких можливими є створення системи прогнозування перебігу вагітності та стану плода при різних типах герпетичної інфекції та розробка необхідної тактики ведення і лікування вагітних з різними типами герпетичної інфекції.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Нисевич Л. Л. Внутриутробная инфекция: мать-плацента-плод / Л. Л. Нисевич // Дет. инфекции. – 2008. – № 2. – С. 9–13.

2. Тютюнник В. Л. Роль генітальної герпетичної інфекції в розвитку плацентарної недостатності / В. Л. Тютюнник, З. С. Засадієва, Н. І. Бубнова // Вісник Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2003. – № 1. – С. 34–38.

3. Гайструк А. Н. Неотложные состояния в акушерстве: учебник / А. Н. Гайструк, Н. А. Гайструк, О. В. Мороз. – 3-е изд. – Винница : КНИГА-ВЕГА, 2009. – 576 с.

4. Владимиров Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков. – М. : Наука, 1972. – 252 с.

5. Коренман И. М. Методы определения органических соединений / И. М. Коренман. – М. : Химия, 1975. – 360 с.

Отримано 27.02.15