

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

тячі інфекції: Укр. міжвідомча збірка. – 2002. – Вип. 29. – С. 142-148.

4. Сошенко І.І., Біломеря Т.А. Результати вивчення реактогенності вакцини проти кору, епідемічного паротиту, краснухи (ТРИМОВАКС) у Донецькій області // Дитячі інфекції. – 2000. – Вип. 27. – С.139-144.

5. Изучение реактогенности вакцины «PRIORIX» / Л.М. Чудная, Н.А. Пеньковская, Е.И. Полищук и др. // Сучасні інфекції. – 2000. – № 2. – С. 109-111.

6. Нормативний документ «Здоров'я – XXI: Основи політики досягнення здоров'я для всіх у Європейському регіоні ВООЗ», 2000 р.

CHARACTERISTICS OF RUBELLA INFECTION IN UKRAINE

L.M. Chudna, I.L. Marychev, K.V. Pavlyna, S.I. Bryzhata, L.S. Krasnyuk, O.M. Alayeva

SUMMARY. The investigation of rubella morbidity in Ukraine in general and in separate age groups was carried out. The authors analyzed the influence of vaccinoprophylaxis according to the quantitative and qualitative rates of epidemic process. The level of immune response against rubella was studied depending on term and time of vaccination.

Key words: rubella, morbidity, immunity.

© Андрейчин М.А., Усачова О.В., Круть Ю.Я., 2009
УДК 618.33/36-018-07:618.3-06:[616.98:578.825.12+578.825.11]

М.А. Андрейчин, О.В. Усачова, Ю.Я. Круть

ДЕЯКІ КЛІНІКО-ГОРМОНАЛЬНІ ПАРАЛЕЛІ УРАЖЕННЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ ВАГІТНИХ, ІНФІКОВАНИХ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСАМИ ТА ВІРУСАМИ ГЕРПЕСУ I, II ТИПІВ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,
Запорізький державний медичний університет

Представлені результати гормонального та ультразвукового обстеження 111 вагітних, інфікованих цитомегаловірусом або вірусами герпесу I, II типів, залежно від рівня специфічних IgG крові. Показано вплив персистуючої ЦМВ-інфекції на функціонування фетоплацентарного комплексу за відсутності такого впливу герпетичної інфекції, зумовленої вірусами герпесу I, II типів.

Ключові слова: цитомегаловіруси, віруси герпесу I, II типів, вагітні, фетоплацентарний комплекс.

Медико-соціальна проблема герпесвірусних інфекцій зумовлена тим, що вони належать до надзвичайно поширених інфекційних захворювань, мають широкий спектр клінічних ознак (від безсимптомних форм до тяжких уражень нервової системи та вісцеральних органів) і можуть передаватися плоду й новонародженому під час пологів з подальшим розвитком тяжких уродже-

них форм хвороби. Серед герпесвірусів найбільш поширеними є віруси герпесу I, II типів (ВПГ-1, ВПГ-2) та цитомегаловірус (ЦМВ). Дані літератури свідчать про те, що біля 80 % дорослого населення інфіковані ВПГ-1, а ВПГ-2 інфіковано 10 % жінок і 15 % чоловіків [1, 2]. У різних країнах частота інфікування ЦМВ коливається від 45 до 98 % [1, 3, 4]. Інфікування ВПГ-1 зазвичай відбувається у перші 3 роки життя дитини [2, 5], а в країнах, що розвиваються, до 35 % дітей інфікуються ЦМВ протягом першого року життя [1, 6].

З інфікуванням ЦМВ та іншими герпесвірусами, хронічним перебігом цих інфекцій або їх реактивацією та реінфекцією пов'язують патологічний перебіг вагітності, що обумовлено ураженням як окремих структур плаценти, так і самого плоду [7, 8]. Особливо небезпечними є внутрішньоутробні форми герпесвірусних інфекцій. Так, інфікуються ЦМВ 1,0-1,5 % плодів, у 10 % яких у подаль-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

шому виявляються ураження нервової системи (мікроцефалія, затримка розумового розвитку, судоми), органу зору (хоріоретиніт), слуху (майже до повної глухоти), печінки й селезінки (гепатоспленомегалія, гепатит, тромбоцитопенія) тощо [1, 2, 9]. Внутрішньоутробна та перинатальна герпетична інфекція, спричинена ВПГ-1/2, може бути причиною перинатальної летальності, передчасних пологів і ранньої інвалідизації (глухота, сліпота, судоми, парези та паралічі, гепатоспленомегалія, розумова відсталість) [2, 5].

Серед головних механізмів, що відповідають за формування адекватних для нормального розвитку плоду умов, важливою є діяльність фетоплацентарного комплексу. У зв'язку з високою частотою несприятливих перинатальних наслідків фетоплацентарна дисфункція є однією із суттєвих проблем сучасної перинатології. Так, у структурі перинатальної захворюваності та смертності гіпоксичні стани плоду складають 21-45 %, а частота синдрому затримки розвитку плоду коливається в межах 5-40 % від загальної кількості пологів [10, 11]. При персистуючій ЦМВ-інфекції у вагітних велика вірогідність розвитку плацентиту з ураженням як материнської, так і плодової частини плаценти. При цьому суттєвих змін функціонування фетоплацентарного комплексу у вагітних із герпетичною інфекцією I-II типів не відмічається [8, 11].

Крім того, ЦМВ-інфекція розглядається як один з факторів розвитку антифосфоліпідного синдрому. Персистенція вірусу обумовлює утворення аутоантитіл до фосфоліпідних комплексів, що знаходяться в ендотелії судин плаценти. При цьому має місце множинне тромбоутворення з подальшою гіпоплазією плаценти та порушенням її функції [7, 11, 12]. Результатом фетоплацентарної дисфункції є порушення кровообігу у плаценті та формування вираженої тканинної гіпоксії. В умовах такої гіпоксії підвищується активність реплікації персистуючих вірусів і створюються умови для накопичення їх у тканинах плаценти, тобто підвищується вірогідність інфікування плоду.

Таким чином, високі рівні інфікування ЦМВ та іншими герпесвірусами жінок фертильного віку, різна вірогідність ураження структурних компонентів фетоплацентарного комплексу та плоду цими збудниками з розвитком тяжких уроджених та неонатальних форм інфекції свідчать про актуальність подальшого вивчення клініко-патогенетичних механізмів перебігу захворювання у вагітних.

Мета роботи – порівняльний аналіз деяких клініко-гормональних механізмів ураження фетоплацентарного комплексу вагітних, інфікованих цитомегаловірусом і вірусами герпесу I, II типів.

Пацієнти і методи

Для реалізації мети роботи було обстежено 111 жінок у різних термінах вагітності. Серед них 31 була в першому триместрі, 60 – у другому і 20 – у третьому триместрі вагітності. У крові всіх обстежених за допомогою імуноферментного аналізу визначали рівні кортизолу, інсуліну, плацентарного лактогену та хоріонічного гонадотропіну, а також концентрацію антицитомегаловірусних і протигерпетичних I, II типів IgG і наявність специфічного до герпесвірусів IgM. Крім того, всім вагітним проводили ультразвукове дослідження плоду та компонентів плодового яйця.

Як показав аналіз специфічного до герпесвірусів (ЦМВ, ВПГ-1, ВПГ-2) профілю, інфікованими вірусами герпесу I, II типів були 92,6 % обстежених вагітних, а цитомегаловірусами – 91,9 %. При цьому імунологічні ознаки гострого інфекційного процесу у вигляді позитивних IgM до герпесвірусів I, II типів були у 8,8 % обстежених, тоді як до цитомегаловірусів – лише у 2,7 %. Слід зауважити, що у 56,7 % вагітних титр IgG до цитомегаловірусів був високим (в 10 і більше разів перевищував референтні значення). У 44,1 % обстежених жінок був також значним рівень антигерпетичних (I, II типів) IgG. Такі високі показники специфічних антитіл асоціюються з персистентною та рецидивною формами хронічних вірусних інфекцій.

Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз гормонального статусу вагітних у різних термінах залежно від рівня специфічних до герпесвірусів імуноглобулінів (табл. 1) показав, що загальною тенденцією було підвищення вмісту «стресових гормонів» (кортизолу та інсуліну) у крові жінок, які мали високі титри анти-ЦМВ IgG. Тобто, персистентні форми цитомегаловірусної інфекції, особливо з ознаками активного інфекційного процесу, асоціювалися з формуванням хронічного стресу та порушенням адаптаційно-компенсаторних механізмів вагітних. Найбільш значущими ці зміни були в третьому триместрі, коли навантаження на організм жінки найбільше. Слід зауважити, що подібних гормональних зсувів у вагітних, в яких було відмічено високі рівні специфічних до герпесвірусів I, II типів IgG крові, відмічено не було. Тобто, хронічна вірусна інфекція, зумовлена вірусами звичайного герпесу, не впливала на «стресовий гормональний профіль» вагітних.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

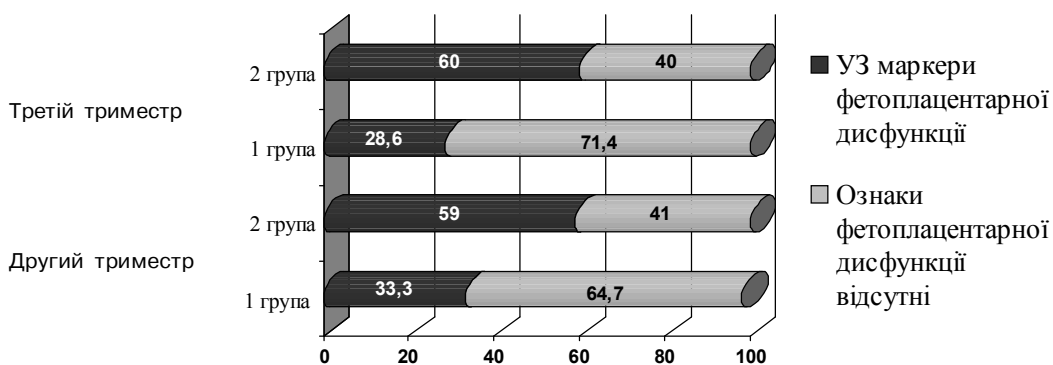
Гормональний статус вагітних залежно від рівня специфічних до цитомегаловірусів та вірусів герпесу I, II типів імуноглобулінів класу G

№	Серологічний профіль	n	Кортизол (ng/ml)	Інсулін (mkME/ml)	Плацентарний лактоген (mg/l)	Хоріонічний гонадотропін (mIU/ml)	
1-16-ий тиждні вагітності							
1.	Низькі та негативні спец. IgG	до ЦМВ	12	177,4±49,1	7,5±1,7	2,3±1,1	517,0±85,6
		до ВПГ	6	190,8±66,9	9,3±3,7	1,8±0,7	560,1±45,4
2.	Високі спец. IgG	до ЦМВ	17	200,8±70,2	8,6±3,4	1,8±0,5	533,9±75,6
		до ВПГ	14	198,5±67,1	7,2±2,0	2,1±0,6	528,5±100,1
17-28-ий тижднів вагітності							
3.	Низькі та негативні спец. IgG	до ЦМВ	21	291,3±57,3	11,9±4,7	3,5±1,0	396,9±75,4
		до ВПГ	18	305,4±60,5	14,8±8,8	3,6±1,2	433,6±100,2
4.	Високі спец. IgG	до ЦМВ	21	299,6±70,2	14,7±10,4	4,8±2,7	455,9±8,6
		до ВПГ	12	306,2±89,5	16,2±13,8	5,8±3,4	410,9±102,6
29-40-ий тижднів вагітності							
5.	Низькі та негативні спец. IgG	до ЦМВ	10	185,4±57,9	8,5±2,9	1,9±0,7	539,2±73,1
		до ВПГ	8	395,9±164,8	12,9±2,9	4,8±1,8	395,7±105,9
6.	Високі спец. IgG	до ЦМВ	10	363,8±75,6*	16,9±5,7*	6,8±2,8*	298,8±56,8*
		до ВПГ	8	416,0±51,8	13,2±5,7	7,9±2,5*	345,3±101,1

Примітка: * – $p \leq 0,05$ відносно серонегативних пацієнтів і вагітних з низьким рівнем специфічних IgG

За даними УЗ дослідження (мал. 1), патологічні зміни фетоплацентарного комплексу реєструвалися з різною частотою в групах вагітних, які були серонегативними до ЦМВ чи мали низькі показники титрів цього Ig (1 група), та такими, в яких відмічені його високі рівні (2 група). Так, серед жінок, які були у другому триместрі вагітності і належали до 1-ї групи, УЗ ознаки патологічних

змін відмічені в 33,3 % проти 59,0 % вагітних 2-ї групи. Ще більш суттєвими відмінності за цим показником були зареєстровані в третьому триместрі вагітності (28,6 проти 60,0 % відповідно). УЗ маркерами ураження фетоплацентарного комплексу були: у 12,1 % обстежених ознаки раннього старіння плаценти, у 12,9 % – зміни товщини плаценти, у 12,7 % – багатоводдя і у 10,6 % – маловоддя.



Мал. 1. Частота реєстрації УЗ ознак фетоплацентарної дисфункції (%) у вагітних залежно від рівня анти-ЦМВ IgG (1-а група – негативні чи низькі; 2-а група – високі).

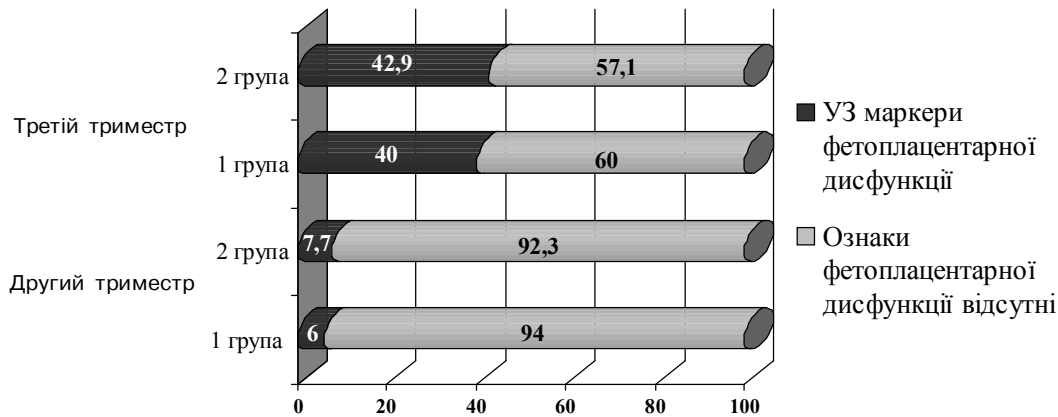
Що ж до герпесвірусної інфекції I та II типів (мал. 2), то в інфікованих цими вірусами жінок всіх термінів вагітності суттєвих відмінностей відносно частоти УЗ маркерів фетоплацентарної дисфункції

залежно від вмісту специфічних IgG відмічено не було. Так, частота УЗ показників цієї патології в групах жінок другого триместру вагітності, які мали високий вміст протигерпетичних Ig, та таких, що

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

мали його низький рівень чи були серонегативними до герпесвірусів, була майже однаково низькою і дорівнювала 7,7 проти 6,0 % відповідно. Із зростанням терміну вагітності підвищувалась

і частота реєстрації УЗ маркерів фетоплацентарної дисфункції, але цей процес мав однакові темпи як у 1-й, так і в 2-й групах обстежених (у третьому триместрі – у 40,0 % 1-ї групи і 42,9 % – 2-ї).



Мал. 2. Частота реєстрації УЗ-ознак фетоплацентарної дисфункції (%) у вагітних залежно від рівня IgG до вірусів простого герпесу (1-а група – серонегативні чи низькі рівні; 2-а група – високі рівні).

Враховуючи те, що рівні хоріонічного гонадотропіну та плацентарного лактогену характеризують функціональний стан фетоплацентарного комплексу, в подальшій роботі ми вдалися до вивчення вмісту цих гормонів. У третьому триместрі вагітності (табл. 1) відмічалось зниження концентрації хоріонічного гонадотропіну крові жінок з високими показниками анти-ЦМВ IgG – (298,8±56,8) проти (539,2±73,1) mIU/ml у серонегативних та вагітних з низькими титрами анти-ЦМВ IgG ($p < 0,05$), що вказувало на зниження функціо-

нальної активності трофобласту плаценти. При цьому рівень плацентарного лактогену крові вагітних в цьому ж терміні був значно вищим у жінок з серологічними маркерами персистоючої та рецидивної ЦМВ інфекції – (6,8±2,8) проти (1,9±0,7) mg/l; ($p < 0,05$). Такий дисбаланс «плацентарних гормонів» (високий рівень плацентарного лактогену при зниженому забезпеченні хоріонічним гонадотропіном), на нашу думку, вказує на напруження фізіологічних механізмів функціонування фетоплацентарного комплексу.

Таблиця 2

Кореляційні взаємозв'язки між титрами IgG проти цитомегаловірусу і вірусів герпесу I і II типів та рівнем гормонів крові вагітних

№	Група вагітних	IgG/кортизол	IgG/інсулін	IgG/плац. лактоген	IgG/хоріон. гонадотроп.
1-16-ий тижнів					
1.	Низькі та негативні IgG до ЦМВ	-0,58	-	-0,27	-
	Низькі та негативні антитигерпет. IgG	-	-0,47	-	-
2.	Високі IgG до ЦМВ	+0,36	-	-	-0,42
	Високі антитигерпет. IgG	-0,71	+0,67	-	-
17-28-ий тижнів					
3.	Низькі та негативні IgG до ЦМВ	-0,36	-0,22	+0,29	-0,22
	Низькі та негативні антитигерпет. IgG	-0,30	+0,60	+0,70	-
4.	Високі IgG до ЦМВ	+0,25	-	+0,23	+0,36
	Високі антитигерпет. IgG	-0,35	-0,59	-	-
29-40-ий тижнів					
5.	Низькі та негативні IgG до ЦМВ	-0,38	-0,84	-	-0,38
	Низькі та негативні антитигерпет. IgG	-0,57	+0,30	-0,87	-0,99
6.	Високі IgG до ЦМВ	-	+0,42	+0,52	+0,47
	Високі антитигерпет. IgG	+0,70	+0,30	+0,40	-0,75

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Подібна тенденція щодо рівня плацентарного лактогену крові вагітних у третьому триместрі була відмічена і в групі жінок, які мали високі титри анти-ВПГ IgG. При цьому ці зміни були менш суттєвими, ніж серед вагітних, інфікованих ЦМВ, і не супроводжувалися статистично значущим зниженням рівня хоріонічного гонадотропіну. Тобто, у більшості вагітних з проявами рецидивної герпетичної інфекції, обумовленої ВПГ, зміни у функціонуванні фетоплацентарного комплексу були компенсованими.

У таблиці 2 наведені дані про напрямок та силу кореляції між рівнем IgG до цитомегаловірусів і ВПГ з концентрацією деяких гормонів плазми крові вагітних різних термінів. Дані таблиці свідчать про різноспрямованість зв'язків між показниками активності специфічного інфекційного процесу (титр специфічних IgG) і рівнем «стресових гормонів» (кортизолу та інсуліну) в усі терміни вагітності у жінок, інфікованих ЦМВ та ВПГ. При цьому напрямки доволі сильних зв'язків у цих групах частіше є протилежними. Все це вказує на різницю гормонального забезпечення («стресовими гормонами» та такими, що є індикаторами функціонування фетоплацентарного комплексу) у вагітних з проявами активної форми ЦМВ-інфекції та захворювання, викликаного ВПГ.

Висновки

1. Підвищення рівня кортизолу та інсуліну крові вагітних з високими показниками антицитомегаловірусних Ig вказує на наявність хронічного стресу у вигляді персистуючої ЦМВ інфекції, що призводить до порушення адаптаційно-компенсаторних механізмів та ускладнює перебіг вагітності. При цьому у вагітних із активною герпетичною інфекцією I, II типу подібних змін не відмічено.

2. При персистуючій ЦМВ інфекції у вагітних в третьому триместрі відмічається напруження фізіологічних механізмів забезпечення функціонування фетоплацентарного комплексу, показниками чого є дисбаланс «плацентарних гормонів» (високий рівень плацентарного лактогену при зниженому забезпеченні хоріонічним гонадотропіном) та висока частота УЗД маркерів фетоплацентарної дисфункції. У більшості ж вагітних із серологічними проявами рецидивної герпетичної інфекції, обумовленої ВПГ, зміни у функціонуванні фетоплацентарного комплексу були компенсованими.

Література

1. Тютюнник В.Л., Орджоникідзе Н.В., Зыряева Н.А. Перинатальные аспекты цитомегаловирусной инфекции // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 1. – С. 9-11.
2. Johnson K.E. Overview of Torch infections / UpToDate, 2002.
3. Ершов Ф.И., Касьякова Н.В. Цитомегаловирусная инфекция (современные данные об этиологии, клинике, диагностике и терапии) // Инфекции и антимикробная терапия. – 2002. – Т. 4, №4. – С. 2-5.
4. Cytomegalovirus, pregnancy and occupational risk / Boussemart T., Baudon J.J., Garbarg-Chenon A., Costil J. // Arch. Pediatr. – 1998. – V. 5, N 1. – P. 24-26.
5. Современные аспекты клиники, диагностики и лечения герпесвирусной инфекции // Дюдюн А.Д., Полтон Н.Н., Полишко Т.Н. и др. // Здоровье мужчины. – 2007. – № 1. – С. 118-121.
6. Pattern of Eptipe – Specific IgG Response Against CMV in PCR Positive and Negative Samples / Obriadina A., Ulanova T., Sviridova N. et al. // The 2nd IAS Conference on Pathogenesis and Treatment. – Paris, 2003.
7. Корчинська О.О. Особливості формування фетоплацентарної недостатності у вагітних, інфікованих цитомегаловірусом // Наук. віс. Ужгород. ун-ту. Сер. медицина. – 2003. – Вип. 19. – С.74-77.
8. Левкович М.А., Дударева М.В. Иммунологические аспекты плацентарной недостаточности при урогенитальной инфекции // Актуальные проблемы педиатрии: Сб. матер. XI конгресса педиатров России (Москва, 5-8.02.2007 г.). – Москва: ГЭОТАР-медиа, 2007. – С. 393.
9. Цитомегаловирусная инфекция в акушерстве и перинатологии: Пособие для врачей / Под ред. проф. Серова В.Н. – Москва, 2000. – 40 с.
10. Киш Е.И., Бурмирова Т.И., Пилясова А.А. Ультразвуковые и морфологические маркеры внутриутробного инфицирования // Актуальные проблемы педиатрии: Сб. матер. XI конгресса педиатров России (Москва, 5-8.02.2007 г.). – Москва: ГЭОТАР-медиа, 2007. – С. 302.
11. Poma P.A. Effects of obstetrician characteristics on cesarean delivery rate: A community hospital experience // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 1999. – V. 180, N 6. – P. 89-94.
12. Бобровицька А.І., Шевцова Н.В., Линчанська Г.М. Особливості морфологічних змін у плаценті при народженні дітей від матерів з акушерською, екстрагенітальною та інфекційно-запальною патологією // ПАГ. – 2001. – № 4. – С. 128-131.

SOME CLINICAL AND HORMONAL PARALLELS OF INJURY OF FETOPLACENTAL COMPLEX IN PREGNANT WOMEN INFECTED BY CYTOMEGALOVIRUS AND 1ST, 2ND TYPES OF HERPES-VIRUS

M.A. Andreychyn, O.V. Usachova, Yu.Ya. Krut

SUMMARY. The results of hormonal and ultrasonic examination of 111 pregnant women infected by cytomegalovirus or 1st, 2nd types of herpes-viruses