

Рустамова М.С., Раджабова С.А.

ПЛАНИРОВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОТЕРИ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Кафедра акушерства и гинекологии ТИППМК

Ключевые слова: синдром потери беременности, цитомегаловирусная инфекция, урогенитальная инфекция, выкидыши, планирование беременности, прегравидарный период.

Актуальность

Укрепление здоровья матерей, новорожденных, детей и подростков относится к приоритетам Национальной стратегии здоровья Республики Таджикистан на период 2010-2020 годы [4]. Одним из важных аспектов достижения данного приоритета является решение вопросов, связанных с оздоровлением женщин в связи с потерями беременности и сексуально-трансмиссивными заболеваниями, среди которых в последние годы особое внимание уделяется цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ).

Высокий процент потерь желанных беременностей (20-25%) и широкое распространение ЦМВИ среди населения (40-99%) указывают на медицинскую и социальную значимость данных проблем [1, 3, 5, 7]

Цель исследования

Изучение клинко-лабораторных особенностей гестационного процесса при наличии цитомегаловирусной инфекции и разработке мер по планированию беременности у женщин с репродуктивными потерями.

Материал и методы

Обследована 291 беременная женщина, обратившиеся в консультативно-диагностическую поликлинику и госпитализированные в отделение "Невынашивание беременности" Таджикского научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и перинатологии в период 2008-2010 г.г. Из общего количества обследованных 61 (17,3%) практически здоровая беременная женщина составили контрольную группу. Остальные 230 включены в основную (I) группу, при этом 148 (64,3%) женщин обследованы сплошным методом при поступлении в отделение на выявление инфекций, передающихся половым путем. Остальные 82 (35,7%) пациентки обследованы целенаправленно после выявления ЦМВИ. Все обследованные женщины дали свое согласие на проведение обследования.

Возраст пациенток колебался от 15 до 42 лет. Анализ возрастного состава обследованных показал, что в основной и контрольной группах преобладали женщины активного репродуктивного возраста - от 20 до 34 лет, как-вых было подавляющее большинство (73,9% и 72,1% соответственно).

Из общего числа наблюдавшихся, как в основной (187 жен/81,3%), так и в контрольной группах (51 жен/83,6%) преобладали жительницы городов Республики Таджикистан и меньшинство - 43 жен. (18,7%) и 10 жен. (16,4%) соответственно обратились для обследования из сельской местности.

Анализ паритета показал, что первородящих в изучаемых группах было наименьшее количество (11,1% и 14,8% соответственно в основной и контрольной группах). Повторнородящих с наличием II и/или III родов в анамнезе было 39,6% и практически здоровых женщин - 32,8%. Остальные 49,3% и 52,4% обследованных женщин (I и II групп соответственно) были многократно рожавшими.

Таким образом, большинство обследуемых пациенток основной и сравниваемых групп были активного репродуктивного возраста, проживающими в городе, повторнородящими и многократно родящими женщинами. Следовательно, обследованные группы были идентичными и могут служить для сравнения и получения достоверных результатов.

У каждой взятой под наблюдение женщины проводились клинко-лабораторные (общий и гинекологический осмотры, общеклинические анализы крови, мочи, бактериоскопическое, бактериологическое) и функциональные (ультразвуковое исследование матки в прегравидарном, послеабортном и послеродовом периодах, плодного яйца и плода, доплерометрия) исследования.

Иммунофлюоресцентным методом в соскобах из цервикального канала шейки матки, влагалища и уретры, а также из абортур-

сов (плодное яйцо, децидуальная ткань и ворсинчатый хорион) и плацент определяли наличие вирусных (ЦМВ, ВПГ) возбудителей, а также хламидий, микоплазм, уреаплазм, гарднерелл, трихомонад и кандид.

Кроме того, серологическим исследованием выявляли специфические антитела против вирусных (цитомегаловирус - ЦМВ и простой герпес - ВПГ), хламидийной, трихомонадной, кандидной и токсоплазменной инфекций.

Определяли индекс avidности антител класса IgG к цитомегаловирусу и вирусу простого герпеса I и II типов с помощью иммуноферментной тест-системы. Антигены ЦМВ определяли методом полимеризации цепной реакции ПЦР в крови у 22 пациенток. Острая или первичная формы ЦМВИ характеризовались: появлением IgM, низким титром IgG, индексом avidности IgG ниже 40%, положительной ПЦР и выявлением антител в соскобах (+++);

Реактивация ЦМВИ определялась при 3-4-кратном повышении IgG высокой avidности и выявлении антител в соскобах (+/+);

Латентная форма ЦМВИ устанавливалась при титре антител IgG высокой avidности, при этом динамика титра не изменялась, отсутствии антител IgM и антигенов в биологических средах и в соскобах.

Исследование абортусов и последов осуществлялось в первые сутки после абортов или родов по методике общепринятой гистологической проводки.

Реабилитационные мероприятия проведены 32 женщинам с синдромом потерь беременности, вне беременности с целью подготовки женщин к планируемой желанной беременности, через 3-6 месяцев после выкидыша/аборта и включали следующий план действий:

- обследование супружеской пары (выявление и верификация урогенитальной инфекции, в том числе стадия и активность ЦМВИ);

- базисная терапия проведена 23 женщинам по схеме: ацикловир-200 (1 табл. X 5 раз в день, в течение 7 дней, с перерывом 7 дней и повторением курса). При частых рецидивах (5 жен) ацикловир назначался в непрерывном режиме в течение 2-2,5 месяцев;

- при рецидиве 19 женщинам назначался антицитомегаловирусный иммуноглобулин (3,0 мл X 1 раз в 3 дня, 5 инъекций, затем по 3,0 мл X 1 раз в 7 дней, также 5 инъекций);

- интерферонмоделирующая терапия проведена 12 женщинам с применением виферона (по 1 свече, через 12 часов в течение 10 дней, затем по 1 свече ежедневно, в течение месяца);

- энзимотерапия вобэнзимом (2 табл. X 3 раза в течение 40 дней) проведена 11 женщинам;

- метаболическая терапия, аскорбиновая кислота (0,5 X 1 раза в день) и витамин E (1 капс. X 1 раз, в течение 1 месяца) всем женщинам в послеабортном периоде;

- при микст-инфекции и ассоциации ЦМВИ назначалась антибактериальная терапия (макмирор/джозомицин/ривомидин по общепринятым схемам);

- женщины с кольпитами и патологией шейки матки подвергались местной санации шейки матки и влагалища общепринятыми методами в зависимости от вида инфекционного агента: бетадиновые свечи (200 мг X 1 раз в день X 14 дней, 18 жен.); макмирор-комплекс (1 св. X 1 раз в день X 8 дней, 8 жен.), клион-Д (1 табл. X 1 раз в день X 10 дней, 19 жен.);

- восстановление биоценоза и микроэкологии половых путей проводилось применением ацилакта (1 св. X 2 раза X 10 дней);

- проведение мероприятий по здоровому образу жизни, правильному питанию, повышение двигательной активности, а при инсулинорезистентности - глюкофаж 500 мг по 1 табл. X 1 раз в день, в течение 5-6 месяцев;

- обследование и выявление экстрагенитальной патологии, консультация и лечение у терапевта, эндокринолога и нефролога;

- проведено обследование и терапия 23 супружеским парам, при этом лечение половых партнеров сопровождалась контрацепцией и консультацией андролога;

- проведена подготовка эндометрия для благоприятной имплантации оплодотворенной яйцеклетки и создание благоприятных условий для ее развития (метаболическая терапия и оральные контрацептивы в течение 3 месяцев) 19 пациенткам;

- планирование и подготовка к беременности проводились при ремиссии ЦМВИ в течение 6 месяцев и более;

- все реабилитированные женщины с синдромом потерь беременности находились на диспансерном учете, при необходимости были госпитализированы в критические сроки, с учетом принципов безопасного материнства.

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием критериев достоверности Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследований показали, что из 148 обследованных больных с синдромом потерь беременности ЦМВИ диагностирована у 39 (26,4%) пациентки, у 69 (46,6%) выявлены другие виды инфекций, передающихся половым путем, в том числе: вирус простого герпеса I и II типов, уреаплазма, микоплазма, хламидии, гарднереллы, трихоманада, кандиды, гонококки и спирохеты.

В структуре урогенитальных возбудителей ЦМВ занимал лидирующее место и обнаруживался более чем у одной трети (34,3%) обследованных. Второй по распространенности инфекцией явился вирус простого герпеса (22,2%), затем хламидиоз (20,4%), уреаплазмоз и кандидоз (по 11,1%), а также микоплазмоз (10,2%). Трихомонады выявлены у 16 беременных женщин. Гарднереллы обнаружены в 9 случаях и отнесены к наименее распространенным инфекциям (5,4%).

Реакция Вассермана была положительной у двух (1,2%) обследованных женщин, гонококки обнаружены в мазках 3 (1,8%) пациенток. Эти беременные при обнаружении данных патологий были выписаны на дальнейшее обследование и лечение в условиях кожно-венерологического стационара.

ЦМВ инфекция у беременных женщин обнаруживалась в различных стадиях активности. Из 119 женщин, инфицированных ЦМВ, острая форма, или первичное заражение, была установлена у 8 больных, что составило 6,7% случаев. Рецидивирующая форма ЦМВ выявлена у 45 женщин, то есть у более одной трети пациенток (37,8%), в течение гестационного периода произошло обострение заболевания. У остальных 66 (55,5%) женщин ЦМВ имел хроническое или латентное течение.

У обследованного контингента женщин ЦМВ инфекция обнаруживалась в виде моноинфекции (19,3%), микст-инфекции (87,9%) и ассоциаций, то есть сочетание урогенитальной инфекции с бактериальной флорой. При наличии ЦМВИ чаще высевалась патогенная микрофлора, нежели при других видах урогенитальных инфекций. Условнопатогенная флора (эпидермальный стафилококк, энтеробактерии и кишечная палочка) в 2,3 раза чаще высевались у женщин с урогенитальной инфекцией, и в 5,8 раз чаще, по сравнению с бактериальными посевами здоровых беременных, при этом приобретая статистическую достоверность ($p < 0,001$). По-видимому, это обусловлено тем, что иммунный статус при ЦМВ инфекции страдает больше, чем при других инфекциях, передающихся половым путем.

Многие современные авторы [2, 3, 5, 6, 8] при синдроме потерь беременности установили высокую частоту урогенитальной инфекции, с преобладанием ЦМВИ от 22% до 85%, при этом ЦМВИ также у большинства обследованных установлена в виде микст-инфекции или ассоциаций.

Результаты клинко-анамнестического анализа показали, что большинство обследованных беременных (69,5%) основной груп-

пы имели высокий инфекционный индекс, то есть они перенесли в детстве по 4-5 инфекций. В контрольной группе процент таких женщин также был высок, однако в основной группе инфекционный индекс был выше в 2,4 раза, по сравнению с аналогичными показателями основной группы, что было статистически достоверным ($p < 0,001$).

Наиболее часто среди больных женщин установлены перенесенные заболевания в виде тонзиллита, острой респираторной вирусной инфекции, заболеваний мочевыводящей системы, анемии и заболеваний щитовидной железы. Почти каждая женщина (86,1%) перенесла острую респираторную вирусную инфекцию (ОРВИ), при этом они указали на частое повторное заражение от 2 до 3-4 раз в год. В группе сравнения частота данного заболевания была также высока, но женщины с ЦМВИ страдали данной патологией в 2,5 раза чаще относительно группы здоровых женщин, что было статистически достоверным ($p < 0,001$). Возможно, данный факт указывает на реинфекцию ЦМВИ, которая клинически протекала по типу гриппа.

Частота перенесенных воспалительных заболеваний половых органов, эрозии шейки матки и, особенно, кольпитов, была достоверно выше в группе пациенток с наличием урогенитальной инфекции, а среди последних - наиболее чаще у женщин с ЦМВ.

Обращает на себя внимание высокая частота невынашивания беременности, перинатальных и репродуктивных потерь у женщин основной (24,5%; 43,1%; 66,8% соответственно) группы.

Результаты показали, что 36,1% обследованных женщин страдали метаболическим синдромом, то есть имели индекс массы тела $> 25 \text{ кг/м}^2$, повышенное количество глюкозы ($5,6 \text{ ммоль/л}$) в плазме крови натощак, артериальную гипертензию и дислипидемию.

ЦМВИ не проявлялась специфическими клиническими признаками и у большинства обследованных женщин протекала бессимптомно, стерто и латентно. Генерализованная форма ЦМВИ ни у одной больной основной группы не была выявлена. Лишь 41 (33,9%) больная имела жалобы на обильные выделения из половых путей, чувство зуда и жжения в области вульвы, ощущение дискомфорта в области наружных половых органов и дизурические явления. Кольпит установлен у 65,1% обследованных больных, эндоцервицит и эрозия шейки матки обнаружены соответственно у 11,6% и 39,5% пациенток. Одна треть (30,2%) больных с урогенитальной инфекцией жаловались на явления цистита, причем более чем половина (53,8%) из них ука-

зали на хроническое его течение с частыми рецидивами.

Таким образом, ЦМВ и другие урогенитальные инфекции протекают стерто и сопровождаются воспалительными заболеваниями влагалища и шейки матки, а также органов мочевыводящей системы.

Гестационный процесс при ЦМВИ имел свои особенности и зависел от формы течения данной инфекции. При острой форме или первичном заражении у всех обследованных женщин произошел ранний самопроизвольный выкидыш, при этом большинство женщин (62,5%) поступили в клинику НИИ АГиП с начавшимися и начинающимися выкидышами, с кровянистыми выделениями из половых путей и открытием шейки матки. У 3 из 8 пациенток была диагностирована неразвивающаяся беременность. Кроме проявлений выкидыша, женщины жаловались на перенесенную накануне ОРВИ и чувство озноба, которые продолжались до момента выкидыша.

Признаки угрозы самопроизвольного выкидыша у женщин с рецидивирующей и хронической стадиями ЦМВИ были выявлены у большинства обследованных, причем у женщин с хронической формой частота прерывания беременности была достоверно выше ($p < 0,001$). Больных с рецидивирующей и хронической формами ЦМВИ и угрозой прерывания беременности и начавшимися выкидышами было в 4,6 и 8,8 раз и 5,6 и 3,5 раз соответственно больше, по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы.

Следовательно, в группе с рецидивирующей формой преобладали пациентки с более тяжелой стадией абортa. Частота самопроизвольных выкидышей возрастала в зависимости от стадии ЦМВИ. Если при острой форме у всех 100% беременных женщин произошел аборт, то при рецидивирующей и хронических формах таковых было 24,4% и 10,1% соответственно ($p < 0,001$).

У женщин с синдромом потерь беременности при ЦМВИ гестационный процесс осложняется развитием плацентарной недостаточности (25,4%), СЗРП (26,5%), патологией околоплодных вод (42,4%), дородовым разрывом плодных оболочек (57,1%), гестозами (22,3%), послеабортным и послеродовым эндометритами (43,9%), внутриутробным инфицированием плода (33,8%), асфиксией при рождении (17,3%), врожденными пороками развития плода (25%) и морфологическими инфекционно-воспалительного характера изменениями плаценты (69,9%).

Частота послеабортных и послеродовых осложнений при острой и хронической формах ЦМВИ была высокой, составляя 37,5% и

31,6% соответственно по группам, в то время как при рецидивирующей форме ЦМВИ она была выше в 1,7 и 1,9 раз, составляя 62,5%.

Изучение иммунного статуса показал, что при острой фазе или первичном заражении в сыворотке крови больных повышался уровень IgM, при низком титре IgG, который колебался в пределах (1:400 и 1:800) при индексе авидности IgG ниже 40%. При этом у 6 из 8 больных ПЦР была позитивной, у 3 женщин наряду с положительной ПЦР на ЦМВИ, выявлен позитивный результат ПЦР вируса простого герпеса. У всех женщин этой группы были выявлены антитела на ЦМВ в отделяемом из цервикального канала (+++).

Реактивация хронической формы оценивалась при 3-4-кратном повышении IgG до 1:1600 и 1:3200 высокой авидности, при положительной ПЦР и выявлении антител в отделяемом из цервикального канала (+/+++).

Латентная форма ЦМВИ у всех пациенток характеризовалась выявлением титра антител IgG высокой авидности в пределах от 74 до 92%, отсутствием их роста при повторном обследовании (каждые 2 месяца), отсутствием антител IgM и антигенов в биологических средах и в соскобах отделяемого из цервикального канала.

Развитие плацентарной недостаточности у женщин с ЦМВИ, наряду с ультразвуковыми признаками, подтверждено доплерометрическими и морфофункциональными исследованиями плаценты. Гемодинамические изменения в фетоплацентарной системе обнаружены в сроках 28-30 недель у 76% обследованных больных, при этом более половины (53,3%) беременных имели хроническое течение ЦМВИ.

При иммунофлюоресцентном исследовании у 12 из 15 абортусов были обнаружены возбудители урогенитальной инфекции, причем преобладала, аналогично обследованным женщинам, вирусная инфекция (52,7%), среди последних - ЦМВ (34,9%), при этом бактериальный пейзаж женщин в большинстве случаев (63,2%) совпадал с микрофлорой соскобов из матки.

Патолого-гистологическое исследование плацент показало наличие воспалительных процессов в виде интервиллизита (38,9%), гнойно-некротического амнионита (30,3%), базального децидуита (69,6%), хориоамнионита (60,6%) и кальциноза (57,5%). Герпетические клетки были обнаружены в 10 (30,3%) случаях. Признак "Свиный глаз", который характерен для ЦМВИ, обнаружен в 9 (27,3%) плацентах.

Учитывая отрицательное влияние ЦМВИ на течение гестационного процесса, с целью

прегравидарной подготовки организма женщины к желанной беременности и соблюдения принципов безопасного материнства разработан комплекс мероприятий, включая профилактику и индивидуальную схему прегестационной подготовки к планируемой беременности.

Проведены обследования супружеских пар для выявления причин потерь беременности, верификация возбудителя, определения активности ЦМВИ, подготовка к планируемой желанной беременности, соблюдение мероприятий по здоровому образу жизни, включая правильное питание как во время, так и вне беременности, двигательную активность, соблюдение мер по безопасному сексу и санитарно-гигиеническим нормам, предупреждение заболеваний, передающихся половым путем. Группу сравнения составили 16 больных, не получивших лечение по разным причинам.

Полученные результаты показали, что после проведенного комплекса мероприятий частота осложнений беременности и родов в группе реабилитированных женщин уменьшилась в 3,2 и 4,1 раза соответственно. У всех реабилитированных женщин титр антител ЦМВИ и индекс avidности колебались в пределах 1:400; 1:800 и 85-93% соответственно, то есть произошла стабилизация процесса в организме.

Снижение осложнений гестационного процесса способствовало улучшению перинатальных исходов в 4 раза, частота срочных родов в группе пролеченных женщин увеличилась в 1,8 раза, по сравнению с аналогичным показателем дореабилитационного периода, и достигла 71,9%. Вместе с тем, уменьшилась частота преждевременных родов (в 1,5 раза), самопроизвольных выкидышей (в 3 раза) и неразвивающейся беременности (в 2 раза). Перечисленные изменения способствовали снижению показателей репродуктивных плодовых потерь (в 3 раза) и перинатальной смертности (в 7,4 раз).

Вывод

Полученные результаты отрицательного влияния ЦМВИ на течение гестационного процесса и принципы безопасного материнства указывают на необходимость проведения планирования беременности у женщины с синдромом потерь беременности. Комплекс мероприятий, проведенных в прегравидарном периоде, оказался эффективным для восстановления репродуктивной функции у женщин с синдромом потерь беременности при ЦМВИ. Профилактика и процесс ремиссии ЦМВИ способствуют благоприятному исходу беременности у большинства (71,9%) жен-

щин, снижению репродуктивных плодовых потерь (в 3 раза) и перинатальной смертности (в 7,4 раза).

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения. ВОЗ, Женева, 2005
2. Кулаков В.И. Репродуктивное здоровье. Проблемы и решения //Материалы VIII Российского форума "Мать и дитя". М., 2006. С. 3-4
3. Невынашивание беременности / Е.Ф. Кира [и др.] // СПб, 1999. 60 с.
4. Национальная стратегия здоровья Республики Таджикистан на период 2010-2020 годы. Душанбе, 2010. 158 с.
5. Рустамова М.С. Муминова Ш.Т., Истамова Г.Д. Цитомегаловирусная инфекция у женщин при синдроме потерь беременности // Мать и дитя. Душанбе, 2010. №3. С.78-79
6. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности // М.:Триада-Х, 2002. 304 с.
7. Kmak D.C. McNeeley S.G. Early Pregnancy Loss // Practical Strategies in Obstetrics and Gynecology. (eds): Ransoni S.B. Dombrowski M.P., McNeeley S.G. et all. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo.: W.B. Sanders Company. 2000. P. 20-26
8. Hill J.A. Recurrent Pregnancy Loss// Kistner's Gynecology & Women's Health. Mosby. 1999. P. 396 -399

Рустамова М.С., Раджабова С.А.

Планирование беременности у женщин с синдромом потери беременности при цитомегаловирусной инфекции

Ключевые слова: синдром потери беременности, Цитомегаловирусная инфекция, урогенитальная инфекция, выкидыши, планирование беременности, прегравидарный период

Полученные результаты отрицательного влияния ЦМВИ на течение гестационного процесса и принципы безопасного материнства указывают на необходимость проведения планирования беременности у женщин с синдромом потерь беременности. Комплекс мероприятий, проведенных в прегравидарном периоде, оказался эффективным для восстановления репродуктивной функции у женщин с синдромом потерь беременности при ЦМВИ. Профилактика и процесс ремиссии ЦМВИ способствуют благоприятному исходу беременности у большинства (71,9%) жен-

щин, снижению репродуктивных плодовых потерь (в 3 раза) и перинатальной смертности (в 7,4 раза).

Рустамова М.С., Раҷабова С.А.

Ба нақшагирии раванди гестационии заноне, ки дорои қатъи бармаҳали ҳомиладорӣ ва сирояти ситомегаловирус мебошанд

Калимаҳои калидӣ: синдроми қатъи бармаҳали ҳомиладорӣ, сирояти ситомегаловирус, сирояти урогениталӣ, исқоти чанин, банакшагирии ҳомиладорӣ, давраи пешазҳомиладорӣ

Далелҳои манфӣ доштани сирояти СМВ ба раванди гестационӣ тасдиқ карда шуд. Ин далелҳо нишон медиҳанд, ки ҳомиладорӣ заноне, ки дорои қатъи бармаҳали ҳомиладорӣ ва сирояти ситомегаловирус мебошанд, банакша гирифта шавад. Чорабиниҳои ки дар давраи пешазҳомиладорӣ гузаронида мешаванд, функсияи репродуктиви занонро барқарор месозанд, сирояти СМВ дар ҳолати ремиссия нигоҳ дошта мешавад, ва аксарияти занон (71,9%) саривақт таваллуд менамоянд, нишондодҳои исқоти чанин (то 3 маротиба)

ва фаъти перинатолӣ (то 7,4 маротиба) паст мегарданд.

Rustamova M.S., Radjabova S.A.

Pregnancy planning in women with the syndrome of pregnancy loss and cytomegalovirus infection

Key words: pregnancy loss syndrome, cytomegalovirus infection, urogenital infections, miscarriages, pregnancy planning, pregravidous period.

The obtained results of negative cytomegalovirus infection influence on the course of gestation process and the principles of safe motherhood point to carrying of pregnancy planning in women with the syndrome of pregnancy loss. Complex of measures carried out during the predgravidous period was effective in restoring reproductive function in women with pregnancy loss syndrome in cytomegalovirus infection. Prevention and remission of cytomegalovirus infection process, contribute to a favorable outcome of pregnancy, for the majority (71,9%) of women, decrease reproductive fetus loss (3 times) and perinatal mortality (7,4 times) .