

УДК 618.36-008.6-06:98:578.825.12]-037

О.В. Усачова

**НОВИЙ ПІДХІД ДО ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ВАГІТНИХ НА ТЛІ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ**

Запорізький державний медичний університет

**Резюме.** У статті на основі аналізу клінічних, гормональних та імунологічних особливостей перебігу вагітності на тлі цитомегаловірусної інфекції за допомогою багатофакторного дискримінантного аналізу

запропонований новий метод прогнозування ризику розвитку фетоплацентарної дисфункції.

**Ключові слова:** цитомегаловірусна інфекція, вагітні, плацентарна дисфункція, прогнозування.

**Вступ.** У період демографічної кризи, яка в останні десятиріччя розгорнулася в багатьох країнах світу, зокрема і в Україні, проблема внутрішньоутробного інфікування найбільш поширеними збудниками TORCH-групи набуває особливої значимості. З одного боку, збільшується кількість інфікованих цими патогенами жінок фертильного віку, а з іншого – прогресивно модернізуються методи діагностики та підходи до профілактики відповідних інфекцій [3, 11]. Цитомегаловіруси (ЦМВ) є найчастішими чинниками внутрішньоутробного ураження плода з високою вірогідністю тяжких наслідків у подальшому для новонародженого та дитини [1].

Важливим є той факт, що активні форми цитомегаловірусної інфекції (ЦМВІ) можуть негативно впливати на розвиток плода не лише при безпосередньому його інфікуванні, але й через вплив на стан плацентарного комплексу. За даними літератури [5], перебіг вагітності у жінок з гострою ЦМВІ характеризується підвищеною частотою ускладнень: у 57 % ця інфекція є причиною загрози мимовільного переривання вагітності, у 22 % – розвитку пізнього гестозу; у 57,7 % – є основним чинником багатоводдя; у 33,4 % – несприятливих наслідків у вигляді завмерлої вагітності та в 44,2 % – антенатальної загибелі плода. Також описані вогнищеві та дифузні запальні ураження плаценти при ЦМВІ у вагітної, які відмічаються як у випадку інфікування плода, так і за його відсутності [4]. Наведені патологічні зміни порушують процес інвазії та розвитку трофобласта, чинять пряму та опосередковану ембріотоксичну дію і є морфологічною основою плацентарної дисфункції (ПД) [6, 8]. Встановлено, що частота ПД у жінок з активною ЦМВІ більш ніж у два рази вища, ніж у контролі (28,6 % проти 12,8 %) [8].

Алгоритм діагностики ПД включає як ретельний збір анамнезу з виявленням групи ризику, так і поглиблене обстеження вагітної з високим інфекційним ризиком із використанням загальноклінічних, специфічних та додаткових досліджень [7]. Об'єктивні дослідження умовно поділяють на дві групи: непрямі, які дають можливість оцінити стан плода; прямі, які спроможні діагностувати ступінь і характер змін у самій плаценті. До прямих методів оцінки стану плаценти відносять аналізи, що дають змогу оцінити

метаболічну та гормональну функції ФПК: УЗД, доплерометричне дослідження, визначення рівнів фетоплацентарних гормонів (хоріонічного гонадотропіну, плацентарного лактогену, естріолу), кортизолу сироватки крові тощо [10].

В основі розвитку внутрішньоутробної інфекції лежать й імуносупресивні фактори, які впливають на стан вагітної, плода і новонародженого [2]. Внаслідок змін імунного статусу вагітних, які відбуваються на тлі ЦМВІ, може відбутися не лише інфікування плода, а й порушення природної толерантності організму жінки з розвитком різних ускладнень самої вагітності, як ПД і передчасні пологи [9]. Вірусні інфекції можуть активізувати цитотоксичний імунітет і бути чинниками Th1/Th2 шифту імунної системи з порушенням толерантності імунної системи вагітної до плода [12]. Проте їх роль у цих процесах залишається неповно вивченою.

Отже, імунні механізми відповіді на вірусну інфекцію під час вагітності можуть стати чинниками формування ПД, яка, у свою чергу, погіршує перебіг вагітності та полегшує трансмісію ЦМВ до плода.

**Мета дослідження.** Удосконалити прогнозування вірогідності небезпечного впливу ЦМВ на стан плаценти з формуванням ПД на підставі аналізу імуноендокринних особливостей перебігу вагітності на тлі різних форм ЦМВІ.

**Матеріал і методи.** Нами проведено аналіз гормональних зсувів і функціональних змін у системі противірусного захисту, які відбуваються у вагітних на тлі різних форм ЦМВІ, відносно неінфікованих жінок. Для цього вдалися до динамічного клінічно-лабораторного спостереження за 72 вагітними, які звернулися до консультативного центру ОІКЛ (м. Запоріжжя). Підтвердження чи виключення факту інфікування ЦМВ і встановлення стадії хвороби у вагітних проводили на підставі визначення в сироватці крові обстежених рівня анти-ЦМВ IgG і наявності специфічних IgM. За необхідності обстеження проводилося двічі з інтервалом не менше двох тижнів. Визначали також авідність специфічних антитіл і біологічний матеріал жінок (кров, сеча, слина), які досліджували методом ПЛР на наявність ДНК ЦМВ. За результатами специфічного обстеження з'ясовано, що 17 жінок були серонегативними до

ЦМВ (група 1), у 19 ЦМВІ проходила в латентній формі (група 2), у 36 вагітних діагностовано активну форму ЦМВІ (група 3).

До комплексу обстеження вагітних, крім загальноклінічних методів та планового і (за необхідності) позапланового ультразвукового дослідження плода й посліду, включено визначення в сироватці крові рівнів плацентарного лактогену, хоріонічного гонадотропіну, естріолу, кортизолу та ІНФ- $\gamma$ . Стан клітинної ланки імунної системи обстежених визначали за відсотковим показником і кількістю CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+ лімфоцитів та імунорегуляторним індексом (CD3+CD4+/CD3+CD8+).

Залучення вагітних до комплексного обстеження проводилося за умови письмової згоди на участь, яка була отримана після інформування жінки про характер майбутніх досліджень.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмних пакетів STATISTIKA v. 6.1 (SNANSOFT). На початковому етапі, використовуючи графічний метод W-критерію Шапіро-Уїлка, перевіряли показники, які вивчалися, на відповідність їх нормальному розподіленню. Оскільки досліджувані ознаки не мали нормального розподілення, то для подальшого статистичного аналізу використали непараметричні методи. Центральна тенденція та варіація показників позначалися як Me(Q<sub>25</sub>-Q<sub>75</sub>), де Me – медіана, а Q<sub>25</sub> та Q<sub>75</sub> – верхній та нижній квартилі відповідно. Для порівняння двох незалежних груп використовували U критерій Манна-Уїтні.

Ми також із метою встановлення найбільш інформативних раних показників формування ПД у вагітних на тлі активних форм ЦМВІ й об'єктивізації прогнозування виникнення такого патологічного стану використали багатофакторний дискримінантний аналіз. За результатами проведеного аналізу обчислювали Лямбду Уїлкса та виділяли найбільш інформативні лабораторні показники, для яких рівень значимості за F-критерієм Фішера  $p < 0,05$ . У подальшому обраховували коефіцієнти і формували лінійну дискримінантну функцію для групи пацієнтів із ПД (ЛДФ<sub>1</sub>) та без ознак ПД (ЛДФ<sub>0</sub>).

#### Результати дослідження та їх обговорення.

У таблиці 1 наведено статистичні дані про концентрацію кортизолу і гормонів ФПК (плацентарного лактогену, хоріонічного гонадотропіну та естріолу) сироватки крові вагітних, інфікованих ЦМВ, порівняно із серонегативними.

Як впливає з даних таблиці, статистично значущі відхилення рівня плацентарного лактогену, який перш за все характеризує стан материнської частини плаценти, у групах порівняння не відмічено. Рівень же хоріонічного гонадотропіну крові протягом вагітності зазнав найбільших фізіологічних коливань із суттєвим зростанням паралельно збільшенню її терміну. На його продукцію перш за все впливає площа хоріонічної поверхні плодової частини плаценти, і тому середні показники його вмісту мало чутливі до наявності

помірної ПД. Однак слід зазначити, що на тлі латентного перебігу ЦМВІ відзначено тенденцію до компенсаторного збільшення рівня хоріонічного гонадотропіну крові з (4349,9 (3867,4-4971,7)) mIU/ml у серонегативних пацієнтів до (5014,6 (3901,7-6588,6)) mIU/ml у інфікованих ЦМВ без ознак активного процесу. При реактивації ж цієї хронічної хвороби наведені зміни нівелиюються і вміст відповідного гормону знижується до (4168,2 (3239,6-4895,0)) mIU/ml.

Рівень естріолу, який у вагітної переважно характеризує стан плода, у групах пацієток з активними формами ЦМВІ був вищим, ніж у серонегативних до ЦМВ жінок ((7,3 (4,8-11,5)) pg/ml, проти (3,9 (3,1-9,7)) pg/ml;  $p=0,01$ ).

Дисбаланс «плацентарних гормонів», виявлений у вагітних із гострими формами ЦМВІ, а саме зниження вмісту хоріонічного гонадотропіну на тлі зростання рівня естріолу крові, на нашу думку, вказує на напруження фізіологічних механізмів функціонування ФПК. Привернуло увагу також те, що у крові вагітних з активними формами описаної вірусної хвороби мав місце найвищий рівень «стресового» гормону кортизолу ((285,3 (249,2-337,7)) ng/ml, проти (214,8 (178,4-350,8)) ng/ml у серонегативних та (178,4 (165,9-226,2)) ng/ml при латентному перебігу;  $p=0,006$  між групами 2 та 3). Цей факт також може свідчити про напруження механізмів адаптації організму, що відбувається в умовах реактивації хронічної вірусної хвороби.

Проведене порівняння вмісту досліджуваних гормонів ФПК у вагітних з активними формами ЦМВІ залежно від наявності сонографічних ознак материнсько-плодової інфекції (МПІ) (рис. 1, 2) вказав на зв'язок між вищими рівнями плацентарного лактогену ((4,6(3,9-5,2)) mg/l проти (2,9(1,9-3,9)) mg/l у вагітних без МПІ ( $p=0,002$ )) та естріолу, (9,0(6,5-11,4)) pg/ml проти (3,3(1,2-8,6)) pg/ml відповідно ( $p=0,03$ )), з проявами ПД.

Крім того, у крові вагітних, в яких на тлі активації ЦМВІ реєструвалися сонографічні маркери ПД, був найвищим рівень кортизолу (рис. 3): зростав з (259,0(197,7-367,2)) ng/ml без МПІ, до (332,8(288,5-432,4)) ng/ml ( $p=0,008$ ) при її наявності. З огляду на те, що цей гормон відіграє ключову роль у регуляції захисних реакцій організму на стрес і при вагітності є чинником уповільнення росту плода, пов'язаного з небезпечними внутрішньоутробними умовами, така його підвищена продукція в даному випадку, з одного боку, є проявом активації антистресових механізмів на тлі вірусної інфекції, а з іншого – вірогідно може призводити до затримки внутрішньоутробного росту плода.

Аналіз змін, які відбувалися на тлі інфікування ЦМВ у клітинній ланці імунного захисту організму вагітних (табл. 2), показав, що при латентних формах персистувальної вірусної інфекції відмічалася тенденція до компенсаторного збільшення як загальної кількості Т-лімфоцитів, так і їх субпопуляції із цитотоксичною активніс-

Таблиця 1

Гормональний статус вагітних залежно від форми інфікування цитомегаловірусами, Me (Q<sub>25</sub>-Q<sub>75</sub>)

Форма інфікування	Група	Кортизол (ng/ml)	Плацентарний лактоген (mg/l)	Хоріонічний гонадотропін (mIU/ml)	Естріол (pg/ml)
Серонегативні (n=15)	1	214,8 (178,4-350,8)	3,2 (2,9-4,8)	4349,9 (3867,4-4971,7)	3,9 (3,1-9,7)
Латентна інфекція (n=16)	2	178,4 (165,9-226,2)	3,6 (1,4-4,2)	5014,6 (3901,7-6588,6)	3,3 (1,7-5,4)
Активна форма (n=25)	3	285,3 (249,2-337,7)**	3,7 (2,4-4,7)	4168,2 (3239,6-4895,0)	7,3 (4,8-11,5)*
p Краскела-Уолліса		0,02	0,57	0,15	0,04

Примітка. Тут і в наступній таблиці \* – p<0,05 за критерієм Манна-Уїтні між групами 2 та 3; \*\* – p<0,01 за критерієм Манна-Уїтні між групами 2 та 3

Таблиця 2

Рівень ІНФ-γ та показники клітинної ланки імунітету вагітних, інфікованих цитомегаловірусами порівняно з серонегативними, Me (Q<sub>25</sub>-Q<sub>75</sub>)

Показник		Серонегативні до ЦМВ (n=16)	Латентна ЦМВІ (n=17)	Активна форма ЦМВІ (n=25)	p Краскела-Уолліса
		група 1	група 2	група 3	
CD3+	%	76,8 (69,8-80,6)	77,3 (73,6-81,1)	75,3 (72,6-78,4)	0,53
	абс.	1165 (996-1419)	1378 (1010-1565)	1111 (960-1560)	0,43
CD3+CD4+	%	48,5 (42,8-56,9)	46,8 (43,1-48,8)	45,3 (40,5-48,6)	0,16
	абс.	753 (630-865)	877,5 (655-967,5)	662,5 (494,0-834,5)	0,13
CD3+CD8+	%	23,8 (20,2-25,8)	25,2 (19,3-23,0)	25,1 (21,4-29,6)	0,40
	абс.	339 (304-479)	496 (385-551)	336,5 (234,0-568,0)	0,29
CD3+CD4+ / CD3+CD8+		2,3 (1,9-2,4)	2,25 (1,9-2,9)	1,7 (1,5-1,8) *, **	0,015
ІНФ-γ (pg/ml)		0,16 (0,1-0,4)	0,17 (0,08-0,23)	0,38 (0,3-1,02) *, **	0,04

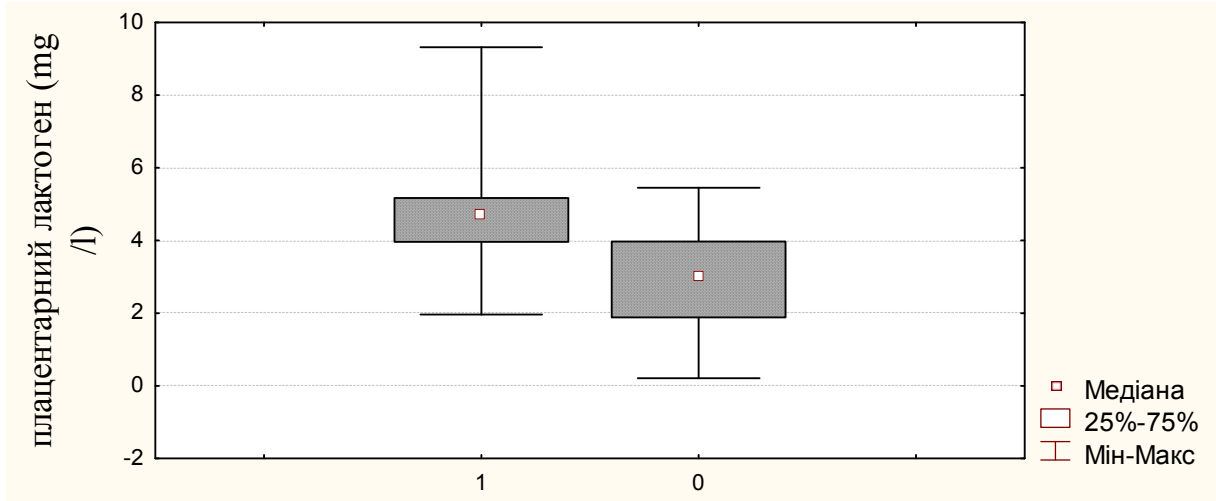


Рис. 1. Рівень плацентарного лактогену крові вагітних із активними формами цитомегаловірусної інфекції

Примітка: тут і в наступних рисунках 1 – сонографічні ознаки МПІ наявні; 2 – сонографічні ознаки МПІ відсутні. \*\* – p<0,01 відносно груп порівняння за критерієм Манна-Уїтні

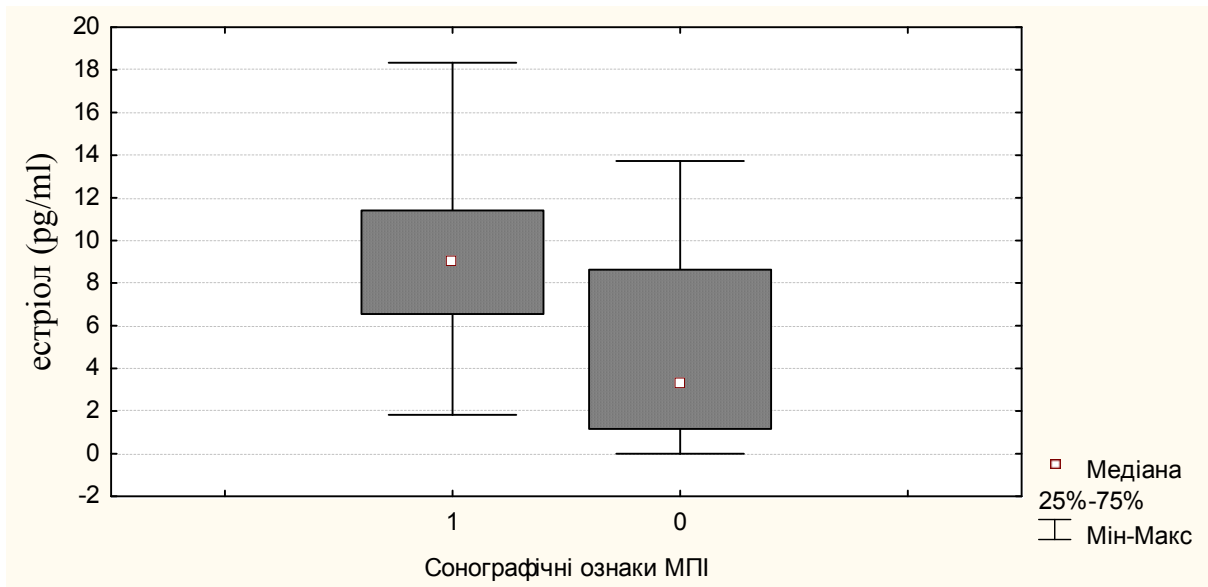


Рис. 2. Рівень естріолу крові вагітних із активними формами цитомегаловірусної інфекції

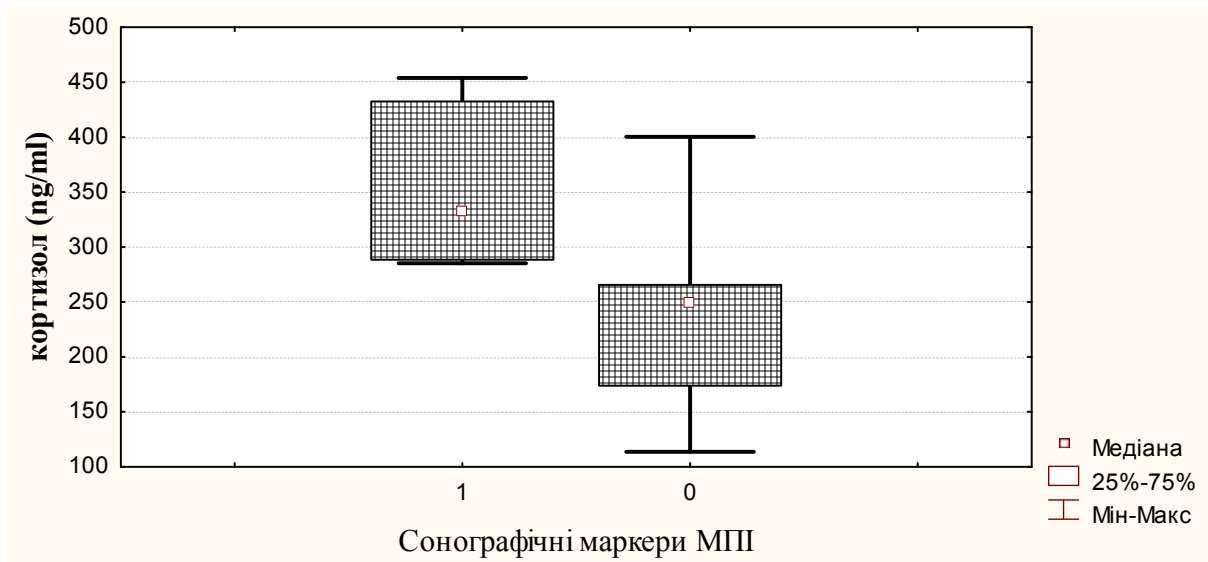


Рис. 3. Рівень кортизолу крові вагітних із активними формами цитомегаловірусної інфекції

ттю (CD3+CD8+). При цьому, за активної форми відповідної хвороби відбувалося поступове зниження кількісних і відносних показників Т-хелперів (CD3+CD8+ лімфоцитів). Не зважаючи на те, що жодна зі змін не була статистично значущою, дисбаланс у субпопуляціях лімфоцитів, який сформувався внаслідок таких зрушень, суттєво вплинув на показник імунорегуляторного індексу, який у групі вагітних з активними формами ЦМВІ був нижчий, ніж в інших ( $p=0,015$ ).

Щодо регуляторного протівірусного цитокіну ІНФ- $\gamma$ , то в інфікованих ЦМВ вагітних, які переносили латентні форми хвороби, не зареєстровано значущих відхилень його рівня відносно неінфікованих. Проте на тлі активації відповідної персистувальної хвороби відбувалося майже дворазове підвищення вмісту цього цитокіну крові: 0,16 (0,1-0,4) pg/ml у серонегативних до ЦМВ та 0,17 (0,08-0,23) pg/ml у інфікованих ЦМВ без ознак активації, проти 0,38 (0,3-1,02) pg/ml при активації ЦМВІ ( $p=0,016$  та  $p<0,001$  відповідно).

Слід зазначити, що в групі жінок з активними формами ЦМВІ рівень ІНФ- $\gamma$  коливався найбільш значуще (від нижчого за 0,1 pg/ml до понад 10-50 pg/ml) і серед них лише у 32 % був зареєстрований високий рівень показника, у 48 % – він був у межах серонегативних жінок, а у 20 % – був навіть нижчим за 0,1 pg/ml. Такі значні коливання вмісту досліджуваного цитокіну крові вагітних, які мали місце на тлі активації ЦМВІ, нами розцінено як прояв напруженості природних механізмів регуляції захисту організму від вірусних чинників та можливість їх зриву.

Проведений багатофакторний дискримінантний аналіз показав, що у вагітних на тлі активних форм ЦМВІ найбільш інформативними відносно ранньої діагностики ПД були рівні естріолу, хоріонічного гонадотропіну та плацентарного лактогену і показники функціонування протівірусного захисту – відсоток CD3+CD4+ лімфоцитів та вміст ІНФ- $\gamma$  крові (Лямда Уїлса відповідно дорівнює 0,58, 0,68, 0,64, 0,77 та 0,62;

$p=0,03$ ). Базуючись на отриманих розрахунках, сформовано лінійні дискримінантні формули (ЛДФ) відносно вірогідності наявності ПД та її відсутності на тлі активної форми ЦМВІ:

$$\text{ЛДФ}_0 = -72,59 + 2,34x_1 - 0,5x_2 + 0,01x_3 - 1,53x_4 - 0,88x_5;$$

$$\text{ЛДФ}_1 = -58,95 + 2,06x_1 - 0,34x_2 + 0,009x_3 - 0,78x_4 - 0,61x_5,$$

в яких: ЛДФ<sub>0</sub> – лінійна дискримінантна формула для негативного щодо ПД результату; ЛДФ<sub>1</sub> – лінійна дискримінантна формула для позитивного щодо ПД результату;  $x_1$  – відсоток CD3+CD4+ лімфоцитів;  $x_2$  – рівень естріолу;  $x_3$  – рівень хоріонічного гонадотропіну;  $x_4$  – рівень плацентарного лактогену крові;  $x_5$  – вміст ІНФ- $\gamma$  крові.

Оцінка вірогідності ПД у вагітних наведеної групи проводиться за результатами розрахунку цих двох формул і якщо ЛДФ<sub>0</sub> > ЛДФ<sub>1</sub> – вагітну слід віднести до групи з низьким ризиком відносно ПД, а при ЛДФ<sub>0</sub> < ЛДФ<sub>1</sub> – з високим. Такий діагностичний підхід має рівень значимості  $p < 0,001$  та сумарний вклад до дисперсії симптомів у межах 76,8 %. Загальна точність цього діагностичного тесту становить 80,76 % (58,3 % – відносно відсутності ПД; 100 % – її наявності).

### Висновки

1. У хворих на активні форми цитомегаловірусної інфекції має місце дисбаланс „плацентарних гормонів”, який полягає у зниженні вмісту хоріонічного гонадотропіну на тлі компенсаторного зростання рівня естріолу крові та активації продукції кортизолу – гормону з виразною антистресорною дією. Такі зсуви асоційовані із сонографічними проявами плацентарної дисфункції.

2. У разі розвитку гострої форми цитомегаловірусної інфекції або реактивації хронічної персистувальної вірусної хвороби у вагітних відбувається підвищення рівня ІНФ- $\gamma$  крові з подальшим зростанням кількості Т-лімфоцитів. При цьому переважно активуються клітини із цитотоксичною активністю (CD3+CD8+ лімфоцитів), що проявляється значущим зменшенням імунорегуляторного індексу (CD3+CD4+/CD3+CD8+).

3. Використання запропонованих лінійних дискримінантних функцій дає змогу об'єктивізувати прогнозування та ранню діагностику плаце-

нтарної дисфункції у вагітних з цитомегаловірусною інфекцією.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у впровадженні наведеного алгоритму в роботу лікувально-профілактичних закладів Запорізької області та клінічної оцінки ефективності його використання.

### Література

1. Вовк Л.М. Роль основних представників TORCH-комплексу в розвитку перинатальної патології / Л.М. Вовк // Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2011. – № 2. – С. 25-29.
2. Возианова Ж.И. TORCH-инфекции / Ж.И. Возианова // Сучас. інфекції. – 2008. – № 4. – С. 4-10.
3. Долгих Т.И. Лабораторная диагностика – основа информационного обеспечения диагностического процесса при оппортунистических инфекциях / Т.И. Долгих // Клин. лаб. диагност. – 2008. – № 1. – С. 49-51.
4. Знаменская Т.К. TORCH-инфекции в акушерстве и неонатологии / под ред. Т.К. Знаменской. – К.: Standard Digital Print, 2008. – 200 с.
5. Макаров В.А. Инфекции в акушерстве и гинекологии / В.А. Макаров, В.А. Алешкина, Т.Р. Савченко. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 464 с.
6. Izmet'eva K.A. Adaptive and compensatory reactions of the fetoplacental complex / K.A. Izmet'eva, N.R. Shabunina-Basok // Arkh Patol. – 2010. – Vol. 72 (6). – P. 25-27.
7. Lutsenko M.T. Morphofunctional characteristics of fetoplacental barrier of placental villi during pregnancy complicated by herpes-virus infection / M.T. Lutsenko, I.A. Andrievskaya // Bull. Exp. Biol. Med. – 2010. – Vol. 149 (4). – P. 537-539.
8. Maternal antibodies enhance or prevent cytomegalovirus infection in the placenta by neonatal Fc receptor-mediated transcytosis / E. Maidji, S. McDonagh, O. Genbacev [et al.] // Am. J. Pathol. – 2006. – Vol. 168 (4). – P. 1210-1226.
9. Mel'nikova V.F. The pathogenesis of intrauterine infections / V.F. Mel'nikova, O.A. Aksenov, R.A. Nasyrov // Arkh. Patol. – 2010. – Vol. 72 (6). – P. 29-30.
10. Neerhof M.G. The fetal response to chronic placental insufficiency / M.G. Neerhof, L.G. Thaete // Semin. Perinatol. – 2008. – Vol. 32. – P. 201-205.
11. Relative efficiency of polymerase chain reaction and enzyme-linked immunosorbant assay in determination of viral etiology in congenital cataract in infants / G. Shyamala, P. Sowmya, H. N. Madhavan [et al.] // J. Postgrad. Med. – 2008. – Vol. 54 (1). – P. 17-20.
12. Viral infection of the placenta leads to fetal inflammation and sensitization to bacterial products predisposing to preterm labor / I. Cardenas, R.E. Means, P. Aldo [et al.] // J. Immunol. – 2010. – Vol. 185. – P. 1248-1257.

## НОВЫЙ ПОДХОД К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ РАЗВИТИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ НА ФОНЕ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

*Е.В. Усачева*

**Резюме.** В статье на основании анализа клинических, гормональных и иммунологических особенностей течения беременности на фоне цитомегаловирусной инфекции с помощью многофакторного дискриминантного анализа предложен новый метод прогнозирования риска развития фетоплацентарной дисфункции.

**Ключевые слова:** цитомегаловирусная инфекция, беременные, плацентарная дисфункция, прогнозирование

**A NEW APPROACH TO THE FORECASTING OF PLACENTAL DYSFUNCTION ON THE  
BACKGROUND OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN PREGNANT WOMEN**

*O.V. Usachova*

**Abstract.** The article suggests a new method of predicting the risk of placental dysfunction based on analysis of clinical, hormonal and immunological features of pregnancy on the background of cytomegalovirus infection using multivariate discriminant analysis

**Key words:** cytomegalovirus infection, pregnant women, placental dysfunction, prediction.

«State Medical University» (Zaporizhzhia)

Рецензент – проф. В.Д. Москалюк

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 4 (76). – P. 183-188

Надійшла до редакції 17.09.2015 року