

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**ім. О.О.БОГОМОЛЬЦЯ**

**ОСТРОВСЬКА ОКСАНА МИКОЛАЇВНА**

УДК 618.3-06:61698.579.882.11+615.276.2/4.03

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ НЕВИНОШУВАННЯ**  
**ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК ІЗ ХЛАМІДІЙНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ, ТА ЇХ**  
**МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ**

**14.01.01 – акушерство і гінекологія**

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ – 2005

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Івано-Франківській державній медичній академії МОЗ України.

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор **Гудивок Іван Іванович**, Івано-Франківська державна медична академія МОЗ України, завідувач кафедри акушерства і гінекології факультету післядипломної освіти

**Офіційні опоненти:**

член-кореспондент АМН і НАН України, доктор медичних наук, професор **Степанківська Галина Костянтинівна**, Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця МОЗ України, професор кафедри акушерства та гінекології №1;

доктор медичних наук, професор **Сенчук Анатолій Якович**, Медичний інститут Української асоціації народної медицини, завідувач кафедри акушерства та гінекології.

**Провідна установа:**

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика МОЗ України, кафедра акушерства, гінекології і репродуктології, м. Київ.

Захист відбудеться „17” „лютого” 2005 р. о 13<sup>30</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.003.03 при Національному медичному університеті ім. О.О.Богомольця МОЗ України (01030, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця МОЗ України за адресою 03057, м. Київ, вул. Зоологічна, 3

Автореферат розісланий „14” січня 2005 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради  
кандидат медичних наук, доцент

Вітовський Я.М.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Перед сучасною медициною дедалі більше постає питань, пов'язаних із необхідністю розвитку новітніх методик виявлення, профілактики та лікування акушерсько-гінекологічної патології, спрямованих на забезпечення та всебічне сприяння реалізації жінкою функції материнства починаючи з етапу запліднення й до народження здорової дитини (В.К.Чайка, 1996; Л.И.Иванюта, 2001; Ф.В.Дахно, 2001; Т.Іркіна та співавт., 2001; Б.М.Венцківський, 2004). Одне з чільних місць серед проблем практичного акушерства посідає невиношування вагітності (С.П.Писарева и соавт., 2000; В.М.Сидельникова 2002; Ю.П.Вдовиченко та співавт., 2002). Частота передчасного переривання вагітності залишається стабільно високою і, за даними ВООЗ, становить від 15 до 27% від загальної кількості бажаних вагітностей (Ю.П.Вдовиченко та співавт., 1999; І.Б.Вовк та співавт., 1999). В Україні цей показник у загальній кількості бажаних вагітностей за останні роки зріс з 7,3% до 17% (Г.О.Слабкий та співавт., 2003). Невиношування є головною причиною перинатальної захворюваності і смертності (В.М.Сидельникова 2002; Б.М.Венцківський та співавт., 2003; А.Я.Сенчук, 2003).

Чимала кількість наукових досліджень із вивчення причин невиношування вагітності присвячена інфекційним агентам (Э.К.Айламазян и соавт., 1995; О.К.Пагодин, 1998; Ю.П.Вдовиченко та співавт., 1999; А.Я.Сенчук, 2003; Б.М.Венцківський та співавт., 1999, 2004). Відомим є факт, що провідна роль у порушенні репродуктивного здоров'я жінки належить сексуально-трансмисивним захворюванням (Б.М.Венцківський та співавт., 1999, 2004), а серед них найбільшу питому вагу складає хламідійна інфекція (М.Короку et al., 1999; Т.Г.Романенко та співавт., 1999; И.И.Мавров, 2003). Серед вагітних у загальній популяції *Chlamydia trachomatis* присутня у 4-13% випадків, досягаючи 34-74% у разі хронічних запальних захворюваннях уrogenітального тракту та обтяженому акушерському анамнезі (В.Е.Радзинский и соавт., 1996; В.І.Грищенко та співавт., 1999).

Відомо, що гестаційний період у жінок з уrogenітальним хламідіозом характеризується великою частотою акушерських ускладнень: ранні та пізні гестози; хронічна утробна гіпоксія та гіпотрофія плоду; мимовільні викидні та мертвородження; гнійно-септичні ускладнення, слабкість пологової діяльності та післяпологові ендометрити (І.В.Унгвицька та співавт., 1996; Б.М.Венцківський та співавт., 2004). Проте, безсумнівно, частим і разом з тим найбільш трагічним ускладненням хламідійної інфекції у разі вагітності є переривання останньої.

Подальшого глибокого вивчення потребують аспекти імунопатогенетичних та саногенетичних механізмів в умовах невиношування вагітності, зумовленого хламідійною інфекцією (Л.Б.Маркін та співавт., 1999; И.И.Мавров, 2001; А.Я.Сенчук, 2003; Б.М.Венцківський та співавт., 2004). Не дослідженими залишаються можливості корекції патогенетичних ланок та імунного гомеостазу в жінок із невиношуванням вагітності у разі уrogenітального хламідіозу шляхом використання препаратів природнього походження з імуномодулюючими, антиоксидантними, гепатопротекторними та протизапальними властивостями. На підставі цього вважаємо актуальним вивчення клініко-патогенетичних та морфологічних змін у жінок із уrogenітальним хламідіозом у разі невиношуванні вагітності та розробку нових патогенетично модифікованих схем лікування.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідницьких робіт Івано-Франківської

державної медичної академії, затверджена Республіканською експертною комісією АМН та МОЗ України „Акушерство і гінекологія” (протокол № 5 від 6.12.2002 року) і є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології „Розробити і впровадити в практику охорони здоров'я ефективні методи прогнозування ускладнень, їх діагностику, профілактику і лікування у вагітних у групі ризику (гестози, анемії, ризик утробного інфікування, пієлонефрити, вагіноз, багатовіддя) з метою зменшення перинатальної та материнської смертності” (номер державної реєстрації 0104U007539).

#### **Мета і задачі дослідження.**

Метою роботи було зниження частоти невиношування вагітності у жінок з хламідійною інфекцією шляхом розробки нових лікувальних технологій на підставі результатів вивчення клініко-патогенетичних та морфологічних змін.

Для досягнення мети дослідження в роботі поставлено наступні задачі:

1. Вивчити у порівняльному аспекті клініко-патогенетичні особливості невиношування вагітності у жінок із хламідійною інфекцією та уrogenітальним інфікуванням іншого генезу.

2. Визначити якісні та кількісні морфологічні критерії змін плацент у вагітних із невиношуванням на тлі хламідійного інфікування.

3. Оцінити вплив загальноприйнятої терапії на показники імунної відповіді, локальних факторів захисту слизових оболонок генітального тракту, систем гемокоагуляції та фібринолізу, морфологічні особливості плацент у разі невиношування вагітності в жінок з хламідійною інфекцією.

4. Розробити схему патогенетично обґрунтованої медикаментозної корекції виявлених порушень з використанням протефлазиду та хофітолу у разі невиношування вагітності в жінок з хламідійною інфекцією та оцінити її клінічну ефективність.

*Об'єкт дослідження:* вагітні жінки з невиношуванням вагітності на тлі урогенітального хламідіозу.

*Предмет дослідження:* клініко-патогенетичні особливості, діагностика та лікування урогенітального хламідіозу у разі невиношування вагітності.

*Методи дослідження:* загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні, імунофлюоресцентні, патоморфологічні, морфометричні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше встановлено взаємозв'язок між показниками системного імунітету, локальними факторами захисту слизових оболонок генітального тракту, згортальної системи крові з морфологічними особливостями плацентарної тканини у вагітних із невиношуванням на фоні хламідійного інфікування.

Уперше виявлено збільшення експресії CD95+ на лімфоцитах периферійної крові, що корелює із зменшенням субпопуляційного вмісту активованих Т- і В-лімфоцитів та Т-хелперів, і вказує на активацію механізмів апоптозу трансформованих клітин у вагітних із невиношуванням у разі хламідійного інфікування, що особливо виражено за наявності мікст-інфекцій.

Дістало подальшого розвитку дослідження показників імунної резистентності, а саме: субпопуляційного спектру Т- і В-лімфоцитів, цитокінового профілю та складу імуноглобулінів цервікального слизу та сироватки крові при невиношуванні вагітності на тлі хламідійної інфекції та оцінка динаміки вказаних показників в процесі медикаментозної корекції запропонованим лікувальним комплексом.

На підставі проведеного дослідження отримано пріоритетні дані та доведено можливість використання показників вмісту sIgA та ІЛ-6 у цервікальному слизі в якості маркерів активності запального процесу та можливої маніфестації симптомів загрози переривання вагітності у жінок із невиношуванням у разі уrogenітального хламідіозу.

Уперше представлено оцінку впливу хламідійної інфекції та патогенетично модифікованого лікування невиношування вагітності на морфологічну структуру плацент у породіль.

Розроблено нові алгоритми патогенетично модифікованого лікування з використанням препаратів протеплазид та хофітол у разі невиношування вагітності у жінок із хламідійною інфекцією.

**Практичне значення одержаних результатів.** Доведено, що верифікація хламідійної інфекції у разі невиношування вагітності супроводжується вираженими порушеннями місцевої бар'єрної функції генітального тракту, згортальної системи крові, незворотніми морфофункціональними змінами плацент, стійкими порушеннями в системі кооперації Т- і В-лімфоцитів, цитокиновому каскаді та системі ендогенних інтерферонів.

Застосування традиційних програм лікування невиношування вагітності у жінок з хламідійною інфекцією, забезпечує відносну корекцію клініко-лабораторної симптоматики процесу, зі збереженням стійких порушень цитокинового профілю та неспецифічного локального захисту слизових оболонок генітального тракту.

В якості діагностичних критеріїв та ефективності медикаментозної корекції запропоновано використовувати вміст sIgA та ІЛ-6 у цервікальному слизі, рівень CD95+ та окремі показники цитокинового профілю в сироватці (ІЛ-4, IFN- $\gamma$ ).

Диференційоване застосування запропонованого лікування у разі невиношування вагітності у жінок із хламідійною інфекцією дозволяє запобігти можливій реверсії збудника, розвитку ускладнень вагітності та збільшити відсоток термінових пологів.

Результати дослідження впровадженні у практику роботи міського пологового будинку (м.Івано-Франківськ), обласного перинатального центру, Прикарпатського центру репродукції людини, пологових будинків ТМО Івано-Франківської, Тернопільської областей. Матеріали роботи використовуються в навчальному процесі на профільних кафедрах Івано-Франківської державної медичної академії.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантом самостійно проаналізовано наукову літературу та патентну інформацію з проблеми невиношування вагітності у жінок з хламідійною інфекцією, доведена пріоритетність, доцільність і необхідність здійснення роботи, визначено мету, завдання, об'єм та методи дослідження, якими досконало оволоділа, пройшовши курси та отримавши допуски до роботи за сучасними методиками. Автор самостійно проводила формування груп хворих, клінічні та лабораторні обстеження, первинну обробку результатів клінічних і спеціальних лабораторних та імунологічних досліджень. Особисто дисертантом проведено статистичний аналіз результатів, написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки та практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в медичну практику та відображено в опублікованих працях.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації доповідалися та обговорювалися на I міждисциплінарній науково-практичній конференції „Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика та лікування TORCH-інфекції” (Київ, 2001), IV міждисциплінарній науково-практичній

конференції „Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу та TORCH-інфекцій” (Київ, 2002), Науково-практичній конференції “Актуальні питання сучасного акушерства” (Тернопіль, 3-4 квітня 2003), Всеукраїнській науково-практичній конференції „Актуальні питання сучасного акушерства” (Тернопіль, 16-18 травня 2004), підсумкових науково-практичних конференціях Івано-Франківської медичної академії (Івано-Франківськ, 2002, 2003).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 12 праць, в тому числі 6 у фахових журналах, рекомендованих ВАК України. Новизна та пріоритетність проведених досліджень підтверджені Державним Патентом України на винахід: Патент 52404А Україна, А61К31/12 „Спосіб лікування загрози переривання вагітності у жінок з хламідійною інфекцією”.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 195 сторінках основного тексту. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, опису методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та переліку посилань (319 джерел, з них 188 – українсько та російськомовних, 131 – зарубіжних). Робота ілюстрована 27 таблицями, 16 діаграмами та 24 мікрофотографіями).

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал та методи дослідження.** В основу дослідження лягло комплексне клініко-лабораторне дослідження імунної відповіді та локального захисного бар'єру слизових генітального тракту, систем гемокоагуляції та фібринолізу та морфологічна оцінка структури плацент жінок із невиношуванням вагітності у II-III триместрах на фоні хламідійної уrogenітальної інфекції та їх лікування у клініці.

Для розв'язання поставлених завдань було проведено поглиблене клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження **180 жінок із невиношуванням вагітності**. У 132 з обстежених нами вагітних методом імуноферментного аналізу по типоспецифічних IgG і IgA, а також методом прямої імунофлюоресценції (ПФ) у зішкрібках зі слизової цервікального каналу та уретри з використанням наборів „ХламіСкан” (НПФ „Лабдіагностика”, Москва, Росія) верифіковано наявність хламідійної інфекції.

Для дослідження особливостей клініко-патогенетичних аспектів перебігу невиношування вагітності при хламідіозі обстежені пацієнтки були розподілені на наступні групи: I-а група складалася з 48 жінок із невиношуванням вагітності без верифікації хламідійного інфікування. II-а група – 68 жінок із невиношуванням вагітності на тлі хламідіозу як моноінфекції. III-а група – 64 жінки із невиношуванням вагітності на тлі поєднання хламідіозу із іншими уrogenітальними інфекціями. Контрольна група становила 48 жінок із невиношуванням вагітності без верифікації хламідій та 28 практично здорових вагітних (ПЗВ).

Для оцінки різниці морфологічних змін плацентарного комплексу в залежності від присутності хламідійного інфікування у разі невиношування вагітності ми дослідили плаценти 12 породіль без верифікації хламідіозу та 5 жінок при хламідіозі на тлі невиношування вагітності, які не отримували етіотропної терапії. Контрольну групу склали 10 плацент від породіль без ознак акушерської патології.

З метою вивчення ефективності використання запропонованих програм лікування невиношування вагітності у жінок із хламідійною моноінфекцією обстежені були розділені на підгрупи в залежності від призначеної їм схеми лікування. I-а підгрупа

складалася з 17 жінок із невиношуванням вагітності у разі хламідійного інфікування, які лікувалися загальноприйнятими традиційними методиками із використанням токолітиків, спазмолітиків, седативних препаратів; у якості етіотропного середника застосовано ровамідин (3 МЕ 2 рази на добу всередину, курсом 10 днів). II-а підгрупа – 17 жінок із невиношуванням вагітності у разі хламідійного інфікування, в комплексному лікуванні яких призначали препарат протепфлазид: всередину краплями, нанесеними на цукор 1-й тиждень - по 5 крапель 3 рази на добу; 2-3-й тиждень - по 10 крапель 3 рази на добу; 4-й тиждень – по 8 крапель 3 рази на добу. III-я підгрупа – 17 жінок із невиношуванням вагітності при хламідійному інфікуванні, у комплексному лікуванні яких призначали препарат хофітол по 2 таблетки 3 рази на добу всередину за 30 хвилин до їди, курсом 21 день. IV-а підгрупа – 17 жінок із невиношуванням вагітності при хламідійному інфікуванні, у комплексному лікуванні яких призначали протепфлазид і хофітол за вище означеними методиками. Контрольна група становила 28 ПЗВ. Всі дослідження проводилися до початку та на 28 день лікування.

Для встановлення впливу медикаментозної корекції у разі урогенітального хламідіозу в умовах невиношування на систему мати-плацента-плід ми провели морфологічне і морфометричне дослідження плаценти: в I підгрупу занесені 8 породіль, які лікувалися за загальноприйнятими методиками; у II підгрупу – 8 породіль, у комплексному лікуванні яких призначали препарат хофітол; у III підгрупу – 8 породіль, у комплексному лікуванні яких призначали препарат протепфлазид, у IV - 8 породіль, у комплексному лікуванні яких призначали обидва препарати за вище означеними методиками. Контрольну групу склали 10 плацент від породіль без ознак акушерської патології.

Для імунофенотипування субпопуляцій T- і B-лімфоцитів методом непрямой імунофлуоресценції з використанням моноклональних антитіл [CD3+, CD4+, CD8+, CD24+ (IPO 24+), CD56+ (NK), CD150+ (IPO 3+), IPO47+ (HLA-DR+), CD95+(Fas/APO-I)], лімфоцити виділяли з периферійної крові за методом Л.Б.Хейфец, В.Ф.Абалкіна (1973). Визначення лізоциму сироватки крові та цервікального слизу проводили за методом О.В.Бухаріна (1974). Рівні ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, IFN- $\gamma$  та TNF $\alpha$  визначали в сироватці периферійної крові, рівень ІЛ-6 - оцінювали ще й у цервікальному слизу методом ІФА (аналізатор “StatFax 303 Plus”) за допомогою реагентів “ПроКон” (ТЗОВ “Протеїновий контур”, Росія). Визначення ІgA, ІgM, ІgG сироватки крові та sІgA цервікального слизу проводили за Manchini et al. в модифікації Е.Г.Ларенка і М.П.Кравченка (1991). Визначення кількості фібриногену, динаміку наростання та інактивації тромбопластин-тромбінової активності оцінювали за допомогою автокоагуляційного тесту.

Патогістологічне та морфометричне дослідження плацент проводили під світловим мікроскопом за допомогою аналізатора зображень на базі програмного забезпечення UTHSCSA Image Tool for Windows. Для калібрування аналізатора використали тестовий зразок “МИРА” (ГК 7.216.028-01, виробництво НДІ “Квант”). Статистичну обробку здійснювали методом парної статистики, методом відмінності, з використанням t-критерію Ст’юдента, кореляційного та дисперсного аналізу за допомогою пакету “STATISTICA for Windows®”.

**Результати власних досліджень та їх обговорення.** В основу дослідження покладено поглиблене клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження та лікування 180 жінок із невиношуванням вагітності у II та III триместрах віком від 18 до 34 років, середній вік склав 23,57 $\pm$ 4,21 років. Аналіз анамнестичних даних показав,

що у 88% хворих відзначалася висока частота перенесених гінекологічних захворювань запального генезу. Ретроспективний аналіз дозволив виявити різну перенесену раніше екстрагенітальну патологію, при цьому левову частку (58,7%) складали урологічні захворювання. У 132 (73,3%) з обстежених нами жінок методом імуноферментного аналізу типоспецифічних IgG і IgA, а також методом прямої імунофлюоресценції мазків-відбитків з цервікального каналу та уретри верифіковано наявність хламідійної інфекції. Хламідіоз як моноінфекція спостерігався у 68 (51,5%). У 64 (48,5%) жінок характерною була наявність поєднання хламідіозу з іншими урогенітальними інфекціями у однієї вагітної: по дві інфекції мали 38 (59,4%) пацієнток; по три – 19 (29,7%); по чотири – 7 (10,9%). Зокрема, *U. urealyticum* було виявлено у 13 (20,3%) обстежених; *M. hominis* – у 2 (3,1%); *Cytomegalovirus* – у 19 (29,7%) вагітних; *Herpes simplex virus* – у 24 (37,5%); *Toxoplasma gondii* – у 6 (9,4%).

Серед обстежених нами жінок хламідіоз у разі невиношування вагітності перебігав без маніфестних клінічних ознак у 26,82% випадках при моноінфекції та у 22,75% вагітних при верифікації змішаної хламідійної інфекції. Із суб'єктивних проявів невиношування при урогенітальній інфекції нехламідійної природи найбільш часто турбувало хворих свербіння та печія зовнішніх статевих органів, які відзначалися в 68,29% обстежених. Дана скарга у разі верифікації хламідійної моноінфекції була наявною тільки в 21,95% обстежених, а у разі змішаного хламідійного інфікування - у 79,68% вагітних. У разі хламідійної етіології першість посідали ниючі болі внизу живота і крижовій ділянці: 89,06% - при хламідійній моноінфекції та 90,63% при змішаному варіанті інфікування; а при відсутності хламідійної інфекції на фоні невиношування - 58,33%. На переймоподібні нерегулярні болі внизу живота скаржилися при невиношуванні вагітності за умови урогенітального інфікування 20,83% жінок, при верифікації хламідійної присутності частота даної скарги зростала до 39,70%, набуваючи максимальних значень у разі детекції змішаної хламідійної інфекції - 46,86%. Часті позиви та біль на початку сечовипускання відзначено нами в скаргах 29,27% жінок із невиношуванням вагітності на тлі урогенітального інфікування, проте майже в 2 рази частіше - у 54,88% випадків зустрічається дизурія у разі виявлення хламідійної моноінфекції та у 52,50% у разі змішаної хламідійної присутності.

Що стосується об'єктивних ознак прояву хламідійної інфекції у разі невиношування вагітності, то найчастіше нами відзначено наявність слизистих чи слизисто-гнійних виділень із статевих органів (піхви, цервікального каналу): у 67,36% обстежених при нехламідійній; у 94,95% - при монохламідійній та у 96,86% при змішаній хламідійній природі урогенітального інфікування. Такий симптом, як гіпертонус матки за умови невиношування вагітності у разі урогенітального інфікуванні спостерігався нами приблизно з однаковою частотою при монохламідійній і нехламідійній природі інфекції – у 73,18% та 69,17% випадків відповідно. Змішана хламідійна інфекція у разі невиношування вагітності супроводжувалася гіпертонусом матки у 67,25% пацієнток. Зміни зі сторони шийки матки (вкорочення, розм'якшення, відкриття цервікального каналу) були більш характерним для хламідійної моноінфекції та змішаного хламідійного інфікування і виявлялося у 65,88% та 69,15% обстежених.

Виявлені особливості перебігу невиношування вагітності у разі детекції хламідійної інфекції стали обґрунтуванням для вивчення нами стану локальної



бар'єрної функції генітального тракту, морфофункціональних змін плацентарної системи, системного імунітету, гемкоагуляційної та фібринолітичної систем.

Зафіксоване нами достовірне зменшення рівнів субпопуляцій Т-лімфоцитів, в основному, за рахунок Т-хелперів до  $(28,32 \pm 2,18)\%$  ( $p < 0,05$ ) та активованих Т-лімфоцитів до  $(7,84 \pm 2,17)\%$  ( $p < 0,02$ ) на фоні різкої депресії НК (CD56+) до  $(13,17 \pm 1,32)\%$  ( $p < 0,05$ ), призводять до порушень у Т-ланці імунної відповіді у разі детекції хламідійної моноінфекції у жінок із невиношуванням вагітності у II-III триместрах. Вказані зміни мали більш виражену негативну динаміку у разі детекції змішаної хламідійної інфекції у жінок із невиношуванням. Наслідком зменшення CD4+ лімфоцитів є мінімальна продукція ними ІЛ-3, який регулює перехід В-лімфоцитів у плазмоцити, що синтезують специфічні імуноглобуліни. Визначена нами глибша як у разі хламідійної моноінфекції – до  $(4,25 \pm 0,54)\%$  ( $p < 0,02$ ), так і у разі змішаного урогенітального інфікування – до  $(3,94 \pm 0,43)\%$  ( $p < 0,05$ ), депресія рівня активованих В-лімфоцитів на фоні незначних зменшень ( $p < 0,05$ ) CD24+ лімфоцитів до  $(15,04 \pm 1,85)\%$  підтверджує правильність даного твердження.

Особливу увагу привертає динаміка CD95+лімфоцитів, а саме збільшення їх вмісту в периферійній крові, у залежності від верифікації хламідійної моноінфекції до  $(3,87 \pm 0,56)\%$  та змішаному характері інфекції до  $(7,52 \pm 0,31)\%$  ( $p < 0,05$ ). Для Fas/Fas-L системи не відомо інших функцій, крім активації апоптозу, тому отримані дані вказують на активацію апоптозу лімфоцитів периферійної крові у вагітних II-ої та III-ої груп, що корелює із зменшенням субпопуляційного вмісту активованих Т- і В-лімфоцитів та Т-хелперних клітин ( $r = -0,63; -0,89; -0,48; p < 0,05$ ).

Встановлене нами в процесі дослідження жінок із невиношуванням у разі урогенітального хламідіозу зменшення до  $(102,33 \pm 6,74)$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) рівнів ІЛ-2, на фоні зменшення субпопуляції Т-хелперних клітин, логічно відображається депресією Т-супресорів до  $(30,18 \pm 3,82)\%$  та НК до  $(13,17 \pm 1,32)\%$  ( $p < 0,05$ ) – тобто інактивацією неспецифічного протихламідійного захисту. Вказані зміни були більш маніфестними при хламідійному моноінфікуванні, порівняно із змішаною урогенітальною інфекцією при невиношуванні вагітності.

Визначене достовірне зменшення IFN- $\gamma$  ( $p < 0,05$ ), яке особливо виражене за умови детекції хламідіозу у разі невиношування вагітності -  $(0,09 \pm 0,01)$  пг/мл, призводить до: послаблення експресії антигенів клітинних мембран та, як наслідок, - інактивації АПК; дефіциту ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-2; гальмуванню NO-синтетази та, відповідно, - депресії рівнів мікробіцидних продуктів метаболізму кисню, що підтверджують й дослідження Л.К.Глазкової (1997).

Наростання титрів ІЛ-1 $\beta$  ( $p < 0,05$ ) у жінок із невиношуванням вагітності у разі верифікації хламідійної моноінфекції до  $(86,93 \pm 5,26)$  пг/мл, а у разі змішаної хламідійної інфекції до  $(88,26 \pm 3,15)$  пг/мл розцінене нами, як прояв дискоординації роботи макрофагальної ланки за умови стійкого дефіциту Т-хелперних клітин. Можливо, виявлені зміни спровоковані виснаженням реактивності під впливом тривалого навантаження хламідійними антигенами. У цьому твердженні ми згодні з В.М.Гранітовим (2000) та В.М.Сидельніковою (2002), котрі встановили подібну динаміку змін імунної відповіді під час гестозів на фоні хламідійної інфекції.

У процесі обстеження жінок із невиношуванням вагітності у разі урогенітального хламідіозу встановлено вищі, порівняно з нехламідійною природою інфікування ( $p < 0,05$ ), значення TNF $\alpha$ . Що активує проліферацію фібробластів, сприяючи фіброутворенню, а також підвищує адгезивну здатність лімфоцитів, створюючи

підстави для поширення інфекції, інволютивно-дистрофічних змін плацент та порушення процесів гестації (W.Gombert, N.Borthwick, D.Wallace et al., 1996; Л.К.Глазкова, Н.М.Герасимова, 1997).

З дослідження випливає, що ознакою хламідійної інфекції у разі невиношування вагітності, є виражена тенденція до наростання ІЛ-6 у сироватці крові та в цервікальному слизі ( $p < 0,05$ ), порівняно із показниками і у ПЗВ, і жінками із невиношуванням без верифікації хламідіозу. Причому вказані зміни спостерігаються як в умовах хламідійної моноінфекції, так і при змішаному характері інфікування на тлі невиношування вагітності. Особливо показовим було наростання ІЛ-6 у цервікальному слизі до  $(280,12 \pm 11,32)$  пг/мл, ( $p < 0,05$ ), яке корелювало із дефіцитом лізоциму ( $r = -0,56$ ;  $p < 0,05$ ), зменшенням вмісту sIgA ( $r = -0,74$ ;  $p < 0,05$ ), активацією явищ апоптозу лімфоцитів периферійної крові ( $r = 0,72$ ;  $p < 0,05$ ) та депресією Т-хелперної субпопуляції ( $r = -0,65$ ;  $p < 0,05$ ).

Гуморальна ланка імунної відповіді у разі верифікації хламідійної інфекції при невиношуванні вагітності у II та III триместрах характеризувалася збільшенням ( $p < 0,05$ ) вмісту IgA, IgM та IgG у сироватці крові. Нами встановлено, що в умовах невиношування у разі детекції хламідійної інфекції спостерігається достовірне зростання IgG до  $(16,75 \pm 1,54)$  г/л та IgM до  $(2,76 \pm 0,72)$  г/л ( $p < 0,05$ ) цервікального секрету на тлі вираженого дефіциту sIgA  $(2,01 \pm 0,17)$  г/л ( $p < 0,02$ ), порівняно із аналогічними показниками при невиношуванням вагітності за умови відсутності хламідійного фактору. Необхідно зауважити, що вказані зміни наростають у разі змішаних варіантів хламідійної інфекції.

Проведені дослідження встановили, що в жінок із невиношуванням вагітності рівень лізоциму сироватки крові був достовірно знижений у порівнянні з ПЗВ  $(9,33 \pm 0,72)$  мг/мл ( $p < 0,05$ ). Більш різке зниження вмісту лізоциму сироватки крові ( $p < 0,05$ ) нами визначене у разі хламідійної моноінфекції до  $(5,92 \pm 0,34)$  мг/мл та поєднанні хламідіозу з іншими інфекціями до  $(5,67 \pm 0,29)$  мг/мл на тлі невиношування вагітності у II-III триместрах. Ми встановили, що маніфестації клінічних ознак загрози переривання вагітності передують значні розлади локального захисного бар'єру слизових оболонок генітального тракту, що проявляється достовірним зменшенням лізоциму на 36,8% у цервікальному слизу, при даних у ПЗВ  $(11,47 \pm 0,84)$  мг/мл ( $p < 0,05$ ).

Під час вивчення стану гемокоагуляції та фібринолізу встановлено наявність у пацієнок із невиношуванням вагітності у II-III триместрах на тлі нехламідійних урогенітальних інфекцій гіперкоагуляції у поєднанні з пригніченням фібринолізу. Невиношування у разі урогенітального інфікування хламідійної етіології супроводжується посиленням процесів гіперкоагуляції і пригніченням фібринолізу, що проявляється вірогідним збільшенням вмісту фібриногену (до  $5,08 \pm 0,21$  г/л,  $p < 0,05$ ), зростанням прокоагуляційної активності плазми крові (на 13,1%,  $p < 0,05$ ).

У плаценті пацієнок із невиношуванням вагітності на тлі хламідійної інфекції виявляються значні зміни ворсинок хоріона. Вторинні ворсинки деформовані, спостерігається повнокрів'я судин, набряк, фіброз сполучної тканини. За допомогою морфометричного дослідження встановлено, що невиношування супроводжується достовірним ( $p < 0,05$ ) зменшенням середніх значень площі поперечного перерізу вторинних ворсинок. При цьому стоншення ворсинок більш виражене в плаценті хворих із верифікованою хламідійною інфекцією. Аналіз характеру розподілу вторинних ворсинок при неускладненій вагітності виявив бімодальний його характер.

У разі невиношування вагітності за відсутності хламідійної інфекції гістограма набуває унімодального вигляду зі зміщенням вліво, порівняно з групою ПЗВ, за рахунок різкого переважання ворсинок площею поперечного перерізу 2000 – 5000 мкм<sup>2</sup>, частка яких складає 89,9%. При цьому практично відсутні ворсинки великого діаметру площею 7000 мкм<sup>2</sup>. Натомість, з'являються тонкі ворсинки площею перерізу до 3000 мкм<sup>2</sup>, які не зустрічаються у ПЗВ. У разі невиношування вагітності з верифікованою хламідійною інфекцією визначається виражена атрофія вторинних ворсинок. Ворсинки інших метричних субпопуляцій не визначаються. У разі невиношування вагітності достовірно зменшуються значення коефіцієнта форми вторинних ворсинок, порівняно з групою ПЗВ. Значення цього показника більші при невиношуванні вагітності з верифікованою хламідійною інфекцією. На тлі хламідіозу кореляційні співвідношення між показниками Fвт і Sвт описуються формулою  $F_{вт}=0,767+0,001S_{вт}$  (коефіцієнт кореляції –  $r=0,138$ ).

У третинних ворсинках наявним є зміщення капілярів у центр, їх повнокрів'я і стаз. Синцитіально-капілярні мембрани короткої протяжності. На 100 ворсинок визначається 30-32 синцитіальні бруньки. 5-6 з них вкриті фібриною. До цього ж у міжворсинчастих (інтервільозних) просторах наявні ознаки стазу під хоріальною пластинкою. Такі прояви є свідченням компенсаторних процесів у відповідь на гіпоксичні впливи, а фіброз і колагенізація строми ворсинок є також характерними для гіпоксії різного генезу. Під час розгляду кореляційних співвідношень, які показують залежність форми третинних ворсинок від їх площі встановлено зменшення частки ворсинок великого діаметру та зростання дрібних деформованих ворсинок. Отже, хламідійна інфекція у разі невиношування вагітності сприяє неухильному збільшенню атрофічних та склеротичних процесів у плацентарному комплексі, які призводять до виникнення та прогресування хронічної плацентарної недостатності, розвитку гіпоксії плоду та порушення гестації.

Таким чином, нами встановлено, що у разі невиношування вагітності відбувається переорієнтація клітинного імунітету в напрямку переактивації по Th1-типу, яка супроводжується переважанням прозапальних цитокінів над регуляторними цитокінами. Поєднання невиношування вагітності із уrogenітальним хламідіозом проявляється посиленням та надактивацією вказаних імунних реакцій Th1-типу, що призводить до порушення процесів інвазії і розвитку хоріону, пригнічення мікроциркуляції у плацентарних ворсинках, депресії локального захисного бар'єру слизових оболонок генітального тракту, підвищення гемокоагуляції, інактивації фібринолізу та, в кінцевому етапі, до розвитку загрози переривання вагітності.

Для вивчення ефективності запропонованих програм лікування хламідійної інфекції на тлі невиношування вагітності ми співставили результати обстеження чотирьох підгруп хворих між собою і з показниками у ПЗВ.

Застосування базового лікування сприяло зникненню клінічних проявів у середньому на 7-8 добу від початку медикаментозної корекції. До 10-ої доби в пацієнок зберігалися ниючі болі внизу живота та гіпертонус матки, за наявності даних змін на момент первинного огляду. Під час завершення лікування реакція ПІФ була позитивною у  $(24,14 \pm 1,22)$  % обстежених, а через місяць результати її хоча і зменшилися, проте все ж залишалися позитивними у  $(19,24 \pm 1,04)$  % ( $p < 0,05$ ). Описані дані свідчать про недостатній рівень елімінація збудника, що може призводити до реверсії хламідійної інфекції та нової провокації порушення гестації.

Під час контрольного обстеження на 28 день лікування зафіксована незначна позитивно спрямована динаміка рівнів лімфоцитарних субпопуляцій: CD4+ до  $(32,1338 \pm 1,56)\%$  ( $p < 0,01$ ), CD8+ до  $(30,05 \pm 2,14)\%$  ( $p < 0,05$ ), CD56+ (NK) до  $(12,75 \pm 2,42)\%$  ( $p < 0,05$ ), IPO47+ (HLA-DR+) до  $(8,23 \pm 1,12)\%$  ( $p < 0,05$ ), проте їхні величини залишалися ще далекими від аналогічних у ПЗВ ( $p < 0,05$ ). У процесі дослідження I-ої підгрупи відзначено поглиблення депресії рівнів загальних T- до  $(55,41 \pm 2,17)\%$  ( $p < 0,05$ ) і B-лімфоцитів  $(12,67 \pm 2,36)\%$  ( $p < 0,05$ ), а також – активованих B-лімфоцитів до  $(3,87 \pm 0,23)\%$  ( $p < 0,02$ ) та наростання рівнів CD95+ до  $(7,65 \pm 0,42)\%$  ( $p < 0,05$ ).

Нами відмічено наближення до значень у ПЗВ вмісту ІЛ-1 $\beta$   $-(64,28 \pm 4,72)$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), ІЛ-2 –  $(125,13 \pm 10,56)$  пг/мл ( $p < 0,01$ ), TNF $\alpha$  –  $(55,05 \pm 4,23)$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) в сироватці крові. Проте їх рівні продовжували залишатись у кілька разів вищими, а стосовно ІЛ-2 – нижчим, від аналогічних показників у ПЗВ ( $p < 0,05$ ). Що стосується встановленій торпідності рівня ІЛ-6 у сироватці крові, а особливо, в цервікальному слизі, то даний процес може бути пояснений переактивацією локальних макрофагальних клітин в умовах тривалого перевантаження хламідійними антигенами та депресією CD8+лімфоцитів. На подібні порушення вказала Н.І.Сідельнікова (2002) та М.М.Вацик (2004) у жінок із хламідійною етіологією ряду захворювань репродуктивної сфери. Зафіксовані нами показники ІЛ-6 в цервікальному слизі після лікування корелювали ( $r = 0,78$ ,  $p < 0,01$ ) з наростанням апоптозу лімфоцитів периферійної крові, що, на нашу думку, є промінім свідченням недостатньої ефективності базової терапії.

Сприятливу динаміку під час базової терапії мала величина ІЛ-4, яка на момент завершення лікування становила  $(9,27 \pm 0,58)$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), що до певної міри є свідченням позитивного впливу проведеної терапії на процес переходу загальних B-лімфоцитів у популяцію активованих B-лімфоцитів з подальшою поліклоновою активацією синтезу імуноглобулінів плазмоцитами. Висвітлені нами припущення щодо даного процесу знайшли підтвердження під час аналізу на момент завершення лікування рівнів імуноглобулінів у сироватці крові та цервікальному секреті пацієнток I-ої підгрупи, де встановлено деяку компенсацію титрів імуноглобулінів більш виражену в сироватці крові: IgA до  $(3,02 \pm 0,18)$  г/л ( $p > 0,05$ ), IgG до  $(14,97 \pm 0,41)$  г/л ( $p < 0,05$ ) та IgM  $(1,78 \pm 0,14)$  г/л ( $p < 0,02$ ). Дослідження впливу базових схем на стан місцевої бар'єрної функції генітального тракту показало мало виражену здатність даної методики лікування до відновлення рівнів лізоциму  $(7,12 \pm 0,32)$  ( $p < 0,05$ ) та sIgA в цервікальному слизу  $(1,98 \pm 0,17)$  ( $p > 0,05$ ).

Мінімальний вплив базова терапія мала на рівень IFN- $\gamma$ , який збільшився від  $(0,11 \pm 0,05)$  пг/мл – під час початку лікування до  $(0,13 \pm 0,04)$  пг/мл – у разі завершенні ( $p > 0,05$ ). Така динаміка IFN- $\gamma$  вказує на дефектність базового лікування щодо впливу на один із найважливіших патогенетичних моментів перебігу хламідійної інфекції.

Хочемо відмітити й такий факт, що у підгрупі жінок із хламідійною інфекцією у разі невиношування вагітності, котрі отримали базову терапію, більшість показників згортальної системи крові не відрізнялися від вихідних даних ( $p > 0,05$ ), зберігаючи при цьому вірогідну відмінність з контрольною групою ПЗВ ( $p < 0,05$ ).

Вище означені наслідки терапії вагітних I-ої підгрупи дослідження перевертаються з отриманими нами морфологічними особливостями, встановленими під час вивчення плацент. Результатом лікування комплексом препаратів базової терапії на тлі попередньо верифікованого хламідіозу є збільшення протяжності

синцитіо-капілярних мембран і збільшення числа третинних ворсинок із більшою площею і меншими проявами деформації, що може засвідчити деяке поліпшення обміну речовин між кров'ю матері і плода. Однак, лікування невиношування вагітності, асоційованої із верифікованою хламідійною інфекцією, препаратами базової групи не приводить до суттєвого покращення кількісних і якісних параметрів третинних ворсинок хоріона, а отже не забезпечує оптимальних структурно-функціональних параметрів плаценти.

У цілому наведені результати дослідження співпадають з тенденціями при лікуванні отриманими іншими дослідниками (В.Е.Радзинский и соавт., 1996; Л.К.Глазкова и соавт., 1997; А.В.Ткаченко, 1999; В.М.Сідельнікова, 2002; Ю.П.Вдовиченко та співавт., 2003) і свідчать про недостатню лікувальну ефективність традиційної базової терапії жінок із невиношуванням вагітності на тлі урогенітального хламідіозу. Аналізуючи отримані дані, ми погоджуємося із твердженням Л.К.Глазкової та співавторів (1997), що існуючі АТ до нейтралізуючих епітопів головних білків гістосумісності хламідій забезпечують низький рівень захисту, а для ліквідації інфекції, яка розвинулась, необхідною є клітинна імунна відповідь, яка ґрунтується на продукції IFN  $\gamma$ , оосередництвом якого відбувається активація NO-синтетази та утворення вільного NO, який максимально сприяє цитолізу як внутріклітинних, так і позаклітинних форм хламідій (Г.Н.Дранник и соавт., 1999; В.Є.Дріянська та співавт., 2003). З метою потенціації та посилення даного механізму впливу на хламідійну інфекцію у разі невиношування вагітності ми використали у комплексному лікуванні препарати протейфлазид та хофітол.

Модифікація комплексу базової терапії шляхом додаткового призначення хофітолу в лікуванні III-ої підгрупи дослідження призвела до появи більш вираженого клінічного ефекту. У середньому клінічна картина нормалізувалася на  $(2,63 \pm 0,24)$  дні раніше, ніж у разі базової терапії ( $p < 0,05$ ). Тільки такий симптом, як виділення з статевих органів (при їх слизисто-гнійному характері) пролонгувався до 5-6 доби лікування. При порівнянні ефективності терапії у жінок III-ої підгрупи дослідження є необхідно відзначити більший вплив на видалення *Chlamydia trachomatis* з організму, порівняно із жінками, котрі лікувалися традиційно. Станом на час завершення лікування позитивною ППФ залишалася у  $(19,17 \pm 1,17)\%$  пацієнток. Через місяць відзначено тенденцію до зменшення позитивних результатів реакції ППФ, які склали  $(13,33 \pm 0,98)\%$  ( $p < 0,05$ ), що є вагомим свідченням ефективності модифікованої нами схеми медикаментозного лікування порівняно із базовим, де аналогічний параметр склав –  $(19,24 \pm 1,04)\%$  ( $p < 0,05$ ).

Під час контрольного обстеження на момент завершення лікування зафіксовано позитивні зміни рівня лімфоцитарних субпопуляцій: CD4+, CD8+, CD56+ (NK), П047+ (HLA-DR+), проте їхні значення були ще на 25-35% відхиленими від норми ( $p < 0,05$ ). В процесі дослідження III-ої підгрупи нами відзначено деяку коменсацію і загальних Т- до  $(61,97 \pm 3,63)\%$  ( $p < 0,05$ ) і В-лімфоцитів до  $(14,23 \pm 2,04)\%$  ( $p < 0,05$ ), а також – активованих В-лімфоцитів до  $(5,11 \pm 0,16)\%$  ( $p < 0,05$ ), на відміну від депресії їх рівнів у I-ій підгрупі. Описані нами вище позитивні зміни супроводжувалися гальмуванням явищ апоптозу лімфоцитів периферійної крові показник CD95+ лімфоцитів зменшився до  $(3,82 \pm 0,41)\%$  ( $p < 0,05$ ), чого ми не спостерігали під час проведення лікування вагітним I-ої підгрупи.

Нами зафіксована динаміка в напрямку до нормалізації рівнів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, TNF $\alpha$ , ІЛ-6 в сироватці крові та рівня ІЛ-6 в цервікальному слизу, яка була значно чіткішою,

ніж у обстежуваних I-ої підгрупи дослідження ( $p < 0,05$ ). Показовим у ефективності запропонованої нами схеми лікування було зменшення рівнів ІЛ-6 в сироватці крові до  $(26,87 \pm 7,55)$  пг/мл та в цервікальному слизі до  $(82,45 \pm 16,27)$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), хоча слід відзначити, що дані показники так і не досягнули значень у ПЗВ: відповідно  $(9,57 \pm 1,54)$  пг/мл та  $(57,43 \pm 6,84)$  пг/мл.

Рівень ІЛ-4 під час контрольного визначення склав  $(7,05 \pm 1,27)$  пг/мл, що становило незначну позитивну динаміку в порівнянні з ефектом від базової терапії ( $p < 0,05$ ). Проте пояснення ґрунтується на здатності хофітолу шляхом активації фагоцитарної активності макрофагів та опосередкованої стимуляції НК призводити до збільшення рівнів ІFN- $\gamma$ , що нами виявлено на час завершення лікування у III-ій підгрупі ( $p < 0,05$ ). Наслідком була стимуляція гуморальної ланки посередництвом ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2. Підтвердженням чого є виявлене нами відновлення рівнів ІgG, ІgM в сироватці крові до  $(1,53 \pm 0,16)$  г/л та  $(14,78 \pm 0,29)$  г/л ( $p < 0,05$ ), а особливо в цервікальному слизі до  $(2,54 \pm 0,22)$  г/л та  $(15,41 \pm 1,65)$  г/л ( $p < 0,05$ ) вагітних III-ої підгрупи, порівняно із пацієнтками, котрі отримували базову терапію.

У жінок III-ої підгрупи дослідження відзначено виражену позитивну динаміку лізоциму у сироватці крові: до початку лікування цей рівень становив  $(6,25 \pm 0,63)$  мг/мл, а на 28 день терапії -  $(7,03 \pm 0,21)$  мг/мл ( $p < 0,05$ ); хоча він й не був рівним величинам у ПЗВ  $(9,33 \pm 0,72)$  мг/мл.

Дослідження комплексного лікування з використанням хофітолу та його впливу на місцеву бар'єрну функцію слизових генітального тракту довело здатність такої схеми медикаментозної корекції до відновлення рівнів лізоциму та sІgA в цервікальному слизу. Так до початку лікування рівень лізоциму становив  $(6,07 \pm 0,12)$  мг/мл, а на 28 день терапії -  $(8,96 \pm 0,57)$  мг/мл ( $p < 0,05$ ), а рівень sІgA до початку лікування склав  $(1,79 \pm 0,22)$  г/л, а на час його завершення -  $(2,27 \pm 0,26)$  г/л ( $p < 0,05$ ), при даних у ПЗВ відповідно  $(11,47 \pm 0,84)$  г/л та  $(2,84 \pm 0,31)$  мг/мл.

У пацієток, котрі у комплексному лікуванні отримували хофітол, після проведеного курсу лікування спостерігалось зменшення індексу прокоагуляційної активності плазми ( $p < 0,05$ ), проте залишалася достовірною відмінність даного параметра і з показником у ПЗВ ( $p < 0,05$ ). Відзначена нами також нормалізація показників максимальної згортальної активності, індексу інактивації тромбоцитів та фібринолітичної активності ( $p > 0,05$  стосовно контролю).

Заслуговує на увагу й факт, що у разі включення в лікувальний комплекс базової терапії хофітолу ми спостерігали позитивні зміни в гістологічній картині плаценти. Порівняно з базовою терапією у більшому ступені нормалізується показник коефіцієнта форми вторинних ворсинок. У третинних ворсинках зростає протяжність синцитіо-капілярних мембран, зменшується число синцитіальних бруньок. Більший прогрес спостерігається в нормалізації площі і форми третинних ворсинок.

Разом з тим, досліджувані нами параметри імунологічних показників, факторів локального бар'єру слизових генітального тракту, систем гемкоагуляції та фібринолізу під впливом комплексного лікування з використанням хофітолу були, незважаючи на деяку позитивну динаміку, нижчими від нормальних значень, що обґрунтовує необхідність додаткової корекції певних патогенетичних ланок досліджуваної патології. Тому у II-ій та IV-ій підгрупах дослідження в комплексну терапію включено протефлазід, який є вітчизняним рослинним препаратом і поряд із противірусною дією, проявляє імуномодулюючий ефект із центробіжним механізмом спрямованим на систему ендогенних інтерферонів, відновлювати

активність клітин макрофагального ряду (В.П.Литвин та співавт., 2001; И.В.Борсукова, 2001; Н.В.Несторова та співав., 2002).

Призначення в комплексному лікуванні жінок із невиношуванням вагітності у разі урогенітального хламідіозу препарату протекфлазид сприяло позитивному впливу на субпопуляційний вміст лімфоцитів, інтерлейкінів, імуноглобулінів та лізоциму, порівняно із наслідками лікування в I-й та III-й підгрупах дослідження. Спостерігається виражена тенденція до нормалізації рівнів CD4+, CD8+, CD56+ (NK), IPO47+ (HLA-DR+), CD3+, CD24+ (IPO 24+) та CD150+ (IPO 3+) на час повторного обстеження пацієток II-ої підгрупи ( $p < 0,05$ ). Найбільш показовим був вплив терапії з використанням протекфлазиду на Т-супресорні клітини та загальні В-лімфоцити. Збільшення CD8+ клітин до  $(33,15 \pm 3,53)\%$  ( $p < 0,01$ ) призводило до покращення розпізнавання хламідійного HLA I пептидного фрагменту, а наростання кількості CD24+ (IPO 24+) лімфоцитів до  $(15,41 \pm 2,94)\%$  ( $p < 0,05$ ) свідчить про нормалізацію процесів гуморальної ланки імунної відповіді. Дані зміни зумовлені здатністю протекфлазиду до активації макрофагів та підвищення чутливості рецепторів до сигнальних медіаторів. Нами спостерігалася більш виражена компенсація рівнів ряду з них на час завершення лікування вагітних II-ої підгрупи. Зокрема, відмічено наближення до значень у ПЗВ рівнів ІЛ-1 $\beta$  до  $(35,24 \pm 4,56)$  пг/мл ( $p < 0,01$ ), ІFN- $\gamma$   $(0,16 \pm 0,02)$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), TNF $\alpha$  до  $(23,57 \pm 3,49)$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), ІЛ-6 у сироватці крові до  $(18,59 \pm 4,18)$  пг/мл ( $p < 0,01$ ) та рівня ІЛ-6 у цервікальному слизі до  $(68,82 \pm 11,37)$  пг/мл ( $p < 0,01$ ). А рівні ІЛ-2 – практично набули норми:  $(163,45 \pm 9,13)$  пг/мл ( $p < 0,01$ ). Отримані нами результати перекликаються з дослідженнями інших авторів, які отримали схожі ефекти від застосування протекфлазиду у разі лікування патології внутрішніх органів (Ю.Н.Гурженко, 2003).

Найбільш ефективним у відношенні нормалізації спектру CD95+ лімфоцитів було використання протекфлазиду та поєднане призначення протекфлазиду й хофітолу у комплексному лікуванні жінок III-ої та IV-ої підгруп дослідження. Зменшення апоптозу лімфоцитів периферійної крові відповідно до  $(3,82 \pm 0,41)\%$  та  $(2,57 \pm 0,23)\%$  ( $p < 0,05$ ), супроводжувалося відновленням кількості активованих Т- і В-лімфоцитів та Т-хелперних субпопуляцій лімфоцитів.

Нормалізація CD24+ (IPO 24+) до  $(15,41 \pm 2,94)\%$  ( $p < 0,05$ ) та CD150+ до  $(6,07 \pm 0,31)\%$  ( $p < 0,02$ ) і відновлення напруження рівня ІЛ-4 до  $(10,64 \pm 1,08)$  пг/мл ( $p < 0,01$ ) під впливом протекфлазиду призводять до нормалізації синтезу імуноглобулінів плазмоцитами. Що, при аналізі на час завершення лікування рівнів імуноглобулінів у сироватці крові та цервікальному слизу у пацієток II-ої підгрупи, відображається відновленням рівнів ІgG, ІgM та ІgA ( $p < 0,05$ ).

Наростання лізоциму сироватки крові до  $(7,62 \pm 0,43)$  мг/мл ( $p < 0,05$ ) та цервікального вмісту до  $(9,65 \pm 0,13)$  мг/мл ( $p < 0,05$ ), порівняно з аналогічними значеннями обстежених I-ої та III-ої підгруп, свідчить про краще відновлення протекфлазидом функціональних ресурсів фагоцитуючих клітин.

При використанні протекфлазиду у комплексному лікуванні спостерігалась позитивна динаміка максимальної згортальної активності, індекса інактивації тромбоцитів та фібринолітичної активності ( $p > 0,05$  стосовно контролю). Проте суттєво вираженої різниці позитивно спрямованих змін згортальної системи, які б залежали від використання хофітолу чи протекфлазиду, нами не зафіксовано.

Включення в лікувальний комплекс протекфлазиду має позитивний ефект на стан вторинних і, особливо, третинних ворсинок плаценти. У вторинних ворсинках у

сполучній тканині строми збільшується число клітин і зменшується кількість колагенових волокон. Площа вторинних ворсинок наближається до нормальних показників, зменшується число набряклих ворсинок. Зростає протяжність синцитіо-капілярних мембран - біля 60% третинних ворсинок мають їх протяжність понад половини периметра ворсинки. Площа поперечного перерізу третинних ворсинок збільшується, а кількість синцитіальних бруньок зменшується. Дрібних, склерозованих ворсинок зустрічається мало.

Паралельно з нормалізацією імунологічних, гемкоагуляційних та морфологічних даних у разі введення в комплексну терапію жінок із невиношуванням на тлі урогенітального хламідіозу препарату протекфлазид, нами відзначено й більш швидко позитивну клінічну динаміку: в середньому клінічні об'єктивні та суб'єктивні ознаки патології зникали раніше, ніж при базовій терапії. Тільки такий симптом, як виділення з статевих органів (при їх слизисто-гнійному характері) та гіпертонус матки пролонгувалися до 5-6-ї доби терапії. Близькі клінічні результати отримано й при лікуванні протекфлазидом хворих на хронічні запальні захворювання геніталій в осіб інфікованих хламідіями (О.В.Ромащенко, А.В. Руденко, 2002).

Порівнюючи ефективність терапії в жінок II-ої і III-ої підгруп, необхідно відзначити більший вплив на видалення хламідій з організму запропонованих нами схем лікування, порівняно із жінками I-ої підгрупи дослідження. Станом на час завершення лікування позитивною ППФ залишалася в (16,32±1,08)% обстежених II-ої підгрупи та у (19,17±1,17)% вагітних, які склали III-ю групу. Через місяць нами відзначено тенденцію зменшення позитивних результатів ППФ, які склали (10,14±0,82)% у II-ій та (13,33±0,98)% у III-ій підгрупах обстежуваних ( $p < 0,05$ ).

Описані вище зміни характеризують ефективність використання протекфлазиду в комплексному лікуванні жінок із невиношуванням вагітності у разі урогенітального хламідіозу. Проте, максимально виражений ефект щодо нормалізації лімфоцитарних субпопуляцій, цитокінового каскаду, локального бар'єру генітального тракту та процесів гемкоагуляції нами отримано при поєднаному використанні протекфлазиду та хофітолу в IV-ій підгрупі дослідження, де нами на 28 день лікування відмічено практично повне повернення до нормальних значень досліджуваних параметрів.

Окрім цього ми відмітили й максимальні позитивні зміни морфологічного стану плацентарного комплексу при вказаній схемі комплексного лікування невиношування вагітності у жінок із хламідійною інфекцією. Так, було досягнуто найбільш виражених позитивних змін гістологічної картини вторинних і третинних ворсинок та максимальне наближення їх кількісних параметрів до контрольних цифр. Але серед вторинних ворсинок зберігається певна кількість деформованих ворсинок, за що свідчить менший за значенням показник коефіцієнта форми, порівняно з підгрупою практично здорових вагітних. У третинних ворсинках хворих цієї підгрупи на відміну від плацент практично здорових вагітних, площа дещо менша, хоча їх якісна картина наближається до такої при неускладненій вагітності.

Причому дані зміни супроводжувалися й відмінними результатами стосовно клінічного ефекту терапії. Так свербіння або печія зовнішніх статевих органів; гіперемію слизових оболонок сечостатевих органів; виділеннями з статевих органів (піхви, цервікального каналу); дизуричні явища практично не відзначалися через 3-4 доби від початку лікування, а ниючі болі внизу живота та гіпертонус матки купувалися до 4-5 доби. Серед пацієток IV підгрупи нами встановлено максимальну ефективність щодо елімінації хламідій: рівень позитивних реакцій ППФ



на час завершення лікування становив  $(14,03 \pm 0,94)\%$ , а через місяць лише –  $(6,04 \pm 0,13)\%$  ( $p < 0,05$ ).

Про принципову правильність та ефективність включення у комплексне лікування жінок із невиношуванням вагітності у разі урогенітальної хламідійної інфекції препаратів протеплазид та хофітол свідчить і той факт, що серед обстежених I-ої підгрупи дослідження вагітність завершилася передчасними пологами у 23,53% випадків, серед жінок II-ої підгрупи – у 11,78% випадків, серед пацієнток, що склали III-у підгрупу – у 17,65% випадків. Заслуговує на увагу факт, що лише одній вагітній (5,88%), яка отримувала комплексне лікування із поєднаним використанням вказаних препаратів, не вдалося пролонгувати вагітність, у решти вагітність завершилася терміновими пологами. Використання запропонованих лікувальних програм дозволило зменшити розвиток таких ускладнень вагітності як хронічна плацентарна недостатність, передчасне відходження навколоплідних вод, пізніх гестозів та багатовіддя.

Такий ефект ми пояснюємо потенціюванням дії протеплазиду та хофітолу як між собою, так і з медикаментозними середниками базової терапії (особливо етіотропними препаратами), яка ґрунтується на імуномодулюючій, протизапальній, антиоксидантній, мембраностабілізуючій, антитоксичній та протисклеротичній властивостях застосованих нами засобів.

Запропоновані та апробовані нами програми лікування мають виражений вплив на головні патогенетичні ланки перебігу невиношування вагітності у разі урогенітального хламідіозу. Їм притаманні простота та доступність, висока клінічна ефективність, відсутність побічних впливів. Наведені аргументи дозволяють рекомендувати запропоновані методи лікування для широкого впровадження в клінічну практику.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено нове вирішення актуального завдання акушерства – удосконалення діагностики та лікування вагітних із невиношуванням на тлі хламідійної інфекції шляхом оцінки результатів клініко-лабораторних, імунологічних, морфологічних досліджень та розробки і впровадження патогенетично обґрунтованої медикаментозної корекції виявлених порушень.

1. Невиношування вагітності у разі урогенітального хламідіозу супроводжується дисфункцією імунної відповіді, що проявляється депресією Т-лімфоцитів-хелперів (CD4+) (на 34,2 %,  $p < 0,05$ ), Т-лімфоцитів-супресорів (CD8+) (на 21,5%,  $p < 0,02$ ), активованих В-лімфоцитів (CD150+) (на 34,4%,  $p < 0,05$ ) та НК-клітин (CD56+) (на 13,9%,  $p < 0,05$ ), зменшенням рівня IFN- $\gamma$  та ІЛ-4 (на 50,4%,  $p < 0,05$ ) при збільшенні показників ІЛ-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  та ІЛ-6 (на 31,1%,  $p < 0,05$ ), збільшенням рівнів імуноглобулінів класів М, А, G у сироватці крові та цервікальному слизі.

2. Розвиток та прогресування невиношування вагітності у разі верифікації хламідійної інфекції супроводжується збільшенням рівня ІЛ-6 у цервікальному слизі (до  $280,12 \pm 11,32$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) та CD95+ (до  $7,52 \pm 0,31\%$ ,  $p < 0,05$ ) сироватки крові, як маркера активізації механізмів апоптозу лімфоцитів периферійної крові.

3. Маніфестації клінічних ознак загрози переривання вагітності передують значні розлади локального захисного бар'єру слизових оболонок генітального тракту, що проявляється дефіцитом лізоциму (на 36,8%,  $p < 0,05$ ) та sIg A (на 33,6%,  $p < 0,02$ ) у цервікальному слизі.

4. Невиношування вагітності у разі урогенітального інфікування хламідійної етіології супроводжується посиленням процесів гіперкоагуляції і пригніченням фібринолізу, що проявляється вірогідним збільшенням вмісту фібриногену (до  $5,08 \pm 0,21$  г/л,  $p < 0,05$ ), зростанням тромбопластинтромбінової та прокоагуляційної активності плазми крові (на 13,1%,  $p < 0,05$ ).

5. Морфологічна та морфометрична характеристика плацент у вагітних з невиношуванням на фоні хламідійного інфікування характеризується появою прогресуючого склерозу сполучної тканини строми ворсинок плацент, наростаючою редуцією гемомікроциркуляторного русла, глибокими порушеннями рельєфу, стоншенням та атрофією ворсинок.

6. Ступінь вираженості вказаних порушень імунної відповіді, локального неспецифічного захисту слизових оболонок генітального тракту та згортальної системи крові, а також морфологічних змін плацентарної тканини у вагітних із невиношуванням наростає у разі детекції змішаного хламідійного інфікування.

7. При традиційній терапії невиношування вагітності на фоні урогенітального хламідіозу поряд із відносною стабілізацією клініко-лабораторних показників зберігаються стійкі розлади імунної відповіді, систем гемкоагуляції та фібринолізу, а також морфологічних та морфометричних ознак ушкодження плацентарного комплексу.

8. Включення до комплексної терапії препарату протекфлазід чи хофітол сприяє позитивній динаміці показників імуноглобулінів, субпопуляцій лімфоцитів, спектру інтерлейкінів, систем коагуляції та фібринолізу, частковій компенсації локальних факторів неспецифічного захисту слизових оболонок генітального тракту, морфологічних ознак патології у плацентах, що забезпечує пролонгацію вагітності та термінові пологи у 82,0% жінок.

9. Поєднане застосування протекфлазиду та хофітолу в комплексному лікуванні хламідійної інфекції у разі невиношування вагітності сприяє швидкому регресу клінічної симптоматики та елімінації збудника, відновлює ефективність клітинної та гуморальної ланок імунної відповіді, координаторну здатність інтерлейкінів, стабілізує бар'єрні фактори слизових оболонок генітального тракту, нормалізує процеси гемкоагуляції та фібринолізу, якісно компенсує патогістологічні зміни плацентарного комплексу, що реалізується пролонгацією вагітності й терміновими пологами у 94,0% жінок та зменшенням вдвічі відсотку гестаційних та перинатальних ускладнень.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Допоміжними діагностичними критеріями перебігу вагітності та ефективності медикаментозної корекції у разі невиношування на тлі хламідійної інфекції можуть служити наступні показники: рівень субпопуляцій Т- та В-лімфоцитів, інтерлейкінів, лізоциму та sIgA.

2. Критеріями активності запального процесу та промінентними ознаками загрози переривання вагітності на тлі хламідіозу можуть слугувати: збільшення в 3-4 рази ( $p < 0,05$ ) ІЛ-6 в цервікальному слизі та у 2-2,5 рази ( $p < 0,05$ ) CD95+ маркера явищ апоптозу лімфоцитів периферійної крові, а також зменшення рівня sIgA (на 33,6%,  $p < 0,02$ ) порівняно із значеннями у практично здорових вагітних.

3. У вагітних з невиношуванням у разі урогенітального хламідіозу з метою пролонгації гестації й відновлення імунологічних зрушень, процесів гемкоагуляції та

фібринолізу та досягнення елімінації збудника рекомендується у комплексну терапію включати препарати протекфлазид: всередину краплями, нанесеними на цукор 1-й тиждень - по 5 крапель 3 рази на добу; 2-3-й тиждень - по 10 крапель 3 рази на добу; 4-й тиждень – по 8 крапель 3 рази на добу та хофітол по 2 таблетки 3 рази на добу всередину за 30 хвилин до їди, курсом 21 день.

## **СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Островская О.Н. Некоторые аспекты применения препарата Протекфлазид в комплексном лечении угрозы прерывания беременности у женщин с хламидийной инфекцией // Репродуктивное здоровье женщины.- 2002.- №2(11).- С.9-12.

2. Островська О.М. Імунологічні аспекти загрози переривання вагітності у жінок із хламідійною інфекцією: оцінка ролі системи інтерлейкінів // Журнал АМН України.- 2003.- т.9, №2. - С.385-391.

3. Островська О.М. До проблеми стану імуноглобуліну А, його секреторного компоненту та лізоциму сироватки крові при загрозі переривання вагітності у жінок з хламідійною інфекцією // Науковий вісник Ужгородського державного університету. –2003. - Випуск 19.- С.83-85.

4. Островська О.М., Гудивок І.І., Генік Н.І. Моніторинг впливу хламідійної інфекції на інтерлейкіновий профіль при загрозі переривання вагітності // Вісник наукових досліджень. -2003.- №1.- С.15-17. (Вибір теми, виконання методик дослідження, статистична обробка даних, підготовка матеріалів до друку).

5. Патент 52404 А Україна, А61К31/12, затв. 16.12.2002р., Бюл. №12. Спосіб лікування загрози переривання вагітності у жінок з хламідійною інфекцією / Островська О.М.

6. Дельцова О.І., Островська О.М., Геращенко С.Б. Морфологічна характеристика плацент у процесі комплексного лікування невиношування вагітності у жінок із хламідійною інфекцією // Галицький лікарський вісник. -2004.- №3 – С.32-36 (Здобувачем опрацьована література з даної проблеми, проведений забір, опис та аналіз матеріалу для публікації).

7. Нейко Є.М., Островська О.М., Островський М.М., Вацик М.М., Федоров С.В. Головні принципи використання імуномодельючої терапії // Галицький лікарський вісник. -2002.- №1 – С.139-144 (Здобувачем визначено ідею статті, проведено огляд літератури з досліджуваної проблеми та узагальнення даних).

8. Островська О.М. Вплив використання препарату протекфлазид на рівень лізоциму сироватки крові при лікуванні невиношування вагітності у жінок з хламідійною інфекцією // Матеріали VI науково-практичної та звітно-виборної конференції Українського товариства фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації.- Київ.- 2002.- С. 57.

9. Островська О.М. Рівні лізоциму та імуноглобуліну А сироватки крові при невиношуванні вагітності у жінок з хламідійною інфекцією // Матеріали 6-го міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених.- Тернопіль.- 2002.-С.115.

10. Островська О.М. Імунологічний моніторинг та його роль при лікуванні невиношування вагітності у жінок з хламідійною інфекцією // Матеріали IV міждисциплінарної науково-практичної конференції „Епідеміологія, імунопатогенез,

діагностика, лікування хламідіозу та TORCH-інфекцій”.- Імунологія та алергологія.- 2002.- №3.- С.48-49.

11. Островська О.М. Препарат протекфлазид та його дія на рівень імуноглобулінів М та G сироватки крові при лікуванні невиношування вагітності у жінок з хламідійною інфекцією // Матеріали IV Української конференції молодих вчених, присвяченої пам'яті академіка В.В.Фролькіса.- Київ.- 2003.- С.181-182.

12. Островська О.М., Дельцова О.І., Гудивок І.І. Деякі аспекти морфологічної структури плацент у породіль, вагітність яких перебігала із загрозою переривання на фоні хламідійної інфекції // Вісник наукових досліджень - №2.- 2004.- С.285 (Вибір теми роботи, її ідеї та завдань, проведення забір матеріалу для дослідження, статистична обробка результатів та їх узагальнення).

## АНОТАЦІЯ

**Островська О.М. „Клініко-патогенетичні аспекти невиношування вагітності у жінок із хламідійною інфекцією, та їх медикаментозна корекція” – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01-акушерство і гінекологія. – Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця МОЗ України, Київ, 2005.

У дисертації наведені синдромологічні особливості перебігу невиношування вагітності у II-III триместрах при верифікації хламідійної інфекції. Подані зміни в імунній відповіді, локальному захисному бар'єрі слизових оболонок генітального тракту, системах гемкоагуляції та фібринолізу в залежності від етіології урогенітального інфікування у разі невиношування вагітності. Висвітлені патогістологічні зміни в плацентах породіль у разі детекції хламідійної інфекції та невиношуванні вагітності в анамнезі. Розглянуті питання покращення терапевтичної ефективності патогенетичного лікування невиношування вагітності у разі урогенітального хламідіозу з диференційованим призначенням лікування з включенням протекфлазиду та хофітолу. Показана його висока ефективність, що реалізується пролонгацією вагітності й терміновими пологами, зменшенням відсотку гестаційних та перинатальних ускладнень на фоні нормалізації процесів кооперації лімфоцитарних субпопуляцій, системи інтерлейкінів, ендогенних інтерферонів, локальному захисті слизових оболонок генітального тракту, гемкоагуляції, фібринолізу, морфологічних та морфометричних ознак ушкодження плацентарного комплексу.

**Ключові слова:** невиношування вагітності, хламідійна інфекція, клініка, діагностика, особливості перебігу, патогенез, протекфлазид, хофітол.

## АННОТАЦИЯ

**Островская О.Н. „Клинико-патогенетические аспекты невынашивания беременности у женщин с хламидийной инфекцией, и их медикаментозная коррекция” – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01-акушерство и гинекология. – Национальный медицинский университет им. А.А.Богомольца МЗ Украины, Киев, 2005.

Исследование проведено на 180 пациентках с невынашиванием беременности. Особенности клинико-патогенетических аспектов изучались у 48 женщин с невынашиванием беременности без детэкции хламидийного присутствия и 132 женщин с невынашиванием при верификации урогенитального хламидиоза (68 беременных с монохламидийной инфекцией и 64 случая при смешанной хламидийной инфекции). Объектом морфологического и морфометрического исследования были плаценты 12 рожениц без верификации хламидиоза и 5 рожениц при хламидиозе на фоне невынашивания беременности, которые не получали этиотропной терапии. Контрольную группу составили 10 плацент рожениц без признаков акушерской патологии. С целью изучения эффективности использования предложенных нами программ лечения невынашивания беременности при урогенитальном хламидиозе обследованные были разделены на подгруппы в зависимости от назначенной схемы лечения с использованием протекфлазида и хофитола. Контрольная группа составляла 28 практически здоровых беременных.

Методы исследования: общеклиническое исследование, лабораторное, иммуноферментное, иммунофлюоресцентное исследование уровней интерлейкинов, иммуноглобулинов, субпопуляций Т- и В-лимфоцитов – с целью оценки состояния иммунного ответа и локального защитного барьера слизистых генитального тракта женщин, патогистологическое, морфометрическое исследование плацент.

В диссертационной работе на основании результатов клинических, морфологических и иммунологических исследований приведено новое решение актуальной задачи акушерства – усовершенствование диагностики и лечения женщин с невынашиванием беременности в условиях хламидийного инфицирования путем включения в комплекс лечения препаратов хофитол и протекфлазид.

Синдромологические особенности хламидийной этиологии урогенитального инфицирования при невынашивании беременности заключались в более выраженной дисфункции иммунологической резистентности, что проявляется нарушением процессов кооперации Т- и В-лимфоцитов; уменьшением уровней ИЛ-2, ИЛ-4, IFN- $\gamma$ , или увеличении показателей ИЛ-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и ИЛ-6; профицитом иммуноглобулинов классов М, G, А в сыворотке крови. Особенного внимания заслуживает тот факт, что развитие невынашивания и угрозы прерывания беременности в условиях хламидийного инфицирования сопровождаются особенно резким увеличением ИЛ-6 в цервикальном содержимом и повышением апоптоза лимфоцитов периферической крови. Ярким признаком хламидийной инфекции при невынашивании беременности является более резкая депрессия локального защитного барьера слизистых оболочек генитального тракта, которая проявляется дефицитом sIgA и лизоцима в цервикальном содержимом.

Представлены патогистологические данные которые свидетельствуют о том, что морфологическое и морфометрическое состояние плацент у беременных с невынашиванием на фоне хламидийного инфицирования характеризуется прогрессирующим склерозом соединительной ткани стромы ворсинок, нарастающей редукцией гемомикроциркуляторного русла, глубокими нарушениями рельефа, утончением и атрофией ворсинок.

Разработаны практические рекомендации относительно применения протекфлазида и хофитола, показана их эффективность в нормализации процессов кооперации лимфоцитарных субпопуляций, системы интерлейкинов, эндогенных интерферонов, гемкоагуляции и фибринолиза, морфологических и

морфометрических признаков поражения плацентарного комплекса, локальной защиты слизистых оболочек генитального тракта женщин, снижении акушерских и перинатальных осложнений, а также пролонгации беременности.

**Ключевые слова:** невынашивание беременности, хламидийная инфекция, клиника, диагностика, особенности течения, патогенез, протеклазид, хофитол.

### SUMMARY

**Ostrovskaya O.M. „Clinico-pathogenetic aspects of unmaturing of pregnancy at women with a chlamydia infection, and their medicinal correction”– Manuscript.**

Dissertation on the receipt of scientific degree of candidate of medical sciences after speciality is 14.01.01-obstetrics and gynecology. – The national medical university the name of O.O.Bogomolec, Kyiv, 2005.

In dissertation there are the resulted sindromologic features of motion of unmaturing of pregnancy during verification of chlamydia infection. Given changes in an immune answer, local protective barrier of mucus shells of genital highway, systems of gemcoagoulyation and fibrinolysis depending on etiology of genital infection at unmaturing of pregnancy. Lighted pathohistologic changes up in the placentas at a detection chlamydia infection. Considered questions of improvement of therapeutic efficiency of pathogenetic treatment of unmaturing of pregnancy at chlamydia infection with the differentiated setting of medical treatment with the inclusion of proteflazid and hofitol. His high efficiency, that will be realized by prolongation of pregnancy and urgent births, is shown, by reduction to the percent of perinatal complications on a background normalization of processes of cooperation of limfotsit subpopulations, interleycins, endogenous interferon, local defence of mucus of genital highway, gemcoagoulyation, fibrinolysis, morphological that morfometrics signs of damage of placenta complex.

**Keywords:** unmaturing of pregnancy, chlamydia infection, clinic, diagnostics, features of motion, proteflazid, hofitol.