

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

НІКОЛАЄВА СВІТЛАНА ВІКТОРІВНА

УДК: 618.396-06:618.33+616.523-085(043.3)

**ПРЕГРАВІДАРНА ПІДГОТОВКА ТА ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ
У ПАЦІЄНТОК З НЕВИНОШУВАННЯМ
ВАГІТНОСТІ НА ФОНІ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ**

14. 01. 01 – акушерство та гінекологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Одеса – 2007

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі акушерства та гінекології №1 Одеського державного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Нагорна Вікторія Федорівна
Одеський державний медичний університет
МОЗ України, професор кафедри акушерства
та
гінекології №1

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, головний науковий співробітник **Корнацька Алла Григорівна**,
Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України, головний науковий співробітник відділення планування сім'ї і статевого розвитку дітей та підлітків

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

Захист відбудеться "26" вересня 2007 р. о 11.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.600.02 при Одеському державному медичному університеті МОЗ України (65082, м. Одеса, пров. Валіховський, 2).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Одеського державного медичного університету МОЗ України (65082, м. Одеса, пров. Валіховський, 3).

Автореферат розіслано "21" серпня 2007 р.

Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради Д 41.600.02
кандидат медичних наук, доцент
Стоєва Т.В.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ВПГ – вірус простого герпеса
- ГВІ – герпесвірусна інфекція
- ІФА – імуноферментний аналіз
- НВ – невиношування вагітності
- ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
- ЦІК – циркулюючі імунні комплекси
- ЦМВ – цитомегаловірус

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Проблема невиношування вагітності (НВ) надзвичайно актуальна в медичному й соціальному аспектах. Це обумовлено високою частотою даної патології, що досягає, за даними ВООЗ, 15-20% від усіх вагітностей і супроводжується тяжкими наслідками для загального стану здоров'я жінки, її репродуктивної функції, сімейних відносин і трудової діяльності. За останні 10 років збільшилася кількість мимовільних абортів у 4-6 разів. Протягом року у 50000 жінок вагітність мимовільно переривається до строку (Піотрович Л.М., 2004). У I триместрі частота НВ може досягати 50%, у II - 20%, у III - 30%. Питома вага недоношених дітей у структурі мертвонародження складає понад 50%, до 80% - ранньої неонатальної смертності, до 70% - малюкової смертності. Щорічно у світі народжується 13 млн. недоношених дітей, які в структурі малюкової смертності посідають перше місце (Сидельникова В.Н., 2005).

НВ являє собою поліетіологічний симптомокомплекс, у розвитку й реалізації якого беруть участь найважливіші системи організму матері й плода. Порушення вагітності, як правило, обумовлено сполученням ряду причин, які можуть діяти або одночасно, або приєднуватися в міру прогресування вагітності (Кошелева Н.Г. і співавт., 2002; Чайка В.К., Дьоміна Т.М., 2006).

Хронічні персистуючі вірусні та бактеріальні інфекції в останні роки відіграють провідну роль в етіології звичного НВ. Причина тому - неповна елімінація збудника у зв'язку з наявністю вторинного імунодефіциту. Під час вагітності змінюється ендокринний і імунний статус за типом фізіологічної імуносупресії. Тому сполучення інфекції й вагітності здається особливо несприятливим, бо супроводжується різними ускладненнями вагітності, перинатальною захворюваністю й смертністю. Частота даної патології під час вагітності досягає 67,1-76,3% (Дубоссарська З.М., Сенчук А.Я., 2003; Чайка В.К., Дьоміна Т.М., 2006).

Серед причин невиношування на сьогоднішній день вірусні інфекції герпетичної групи відносять до найпоширеніших захворювань, що викликають внутрішньоутробне інфікування плода, ембріо- та фетопатії, ранні й пізні мимовільні аборти, антенатальну гіпотрофію, загибель плода. Вірус простого герпесу (ВПГ) виявляється у 35-50% вагітних, а у разі невиношування - до 67%. У жінок зі звичним невиношуванням вагітності ВПГ і цитомегаловірус (ЦМВ) виявляється в 1,9 разів частіше, ніж у жінок з одним мимовільним абортom в анамнезі, і в 2,8 рази частіше, ніж у здорових (Глазков І.С., 2004; Луб'яна С.С., 2006). В останні роки відмічена тенденція до збільшення частоти герпесвірусної інфекції (ГВІ) у вагітних і її здатність за певних умов до епідемічного поширення. Імуносупресія, що супроводжує вагітність, може бути одним із сприятливих факторів реактивації латентної герпетичної інфекції, сприяти дисемінації ВПГ в організмі. Результати вагітності у жінок з герпетичною інфекцією, як і характер патологічних змін у плода й немовляти,

відрізняються в різний термін гестації, але мають загальну тенденцію - несприятливий прогноз (Писарєва С.П., 2003; Макацарія А.Д., Долгушина Н.В., 2005).

На жаль, сучасна медицина не має у своєму розпорядженні методів лікування, що дозволяють елімінувати ВПГ з організму. Лікування зводиться до пригнічення реплікації ВПГ у період загострення, формування адекватної імунної відповіді і її тривалого збереження заради блокування реактивації ВПГ у вогнищах персистенції. Існують два основних напрямки в лікуванні герпетичної інфекції: етіопатогенетична протівірусна терапія та сполучення протівірусної терапії з імунотерапією (специфічної й неспецифічної дії) (Марков І.С., 2001; Ісаков В.А, Сельков С.А., 2004). Поширення ГВІ, її важливе місце в структурі перинатальної і дитячої захворюваності й смертності, складність детекції вірусу вимагають необхідність нових досліджень і пошуку ефективних підходів до діагностики і лікування цієї патології.

Демографічна ситуація в Україні на даний момент є несприятливою. У зв'язку із цим перед акушерами-гінекологами й перинатологами стає завдання збереження кожної бажаної вагітності й народження здорової дитини. Висока частота невиношування вагітності свідчить про пріоритетність проблеми ретельного обстеження й проведення адекватної профілактики НВ на етапі планування та ведення вагітності, оскільки попередження НВ є резервом народжуваності.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології №1 Одеського державного медичного університету "Патогенетичні механізми розвитку захворювань репродуктивної системи за умов дії агресивних факторів середовища та шляхи їх корекції" (№ держреєстрації 0199U004330).

Мета дослідження: зниження показників перинатальної захворюваності і смертності шляхом розробки схем прегравідарної підготовки та ведення вагітності у пацієнток з невиношуванням вагітності на тлі герпесвірусної інфекції.

Задачі дослідження:

1. Вивчити місце герпесвірусної інфекції в етіології невиношування вагітності у Одеському регіоні.

2. Вивчити стан імунореактивності організму жінок, що страждають на невиношування на тлі герпесвірусної інфекції.

3. Розробити схеми прегравідарної підготовки та ведення вагітних із невиношуванням на тлі герпесвірусної інфекції.

4. Оцінити ефективність розробленої схеми прегравідарної підготовки та ведення вагітних з герпесвірусною інфекцією і невиношуванням.

5. Вивчити результати вагітності у пацієнток з невиношуванням вагітності на тлі герпесвірусної інфекції, що одержали лікування за розробленою схемою.

Об'єкт дослідження: стан репродуктивного здоров'я, перебіг вагітності й пологів на тлі ГВІ у 140 пацієнток, з них 60 невагітних з невиношуванням вагітності в

анамнезі на тлі ГВІ, 60 вагітних з ГВІ й невиношуванням в анамнезі й 20 практично здорових вагітних у контрольній групі.

Предмет дослідження: невиношування вагітності на фоні герпесвірусної інфекції.

Методи дослідження: загальноклінічні, серологічні методи (імуноферментний аналіз (ІФА): визначення рівня IgM, IgG до ВПГ 1,2 типів), молекулярно-біологічні методи – полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), методи УЗД (біофізичний профіль плода (БПП), УЗД плаценти), методи біофізичного дослідження (кардіотокографія плода), методи імунологічного дослідження (імунограми), статистичні методи (з використанням пакетів стандартних програм “Statgraph”, “Excel” і “Foxgraph”, розрахунок тетрагоричного показника зв'язку - χ^2).

Наукова новизна одержаних результатів. Доведено, що у вірусно-бактеріальних асоціаціях при НВ домінує місце належить хронічній персистуючій ГВІ як монокомпонентної ГВІ, змішаної ГВІ. Доведено наявність персистуючої генітальної інфекції в ендометрії й плацентарному комплексі у пацієнток із НВ: хронічний ендометрит - 15,8%, поширений, вогнищевий гнійний децидуїт - 37,5%, лімфоїдно-лейкоцитарна інфільтрація децидуальної тканини - 20% (при аналізі даних гістологічних досліджень вишкрібків слизової матки).

Вперше виявлено, що у вагітних із НВ на тлі ГВІ констатуються зміни імунного статусу за рахунок зменшення загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3), зменшення Т-хелперів-індукторів (CD4) та В-лімфоцитів (CD19) на тлі збільшення Т-супресорів (CD8), відзначене достовірне зниження імунорегуляторного індексу CD4/CD8 ($p < 0,001$), спостерігається тенденція до підвищення кількості циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) в порівнянні із практично здоровими вагітними ($p < 0,001$).

Вперше для прегравідарної підготовки жінок із НВ на тлі ГВІ застосовано сполучення препаратів гевіран і протекфлазід з наступною корекцією під час вагітності протекфлазідом.

Вперше встановлено, що поєднане застосування гевірана й протекфлазіда сприяє зменшенню інтенсивності реплікації вірусу й зниженню антигенного навантаження (за даними дослідження методом ПЛР); зниженню титрів IgG до ВПГ 1,2 типів протягом 6-8 місяців (за даними серологічних методів дослідження). Вперше встановлено, що механізм противірусної дії протекфлазіда пов'язаний з корекцією функції імунної системи: збільшенням загальної кількості Т- ($p < 0,001$) і В-лімфоцитів ($p < 0,05$), збільшенням імунорегуляторного індексу CD4/CD8 ($p < 0,001$), зменшенням концентрації ЦІК ($p < 0,001$). Вперше встановлено, що терапевтична дія протекфлазіда веде до поліпшення функції фетоплацентарного комплексу (за даними УЗД плаценти).

Вперше патогенетично обґрунтовано, що комбіноване лікування ГВІ у пацієнток з НВ із застосуванням системних противірусних засобів різного механізму дії сприяє попередженню рецидивів ГВІ, профілактиці НВ, народженню доношених здорових

дітей.

Практичне значення одержаних результатів:

- доведено необхідність обов'язкового скринінг-обстеження пацієнток із НВ на вірусно-бактеріальні інфекції на прегравідарному етапі;
- показано, що з метою зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень у пацієнток із НВ на тлі персистуючої ГВІ необхідно починати лікування на прегравідарному етапі з наступною корекцією протягом вагітності;
- показано, що під час вагітності у пацієнток із НВ на тлі ГВІ необхідно проводити моніторинг активації ГВІ за результатами ІФА в парних сироватках з інтервалом 2 тижні;
- запропонований метод для прегравідарної підготовки пацієнток із НВ на тлі ГВІ, що включає поєднане застосування гевірана й протекфлазіда з наступною корекцією під час вагітності протекфлазідом дозволяє скоротити дозування або відмовитися від застосування медикаментозних гормональних та хіміотерапевтичних засобів, що особливо важливо під час вагітності;
- запропонований метод дозволяє знизити відсоток НВ й сумарних перинатальних втрат;
- виділені найбільш інформативні методи обстеження на вірусні інфекції з погляду прогнозування невиношування.

Основні результати дисертаційного дослідження включені в клінічну практику Обласного центру планування сім'ї, гінекологічного відділення Одеської обласної клінічної лікарні, Одеського обласного пологового будинку, пологових будинків №1, №4, №5 м. Одеси. Викладені в роботі положення включені до лекційного і практичного курсів підготовки студентів і лікарів на кафедрі акушерства та гінекології № 1 Одеського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Особистий внесок автора полягає в проведенні інформаційного патентного пошуку, курації, спостереженні, лікуванні всіх хворих (клінічне й поглиблене дослідження на етапі прегравідарної підготовки, ведення протягом вагітності). Автору належить розробка методів лікування, схем прегравідарної підготовки, ведення вагітності у пацієнток з невиношуванням вагітності на тлі герпесвірусної інфекції, клініко-статистичний аналіз, статистична обробка, інтерпретація отриманих результатів, оформлення наукових матеріалів для публікації та до виступів на конференціях, а також формулювання основних положень і висновків дисертації. Автор брала особисту участь у впровадженні результатів у практичну медицину.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації були повідомлені на міжнародній науково-практичній конференції "Актуальні питання сучасного акушерства" (Тернопіль, 2006); на XII з'їзді акушерів-гінекологів України й міжнародному конгресі акушерів-гінекологів "Репродуктивне здоров'я в XXI столітті" (Донецьк, 2006); на науково-практичній конференції молодих вчених "Вчені

майбутнього” (Одеса, 2006); на республіканській науково-практичній конференції “Лікування та реабілітація в загальній практиці - сімейній медицині” (Одеса, 2007).

Робота проведена на базі Обласного центру планування сім'ї Обласної клінічної лікарні м. Одеси, дослідження виконані у відділенні клінічної лабораторної діагностики Обласної клінічної лікарні м. Одеси.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових праць: з них 5 у виданнях, затверджених ВАК України, 3 у збірниках і матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів. Одержано 2 патенти на винаходи.

Структура і обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 155 сторінках комп'ютерного тексту й містить: вступ, огляд літератури, результати власних досліджень, аналіз і обговорення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел (107 робіт вітчизняних і російськомовних авторів і 80 робіт іноземних авторів), містить 22 таблиці, 13 малюнків.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Під наглядом знаходилось 140 пацієнток, середній вік - $26,1 \pm 0,7$ років, розподілені на клінічні групи: I група - невагітні з НВ в анамнезі на фоні ГВІ, які на прегравідарному етапі отримали препарати гевіран та протекфлазид (60 пацієнток); II група - вагітні з ГВІ та невиношуванням в анамнезі, схема лікування яких включала препарати протекфлазид та гевіран (40 пацієнток). Пацієнтки II групи були розподілені на підгрупи: IIa - вагітні з ГВІ та НВ в анамнезі з прегравідарною підготовкою та лікуванням протягом вагітності (20 пацієнток); IIb - вагітні з ГВІ та НВ в анамнезі без прегравідарної підготовки, але з лікуванням протекфлазидом та гевіраном протягом вагітності (20 пацієнток); III - група порівняння: вагітні з ГВІ та НВ в анамнезі без прегравідарної підготовки й без специфічного противірусного лікування протягом вагітності, отримали загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи (20 пацієнток). Контрольна група - практично здорові вагітні з фізіологічним перебігом вагітності й благополучним акушерським та гінекологічним анамнезом (20 пацієнток).

Для з'ясування структури причин невиношування вагітності в Одеському регіоні використані дані звіту Одеського обласного центру планування сім'ї з проблеми невиношування з 2003 по 2005 роки. Усі пацієнтки були обстежені за наказом МОЗ України №503 від 28.12.02 “Про удосконалення амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні”. Також проводився ретроспективний аналіз даних гістологічних досліджень вишкрібків слизової матки (зроблених після мимовільного переривання вагітності).

Визначення специфічних антитіл класів IgM та IgG до ВПГ 1,2 типів, ЦМВ, хламідіям, токсоплазмам у сироватці крові здійснювалося у всіх 140 пацієнток

методом імуноферментного аналізу за допомогою тест-систем “Вектор-бест” (Новосибірськ, Росія), “Diagraph Med” (Київ, Україна) за методикою виробника на ІФА-аналізаторі SUNRISERC (№390/04 - 300200000); свідоцтво про атестацію № 000596 від 30.07.2002 р. Оцінку результатів проводили в динаміці в парних сироватках, отриманих з інтервалом 2 тижні. Контроль після лікування здійснювали через 2-6-8 місяців.

Дослідження методом ПЛР проводили у ліцензованій лабораторії “МеДиаКом” м. Одеси (ліцензія №482434-АА від 12.12.2005 р.) на обладнанні фірми “Биоком” м. Москви з використанням тест-систем Амплисенс (виробництво ЦНДІ Епідеміології РФ м. Москви). Для проведення ПЛР - аналізу використали вишкрібки слизової цервікального каналу, кров, слину обстежених пацієнток. Контроль після лікування здійснювали через 2-3 місяця.

Ультразвукові дослідження проводили на ультразвуковому апараті “LOGIQ Book XP” (GE Medical Systems) в Обласному центрі планування сім'ї обласної клінічної лікарні м. Одеси.

Дослідження імунного статусу проводили у вагітних пацієнток шляхом вивчення загальної кількості Т- і В-лімфоцитів методом непрямого варіанта імуно-флюоресцентного методу за допомогою моноклональних антитіл до CD3, CD4, CD8, CD19 (лаксистем-мультикап МСС/340) з використанням люмінісцентного мікроскопа “Сейлер Н 6000 Series”; імунорегуляторного індексу (CD4/CD8); рівнів основних класів імуноглобулінів - методом радіальної імунодифузії в агарозному гелі по Mancini; концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) - в одиницях оптичної щільності за допомогою спектрофотометру (наказ МОЗ СРСР №1175 від 21.11.1983 р. “Об унификации клинических лабораторных методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений”); свідоцтво про атестацію № 000596 від 30.07.2002 р.

Статистичну обробку одержаних даних проводили за допомогою комп'ютеру AMD Athlon (tm) 2600+ і пакета стандартних програм “Statgraph”, “Excel” і “Foxgraph”, розрахунок тетрагоричного показника зв'язку - χ^2 , а також за допомогою мікрокалькулятора “Casgo scientific calculator fx - 312”. Графіки будували за допомогою програми “Microsoft Word 7,0”.

Основне лікування полягало в поєднанні препаратів гевіран і протезфлазід для прегравідарної підготовки пацієнток з НВ герпесвірусної етіології з корекцією протезфлазідом протягом вагітності. Препарати системної дії поєднали з місцевим лікуванням, диференційованого залежно від характеру мікрофлори. Крім препаратів системної й місцевої специфічної дії призначалися антиоксидантні комплекси вітамінів і мікроелементів. Вибірково призначали препарати для корекції порушень матково-плацентарного кровообігу у вагітних.

Результати досліджень та їх обговорення. У результаті ретроспективного аналізу причин невиношування вагітності за даними звіту Обласного центру

планування сім'ї виявлено, що домінуючою причиною невиношування вагітності в Одеському регіоні були вірусно-бактеріальні інфекції - 58,4%. За даними ПЛР та серологічних досліджень найбільш частіше виявлялися: герпесвіруси - 26 (16,67%), токсоплазми - 20 (12,8 %), уреоплазми - 17 (10,9 %), хламідії - 13 (8,33%), ЦМВ - 10 (6,4%), трихомонади у 6 (3,85%), патогенні й умовно-патогенні мікроорганізми (стрептококи, стафілококи, гарднерелли та ін.) у 31 (19,87%) пацієнток. У 64 (41,03%) пацієнток спостерігалися вірусно-бактеріальні асоціації. По 2 інфекції було в

41 (26,28%) пацієнтки, по 3 інфекції у 15 (9,6%), більше 3 інфекцій у 8 (5,1%) пацієнток. Пріоритетне місце в асоціаціях належало герпесвірусам - 39 (60,9%), уреоплазмам - 31 (48,4%), цитомегаловірусам - 24 (37,5%), хламідіям - 23 (35,9%) пацієнтки.

Друге місце серед причин невиношування займала група пацієнток із змішаним генезом невиношування 97 (36,3%) пацієнток. Нейроендокринні причини невиношування діагностовано у 54 (20,2%) пацієнток. Заслужували на увагу пацієнтки з матковою патологією - 52 (19,5%) пацієнтки, з них пороки розвитку матки діагностовано у 15 (28,8%), міоми матки у 9 (17,3%), істмико-цервікальна недостатність - 28 (53,5%) пацієнток.

Однією з важливих причин невиношування з'явилася патологія імунологічних взаємин між плодом і материнським організмом, які спостерігалися в 43 (16,1%) пацієнток. У цю групу ми виділили пацієнток з ізосенсбілізацією за АВО або резус-фактором - 26 (60,46%), антифосфоліпідним синдромом (АФС) - 17 (39,5%). Причому у всіх пацієнток з АФС діагностовано змішану вірусно-бактеріальну інфекцію: завжди мала місце герпетична інфекція з різними варіантами уrogenітальної інфекції (уреоплазмоз, хламідіоз, гарднерельоз та ін.), що узгоджується з даними інших авторів (Ютенко Б.А., Дьоміна Т.М., Чайка В.К., 2005, 2006). Генетичні причини НВ виявлені у 11 (4,1%) пацієнток.

Результати вивчення анамнезу жінок із НВ герпесвірусної етіології свідчать, що провідними факторами ризику розвитку цієї патології є наявність в анамнезі інфекційної соматичної патології: гострі респіраторні вірусні захворювання із частотою три рази на рік і більше (40,8%); хронічні бронхіти (28,3%); хронічні пієлонефрити (39,2%); хронічні сальпінгоофорити (76,7%), ерозії шийки матки (55,8%). У пацієнток із НВ зустрічаються різні клінічні варіанти хронічної персистуючої ГВІ: рецидивуючий герпес шкіри й слизових оболонок - 47,5%, рецидивуючий генітальний герпес - 16,7%, герпес-асоційований синдром хронічної втоми - 9,1%, безсимптомне вірусноносія - 26,7%. У результаті ретроспективного аналізу даних гістологічних досліджень вишкрібань слизової матки встановлено, що у пацієнток з НВ на фоні ГВІ спостерігається інфікування плацентарного комплексу: хронічний ендометрит - 15,8%, поширений, вогнищевий гнійний децидуїт - 37,5%, лімфоїдно-лейкоцитарна інфільтрація децидуальної тканини - 20%.

За даними результатів ІФА констатовано, що у жінок із НВ зустрічається декілька серологічних варіантів ГВІ: монокомпонентна вірусна інфекція (65,8%), змішана ГВІ (12,5%), змішана вірусно-бактеріальна інфекція (21,7%), що узгоджується з даними других авторів (Луб'яна С.С., 2006; Чайка В.К., Дьоміна Т.М., 2006). Середній показник оптичної щільності (Ощс) IgG до ВПГ 1,2 типів в I групі склав $1,865 \pm 0,097$, в II групі $1,825 \pm 0,122$ (IIa - $1,015 \pm 0,057$; IIb - $1,748 \pm 0,185$) та $1,903 \pm 0,163$ в III групі. Слід вказати на достовірну різницю при порівнянні результатів IgG до ВПГ 1,2 типів в IIa групі (із прегравідарною підготовкою) у порівнянні з результатами IIb і III груп ($p < 0,001$). У результаті серологічних досліджень визначено, що найбільш часто виявляються високі титри IgG до ВПГ 1,2 і зростання IgG до ВПГ 1,2 у парних сироватках у порівнянні з виявленням IgM до ВПГ 1,2 типів. Визначено відсутність реактивації ГВІ за результатами IgG до ВПГ 1,2 і відсутності IgM у IIa групі.

До початку лікування обстеженням методом ПЛР фрагменти ДНК ВПГ 1,2 типів у цервікальному каналі виявлено у 25 (41,7%) пацієток I групи, 5 (25%) IIa групи, 10 (50%) пацієток IIb групи й 7 (35%) пацієток групи порівняння. Отримані результати були розцінені як критерій активної реплікації ВПГ 1,2 типів в епітелії шийки матки.

Під час ультразвукового дослідження у вагітних до лікування були виявлені ймовірні маркери інфікування плода у 13 (32,5%) пацієток II групи та у 8 (40%) з III групи. Так, у 6 (15%) II-й і 3 (15%) пацієток III груп було діагностовано багатоводдя, у 7 (17,5%) II і

4 (20%) пацієток III груп маловоддя, у 3 (15%) пацієток IIb і 4 (20%) з III груп були виявлені деструктивні зміни в плаценті (кісти, кальцинати та ін.), ехографічні зміни у плода (пієлоектазії, гіперехогенний кишечник та ін.) виявлені у 1 (5%) пацієтки в IIb групі та 1 (5%) пацієтки в III групі. Серед пацієток контрольної групи патологічні зміни ультразвукової картини були виявлені у 1 (5%) вагітної – багатоводдя. Ознаки загрози переривання вагітності при УЗ-дослідженні у вигляді гіпертонусу міометрію або ділянок відшарування плодового яйця, ретрохоріальні гематоми виявлені у 15 (37,5%) пацієток II групи: (IIa - 6 (30%); IIb - 9 (45%)), та у 8 (40%) пацієток III групи.

За даними імунологічних досліджень, у вагітних із НВ на тлі ГВІ відзначалося зменшення загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3): в IIa групі до $(57,24 \pm 0,587)\%$ ($p < 0,001$), в IIb групі до $(54,46 \pm 0,368)\%$ ($p < 0,001$), в III групі до $(55,88 \pm 0,296)\%$ ($p < 0,001$); констатоване зменшення Т-хелперів-індукторів (CD4): в IIa групі до $(37,19 \pm 0,38)\%$ ($p < 0,001$), в IIb групі до $(35,3 \pm 0,23)\%$ ($p < 0,001$), в III групі до $(35,94 \pm 0,21)\%$ ($p < 0,001$) у порівнянні з показниками у контрольній групі – $(43,18 \pm 0,29)\%$, на тлі збільшення

Т-супресорів (CD8): в IIa групі до $(26,1 \pm 0,3)\%$ ($p < 0,001$), в IIb групі до $(28,54 \pm 0,16)\%$, в III групі до $(29,14 \pm 0,23)\%$ ($p < 0,001$). Слід підкреслити, що в IIa групі показник CD4 вірогідно більше, ніж в IIb групі ($p < 0,001$). Визначалося зменшення В-лімфоцитів (CD19): в IIa групі до $(12,49 \pm 0,225)\%$ ($p < 0,001$), в IIb групі до $(11,24 \pm 0,179)\%$

($p < 0,001$), в III групі до $(11,53 \pm 0,218)\%$ ($p < 0,001$) у порівнянні з показниками в контрольній групі $(15,85 \pm 0,182)\%$. Спостерігається достовірне зниження імунорегуляторного індексу CD4/CD8 та тенденція до підвищення кількості циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у жінок із НВ на тлі ГВІ в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,001$). Однак, у IIa групі ЦІК $(7,74 \pm 0,206)$ у.о. вірогідно знижені в порівнянні з показниками IIb групи $(11,07 \pm 0,197)$ у.о. і групи порівняння $(11,06 \pm 0,185)$ у.о., ($p < 0,001$).

Отже, у обстежених пацієнток з невиношуванням вагітності на тлі ГВІ виявлені зміни в імунному статусі за типом вторинного імунodefіциту, що узгоджується з даними інших авторів (Марков І.С., 2001; Сидельникова В.М., 2005; Чайка В.К., Дьоміна Т.М., 2006).

В обстежених вагітних контрольної групи не було порушень гестації й запальних захворювань, а також обтяженого акушерського й гінекологічного анамнезу. Під час серологічного дослідження в пацієнток контрольної групи IgM і діагностично значимі титри IgG до ВПГ 1,2 типів, ЦМВ не виявлені. У контрольній групі методом ПЛР не виявлене ВПГ 1,2 типів і ЦМВ у жодному випадку. Показники імунного статусу в контрольній групі були наступні: CD3 – $(68,02 \pm 0,257)\%$, CD4 – $(43,18 \pm 0,29)\%$, CD8 – $(22,53 \pm 0,21)\%$, CD19 – $(15,85 \pm 0,182)\%$, ЦІК у межах $(4,24 \pm 0,138)$ у.о., імунорегуляторний індекс – $1,917 \pm 0,025$. У всіх пацієнток контрольної групи результати КТГ були у межах 8-10 балів, результатів БПП нижче 7 балів не визначено у жодному випадку.

Зважаючи на те, що хронічна персистуюча ГВІ відноситься до встановлених факторів ризику і, можливо припустити, є безпосередньою причиною НВ, обстеженим пацієнткам призначалося протівірусне, імунорегулююче лікування, спрямоване на зниження антигенного навантаження та пригнічення реплікації ВПГ до вагітності з наступною корекцією під час вагітності. Нами розроблений та апробований диференційований комплексний метод прегравідарної підготовки й лікування жінок із хронічною ГВІ та НВ в анамнезі, заснований на використанні протівірусних препаратів різного механізму дії в сполученні із застосуванням препаратів для місцевої інтравагінальної дії, що сприяють вираженій протівірусній та імунорегулюючій дії.

Схема прегравідарної підготовки невагітних з НВ на тлі ГВІ містила поєднане застосування протівірусних препаратів гевіран і протекфлазід, місцеве лікування протекфлазідом (група I – 60 пацієнток): препарат гевіран призначали по 400 мг 3 рази на добу перорально протягом 7-10 днів; протекфлазід призначали перорально по 3 краплі на шматочок цукру 3 рази на добу 3 дні, по 5 крапель 3 рази на добу 3 дні, по 8 крапель 3 рази на добу 3 дні, потім по 8-10 крапель 3 рази на добу 3-4 місяці; місцеве лікування протекфлазідом у вигляді вагінальних тампонів, змочених розчином протекфлазиду (3 мл протекфлазиду та 20 мл фізіологічного розчину) з

експозицією

40-60 хв. 1 раз на добу 14 днів. Крім препаратів системної й місцевої специфічної дії вибірково призначалися антиоксидантні комплекси вітамінів та мікроелементів.

Показаннями до лікування були зростання титру IgG до ВПГ у парних сироватках в 3-4 рази й більше, наявність IgM до ВПГ, виявлення ДНК ВПГ 1,2 типів у ПЛР - дослідженнях, наявність клінічних проявів ГВІ, звичне невиношування, високі титри IgG до ВПГ (підвищення в порівнянні з контролем в 4 і більше рази) без зростання в парних сироватках, але із клінічними проявами й рецидивами. Оцінка ефективності лікування проводилася на підставі клінічних даних (поліпшення загального стану пацієнок, тривалості ремісії, кількості загострень, збільшення частоти сприятливих результатів наступних вагітностей), даних специфічних методів дослідження через 4-6-8 місяців після лікування. У вагітних, які були безсимптомними вірусоносіями, про клінічну ефективність свідчила позитивна динаміка лабораторних маркерів (титрів антитіл у динаміці, даних ПЛР-досліджень).

Схема лікування вагітних з ГВІ та НВ в анамнезі (група IIa і група IIb) містила протекфлазид (призначали в термінах гестації від 12-37 тижнів по 5 крапель - 3 рази на добу 2 дні, по 8 крапель - 3 рази на добу 2 дні, по 10 крапель - 3 рази на добу протягом 2-3 місяців); місцеве лікування протекфлазидом у вигляді вагінальних тампонів, змочених розчином протекфлазиду (3 мл протекфлазиду й 20 мл фізіологічного розчину) з експозицією 40-60 хв. 1 раз на добу 14 днів (одним із критеріїв вибору протекфлазиду є відсутність у нього тератогенної та ембріотоксичної дії); гевіран у вагітних призначали по 400 мг 3 рази на добу перорально протягом 5-7 днів (при клінічно виражених рецидивах ГВІ, наявності IgM до ВПГ при серологічних методах дослідження). Препарати системної дії поєднали з місцевим лікуванням.

Оцінювали клінічний ефект комплексного лікування розробленим методом через

3-4 місяця та 6-8 місяців після лікування - відзначалося поліпшення самопочуття, зникали скарги жінок на біль внизу живота, поперековій ділянці, білі, сверблячку, печію в піхві, зникали клінічні симптоми загрози переривання, знизилася частота й тривалість рецидивів ГВІ. Так відсутність скарг визначено у 38 (63,3%) пацієнок I групи, 14 (70%) пацієнок IIa групи, 9 (45%) IIb групи, 1 (5%) пацієнтки групи порівняння. Рецидив ГВІ з характерними герпетичними висипаннями спостерігався у 5 (8,3%) пацієнок I групи, у

3 (15%) пацієнок IIb групи (був призначений повторний курс противірусної терапії протягом 1-1,5 місяців) і 9 (45%) пацієнок - групи порівняння. Тривалість рецидиву ГВІ у пацієнок IIb групи становила 4-5 днів, а у пацієнок III групи порівняння 6-8 днів. У IIb групі рецидив ГВІ спостерігався в терміні 12-13 тижнів у 1 (5%) пацієнтки, термінах 19-22 тижнів у 2 (10%) пацієнок. В III групі - порівняння рецидив ГВІ спостерігався у

3 (15%) пацієнок у термінах 9-12 тижнів, у 3 (15%) пацієнок в 20-23 тижні, у 2

(10%) пацієнок в 30-32 тижні, у 1 (5%) пацієнтки в терміні 35-36 тижнів.

Безумовно, одним з показників ефективності запропонованої прегравідарної підготовки та противірусного лікування при вагітності є клінічний перебіг вагітності. Загроза переривання вагітності після лікування спостерігалася у 4 (20%) пацієнок Іа групи, у 9 (45%) пацієнок ІІb групи та 15 (75%) ІІІ групи. Плацентарна дисфункція спостерігалася у 6 (30%) пацієнок Іа групи, у 9 (45%) пацієнок ІІb групи та 13 (65%) ІІІ групи. Під час аналізу особливостей перебігу вагітності, визначено, що в групі порівняння у вагітних в 3,75 разів частіше спостерігалася загроза переривання вагітності ($\chi^2=2,506$), в 2,2 рази частіше плацентарна дисфункція ($\chi^2 =4,143$, $p<0,001$), прееклампсія в 7 разів частіше в порівнянні з Іа групою. Під час порівняння особливостей перебігу вагітності у пацієнок Іа і ІІb груп визначено, що у пацієнок Іа групи в 2,25 рази рідше спостерігалася загроза переривання, в 1,5 рази рідше зустрічалася плацентарна дисфункція, в 3 рази рідше - прееклампсія. Рецидиву ГВІ в Іа групі не було визначено в жодному випадку, тоді як в ІІb групі рецидив ГВІ спостерігався у 4 (20%) пацієнок (у 3 пацієнок з характерними герпетичними висипаннями, у 1 пацієнтки з появою ІgM до ВПГ).

Найбільш ефективно лікування спостерігалось в групі вагітних з прегравідарною підготовкою та противірусним лікуванням під час вагітності, за допомогою якого було досягнуто не тільки клінічного ефекту, зниження відсотка ускладнень вагітності, але й було попереджено специфічний запальний процес (рецидив ГВІ). Після прегравідарної підготовки й комплексного лікування з гевіраном і протекфлазідом у вагітних з НВ герпесвірусної етіології визначено не тільки зникнення клінічних симптомів ГВІ та загрози переривання вагітності (зниження збудливості та тонуусу матки), але й відзначено збереження вагітності без повторного курсу лікування до 38-40 тижнів, без рецидивів ГВІ, що є головним підтвердженням ефективності проведеного лікування.

Протягом перших 3-4 місяців після лікування визначено відсутність титрів ІgM до ВПГ, зростання титрів ІgG до ВПГ відповідно в І групі до $(2,202\pm 0,104)$ Ощс, Іа – $(1,254\pm 0,0587)$ Ощс, в ІІb – $(2,056\pm 0,173)$. В ІІІ групі результати ІgG до й після лікування вірогідно не відрізнялися $p>0,05$. Надалі спостерігалось зниження ІgG до ВПГ 1,2 типів через 6-8 місяців до $(0,969\pm 0,028)$ Ощс в І ($p<0,001$), до $(0,82\pm 0,043)$ Ощс в Іа ($p<0,001$), і до $(0,909\pm 0,047)$ Ощс в ІІb ($p<0,001$) у порівнянні з показниками до лікування (табл.1). При чому, у пацієнок Іа групи і при первинному обстеженні титри ІgG до ВПГ 1,2 типів вірогідно відрізняються від титрів ІgG в ІІb ($p<0,001$) і в групі порівняння ($p<0,001$).

Таблиця 1

Динаміка показника ІgG до ВПГ 1,2 типів до та після лікування, $M\pm m$ (Ощс)

IgG	Ia	Iib	III	P
-----	----	-----	-----	---

Первинне обстеження	1,015±0,057	1,748±0,185	1,903±0,163	P _{Ila-IIb} <0,001 P _{Ila-III} <0,001 P _{Iib-III} >0,05
Через 3-4 міс. після лікування	1,255±0,059	2,056±0,173	1,858±0,144	P _{Ila-IIb} <0,001 P _{Ila-III} <0,001 P _{Iib-III} >0,05
Через 6-8 міс. після лікування	0,820±0,044	0,909±0,047	1,822±0,111	P _{Ila-IIb} >0,05 P _{Ila-III} <0,001 P _{Iib-III} <0,001

Після лікування з включенням гевірану та протекфлазиду ДНК ВПГ 1,2 типів методом ПЛР у цервікальному каналі виявлено у 4 (6,7%) пацієток I групи, 2 (10%) із IIb групи та 9 (45%) пацієток групи порівняння. У пацієток IIa групи ДНК ВПГ 1,2 типів методом ПЛР у цервікальному каналі за час спостереження не виявлений у жодному випадку, в III групі у 9 (45 %) пацієток.

Констатовано зменшення кількості антигенів і фрагментів ДНК ВПГ після лікування в I групі в 6,25 разів ($\chi^2=10,02$, $p<0,01$), в IIa групі - в 5 разів ($\chi^2 =2,857$), в IIb групі - в 5 разів ($\chi^2=3,810$, $p<0,01$). В III групі не спостерігалось зниження антигенного навантаження ($\chi^2 =0,208$, $p>0,05$).

У результаті ультразвукового дослідження після лікування ймовірні маркери інфікування плода виявлені у 7 (35%) пацієток IIa групи, у 13 (65%) IIb групи та в III групі у 17 (85%) пацієток. Так, у 1 (5%) пацієтки IIa групи, 3 (15%) IIb і 5 (25%) пацієток III груп було діагностовано багатоводдя, у 3 (15%) IIa групи, 6 (30%) IIb і 7 (35%) III груп маловоддя, у 6 (30%) пацієток IIa групи, 9 (45%) IIb і 13 (65%) пацієток з III групи були виявлені деструктивні зміни в плаценті (кісти, кальцинати та ін.), ехографічні зміни у плода (післоектазії, гіперехогенний кишечник та ін.) виявлені у 2 (10%) пацієток в IIb і у 9 (45%) пацієток III групи. Структурні дефекти (вентрикуломегалія, гідроцефалія) виявлені в 2 (10%) випадках в III групі. Серед пацієток контрольної групи патологічні зміни ультразвукової картини були виявлені в

1 (5%) – помірно багатоводдя. У результаті УЗ-досліджень встановлено, що у пацієток групи порівняння вірогідно частіше виявлялися ознаки внутрішньоутробного інфікування плода ($\chi^2=4,32$, $p<0,01$), деструктивні зміни плаценти ($\chi^2=4,143$, $p<0,01$), ехографічні зміни у плода ($\chi^2 =4,267$, $p<0,01$) в порівнянні із IIa групою.

Під час визначення біофізичного профілю плода після лікування результати 7 балів і нижче отримані у 1 (5%) пацієтки IIa групи, 1 (5%) пацієтки IIb групи й 8 (40%) пацієток III групи. У контрольній групі результатів БПП нижче 7 балів не відзначено в жодному випадку. Оцінка БПП в процесі динамічного спостереження в

термінах вагітності 34-37 тижнів становила в IIa групі - $8,8 \pm 0,291$ балів, в IIb групі - $8,4 \pm 0,267$, в III групі - $6,8 \pm 0,249$ балів і $10,6 \pm 0,306$ балів у контрольній групі. Середня оцінка БПП становила в групі порівняння $6,8 \pm 0,249$ балів й вірогідно відрізнялася від показника в IIa, IIb групах і контрольної групи ($p < 0,01$).

Під час вивчення кардіотокограми (КТГ) в термінах 34-37 тижнів вагітності ознаки гіпоксії плода виявлені у 6 (25%) пацієток IIb і 9 (45%) III групи, у всіх пацієток контрольної та IIa групи результати КТГ були у межах 8-10 балів. Оцінка КТГ після лікування у вагітних з ГВІ склала $8,4 \pm 0,229$ балів в IIa групі, в IIb - $7,4 \pm 0,267$ балів і $6,9 \pm 0,313$ балів в III групі. У контрольній групі показник КТГ склав $8,8 \pm 0,249$ балів. Під час аналізу КТГ у термінах 34-37 тижнів виявлено достовірну відмінність між показниками групи порівняння й IIa групи ($p < 0,01$). Слід зазначити відсутність достовірної різниці між показниками контрольної групи й IIa групи ($p > 0,05$). Проведені дослідження виявили несприятливий вплив ГВІ у вагітних групи порівняння на функціональний стан плода, відзначено тенденцію до зниження його компенсаторно-приспосувальних механізмів. У той час як у жінок, що одержали прегравідарну підготовку й противірусне лікування під час вагітності, за результатами БФП та КТГ визначено задовільний стан плода.

Використання розробленої схеми лікування у вагітних із НВ на тлі ГВІ мало виражений імунomodуючий ефект, що проявлялося збільшенням відносного вмісту CD3-лімфоцитів: від $(57,24 \pm 0,587)\%$ до лікування до $(64,78 \pm 0,409)\%$ після лікування в IIa групі, від $(54,46 \pm 0,368)\%$ до $(64,39 \pm 0,198)\%$ в IIb групі, $p < 0,001$, і збільшенням

В-лімфоцитів (CD19): від $(12,49 \pm 0,225)\%$ до $(13,49 \pm 0,219)\%$ в IIa ($p < 0,05$), від $(11,24 \pm 0,179)\%$ до $(13,57 \pm 0,14)\%$ в IIb групі ($p < 0,001$) (табл.2).

Таблиця 2

Показники імунного статусу у обстежених вагітних з герпесвірусною інфекцією та НВ в анамнезі після лікування, %, $M \pm m$

Показники	Група обстежених жінок			Контрольна група n = 20
	IIa група n = 20	IIb група n = 20	III група n = 20	
CD3	$64,78 \pm 0,409^{**}$	$64,39 \pm 0,198^{**}$	$57,47 \pm 0,215$	$68,02 \pm 0,257$
CD4	$39,91 \pm 0,22^{**}$	$39,5 \pm 0,25^*$	$35,02 \pm 0,23$	$43,18 \pm 0,29$
CD8	$22,57 \pm 0,25^*$	$23,19 \pm 0,24^{**}$	$28,33 \pm 0,22$	$22,53 \pm 0,21$
CD19	$13,49 \pm 0,219^*$	$13,57 \pm 0,14^*$	$11,47 \pm 0,158$	$15,85 \pm 0,182$
ЦІК, у.о.	$6,19 \pm 0,173^*$	$6,67 \pm 0,153^*$	$10,84 \pm 0,157$	$4,24 \pm 0,138$
Імунорегуляторний індекс CD4/CD8	$1,775 \pm 0,020^{**}$	$1,706 \pm 0,021^{**}$	$1,237 \pm 0,012$	$1,917 \pm 0,025$

Примітки:

1. * - вірогідність результатів щодо показників до лікування, $p < 0,05$;
2. ** - вірогідність результатів щодо показників до лікування, $p < 0,001$.

Визначено збільшення імунорегуляторного індексу CD4/CD8 за рахунок збільшення кількості CD4-клітин: від $(37,19 \pm 0,38)\%$ до $(39,91 \pm 0,22)\%$, $p < 0,001$ в IIa групі; від $(35,3 \pm 0,23)\%$ до $(39,5 \pm 0,25)\%$, $p < 0,001$ в IIb групі; на тлі помірного зменшення CD8-клітин: від $(26,1 \pm 0,3)\%$ до $(22,57 \pm 0,25)\%$, $p < 0,001$ в IIa групі; від $(28,54 \pm 0,16)\%$ до $(23,19 \pm 0,24)\%$, $p < 0,001$ в IIb групі. Відзначено зменшення концентрації ЦІК: від $(7,74 \pm 0,206)$ у.о. до $(6,195 \pm 0,173)$ у.о., $p < 0,001$ в IIa групі; від $(11,07 \pm 0,197)$ у.о. до $(6,665 \pm 0,153)$ у.о., $p < 0,001$ в IIb групі. В III групі достовірного розходження при вивченні показників CD4/CD8, концентрації ЦІК до й після лікування не виявлено, $p > 0,05$.

Важливим показником ефективності проведеного лікування під час вагітності є перебіг та результати вагітності і пологів. Більшість вагітностей 60 (75%) завершилася терміновими пологами: 17 (89,5%) в IIa групі, 14 (77,8%) в IIb групі, 9 (60%) в III-й групі і 20 (100%) у контрольній групі. Серед них було проведено кесарів розтин в 8 (11,1%) пацієнок: в 1 (5,3%) пацієнтки IIa групи, в 2 (11,1%) IIb групи, 4 (26,7%) пацієнок III групи (порівняння) і 1 (5%) з контрольної групи. Передчасні пологи відбулися в 12 (15%) пацієнок з них: 2 (10,5%) в IIa групі (у термінах 33-34, 36-37 тижнів), 4 (22,2%) в IIb групі (у термінах 31-32, 33-34, 35-36 тижнів) і 6 (40%) в III групі (у термінах 26-27, 27-28, 30-31, 32-33 тижнів). Антенатальна загибель плода в термінах 26-27, 30-31 тижнів у 2 (10%) пацієнок III-й групи. Мимовільні аборти до 22 тижнів у 10% жінок: з них у 1 (5%) пацієнтки IIa групи, 2 (10%) пацієнок IIb групи й 5 (25%) пацієнок в III групі. Частота передчасних пологів в IIa групі в 3 рази менше, ніж в групі порівняння, і в 2 рази менше, ніж в IIb групі. Сумарний відсоток перинатальних втрат (мимовільні аборти, антенатальна загибель плода, смерть дітей у ранньому неонатальному періоді) в IIa групі склав 5%, в IIb групі – 10% і 40% в III групі. Отже, після прегравідарної підготовки й лікування за розробленою методикою можна говорити про зниження відсотка перинатальних втрат на 35% ($\chi^2=3,513$, $p < 0,05$).

Основними показниками до планового кесарева розтину були анатоמו-функціональна неспроможність рубця на матці, герпесвірусна інфекція в стадії загострення, екстракорпоральне запліднення. У структурі ургентних показань визначені передчасне відшарування нормально розташованої плаценти: 1 (5,55%) з IIb групи й 1 (6,66%) з III групи, гострий дистрес плода в 1 (6,66%) пацієнтки з III групи. Ручна ревізія порожнини матки у зв'язку з дефектом плацентарної тканини й оболонок виконана у 1 (5%) пацієнтки IIa групи, у 3 (15%) IIb групи й у 6 (30%) пацієнок III групи. Передчасне вилиття навколоплідних вод спостерігалось у 2 (10%) пацієнок IIa групи, 5 (25%) IIb групи й 8 (40%) пацієнок III групи.

Усього народилося 72 дитини. З них доношених 60 (83,3%) дітей: 17 (89,5%) в IIa групі, 14 (77,8%) в IIb групі й 9 (60%) в III групі, 20 (100%) у контрольній групі; недоношених 16,7%: 2 (10,5%) в IIa групі, 4 (22,2%) в IIb групі й 6 (40%) в III групі. Важливим показником ефективності лікування є ступінь порушення росту плода, основним критерієм якого є оцінка маси тіла немовляти. Середні показники маси тіла новонароджених дітей у групі порівняння вірогідно нижче ($2376,54 \pm 170,66$) г, чим у контрольній групі та IIa групі ($p < 0,01$). Середні показники маси тіла немовлят IIa групи ($3330,77 \pm 147,17$) г і контрольної групи ($3488,0 \pm 94,44$) г між собою не відрізнялися ($p > 0,05$). Слід зазначити, що середні показники маси тіла немовлят IIa і IIb груп також вірогідно не відрізнялися ($p > 0,05$).

Стан немовлят за шкалою Апгар 8 балів і більше визначено у 15 (78,9%) дітей IIa групи, 12 (66,67%) IIb групи й 7 (46,7%) дітей III групи. В асфіксії легкого ступеня народилося 15 дітей: з них у IIa групі - 4 (22,1%); у IIb групі - 5 (27,7%), в III групі - 6 (40%) дітей. В асфіксії середнього ступеня народилося 2 (13,3%) дітей у групі порівняння й 1 (5,5%) дитина у IIb групі. Відзначено смерть дитини в ранньому неонатальному періоді в одному випадку (6,7%) у групі порівняння.

Отримані результати показали сприятливий вплив розробленого методу прегравідарної підготовки й ведення вагітності на тлі ГВІ на перебіг та результати вагітності й пологів, функціональний стан плода у жінок із ГВІ та невиношуванням в анамнезі. За результатами проведених досліджень, функціонального й статистичного аналізу можна зробити висновок про те, що прегравідарна підготовка з наступним лікуванням під час вагітності за розробленою методикою, спричиняє виражену протівірусну й імунокорегуючу дію, зниження частоти ускладнень гестації й НВ у пацієнток з хронічною персистуючою ГВІ й невиношуванням вагітності в анамнезі.

ВИСНОВКИ

У дисертації запропоновано нове вирішення актуального завдання сучасного акушерства та гінекології - зниження перинатальної захворюваності і смертності у жінок з невиношуванням вагітності на тлі герпесвірусної інфекції шляхом розробки і впровадження схем прегравідарної підготовки з наступною корекцією під час вагітності.

1. Домінуючою причиною невиношування вагітності в Одеському регіоні є вірусно-бактеріальні інфекції (58,4%), серед яких провідне місце належить хронічній персистуючій герпесвірусній інфекції (60,9%) як монокомпонентної герпесвірусної інфекції, змішаної герпесвірусної інфекції з різними клінічними варіантами: рецидивуючий герпес шкіри та слизових оболонок - 47,5%, рецидивуючий генітальний герпес - 16,7%, герпес-асоційований синдром хронічної втоми - 9,1%, безсимптомне вірусоносійство - 26,7%.

2. Для вагітних жінок з НВ на тлі герпесвірусної інфекції характерні зміни імунного статусу за рахунок зменшення загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3) ($p < 0,001$), зменшення Т-хелперів-індукторів (CD4) і В-лімфоцитів (CD19) на тлі збільшення

Т-супресорів (CD8), відзначене достовірне зниження імунорегуляторного індексу CD4/CD8 ($p < 0,001$), спостерігається тенденція до підвищення кількості циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) в порівнянні із практично здоровими вагітними ($p < 0,001$).

3. Найбільш частими ускладненнями гестації у жінок з невиношуванням на тлі ГВІ є загроза переривання вагітності (62,1%), плацентарна дисфункція (30%), багатоводдя (22,1%), маловоддя (29,2%), передчасні пологи (18,6%), повторні втрати плода (33,5%). У пацієток із НВ на тлі герпесвірусної інфекції спостерігається інфікування плацентарного комплексу: хронічний ендометрит - 15,8%, розлитий осередковий гнійний децидуїт - 37,5%, лімфоїдно-лейкоцитарна інфільтрація децидуальної тканини - 20% (за даними гістологічних досліджень вишкрібань слизової матки).

4. Розроблена схема поєданого застосування гевірану й протекфлазиду для прегравідарної підготовки з корекцією під час вагітності протекфлазидом у пацієток із НВ на тлі хронічної персистуючої герпесвірусної інфекції сприяє корекції функції імунної системи: збільшенню загальної кількості Т- ($p < 0,001$) і В-лімфоцитів ($p < 0,05$), збільшенню імунорегуляторного індексу CD4/CD8 ($p < 0,001$), зменшенню концентрації ЦІК ($p < 0,001$), зниженню титрів IgG до ВПГ 1,2 типів ($p < 0,001$), зникненню IgM до ВПГ 1,2 типів, зменшенню інтенсивності реплікації вірусу та зниженню рівня антигенного навантаження ($\chi^2 = 10,02$, $p < 0,01$).

5. Проведення диференційованої прегравідарної підготовки із включенням протекфлазиду й гевірану з корекцією під час вагітності протекфлазидом у пацієток з невиношуванням вагітності на тлі герпесвірусної інфекції сприяє зниженню

рецидивів герпесвірусної інфекції на 70%, частоти загрози переривання на 55% ($\chi^2=2,506$), плацентарної дисфункції на 35% ($\chi^2=4,143$, $p<0,01$), передчасних пологів на 29,5% і сумарних перинатальних втрат на 35% ($\chi^2=3,513$, $p<0,05$).

6. Після лікування на прегравідарному етапі з корекцією під час вагітності середні показники маси тіла немовлят ($3330,77\pm 147,17$) г вірогідно не відрізнялися ($p>0,05$) від показників у контрольній групі ($3488,0\pm 94,44$) г і були вірогідно більше, ніж у новонароджених групи порівняння ($2376,54\pm 170,66$) г (без прегравідарної підготовки і протівірусного лікування), ($p<0,01$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У жінок з невиношуванням вагітності на етапі прегравідарної підготовки необхідно проводити скринінг-обстеження на вірусно-бактеріальні інфекції.

2. Діагностика персистуючої ГВІ повинна включати оцінку самого антигену й реакцію організму на ці антигени. Найбільш інформативні методи діагностики: полімеразна ланцюгова реакція, імуноферментний аналіз, визначення стану імунного статусу. Для підтвердження діагнозу необхідно використовувати не менш 2-х методів діагностики.

3. Показаннями до лікування пацієток із НВ на тлі герпесвірусної інфекції є зростання титру IgG до ВПГ у парних сироватках, наявність IgM до ВПГ, ЦМВ, виявлення ДНК ВПГ 1,2 типів, ЦМВ у ПЛР - дослідженнях, наявність клінічних проявів ГВІ, звичне невиношування, наявність IgG до ВПГ без росту в парних сироватках, але із клінічними проявами та рецидивами, високі титри IgG до ВПГ (підвищення в порівнянні з контролем в 4 і більше разів).

4. Патогенетично обґрунтованим для лікування ГВІ у жінок з невиношуванням в анамнезі є поєднане застосування протівірусних препаратів різноспрямованого механізму дії, а саме препаратів гевіран і протекфлазід. Одним із критеріїв вибору протекфлазіда й гевірана є відсутність у препаратів тератогеності та ембріотоксичності.

5. З метою зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з НВ на тлі хронічної ГВІ необхідно проводити лікування на прегравідарному етапі (протівірусне лікування: гевіран, протекфлазід; місцеве лікування протекфлазідом; вітамінотерапію), з наступною корекцією під час вагітності.

6. Ефективність супресивної терапії ГВІ варто оцінювати за відсутністю IgM, підвищенням титру IgG у парних сироватках з наступним його зниженням протягом 6-8 місяців, зменшенням інтенсивності реплікації вірусу, зниженням рівня антигенного навантаження за даними ПЛР-досліджень, за показниками функції імунної системи.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Нагорна В.Ф., Ніколаєва С.В. Оценка эффективности препарата Протекфлазид в схемах супрессивной терапии герпетической инфекции у пациенток с привычным невынашиванием беременности // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – №1(25). – С. 191-194.

2. Структура причин невынашивания беременности в Одесской области / Нагорна В.Ф., Ніколаєва С.В., Посохова С.П., Гуменюк Л.І. // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – №2 (26). – С. 58-62.

3. Нагорна В.Ф., Ніколаєва С.В. Тактика ведения беременности у пациенток с привычным невынашиванием на фоне герпетической инфекции // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2006. – Том 11, №2. – С.57-61.

4. Нагорна В.Ф., Ніколаєва С.В. Этиологическая характеристика невынашивания беременности в Одесской области // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2006. – С. 477-480.

5. Нагорна В.Ф., Ніколаєва С.В. Функція імунної системи у вагітних з невиношуванням герпесвірусної етіології // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2007. – №1(6). – С. 78-81.

6. Нагорна В.Ф., Ніколаєва С.В. Механизм иммунонаправленного действия протекфлазида во время беременности у пациенток с невынашиванием герпесвирусной этиологии // Здоровье женщины. – 2007. - №1(29). – С. 111-114.

7. Деклараційний патент №17516 Україна (UA) МПК А61Р31/22. Спосіб прегравідарної підготовки пацієнток з невиношуванням вагітності на тлі герпесвірусної інфекції / Нагорна В.Ф., Ніколаєва С.В. // Одеський державний медичний університет. – №и 200606657; Заявл. 15.06.2006; опубл. 15.09.2006. – Бюл. №9.

8. Деклараційний патент №19088 Україна (UA) МПК А61Р31/22. Спосіб ведення вагітності на тлі герпесвірусної інфекції / Нагорна В.Ф., Ніколаєва С.В. // Одеський державний медичний університет. – №а 2006 06658; Заявл. 15.06.2006; опубл. 15.12.2006. – Бюл. №12.

9. Ніколаєва С.В. Профілактика невиношування вагітності у жінок з персистуючою герпетичною інфекцією // Тези доповідей науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю “Вчені майбутнього”. – Одеса. – 25-26 жовтня 2006. – С. 137.

10. Ніколаєва С.В. Прегравідарна підготовка жінок з невиношуванням вагітності на фоні персистуючої герпесвірусної інфекції// Тези доповідей республіканської науково-практичної конференції “Лікування та реабілітація у загальній практиці – сімейній медицині”. – Одеса. – 10-11 травня 2007. – С. 78-79.

АНОТАЦІЯ

Ніколаєва С. В. *Прегравідарна підготовка й ведення вагітності у пацієнток з невиношуванням вагітності на тлі герпесвірусної інфекції.* - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.01. - акушерство та гінекологія. – Одеський державний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2007.

Дисертація присвячена актуальній в науковому й практичному аспекті проблемі невиношування вагітності (НВ) герпесвірусної етіології та методам її профілактики й лікування. У результаті вивчення структури причин НВ встановлено, що домінуючою причиною НВ в Одеському регіоні є вірусно-бактеріальні інфекції (58,4%), серед яких провідне місце належить хронічній персистуючій герпесвірусної інфекції (60,9%) з різними клінічними варіантами. Доведено, що в пацієнток із НВ на тлі ГВІ спостерігається інфікування плацентарного комплексу: хронічний ендометрит - 15,8%, поширений, вогнищевий гнійний децидуїт - 37,5%, лімфоїдно-лейкоцитарна інфільтрація децидуальної тканини - 20%. Визначено, що у жінок із НВ зустрічається декілька серологічних варіантів ГВІ: монокомпонентна вірусна інфекція (65,8%), змішана герпесвірусна інфекція (12,5%), змішана вірусно-бактеріальна інфекція (21,7%). У вагітних з НВ на тлі ГВІ відзначалися зміни імунного статусу за типом вторинного імунодефіциту.

Встановлено, що проведення диференційованої прегравідарної підготовки із включенням протектазиду й гевірану з корекцією під час вагітності протектазидом у пацієнток з НВ на тлі ГВІ патогенетично обґрунтовано, сприяє корекції функції імунної системи: збільшенню загальної кількості Т- і В-лімфоцитів ($p < 0,05$), збільшенню імунорегуляторного індексу CD4/CD8 ($p < 0,001$), зменшенню концентрації ЦІК ($p < 0,001$), зменшенню інтенсивності реплікації вірусу й зниженню рівня антигенного навантаження ($\chi^2 = 10,02$, $p < 0,01$), позитивно впливає на перебіг вагітності, сприяє зниженню рецидивів ГВІ на 70%, частоти загрози переривання на 55%, плацентарної дисфункції на 35%, передчасних пологів на 29,5% і сумарних перинатальних втрат на 35%.

Ключові слова: невиношування вагітності, герпесвірусна інфекція, прегравідарна підготовка.

АННОТАЦІЯ

Николаева С.В. *Прегравидарная подготовка и ведение беременности у пациенток с невынашиванием беременности на фоне герпесвирусной инфекции.* – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01. – акушерство и гинекология. – Одесский государственный медицинский университет МЗ Украины, Одесса, 2007.

Диссертация посвящена актуальной в научном и практическом аспекте

проблеме невынашивания беременности (НБ) герпесвирусной этиологии и методам ее профилактики и лечения. В результате изучения структуры причин НБ установлено, что в вирусно-бактериальных ассоциациях при НБ лидирующее место принадлежит хронической персистирующей герпесвирусной инфекции (ГВИ) (60,9%) с различными клиническими вариантами: рецидивирующий герпес кожи и слизистых оболочек – 47,5%, рецидивирующий генитальный герпес – 16,7%, герпес-ассоциированный синдром хронической усталости – 9,1%, бессимптомное вирусоносительство – 26,7%.

При изучении особенностей течения беременности на фоне ГВИ выявлено, что наиболее частыми осложнениями гестации у женщин с невынашиванием на фоне ГВИ являются угроза прерывания беременности (62,1%), плацентарная дисфункция (30%), многоводие (22,1%), маловодие (29,2%), преждевременные роды (18,6%), повторные потери плода (33,5%). У пациенток с НБ на фоне ГВИ наблюдается инфицирование плацентарного комплекса: хронический эндометрит – 15,8%, разлитой очаговый гнойный децидуит – 37,5%, лимфоидно-лейкоцитарная инфильтрация децидуальной ткани – 20% (по данным гистологических исследований соскобов матки).

По данным результатов иммуноферментного анализа отмечено, что у женщин с НБ встречается несколько серологических вариантов ГВИ: монокомпонентная вирусная инфекция (65,8%), смешанная герпесвирусная инфекция (12,5%), смешанная вирусно-бактериальная инфекция (21,7%). На основании иммунологических исследований выявлено, что у беременных с НБ на фоне ГВИ отмечаются изменения иммунного статуса за счет уменьшения общего числа Т-лимфоцитов (CD3), уменьшения Т-хелперов-индукторов (CD4) и В-лимфоцитов (CD19) на фоне увеличения Т-супрессоров (CD8), отмечено достоверное снижение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 ($p < 0,001$), наблюдается тенденция к повышению количества циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) по сравнению с практически здоровыми беременными ($p < 0,001$).

Разработан и апробирован дифференцированный комплексный метод для прегравидарной подготовки женщин с хронической герпесвирусной инфекцией и НБ в анамнезе, основанный на сочетанном применении противовирусных препаратов разного механизма действия (гевиран и протекфлазид) в сочетании с применением санлирующего интравагинального воздействия, с последующей коррекцией в течение запланированной беременности протекфлазидом.

Впервые на основании иммунологических, серологических, молекулярно-биологических методов исследований установлено, что сочетанное применение гевирана и протекфлазида для прегравидарной подготовки с коррекцией во время беременности протекфлазидом у пациенток с НБ на фоне хронической персистирующей ГВИ, способствует коррекции функции иммунной системы: увеличению общего числа

T- ($p < 0,001$) и В-лимфоцитов ($p < 0,05$), увеличению иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 ($p < 0,001$), уменьшению концентрации ЦИК ($p < 0,001$), снижению титров IgG к ВПГ 1,2 типов ($p < 0,001$), отсутствию IgM к ВПГ 1,2 типов, уменьшению интенсивности репликации вируса и снижению уровня антигенной нагрузки ($\chi^2 = 10,02$, $p < 0,01$). Впервые установлено, что терапевтическое действие протектлазида ведет к улучшению функции фетоплацентарного комплекса (по данным УЗИ плаценты).

Установлено, что проведение дифференцированной прегравидарной подготовки с включением протектлазида и гевирана, с коррекцией во время беременности протектлазидом у пациенток с НБ на фоне герпетической инфекции, патогенетически обосновано, положительно влияет на течение беременности, способствует снижению рецидивов герпетической инфекции на 70%, частоты угрозы прерывания на 55% ($\chi^2 = 2,506$), плацентарной дисфункции на 35% ($\chi^2 = 4,143$, $p < 0,01$), преждевременных родов на 29,5% и суммарных перинатальных потерь на 35% ($\chi^2 = 3,513$, $p < 0,05$).

Ключевые слова: невынашивание беременности, герпесвирусная инфекция, прегравидарная подготовка.

SUMMARY

Nikolaeva S.V. *Pregravid preparation and pregnancy management in patients with miscarriage against the background of herpes viral infection. – A manuscript.*

The dissertation for getting a scientific degree of the candidate of medical sciences in a speciality 14.01.01 - obstetrics and gynecology. – Odessa state medical university, Health Ministry of Ukraine, Odessa, 2007.

The dissertation is devoted to a problem of miscarriage of herpes viral etiology which is quite urgent in scientific and practical aspect and methods of its prevention and treatment. As a result of studying the structure of miscarriage causes it is established that dominating cause of miscarriage in Odessa region is viral - bacterial infections (58,4%), among which the leading place is occupied by the persisting herpes-viral infection (HVI) (60,9%) with various clinical variants. Patients with miscarriage against the background of herpes-viral infection are observed to have infection of the placental complex: chronic endometritis – 15,8%, diffused focal purulent deciduitis – 37,5%, lymphoid – leukocytic infiltration of the deciduous tissue - 20%. According to the results of immunoenzymic analysis it is noted that women with miscarriage have several serological variants of herpes-viral infection: the monocomponent viral infection (65,8%), mixed herpes-viral infection (12,5%), mixed viral -bacterial infection (21,7%). On the basis of immunologic studies the author revealed that pregnant women with miscarriage against the background of herpes-viral infection are marked to have changes of the immune status by secondary immunodeficiency.

It is established that carrying out of differentiated pregravid preparation with inclusion of acyclovir and ganciclovir with correction during pregnancy with acyclovir in patients with miscarriage against the background of herpetic infection is pathogenetically proved, promotes correction of the function of the immune system: increase of the general number of T- and B-lymphocytes, increase of the immunoregulation index CD4/CD8, reduction of CIC concentration, reduction of intensity of virus replication and reduction of the level of antigenic loading, influences positively on the course of pregnancy, promotes reduction in recurrence of herpetic infection by 70%, frequencies of threatening miscarriage by 55%, placental dysfunction by 35%, premature birth by 29,5% and total perinatal losses by 35%.

Key words: miscarriage, herpes viral infection, pregravid preparation.