

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО**

НІТЕФОР ІРИНА БОГДАНІВНА

УДК 369.066.44+618.2+616.9

**ПОКРАЩЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНОК
З УРОГЕНІТАЛЬНОЮ ВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Івано-Франківському державному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **Лизин Михайло Андрійович**, Івано-Франківський державний медичний університет МОЗ України, професор кафедри акушерства та гінекології.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Жиляєв Микола Іванович**,

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, професор кафедри акушерства та гінекології;

доктор медичних наук, професор **Юзько Олександр Михайлович**,

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, завідувач кафедри акушерства та гінекології № 1.

Провідна установа: Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця МОЗ України, кафедра акушерства і гінекології № 1, м. Київ

Захист дисертації відбудеться 7 лютого 2007 року о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 58.601.02 у Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачовського МОЗ України за адресою 46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачовського МОЗ України за адресою 46001, м. Тернопіль, вул. Січових стрільців, 8.

Автореферат розіслано 5 січня 2007 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

кандидат медичних наук, доцент

В.О. Синицька

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Охорона здоров'я матері та дитини – пріоритетний напрямок сучасної медицини. Основні завдання сучасного акушерства – збереження здоров'я жінки і забезпечення народження здорової дитини (А.Г.Коломійцева та співавт., 2001, Н.Я. Жилка та співавт., 2001). Однією з актуальних проблем в акушерстві залишається проблема невиношування вагітності. Питанню етіології, патогенезу, діагностики та лікування невиношування вагітності приділяється велика увага, але частота цієї патології не знижується і становить за даними різних авторів 20-31% від загальної кількості вагітностей (І.Б. Венцківська, Л.А. Жабіцька, 2005; В.Б. Моргулян та співавт., 2005; І.М. Неділько, 2005). На тлі загального зниження народжуваності зменшення мимовільних викиднів та передчасних пологів стає вагомим резервом, котрий дає можливість значно покращити складну демографічну ситуацію в країні.

Генітальні інфекції жінок репродуктивного віку являють на сьогоднішній день серйозну медико-соціальну проблему. Інфекційна патологія займає одне з перших місць у структурі чинників, які призводять до розвитку широкого спектру порушень репродуктивного здоров'я. (В.І.Пирогова, 2005). Особливу роль у порушенні репродуктивного здоров'я жінки, що призводить до невиношування вагітності, відіграють герпесвірусні інфекції (С.П. Писарева та співавт., 2005). Вони належать до найбільш розповсюджених вірусних хвороб. Цитомегаловірусне та герпетичне інфікування – найчастіша та найнебезпечніша причина ускладнень вагітності, зокрема невиношування, вроджених вад розвитку плода та перинатальної патології у всьому світі. Частота виявлення герпесвірусів у вагітних складає від 13,0 до 91,6 % Незважаючи на велику кількість досліджень, частота зазначеної патології має тенденцію до зростання (Ю.П. Вдовиченко та співавт., 2004).

Терапія вірусних інфекцій представляє значні труднощі у зв'язку з хронічним рецидивуючим перебігом захворювання, багатокомпонентним характером ураження та імунними зсувами в організмі хворої людини. Препарати для лікування і профілактики герпесу, що застосовуються на даний час не завжди забезпечують терапевтичний ефект, тому невдалі спроби лікування хворого коливаються від 15 % до 50 %. Такий високий діапазон коливань залежить не тільки від біологічних особливостей збудника захворювання, але й від стану імунної реактивності організму, характеру взаємодії макроорганізму із збудником (В.Б.Моргулян та співавт., 2005). Усе це вказує на актуальність проблеми і спонукає до пошуку нових схем лікування герпесвірусних інфекцій враховуючи імунопатогенез вірусного ураження.

Зв'язок роботи з науковими планами, програмами і темами. Робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Івано-Франківського державного медичного університету, є

фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології „Клінічне і медико-соціальне обґрунтування ефективних методів прогнозування патологічних станів, запобігання, діагностика і лікування захворювань вагітних та жінок в інші періоди їхнього життя” (№ державної реєстрації 0104U008431).

Мета роботи: розробити нові патогенетично обґрунтовані методи профілактики невиношування вагітності у жінок інфікованих вірусом простого герпесу II типу та цитомегаловірусом шляхом удосконалення діагностично-лікувальних алгоритмів на основі комплексного клініко-імунологічного дослідження з метою покращення їх репродуктивного здоров'я. Для досягнення мети поставлені наступні **завдання:**

1. Визначити розповсюдженість активованої цитомегаловірусної та герпетичної інфекцій II типу у жінок з мимовільними викиднями та обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом
2. Вивчити імунний статус у жінок з мимовільними викиднями на тлі вірусного ураження.
3. Встановити взаємозв'язок між клінічними та імунологічними показниками у жінок з вірусною інфекцією та мимовільними викиднями .
4. Встановити вплив загальноприйнятої терапії на показники імунної реактивності, неспецифічної резистентності організму при лікуванні вірусних захворювань у жінок з мимовільними викиднями .
5. Удосконалити методи комплексного протівірусного лікування при підготовці до вагітності жінок з мимовільними викиднями та активованою герпесвірусною інфекцією, оцінити їх клінічну ефективність
6. Дослідити частоту ускладнень вагітності та стан здоров'я новонароджених дітей від жінок з мимовільними викиднями в анамнезі, які отримали різні схеми прегравідарної протівірусної терапії.

Об'єкт дослідження: жінки з перинатальними втратами на тлі герпесвірусного інфікування, здорові жінки з нормальною репродуктивною функцією та нормальним перебігом вагітності.

Предмет дослідження: показники клітинного і гуморального імунітету, цитокіновий статус у жінок з мимовільними викиднями ; методи лікування вірусних інфекцій, враховуючи патогенетичні ланки інфекційного ураження.

Методи дослідження: загальноклінічне обстеження хворих, інструментальні методи (УЗД, вульвоскопія), імуноферментний метод (визначення цитокінового профілю, визначення імуноглобулінів основних класів, визначення анти-цитомегаловірусних антитіл та анти-віруса простого герпесу II типу-антитіл класів IgM та IgG), метод непрямой імуофлюорисценції з використанням моноклональних антитіл (визначення субпопуляційного спектру лімфоцитів); метод прямої флюорисценції, статистичний метод.

Наукова новизна отриманих результатів. Встановлено, що у 97,6 % пацієнок з мимовільними викиднями та обтяженим акушерським анамнезом чи рецидивуючими захворюваннями сечостатевої системи є серопозитивними до цитомегаловірусу та вірусу простого герпесу II типу. У 37 % випадків спостерігалась активація вірусу простого герпесу II типу чи цитомегаловірусу.

Доведено, у 67,5 % жінок з персистуючою герпетичною інфекцією та мимовільними викиднями на тлі активації вірусу простого герпесу II типу типова клінічна картина відсутня.

Вперше вивчено імунний статус жінок з мимовільними викиднями на тлі вірусного ураження геніталей у жінок з персистуючою герпесвірусною інфекцією.

Вивчено показники імунної резистентності (субпопуляційний спектр Т- і В-лімфоцитів, цитокиновий, імуноглобуліновий профілі) при мимовільних викиднях у жінок із поєднаною урогенітальною герпетичною та цитомегаловірусною інфекцією в процесі комплексної медикаментозної корекції з використанням амізону та доведено високу терапевтичну ефективність застосування даного препарату.

Удосконалено алгоритм лікувально-профілактичних заходів при підготовці до вагітності пацієнок, що мають в анамнезі перинатальні втрати різного терміну гестації у зв'язку з наявністю вірусної інфекції, враховуючи патогенетичні ланки інфекційного ураження.

Практичне значення отриманих результатів. На основі проведених досліджень доведено, що верифікація вірусної етіології мимовільних викиднів супроводжується вираженим порушенням в системі Т- і В-лімфоцитів, цитокиновому каскаді та системі ендогенних інтерферонів. Застосування традиційних схем лікування вірусної інфекції у жінок з мимовільними викиднями дозволяє досягти нетривалої ремісії захворювання із збереженням порушень в системі кооперації Т- і В-лімфоцитів, цитокиновому ланцюгу та в системі ендогенних інтерферонів.

Комплексне лікування поєднаної активованої урогенітальної вірусної інфекції з включенням амізону у жінок з невиношуванням, порівняно з традиційними методами лікування, має більш виражений лікувальний вплив, що характеризується тривалою ремісією і стабілізацією імунологічного статусу.

Видано методичні рекомендації „Етіопатогенез, клініка, діагностика, профілактика і лікування урогенітального хламідіозу та герпетичної інфекції в акушерсько-гінекологічній практиці” (Івано-Франківськ, 2003) та інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я „Методика застосування препарату амізон у комплексній терапії цитомегаловірусної та герпетичної інфекцій у жінок з мимовільними викиднями ” № 74-2005.

Результати дослідження впроваджено в практичну роботу гінекологічних відділень та жіночих консультацій міського пологового будинку та обласного перинатального центру м. Івано-

Франківська, Коломийського пологового будинку, Рожнятівської ЦРЛ, Тлумацької ЦРЛ Івано-Франківської області.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно проаналізовано наукову літературу та патентну інформацію з проблем невиношування вагітності на тлі герпесвірусних інфекцій, доведено пріоритетність, доцільність і необхідність здійснення роботи, визначено тему, 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 і лабораторні обстеження пацієнтів, первинну обробку результатів клінічних і спеціальних лабораторних та імунологічних методів дослідження. Особисто дисертантом проведено статистичний аналіз результатів дослідження, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження у медичну практику та відображено в опублікованих працях.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертаційного дослідження оприлюднено на Всеукраїнській науково-практичній конференції „Актуальні питання сучасного акушерства” (Тернопіль, 2005), Міжнародному конгресі „Новини року в акушерстві та гінекології” (Тернопіль, 2005), Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених „Вчені майбутнього” (Одеса, 2005), VII науково-практичній конференції “Актуальні питання клінічної, лабораторної імунології та алергології” (Київ, 2005), VIII науково-практичній конференції “Сучасні аспекти діагностики і лікування імуно- і алергопатології” (Київ, 2006), на засіданні Асоціації акушер-гінекологів (Івано-Франківськ, 2006).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць, з них 7 – у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 3 – у матеріалах конференцій. Видано інформаційний лист та методичні рекомендації.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 166 сторінках машинописного тексту (основний обсяг становить 132 сторінки). Робота складається з вступу, огляду літератури, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та результатів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних джерел літератури (загальна кількість 280, з них 211 кирилицею, 69 – латиницею). Робота ілюстрована 9 таблицями і 27 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт, методи та методологія досліджень. Згідно з метою та завданнями даного наукового дослідження роботу побудовано з трьох етапів. Першим етапом було обстеження 248

жінок з мимовільними викиднями в I триместрі вагітності для подальшого виявлення методом імуноферментного аналізу імуноглобулінів класу М і G до вірусу простого герпесу типу 2 (ВПГ-2) та цитомегаловірусу (ЦМВ), хламідій та токсоплазм.

Вивчено імунний статусу 129 жінок з мимовільними викиднями вірусної та невірусної етіології. Обстежені нами жінки були розподілені на групи наступним чином:

I група – 37 жінок з мимовільними викиднями на тлі хронічної персистенції герпесвірусної інфекції з активацією цитомегаловірусної інфекції;

II група – 40 жінок з персистуючою герпесвірусною інфекцією та мимовільними викиднями, що спричинені активацією вірусу простого герпесу II типу;

III група – 30 жінок з мимовільними викиднями невірусної етіології;

IV група – 22 практично здорові особи жіночої статі репродуктивного віку, у яких не було виявлено ознак наявності вірусної інфекції уrogenітального тракту з фізіологічним перебігом вагітності, яким проводилось обстеження двічі: в I триместрі гестації зразу ж після переривання вагітності за бажанням пацієнтки та через 10-12 місяців після пологів (група порівняння).

З метою вивчення ефективності використання препарату амізон у прегравідарній комплексній противірусній терапії у жінок з мимовільними викиднями на тлі активації геніального герпесу чи цитомегаловірусу. Жінок I та II груп ми поділили на дві підгрупи. До Ia підгрупи ми включили 19 жінок з мимовільними викиднями на тлі активації цитомегаловірусної інфекції, які лікувались за загальноприйнятими комплексними методиками. Ib підгрупа складалася з 18 жінок з мимовільними викиднями та активованою цитомегаловірусною інфекцією, у комплексі з етіотропною противірусною терапією, яким призначено амізон.

До Pa підгрупи ми віднесли 20 жінок з мимовільними викиднями з активованою герпетичною інфекцією II типу, які отримували загальноприйнятую противірусну терапію. Pb підгрупа об'єднувала 20 жінок з мимовільними викиднями на тлі активації вірусу простого герпесу II типу у комплексі з етіотропною противірусною терапією, яким призначено амізон.

Жінки Ia та Pa підгруп отримували герпевір (ацикловір) по 200 мг 5 раз на добу 7 днів, циклоферон 12,5 % по 2 мл дом'язево 1 раз на добу на 1, 2, 4, 6, 8 день лікування, карсіл по 1 капсулі тричі на день 7 днів. Жінкам Ib та Pb підгруп до вищеописаної схеми лікування ми додавали амізон за такою схемою: 0,25 г (1 таблетка) 3-4 рази на добу внутрішньо після їди, не розжовуючи протягом 7 днів. Лікування амізоном розпочинали відразу ж після вишкрібання порожнини матки. Через 4-5 місяців лікування амізоном повторили за такою ж схемою і розпочали в перший день менструального циклу (протирецидивне лікування).

Клінічне обстеження хворих проводили відповідно до розробленої анкети. Ультразвукове обстеження органів малого тазу здійснювали на ультразвуковому апараті "НІТАСНІ - 405" (Японія). Ехографію проводили за стандартною методикою конвексним трансабдомінальним та

трансвагінальним датчиками у режимі 3,5-7,5 МГц. Вульвоскопічне дослідження проводили з використанням кольпоскопу МК-200 (Україна), при збільшенні від 7,5 до 30 разів, досліджували стінки піхви та вульву.

У жінок з мимовільними викиднями присутність цитомегаловірусної та герпетичної, хламідійної та токсоплазменної інфекції виявляли в сироватці крові методом імуноферментного аналізу антитіл класу G і M, використовуючи набори фірми „Dialon” (Франція). При виявленні Ig M до цитомегаловірусу та вірусу простого герпесу II типу розпочинали наступний етап діагностики – реакцію ППФ використовуючи комерційні набори (науково-виробнича фірма „ЛАБдіагностика”, м. Москва).

Визначення концентрації цитокінів ІЛ-2, ІЛ-4, TNF α , INF α у сироватці крові проводили в супернатанті з лімфоцитів периферійної крові, отриманому після безкисневої інкубації та центрифугування. Дані параметри оцінювали методом імуноферментного аналізу на аналізаторі “StatFax 303 Plus” за допомогою реагентів “IL-2 ELISA test kit”, “IL-4 ELISA test kit”, “TNF- α ELISA test kit”, “INF α ELISA test kit” (Dialon, Франція). Концентрації імуноглобулінів класів A, M, G визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу на аналізаторі “StatFax 303 Plus” за допомогою реагентів “IgA EIA KIT”, “IgM EIA KIT”, “IgG EIA KIT” (Dialon, Франція).

Для оцінки стану системного імунітету вивчали субпопуляційний спектр T- і B-лімфоцитів (CD3+, CD4+, CD8+, CD56+(NK), CD20+) з використанням моноклональних антитіл та концентрацію імуноглобулінів класів A, M, G методом твердофазного імуноферментного аналізу на аналізаторі “StatFax 303 Plus” за допомогою реагентів “IgA EIA KIT”, “IgM EIA KIT”, “IgG EIA KIT” (Dialon, Франція).

Для об’єктивного судження про ступінь достовірності результатів дослідження ми застосували варіаційно-статистичний метод аналізу отриманих результатів за допомогою персонального комп’ютера та прикладної програми для роботи з електронними таблицями Microsoft Excel. Статистичну обробку матеріалу здійснювали методами парної статистики, а також використовуючи метод різниці, з використанням t-критерію Ст’юдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Ретроспективний аналіз за даними анамнезу та клінічні обстеження 248 пацієток з мимовільними викиднями дозволили виявити групу жінок (213 осіб) з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом або хронічними рецидивуючими захворюваннями сечостатевої системи. У 208 (97,6 %) хворих методом імуноферментного аналізу виявлено IgG до цитомегаловірусу та вірусу простого герпесу II типу, з них у 77 жінок (37 %) були виявлені IgM до одного з двох вищезгаданих типів герпесвірусів. У одному випадку, що становить 0,04 % були виявлені лише IgM до вірусу простого герпесу 2 типу, що свідчить про первинну інфекцію.

Активация вірусу цитомегалії чи вірусу простого герпесу II типу найчастіше зустрічалась у групі жінок віком від 18 до 24 років (у 15 (40 %) та 20 (50 %) випадках відповідно). У 12 жінок (32,5 %) I групи та 13 жінок (32,5 %) II групи віком від 24 до 30 років, у 10 (27,5 %) та 7 (17,5 %) жінок відповідно – віком більше 30 років. Серед обстежених жінок з мимовільними викиднями на тлі активації вірусу цитомегалії повторно вагітними були 23 пацієнтки (62 %). Слід зазначити, що у 16 (43,2%) випадків попередня вагітність закінчилась пологамі, але у більшій половині пацієнток спостерігались значні ускладнення. Так, передчасними пологамі вагітність закінчилась у 2 жінок (5,4 %). В одному випадку спостерігалась перинатальна смерть плода (2,7 %) та вроджені вади розвитку (2,7 %). У 6-ти пацієнток (16,2 %) вагітність перебігала з явищами загрози передчасних пологів. мимовільними викиднями закінчилось 10 (27 %) випадків попередніх вагітностей. У 5 (13,5 %) випадках вагітність закінчилась артіфіціальними викиднями

Дещо сприятливіша картина при ретроспективному аналізі анамнезу жінок з мимовільними викиднями на тлі активації ВПГ II типу. У даній групі жінок 24 (60 %) були повторно вагітними. 13 (32,5 %) випадків вагітності закінчились пологамі, при цьому в одному випадку передчасними (2,5 %) і у 2 випадках (5 %) вагітність перебігала із загрозою передчасних пологів. мимовільними викиднями закінчилось 9 (22,5 %) випадків попередніх вагітностей у жінок з персистуючою герпесвірусною інфекцією та мимовільними викиднями на тлі активації ВПГ II типу. При цьому у 2 (5 %) жінок мимовільних викиднів було декілька. Артіфіціальними викиднями закінчилось 2 (5 %) випадки вагітності.

Аналізуючи дані вульвоскопії встановлено, що типова форма генітального герпесу спостерігалась лише у 3 (7,5 %) жінок з активацією вірусу простого герпесу II типу. Атипова (виразкова) форма спостерігалась у 12 жінок (30,0 %). У 15 жінок (37,5 %) ми виявляли набрякову форму ураження зовнішніх статевих органів генітальним герпесом. Сверблячу форму генітального герпесу виявляли у 6 пацієнток (15,0 %). Отже, у 67,5 % випадків генітальний герпес протікав атипово. У 4 пацієнток (10,0 %) патологічних змін з боку вульви не виявлено.

У всіх жінок I та II груп методом імуноферментного аналізу ми виявили діагностичні титри IgG до вірусу цитомегалії та вірусу простого герпесу II типу. IgM до ЦМВ були виявлені у жінок I групи, до ВПГ II типу – у жінок II групи, що свідчить про активацію хронічної персистуючої герпесвірусної інфекції. У 35 (94,5 %) жінок I групи ми констатували позитивну діагностичну реакцію імунофлуорисценції до вірусу цитомегалії та 37 (92,5%) жінок II групи – до вірусу простого герпесу II типу.

Нами оцінено ряд параметрів, які дали змогу охарактеризувати імунні зміни в організмі жінки при мимовільних викиднях вірусної етіології. Отримані результати ми порівняли з результатами визначення аналогічних показників у пацієнток з мимовільними викиднями невірусної етіології та у жінок з фізіологічним перебігом вагітності. Обстеження проводили у день

вишкрібання порожнини матки з приводу мимовільних викиднів, а у контрольній групі жінок з приводу переривання вагітності за бажанням пацієнтки в I триместрі вагітності.

Як змінюється рівень імуноглобулінів сироватки крові у жінок з мимовільними викиднями вірусного та невірусного генезу представлено в таблиці 1.

Зміни кількості імуноглобулінів сироватки крові при мимовільних викиднях вірусної та невірусної етіології мали тенденцію до збільшення вмісту IgA, IgM та IgG.

Таблиця 1

Показники гуморального імунітету у пацієнок з мимовільними викиднями вірусної та невірусної етіології.

Досліджувані Показники	Група контролю (n=22)	Мимовільні викидні на тлі активації ЦМВ (n=37)	Мимовільні викидні на тлі активації ВПГ II типу (n=40)	Невірусна етіологія мимовільних викиднів, (n=30)
Ig A, г/л	2,48±0,09	3,52±0,15*·#	3,32±0,14*·###·@	3,86±0,06*
Ig M, г/л	1,44±0,05	2,21±0,16*·#	2,13±0,11*·##·@	2,52±0,07*
Ig G, г/л	9,45±0,14	11,47±0,18*·###	11,41±0,15*·###·@	12,16±0,09*

Примітки:

1. Достовірність різниці порівняно з контролем *- $p < 0,001$.
2. Достовірність різниці порівняно з групою жінок з невірусною етіологією мимовільних викиднів ### - $p < 0,001$, ## - $p < 0,01$, # - $p < 0,05$.
3. Достовірність різниці порівняно з групою жінок з мимовільними викиднями на тлі активації вірусу цитомегалії @ - $p > 0,05$.

Показники рівня імуноглобулінів всіх класів у жінок з мимовільним викиднями є достовірно вищими ($p < 0,001$) порівняно із здоровими жінками. Причому дані показники були вищими у жінок з мимовільними викиднями невірусної етіології у порівнянні з показниками у жінок вірусної етіології. Нами доведено, що рівні імуноглобулінів основних класів достовірно не відрізнялися у жінок з мимовільними викиднями з хронічною персистою герпесвірусною інфекцією з активацією вірусу цитомегалії чи вірусу простого герпесу II типу.

Фенотипова характеристика лімфоцитів, виділених з периферичної крові показала, що у пацієнок, інфікованих вірусною уrogenітальною інфекцією з активацією вірусу цитомегалії відносний вміст лімфоцитів, що несуть загальний для всіх Т-лімфоцитів маркер CD3+ становить (58,75±1,16) %, а у жінок з активацією вірусу простого герпесу II типу – (57,07±1,45) %. Обидва вище згадані показники між собою достовірно не відрізняються і є достовірно меншими ($p < 0,05$)

порівняно з даними показниками у жінок контрольної групи ($63,77 \pm 2,23$) %. А у жінок з невірусною етіологією мимовільних викиднів даний показник достовірно перевищував ($p < 0,001$) показники у перших двох групах і становив ($64,73 \pm 1,01$) % та достовірно не відрізнявся ($p > 0,05$) від показників у жінок контрольної групи.

У жінок з мимовільними викиднями, зумовлених вірусною інфекцією, показники CD4+ клітин були знижені ($p < 0,05$) порівняно з практично здоровими вагітними. Проте нами відзначено більш виражене достовірне зменшення рівня CD4+ лімфоцитів при патології, зумовленій герпесвірусною інфекцією. Так, у даній групі пацієток з активованою цитомегаловірусною інфекцією рівень CD4+ лімфоцитів склав ($30,71 \pm 1,36$) %, а при активації вірусу простого герпесу II типу – ($31,31 \pm 1,32$) %, при даних у ПЗВ ($36,92 \pm 2,24$) % ($p < 0,05$), проти ($42,21 \pm 1,37$) % у групі жінок з мимовільними викиднями, спричиненими невірусною інфекцією ($p < 0,001$).

У жінок, вагітність яких закінчилась мимовільним викиднем достовірно знижений ($p < 0,001$) відносний рівень CD8+ лімфоцитів і становить ($19,81 \pm 0,75$) % у групі жінок з хронічною персистуючою герпесвірусною інфекцією та активацією вірусу цитомегалії, ($21,21 \pm 1,08$) % у групі жінок з активацією вірусу простого герпесу II типу та ($20,96 \pm 0,99$) % у жінок з невірусною етіологією мимовільних викиднів порівняно з даним показником у жінок з фізіологічним перебігом вагітності ($27,09 \pm 1,61$) %. Слід зазначити, що у всіх групах пацієток з мимовільними викиднями рівень CD8+ лімфоцитів достовірно не відрізнявся між собою ($p > 0,05$).

Високих показників досягає відносна кількість природних кілерів (CD56+(NK), які приймають безпосередню участь у лізисі трофобласту і запуску цитокинового каскаду. У жінок з мимовільними викиднями вірусної та невірусної етіології в порівнянні з показниками у жінок з фізіологічним перебігом вагітності даний показник був значно вищим і становив ($13,83 \pm 1,31$) % при активації ЦМВ, ($14,91 \pm 1,39$) % при активації ВПГ II типу та ($19,16 \pm 1,67$) % на тлі невірусного інфікування проти ($7,86 \pm 0,86$) % ($p < 0,001$) у практично здорових жінок. Слід зазначити, що у жінок серопозитивних до герпесвірусів рівень природних кілерів при заборі крові в день вишкрібання порожнини матки був значно нижчий ($p < 0,05$) порівняно з пацієтками з невірусною інфекційною етіологією втрати вагітності.

Показник CD20+ лімфоцитів на момент первинного обстеження у групі з вірусною етіологією мимовільних викиднів був меншим і становив ($9,27 \pm 0,72$) % у жінок з активованою цитомегаловірусною інфекцією та ($9,92 \pm 0,81$) % у жінок з активацією вірусу простого герпесу II типу у порівнянні з показниками CD20+ клітин у групі жінок самовільний аборт у яких відбувся на тлі невірусного ураження ($12,83 \pm 1,38$) % ($p < 0,05$), але більшим у порівнянні з аналогічним показником у практично здорових жінок ($7,13 \pm 0,94$) % ($p < 0,05$).

Рівень TNF- α у жінок інфікованих герпесвірусами з активацією вірусу цитомегалії, становить ($628,75 \pm 17,99$) пг/мл та ($545,37 \pm 24,46$) пг/мл у жінок з активацією вірусу простого

герпесу II типу, що є значно вищим ($p < 0,001$) порівняно з даним показником у пацієнток контрольної групи ($(314,54 \pm 33,93)$ пг/мл).

Рівень ІЛ-2 у сироватці крові жінок з мимовільними викиднями був значно вищим у порівнянні з практично здоровими вагітними ($(108,04 \pm 12,51)$ пг/мл ($p < 0,001$)). Невірусний генез мимовільних викиднів характеризується більш різким підвищенням рівнів сироваткового ІЛ-2 (до $(291,71 \pm 21,37)$ пг/мл) у порівнянні з групою пацієнток з вірусною етіологією мимовільних викиднів ($p < 0,05$), що є свідченням депресії Т-клітинної ланки імунітету внаслідок впливу герпесвірусної інфекції.

Рівень ІЛ-4 у жінок з мимовільними викиднями невірусної етіології при первинному обстеженні склав $(9,05 \pm 1,35)$ пг/мл, при даних у контрольній групі $(19,26 \pm 2,46)$ пг/мл ($p < 0,05$), при верифікації герпесвірусної інфекції з активацією ЦМВ – $(12,58 \pm 0,96)$ пг/мл, а з активацією вірусу простого герпесу II типу $(13,07 \pm 1,25)$ пг/мл, що є значно нижчим порівняно з ПЗВ ($p < 0,05$). Цікавим є той факт, що у жінок з персистенцією герпесвірусів рівень ІЛ-4 є значно нижчим ($p < 0,05$) порівняно з показником у групі пацієнток, мимовільні викидні у яких спричинені невірусною інфекційною патологією. Поясненням цього ми вважаємо позитивну персистенцію герпесвірусів в організмі людини.

Для вірусної етіології мимовільних викиднів показовим є дефіцит ІNF α . Так, у жінок, серопозитивних до герпесвірусів з активацією вірусу цитомегалії, даний показник становив $(17,77 \pm 1,75)$ пг/мл та $(18,98 \pm 1,61)$ пг/мл у жінок з активацією вірусу простого герпесу II типу проти $(31,21 \pm 2,85)$ пг/мл ($p < 0,001$) у жінок контрольної групи. Причому при невірусній етіології процесу рівень даного трансмітера становив $(33,83 \pm 1,78)$ пг/мл, що значно перевищував ($p < 0,001$) даний показник у жінок з вірусною етіологією мимовільних викиднів і достовірно не відрізнявся від даного показника у практично здорових жінок ($p > 0,05$).

Цитомегаловірусна та герметична інфекції у випадку ре активації вірусу під час вагітності є агресивною для ембріона і може призвести до перинатальних втрат в I триместрі вагітності опосередковано, через розвиток Th-1 типу імунної відповіді. Виникає неконтрольоване виділення ряду цитокінів, що веде до порушення основних механізмів, які захищають плід від імунної системи матері.

Геніальною герпес та цитомегаловірус персистують в клітинах імунної системи, що призводить до зниження функціональної активності імуніцитів. Останнє сприяє розвитку вторинних імунодефіцитних станів, підтримуючи тривалу вірусну персистенцію. Таким чином виникає своєрідне «хибне коло», коли на тлі існуючого імунодефіциту герпесвіруси набувають рецидивуючого характеру, а потім вірус сам по собі підтримує цей стан шляхом персистенції та реплікації в імуніцитах, зокрема в лімфоцитах та макрофагах, які відповідають за утворення ендogenous інтерферону.

Наведені факти патологічного впливу герпесвірусної інфекції на репродуктивну функцію жінки свідчать, що досягти стійкої ремісії за допомогою лише етіотропних середників практично неможливо. Оптимальний клінічний ефект може бути досягнений лише за наявності синергізму в дії захисних сил організму та противірусних лікарських середників. Оскільки провідна роль у активації вірусної урогенітальної інфекції належить патоімунологічним механізмам, ми звернули увагу на препарат амізон, який володіє інтерферогенними, знеболюючими, протизапальними і жарознижуючими властивостями (виробник „Фармак” Україна).

Критерієм ефективності проведеного лікування вірусної інфекції у жінок з мимовільними викиднями були: нормалізація імунологічних параметрів, стійка ремісія вірусного захворювання, а також перебіг вагітності, яка наступила після лікування, пологів, післяпологового періоду і вплинула на стан здоров'я новонароджених.

Так, при застосуванні вище описаних схем лікування герпесвірусних інфекцій, після лікування динаміка реакції імуноферментного аналізу була позитивною у всіх пацієток I та II груп (у жодному випадку не виявлялись Ig M до вірусу простого герпесу та цитомегаловірусу, а титр Ig G зменшувався у 97 % випадків).

До лікування рівень IgA становив у Ia підгрупі ($3,68 \pm 0,17$) г/л, а після лікування не змінився – ($3,31 \pm 0,24$) г/л ($p > 0,05$), тоді коли у жінок Ib підгрупи він зменшився ($p < 0,05$), становивши ($3,35 \pm 0,22$) г/л до лікування та ($2,49 \pm 0,31$) г/л після лікування. У IIa підгрупі пацієток, які отримували загальноприйнятту терапію, даний показник майже не змінився і склав ($3,27 \pm 0,21$) г/л до лікування та ($3,01 \pm 0,16$) після лікування ($p > 0,05$). У жінок IIb підгрупи дослідження, де в комплексі лікування нами використано амізон, він значно зменшився ($p < 0,01$) і становив до лікування ($3,38 \pm 0,17$) г/л та ($2,46 \pm 0,25$) г/л після лікування.

Динаміка показників Ig класу M була наступною: ($2,17 \pm 0,23$) г/л до лікування та ($2,12 \pm 0,21$) г/л після лікування ($p > 0,05$)/ після завершення лікування у Ia підгрупи пацієток, які отримували загальноприйнятту терапію, даний показник майже не змінився. У жінок Ib підгрупи дослідження, де в комплексі лікування нами використано амізон, він значно зменшився ($p < 0,05$) і становив до лікування ($2,22 \pm 0,21$) г/л та ($1,65 \pm 0,15$) г/л після лікування. У IIa підгрупі рівень IgM до лікування становив ($2,03 \pm 0,13$) г/л, а при визначенні після лікування ($1,89 \pm 0,19$) г/л ($p > 0,05$), тоді коли у жінок IIb підгрупи він склав ($2,23 \pm 0,14$) г/л до лікування та ($1,68 \pm 0,12$) г/л після лікування ($p < 0,01$). Зменшення рівня Ig M є свідченням зменшення антигенного навантаження внаслідок зменшення рівня генітального інфікування. Це свідчить про більш виражений противірусний ефект комплексної терапії з використанням амізону порівняно з загальноприйнятною терапією.

Під час дослідження ми виявили позитивну динаміку рівня IgG в Ib групі, де нами було використано в комплексній терапії амізон. У цій категорії пацієток, після проведеного лікування рівень даного імуноглобуліну становив відповідно до та після терапії ($11,44 \pm 0,27$) г/л та

(10,11±0,35) г/л ($p<0,01$). У Ів підгрупі пацієток після проведеного лікування рівень даного імуноглобуліну зменшувався ($p<0,05$) і становив (11,44±0,27) г/л до терапії та (10,41±0,44) г/л після. Даний показник достовірно не змінювався в процесі лікування за загальноприйнятою схемою Іа та Іа підгрупах, проте його зменшення було недостовірним.

При проведенні традиційно терапії вірусних інфекцій у жінок з мимовільними викиднями без включення імуномодельючої терапії, пригнічення імунітету та дисбаланс субпопуляцій лімфоцитів, які мали місце до лікування, зберігаються. Призначення амізону обумовлює позитивні зміни співвідношення Т-хелперних та Т-суресорних субпопуляцій лімфоцитів у бік активації Т-хелперів, що відіграє надзвичайно велику роль в противірусному захисті.

Дані аспекти змін лімфоцитарного спектру підтверджуються і проведеними дослідженнями впливу прегравідарної противірусної терапії з включенням амізону на інтерлейкіновий профіль жінок з репродуктивними втратами вірусного генезу.

Так, при використанні нами традиційних базових схем терапії герпесвірусних інфекцій у жінок з мимовільними викиднями концентрація ІЛ-2 дещо наближалась до даних у практично здорових обстежених жінок ((113,68±16,52) пг/мл) і склала (192,15±17,46) пг/мл ($p<0,01$) у Іа підгрупі обстеження та (138,3±28,25) пг/мл ($p>0,05$) у Іа підгрупі обстеження. Значно кращі тенденції динаміки рівня досліджуваного показника нами встановлено у Ів підгрупі обстежених жінок при використанні амізону в комплексній противірусній прегравідарній терапії. Так ми відзначили практично повну нормалізацію рівня ІЛ-2, який зменшився у 1,9 рази, набувши максимально позитивної динаміки, склав (112,3±11,89) пг/мл ($p<0,001$), при даних у ПЗО (113,68±16,52) пг/мл.

Застосування загальноприйнятої терапії активованої герпесвірусної інфекції у жінок з мимовільним викиднями суттєво вплинуло на рівень TNF α , що становили в Іа підгрупі (652,36±15,36) пг/мл до лікування і (416,57±26,12) пг/мл після лікування ($p<0,001$) та в Іа підгрупі (511,11±35,69) пг/мл до лікування і (491,2±26,51) пг/мл після лікування ($p<0,001$). Проте застосування у комплексній терапії амізону призвело до більш позитивних результатів. Так даний показник до лікування становив у Ів підгрупі (603,88±32,22) пг/мл і суттєво знизився до (314,11±13,03) пг/мл ($p<0,001$); у Ів підгрупі – (597,75±31,63) пг/мл до та (348,51±25,71) пг/мл після лікування ($p<0,001$), максимально наближаючись до значення у практично здорових жінок (290,01,68±29,08) пг/мл.

Зі сторони динаміки ІЛ-4 в процесі обстеження при використанні різних схем лікування активованої герпесвірусної інфекції нами виявлені зміни наступного характеру. Використання загальноприйнятої противірусної терапії з застосуванням амізону дало позитивний результат. Рівень ІЛ-4 в даній Ів підгрупі пацієток становив (12,37±1,67) пг/мл до лікування ($p<0,05$) та (19,45±1,59) пг/мл після лікування, в Ів підгрупі (9,68±1,72) пг/мл до лікування та (17,2±2,77)

пг/мл після лікування проти ($p < 0,05$) Таке зростання рівня ІЛ-4 є позитивним свідченням проведеної терапії. І навпаки, нами не встановлено значного ефекту щодо рівня ІЛ-4 від застосування загальноприйнятої терапії у лікуванні жінок Іа та Іа підгруп. Рівень ІЛ-4 серед обстежених даних підгрупи зростав, проте на час повторного дослідження був недостовірним і становив лише $(14,73 \pm 1,71)$ пг/мл у жінок Іа підгрупи та $(14,33 \pm 1,86)$ пг/мл у жінок Іа підгрупи

Дефіцит інтерферону, що безпосередньо розпізнає і елімінує чужорідну генетичну інформацію, є одним з основних чинників порушення системної імунної відповіді при інфекціях. Перебіг і закінчення інфекційного захворювання залежить від швидкості включення до процесу противірусного захисту організму системи інтерферону – «першої лінії оборони», що діє ще до того, як імунні механізми виявляються цілком мобілізованими. Відстрокована або знижена продукція ендogenous інтерферону може сприяти тривалому, з частими рецидивами перебігу інфекційного процесу

За умов використання в комплексному лікуванні герпесвірусної інфекції у жінок з мимовільними викиднями амізону (Ів та Ів підгрупи пацієток) ми фіксували виражений позитивний вплив даного препарату на показники ІNF α . Зокрема, у сироватці крові до початку лікування його рівень становив $(16,65 \pm 1,76)$ пг/мл, а при завершенні терапії – $(29,62 \pm 1,73)$ пг/мл ($p < 0,001$) у Ів підгрупі та $(20,29 \pm 2,37)$ пг/мл до лікування і $(31,98 \pm 2,22)$ пг/мл після терапії ($p < 0,001$) у Ів підгрупі, при даних у ПЗО $(34,97 \pm 1,97)$ пг/мл.

Менш вираженою була позитивна динаміка рівнів ІNF α у пацієток Іа та Іа підгруп дослідження, де в прегравідарній підготовці застосовували загальноприйнятую противірусну терапію. Серед обстежених даних підгруп рівень ІNF α у сироватці крові дещо збільшувався, але достовірно не відрізнявся від вихідного значення. $(18,83 \pm 2,82)$ пг/мл до лікування та $(20,37 \pm 2,31)$ пг/мл після терапії ($p > 0,05$) у Іа підгрупі та $(19,14 \pm 2,22)$ пг/мл до лікування та $(24,91 \pm 2,45)$ пг/мл після терапії ($p > 0,05$) у Іа підгрупі

Таким чином, застосовуючи в комплексній прегравідарній терапії амізон у жінок з мимовільними викиднями на тлі активації герпесвірусів, нами розірвано «хибне коло», коли на тлі існуючого імунодефіциту герпес набуває рецидивуючого характеру. Це перешкоджатиме активації вірусної інфекції, що дасть шанс на нормальний перебіг вагітності та народження здорової дитини.

Включення в комплекс медикаментозної терапії препарату амізон сприяло нормалізації параметрів імунної реактивності: відновлення здатності лімфоцитів, інтерлейкінів та рівня ІNF α , що є особливо важливим в патогенезі герпесвірусної інфекції.

Найбільш достовірним доказом ефективності включення в прегравідарну противірусну терапію препарату амізон жінкам з цитомегаловірусною та герметичної інфекцією ІІ типу та мимовільними викиднями є зменшення ускладнень під час наступної вагітності, пологів та післяпологового періоду, а також стан здоров'я новонароджених. Так, у жінок з мимовільними

викиднями в анамнезі на тлі активації герпесвірусів, які отримали загальноприйнятую прегравідарну протівірусну терапію під час наступної вагітності такі ускладнення, як загроза мимовільного викидня, зустрічались у 3,5 рази частіше ніж у жінок, які в комплексній протівірусній терапії отримали амізон, загроза передчасних пологів – у 4 рази, хронічна плацентарна недостатність – у 4,6 раз частіше. Такі ускладнення вагітності, як багатоводдя, маловоддя, хронічна внутрішньоутробна гіпоксія, загроза внутрішньоутробного інфікування, у жінок, які в комплексній прегравідарній протівірусній терапії отримували амізон взагалі не зустрічалися, тоді коли у пацієток, які отримували загальноприйнятую прегравідарну протівірусну терапію, дані ускладнення зустрічались досить часто. У два рази частіше пологи і в чотири рази частіше післяпологовий період перебігали без ускладнень у жінок, які в комплексній прегравідарній терапії отримували амізон. Практично всі діти, народжені жінками, що отримували в комплексній прегравідарній протівірусній терапії амізон, і лише 3 дітей, народжених пацієнтками, що отримали прегравідарну протівірусну терапію загальноприйнятую, були практично здоровими.

Таким чином, застосування амізону в комплексній прегравідарній протівірусній терапії у жінок з мимовільними викиднями в анамнезі та цитомегаловірусною і герметичною інфекцією II типу сприяє нормалізації імунологічних показників, дозволяє досягти стійкої ремісії інфекційного захворювання, зменшує кількість ускладнень вагітності, пологів, післяпологового періоду, позитивно впливає на стан здоров'я новонародженого, тому рекомендується для застосування в практичній медицині як засіб інтерферогенної дії у жінок з герпесвірусними інфекціями.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі подано теоретичне узагальнення і нове вирішення науково-практичного завдання – покращення репродуктивного здоров'я жінок з не виношуванням вагітності, обумовленим урогенітальною вірусною інфекцією, на основі включення вітчизняного препарату амізон в комплексну прегравідарну підготовку для регулювання імунологічного статусу і профілактики персистуючого захворювання під час нової вагітності.

1. Переважна більшість пацієток (97,6 %) з мимовільними викиднями і обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом є серопозитивними до цитомегаловірусу та вірусу простого герпесу II типу, а у 37 % випадків має місце активація вірусної інфекції.

2. У 97 % випадків у жінок з не виношуванням вагітності, що виникло через активацію вірусу простого герпесу II типу відсутні чіткі клінічні прояви ураження урогенітального тракту.

3. У вагітних з мимовільними викиднями цитомегаловірусна та герпетична інфекції сприяють пригніченню Т-клітинної ланки імунітету, збільшенню концентрації прозапальних та зменшенню протизапальних цитокінів та депресію продукції інтерферону.

4. Цитомегаловірусна та герпетична інфекції у випадку реактивації вірусу під час вагітності є агресивною для ембріона і може призвести до перинатальних втрат в I триместрі вагітності опосередковано, через розвиток Th-1 типу імунної відповіді. Виникає неконтрольоване виділення ряду цитокінів, що веде до порушення основних механізмів, які захищають плід від імунної системи матері.

5. Традиційна прегравідарна противірусна терапія жінок з мимовільними викиднями на тлі вірусного ураження не супроводжується стійкою ремісією інфекційного захворювання і не забезпечує успішного перебігу та завершення наступної вагітності, що обумовлює необхідність застосування у комплексній противірусній прегравідарній терапії препаратів з імуномодулюючими властивостями.

6. Застосування вітчизняного препарату амізон у комплексній прегравідарній противірусній терапії у жінок з мимовільними викиднями та герпесвірусною інфекцією сприяє нормалізації імунологічних показників та дозволяє досягти стійкої ремісії інфекційного захворювання.

7. Включення в прегравідарну підготовку жінок з герпесвірусною інфекцією та мимовільними викиднями індуктора ендогенного інтерферону амізону зменшує кількість ускладнень вагітності, пологів, післяпологового періоду, позитивно впливає на стан здоров'я новонароджених

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для підтвердження вірусної етіології невиношування вагітності доцільно у жінок після мимовільних викиднів визначати ступінь пригнічення Т-клітинної ланки імунітету, збільшення концентрації прозапальних та зменшення протизапальних цитокінів і депресію продукції інтерферонів.

2. У жінок з мимовільними викиднями та тлі інфікування цитомегаловірусом та вірусом простого герпесу II типу з метою відновлення імунологічних зрушень в організмі рекомендується до комплексної прегравідарної противірусної терапії герпесвір (ацикловір) по 200 мг 5 разів на добу 7 днів, циклоферон 12,5% по 2 мл дом'язево 1 раз на добу на 1,2,4,6 день лікування, карсіл по 1 капсулі тричі на день протягом 7 діб) включати вітчизняний препарат амізон по 0,25 г (1 таблетка) 3-4 рази на добу внутрішньо після їди, не розжовуючи протягом 7 днів. Лікування амізоном доцільно розпочинати відразу ж після вишкрібання порожнини матки. Таке призначення амізону оправдане не тільки імуномодулюючим, а й знеболюючим, протизапальним та

жарознижуючим ефектом. Через 4-5 місяців лікування амізоном рекомендовано повторити за такою ж схемою і розпочати в перший день менструального циклу (протирецидивне лікування).

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.

1. Нітефор І.Б. Стан клітинного імунітету в жінок з вірусною уrogenітальною інфекцією та мимовільними викиднями // Вісник наукових досліджень. – 2005. – № 2. – С. 140-141.
2. Нітефор І.Б. Роль вірусної уrogenітальної інфекції в невиношуванні вагітності // Інфекційні хвороби. – 2005. – № 2. – С. 47-48
3. Нітефор І.Б. Цитокиновий профіль у жінок з вірусною уrogenітальною інфекцією та мимовільними викиднями // Вісник наукових досліджень. – 2005. – № 4. – С. 52-53.
4. Нітефор І.Б. Лікування герпесвірусних інфекцій в акушерсько-гінекологічній практиці // Галицький лікарський вісник. – 2005. – Т. 12, № 3. – С. 121-124.
5. Нітефор І.Б. Вплив комплексної противірусної прегравідарної терапії з використанням амізону на рівень цитокінів у жінок з мимовільними викиднями, інфікованих герпесвірусною інфекцією // Галицький лікарський вісник. – 2005. – Т. 12, № 4. – С. 80-82.
6. Нітефор І.Б. Ефективність застосування амізону в прегравідарній терапії у жінок, інфікованих герпесвірусами // Збірник наукових праць Асоціації акушер-гінекологів України. – Київ: „Інтермед”, 2005. – С. 587-589.
7. Нітефор І.Б. Оцінка інтерференового статусу у жінок з мимовільними викиднями вірусної та невірусної етіології // Збірник наукових праць Асоціації акушер-гінекологів України. – Київ: „Інтермед”, 2006. – С. 487-490.
8. Нітефор І.Б. Вплив комплексної терапії з використанням амізону на рівень інтерферону у жінок з мимовільними викиднями та герпесвірусною інфекцією // Імунологія та алергологія / Матеріали VII науково-практичної конференції „Актуальні питання клінічної, лабораторної імунології і алергології” (Київ, 2005). – 2005. – № 3. – С. 102-103.
9. Нітефор І.Б. Частота активованої уrogenітальної вірусної інфекції у жінок з мимовільними викиднями та обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом // Тези доповідей Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених „Вчені майбутнього”. – Одеса, 2005. – С. 140.
10. Нітефор І.Б., Кишакевич І.Т. Ефективність амізону у лікуванні герпесвірусних інфекцій у жінок з мимовільними викиднями // Імунологія та алергологія / Тези доповідей VIII науково-практичної звітної-виборної конференції Українського товариства спеціалістів по імунології, алергології та імунореабілітації “Сучасні аспекти діагностики і лікування імуно- і

алергопатології”. – Імунологія та алергологія.- 2006. - №2. – С.123 (Здобувачеві належить основний матеріал дослідження, аналіз отриманих результатів дослідження, підготовка тз до друку)

АНОТАЦІЯ

Нітефор І.Б. Покращення репродуктивного здоров'я жінок з урогенітальною вірусною інфекцією.-Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія.

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2007.

Робота присвячена розробці нового патогенетично обгрунтованого методу профілактики невиношування вагітності у жінок інфікованих герпесвірусною інфекцією. Вивчено розповсюдженість активованої цитомегаловірусної та герпетичної інфекцій II типу у жінок з мимовільними викиднями та обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом. Досліджено імунопатогенез мимовільних викиднів на тлі активації герпесвірусів.

Встановлено вплив загальноприйнятої комплексної терапії на показники імунної реактивності, неспецифічної резистентності організму при лікуванні вірусної інфекції у жінок з мимовільними викиднями. Обгрунтовано застосування вітчизняного препарату амізон у комплексній прегравідарній противірусній терапії у жінок з мимовільними викиднями та вірусною інфекцією, що сприяє нормалізації імунологічних показників, дозволяє досягти стійкої ремісії інфекційного захворювання, сприяючи покращенню репродуктивного здоров'я, нормальному перебігу наступної вагітності і народженню здорової дитини.

Ключові слова: мимовільні викидні, репродуктивне здоров'я, герпесвірусна інфекція, імунна система, цитокіни, інтерферон, прегравідарна підготовка, амізон.

АННОТАЦИЯ

Нитефор И.Б. Улучшение репродуктивного здоровья женщин с урогенитальной вирусной инфекцией. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского, Тернополь, 2007.

Диссертация посвящена повышению эффективности подготовки к беременности женщин с герпесвирусной инфекцией и самопроизвольными абортами.

Иммунологические исследования проведено на 129 женщинах, из них 77 пациенток с самопроизвольными абортами на почве урогенитальной герпесвирусной инфекции (37 женщин с герпесвирусной инфекцией и активацией цитомегаловируса, 40 женщин – с герпесвирусной инфекцией и активацией вируса простого герпеса II типа), 30 женщин с самопроизвольными абортами на почве невирусной этиологии и 22 женщины были практически здоровыми с нормально протекающей беременностью и артифициальными абортами. Методы исследования: общеклинические исследования больных, инструментальные, иммунофлюорисцентные и иммуноферментные методы диагностики герпесвирусов, определение уровня интерлейкинов, интерферона, иммуноглобулинов и субпопуляции Т- и В-лимфоцитов.

В результате исследований было доведено, что большинство пациенток с самопроизвольными абортами и отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (97,6 %) являются сероположительными к ЦМВ и ВПГ II типа, а у 37 % обследованных пациенток имела место активация одного из герпесвирусов. У 97 % обследованных женщин с самопроизвольными абортами на почве активации вируса простого герпеса II типа отсутствуют четкие клинические проявления герпетической инфекции гениталий.

Было выявлено, что у женщин с самопроизвольными абортами на почве активации герпесвирусов наблюдались значительные нарушения в иммунной системе, которые проявлялись низкими показателями CD3+, CD4+ та $INF\alpha$, что говорит о депрессии Т-клеточного звена и недостаточностью интерфероногенеза. Это связано со свойствами герпесвирусов персистировать в клетках иммунной системы, что приводит к снижению функциональной активности иммуноцитов. Последнее способствует развитию вторичных иммунодефицитных состояний.

Высокие показатели TNF- α и IL-2 у женщин с самопроизвольными абортами и низкие показатели IL-4 в сопоставлении с соответствующими показателями в группе женщин с физиологическим протеканием беременности заставляют предположить, что при невынашивании беременности на почве герпесвирусного инфицирования развивается Th-1 тип иммунного ответа, что мешает установлению одного из главных механизмов, который защищает плод от иммунной системы матери и сочетается с неблагоприятным завершением беременности и является следствием внутриклеточной паразитарной инфекции.

Традиционная прегравидарная антивирусная терапия женщин с самопроизвольными абортами на почве герпесвирусного поражения не сопровождается стойкой ремиссией инфекционного заболевания и не обеспечивает успешного протекания беременности, что

приводит к необходимости применения в комплексной антивирусной терапии препарата с иммуномодулирующими свойствами – амизона.

Разработанный алгоритм лечения герпесвирусных инфекций при подготовке к беременности женщин с самопроизвольными абортами способствует нормализации иммунологических показателей, позволяет достичь стойкой ремиссии инфекционного процесса, что приводит к улучшению репродуктивного здоровья и нормальному протеканию последующей беременности и рождению здорового ребенка.

Ключевые слова: самопроизвольные аборты, репродуктивное здоровье, герпесвирусная инфекция, иммунная система, цитокины, интерферон, прегравидарная подготовка, амизон

SUMMARY

Nitefor I.B. The Improvement of Reproductive Health Of Women With Urogenital Viral Infection. – Manuscript.

Thesis on getting a scientific degree of medical science candidate, specialty: 14.01.01 – obstetrics and gynecology.

Horbachevsky Ternopil State Medical University. Ternopil, 2007.

The given work is dedicated to working out new pathogenetically proved methods of miscarriage prevention of women infected by the herpesviral infection. In the course of work the spread of activated cytomegaloviral and herpetic infection (2nd type) of women with involuntary miscarriages and burdened with obstetric and gynecological anamnesis was studied alongside with the immunopathogenesis of involuntary miscarriages on the herpesviral activation background.

There was established the influence of generally excepted therapy on the immune responsiveness indicators, nonspecific organism resistance in the course of viral infection treatment of women with involuntary miscarriages; and studied the use of domestic drug amizone in a complex pregravidal antiviral therapy of women with involuntary miscarriages and viral infection, which contributes to the immunological indicators normalization, makes it possible to reach consistent remission of infectious disease, contributing to the improvement of reproductive health, normal flow of the next pregnancy and giving birth to a healthy child.

Key words: involuntary miscarriages, reproductive health, herpesviral infection, immune system, cytokines, interferon, pregravidal preparation, amizone.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВПГ – вірус простого герпесу

ЦМВ – цитомегаловірус

ПФ – пряма імунофлюорисценція

TNF α – фактор некрозу пухлин- α

INF α – інтерферон- α

ІІ – інтерлейкін

Th-1 – Т-хелпер першого типу

Th-2 – Т-хелпер другого типу

Ig – імуноглобулін

CD3+ - кластер диференціації Т-лімфоцитів загальних

CD4+ - кластер диференціації Т-хелперів

CD8+ - кластер диференціації Т-супресорів

CD3+ - кластер диференціації Т-лімфоцитів