

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
«ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ  
ім. Л.В. ГРОМАШЕВСЬКОГО  
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ**

**МАТЕЙКО ГАЛИНА БОГДАНІВНА**

УДК: 616.9+618.2-07-616-071+616-08

**ГЕРПЕТИЧНА І ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНА ІНФЕКЦІЇ У ВАГІТНИХ:  
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ, ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ**

14.01.13 – інфекційні хвороби

**Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук**

Київ – 2008

Дисертацією є рукопис

Роботу виконано в Івано-Франківському державному медичному університеті МОЗ України

**Науковий консультант:**

заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор **Дикий Богдан Миколайович**, Івано-Франківський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри інфекційних хвороб та епідеміології

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Руденко Антоніна Олексіївна**, ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН» України, завідувач відділу нейроінфекцій, заслужений лікар України;

доктор медичних наук, професор **Ходак Лариса Анатоліївна**, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб;

доктор медичних наук, професор **Коломійцева Антоніна Георгіївна**, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України», головний науковий співробітник відділення патології вагітності та пологів.

Захист дисертації відбудеться „ 27 ” листопада 2008 р. о 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.614.01 при ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України» (вул. Івана Мазепи, 23, м. Київ, 01015).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України» (вул. М. Амосова, 5, м. Київ, 03038).

Автореферат розіслано „23” жовтня 2008 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради  
кандидат медичних наук

О.Л. Панасюк

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Герпетична і цитомегаловірусна інфекції (ГІ і ЦМВІ) – найбільш розповсюджені герпесвірусні інфекції (ГВІ), захворюваність на які постійно зростає (Крамарєв С.О., 2000; Руденко А.О., 2001; Марієвський В.Ф., 2002; Возіанова Ж.І., 2003; Чернишова Л.І., 2004; Андрейчин М.А., 2005). Вони належать до TORCH-інфекцій і вважаються причиною мимовільних викиднів, передчасних пологів, інфікування плода. В останні роки роль цих ГВІ у формуванні патології вагітності, плода і новонародженого стає більш значимою, що надає їм особливої соціальної ваги (Ходак Л.А., 2000; Писарева С.П. и соавт., 2001; Коломийцева А.Г. и соавт., 2003; Вдовиченко Ю.П. и соавт., 2005). Проте вплив ГІ і ЦМВІ на перебіг і наслідки вагітності, стан плода і плаценти вивчений недостатньо. Нерідко ускладнення вагітності з боку матері і плода аналізуються без врахування тривалості і активності інфекції. Мало вивчені морфологічні аспекти розвитку акушерських і перинатальних ускладнень, на підставі яких можна оцінити ступінь ураження плаценти, ризик передачі інфекції плоду, вибрати раціональну тактику ведення новонародженого.

ГІ і ЦМВІ – імунозалежні інфекції, які не можуть не впливати на імунні взаємовідносини материнського організму з плодом. Вивченню вагітності як унікального імунологічного феномену і різних інфекційних факторів, дія яких може призводити до її переривання, присвячено багато досліджень (Вдовиченко Ю.П. і співавт., 2000; Камінський В.В., 2005; Чайка В.К. і співавт., 2006). Разом з тим найменше досліджені імунологічні механізми реалізації причинних факторів переривання вагітності, ураження плода при ГВІ. Їх розуміння важливе для практичної медицини – відкриває шлях для розробки прогностичних критеріїв несприятливого перебігу і наслідків вагітності, ефективних методів корекції гестаційної патології.

Передумовою активації ГІ і ЦМВІ є фізіологічна недостатність імунітету у вагітних, наявність імунодефіцитних станів, при яких герпесвіруси можуть тривалий час персистувати в багатьох субпопуляціях імунних клітин (Возіанова Ж.І., 2003; Чернишова Л.І., 2004; Козько В.М., 2004; Андрейчин М.А., 2005; Крамарєв С.О., 2005). Тому в усіх випадках ГВІ виникає необхідність проведення імунологічних досліджень, які дадуть можливість вивчити патогенетичні особливості перебігу хвороби, коректно підібрати імунотропну терапію, яка є чи не більш складною проблемою у вагітних, ніж удосконалення діагностики цієї патології.

Переважа латентних форм, різноманітність і нетиповість клінічних проявів ускладнюють діагностику ГІ і ЦМВІ (Ходак Л.А., 2000; Андрейчин М.А. і співавт., 2004, Чернишова Л.І., 2005; Нейко Є.М., 2005; Возіанова Ж.І., 2006). Не менші діагностичні труднощі створює високий рівень серопозитивних осіб репродуктивного віку, який сягає 90%. Питанням діагностики ГВІ присвячено

багато робіт (Ходак Л.А., 2001; Чернишова Л.І. 2004; Крамарев С.О., 2005; Андрейчин М.А. і співавт., 2006), але методологічний підхід до вибору і послідовності відповідних лабораторних тестів у вагітних жінок не розроблений. Тому практично відсутні дані про захворюваність вагітних на ГІ і ЦМВІ, особливості їх перебігу під час вагітності. Недостатньо ефективно розробляються і впроваджуються в практику комплексна діагностика цих захворювань у вагітних, їх лікування, прегравідарна підготовка, методи прогнозування ускладнень вагітності, інфікування плода.

Лікування вагітних з ГІ і ЦМВІ залишається до кінця невирішеним і дискусійним. Застосування етіотропних засобів під час вагітності обмежене через можливий їх токсичний і тератогенний вплив (Писарева С.П., 2004; Исаков В.А. и соавт., 2004, Чайка В.К., 2007). Крім того, противірусні препарати діють тільки на віруси, що реплікуються, тобто не володіють профілактичним ефектом. Дія специфічних імуноглобулінів також короткочасна і реалізується в реплікативній фазі інфекції [Сепиашвили Р.И. 2004; Чернишова Л.І., 2004; Писарева С.П., 2004]. Тому для підсилення противірусної резистентності організму необхідно ширше використовувати генноінженерні інтерферони, індуктори ендogenous інтерферону – препарати, що поєднують імуномодулюючу дію із противірусною.

Таким чином, несприятливий вплив ГІ і ЦМВІ на перебіг і наслідки вагітності потребує удосконалення методологічних підходів до їх діагностики у вагітних, прогнозування акушерських ускладнень, інфікування плода, розробки лікувально-профілактичних програм, які дозволять контролювати персистенцію герпесвірусів в організмі майбутньої матері, уникнути їх реплікації в гестаційному періоді. Назріла необхідність удосконалення лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів у жінок з ГІ і ЦМВІ на етапі підготовки до вагітності.

Актуальність проблеми впливає із доручення Президента України та розпорядження Кабінету Міністрів «Про схвалення Концепції Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації на 2006-2015 роки».

Вищенаведені дані обумовлюють доцільність вивчення актуальних для науки і практики невирішених аспектів проблеми ГІ і ЦМВІ у вагітних, визначили вибір теми дисертації, її мету і задачі.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана за планом наукових досліджень Івано-Франківського державного медичного університету і є фрагментом комплексної міжкафедральної НДР “Клінічне і медико-соціальне обґрунтування ефективних методів прогнозування патологічних станів, запобігання, діагностики і лікування захворювань вагітних та жінок в інші періоди їхнього життя“ (2004-2009 р.р.), № державної реєстрації 0104U008431, яка

проводилася з участю кафедри акушерства і гінекології. Здобувач є відповідальним її виконавцем на кафедрі інфекційних хвороб та епідеміології.

**Мета роботи:** знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних жінок з герпетичною і цитомегаловірусною інфекціями шляхом удосконалення діагностики цих захворювань, вивчення показників імунітету, стану плода, плаценти і новонародженого, розробки системи прогностичних і лікувально-профілактичних заходів для таких вагітних.

**Основні завдання роботи:**

1. Виявити частоту інфікування вагітних жінок Івано-Франківської області вірусами простого герпесу 1/2 типу і цитомегаловірусом.

2. Вивчити особливості клінічного перебігу ГП і ЦМВІ у вагітних жінок з визначенням тривалості та активності інфекційного процесу і на підставі отриманих результатів розробити клініко-лабораторні критерії діагностики їх різних форм.

3. Дати патогенетичну оцінку реакції імунної системи вагітних на ГП і ЦМВІ в залежності від їх клінічної форми на основі аналізу показників загального (популяційний і субпопуляційний спектри лімфоцитів, рівні цитокінів) і місцевого (вміст секреторного IgA) імунітету.

4. Оцінити стан мікробіоценозупологових шляхів у вагітних з ГП і ЦМВІ.

5. Дослідити вплив ГП і ЦМВІ на перебіг вагітності, стан плода і новонародженого, виникнення та характер морфологічних змін плаценти, з'ясувати їх роль в патогенезі акушерських і перинатальних ускладнень.

6. Оцінити діагностичну значимість сучасних лабораторних методів дослідження для верифікації діагнозу ГП і ЦМВІ у вагітних на різних стадіях інфекційного процесу і на цій основі розробити алгоритм контролю за їх перебігом, методику прогнозування ускладнень вагітності і пологів, внутрішньоутробного інфікування плода.

7. Розробити систему прегравідарної підготовки, основні принципи комплексної етіопатогенетичної терапії для вагітних з ГП і ЦМВІ, вивчити їх ефективність.

*Об'єкт дослідження:* хворі на герпетичну і цитомегаловірусну інфекції вагітні жінки, здорові вагітні жінки, які склали контрольну групу.

*Предмет дослідження:* клінічні прояви і специфічна лабораторна діагностика ГП і ЦМВІ; стан загального і місцевого імунітету, фетоплацентарного комплексу, мікробіоценозу піхви; перебіг і наслідки вагітності; морфологічний стан плаценти; прогнозування акушерських ускладнень, інфікування плода; удосконалення лікувально-профілактичних заходів у жінок із ГП і ЦМВІ під час вагітності, на етапі прегравідарної підготовки, оцінка їх ефективності.

*Методи дослідження:* загальноприйняті клінічні, імунологічні, лабораторно-інструментальні, бактеріоскопічні, гістоморфологічні, цитоскопія, пряма і непряма імуофлуоресценція, імуоферментний аналіз (ІФА), полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), математично-статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше на підставі комплексного підходу до вивчення ГП і ЦМВІ як інфекційного процесу у вагітних з використанням широкого спектру сучасних високочутливих лабораторних методів діагностики вивчені клініко-патогенетичні особливості їх перебігу, впливу на стан фетоплацентарного комплексу (ФПК) і новонародженого.

Шляхом співставлення клінічних проявів із серологічними і вірусологічними маркерами інфекції, показниками імунного і цитокинового статусу, функціонального стану ФПК, морфологічними змінами плаценти дана комплексна характеристика ГП і ЦМВІ у вагітних. Вивчено особливості їх перебігу, розроблено клініко-лабораторні критерії діагностики основних клінічних форм.

Визначено діагностичну цінність сучасних лабораторних методів обстеження для верифікації діагнозу ГП і ЦМВІ у вагітних, розроблено стандартизовані підходи до діагностики інфекцій у жінок під час вагітності, схеми їх обстеження.

Встановлено взаємозв'язок між перинатальними наслідками вагітності, морфо-функціональним станом плаценти, станом плода та імуно-цитокіновим дисбалансом у жінок з ГП і ЦМВІ, що дозволило розширити існуючі дані про патогенез порушень у системі мати-плацента-плід на тлі цих ГВІ.

Науково обґрунтовано і розроблено методику прогнозування акушерських ускладнень, інфікування плода у вагітних з ГП і ЦМВІ, дано оцінку індивідуального ризику їх розвитку на підставі визначення ймовірності прогнозованих ускладнень за формулою Байєса при допомозі комп'ютерної програми.

Розроблено програму комплексного лікування вагітних з ГП і ЦМВІ, їх прегравідарної підготовки з метою зменшення частоти акушерських ускладнень, інфікування плода, покращання перинатальних наслідків вагітності. Вивчена ефективність лікувальних заходів за умови диференційованого застосування імуотропних препаратів (віферону, імуноглобулінів людини проти ВПГ 1, ВПГ 2, антицитомегаловірусного) з урахуванням характеру імунної недостатності у кожній вагітної. Встановлені основні принципи і конкретні показання до імунотерапії у вагітних з ГП і ЦМВІ.

Вперше використані вітчизняні препарати – інтерлейкін-2 людини рекомбінантний (ронколейкін) в прегравідарній підготовці жінок із хронічною рецидивною ГП і хронічною активною ЦМВІ та ербісол у таких жінок під час вагітності з метою профілактики активації цих інфекцій.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблені і рекомендовані клініко-лабораторні критерії різних форм ГП і ЦМВІ у вагітних, які враховують основні патогенетичні особливості цих

інфекцій, стандартизований підхід до їх діагностики, що дає змогу вчасно призначити раціональну комплексну терапію.

Оптимізовано серологічне обстеження вагітних з ГП і ЦМВІ впровадженням методу визначення авідності специфічних IgG для вчасної діагностики гострої стадії інфекції, її диференціації з хронічною. Розроблено схему обстеження вагітних на ГП і ЦМВІ, моніторинг за їх перебігом на основі контролю за серологічними, вірусологічними маркерами, станом ФПК в динаміці гестаційного періоду.

Впроваджена методика прогнозування акушерських ускладнень, інфікування плода у вагітних з ГП і ЦМВІ (на основі прогностичних ознак таких ускладнень, визначення їх ймовірності за формулою Байєса при допомозі комп'ютерної програми). За даними аналізу акушерського анамнезу, перебігу вагітності і пологів, оцінки стану ФПК, здоров'я матері запропоновані критерії виділення серед вагітних груп ризику вищевказаних комплікацій.

Встановлені перинатальні фактори ризику у поєднанні з результатами серологічного і ПЛР-обстеження пар мати-дитина, які доцільно використовувати для діагностики внутрішньоутробного інфікування плода.

На підставі оцінки тривалості і активності інфекційного процесу, прогнозованих ускладнень, розроблена і впроваджена в практику система лікувально-профілактичних заходів для вагітних з ГП і ЦМВІ, диференційований підхід до імунотропної терапії в залежності від характеру імунної відповіді кожної вагітної з використанням вітчизняних препаратів (віферону, імуноглобулінів людини проти ВПГ 1, ВПГ 2, антицитомегаловірусного).

Оптимізовано лікування жінок з обтяженим акушерським анамнезом (ОАА) і хронічною рецидивною ГП або хронічною активною ЦМВІ призначенням ронколейкіну на етапі планування вагітності і ербісолу під час вагітності з метою профілактики активації цих інфекцій, потенційних акушерських і перинатальних ускладнень.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантом самостійно проведено пошук, аналіз наукової літератури і патентної інформації з проблеми ГП і ЦМВІ у вагітних, обґрунтовано вибраний напрямок досліджень, визначено мету і завдання роботи. Особисто виконано підбір і формування груп вагітних, їх клінічне, серологічне, імунологічне обстеження, розроблено моніторинг за перебігом ГП і ЦМВІ, методику прогнозування акушерських ускладнень, інфікування плода, комплекс лікувально-профілактичних заходів під час вагітності і на етапі її планування, взято участь у їх проведенні. Самостійно здійснено статистичну обробку, науковий аналіз, інтерпретацію і узагальнення отриманих результатів дослідження, сформульовані наукові положення, висновки і практичні рекомендації, оформлено дисертацію, підготовлено матеріали до друку.

**Впровадження результатів роботи в практику.** За матеріалами дисертації підготовлені до видання методичні рекомендації, присвячені діагностиці ГП і ЦМВІ у вагітних, їх лікуванню, прогнозуванню акушерських ускладнень, інфікування плода, видано 2 інформаційні листи: „Метод оптимізації серологічного обстеження вагітних з герпетичною і цитомегаловірусною інфекціями” (Київ, 2005), „Методи серологічного та вірусологічного моніторингу за вагітними з метою діагностики герпетичної і цитомегаловірусної інфекції” (Київ, 2005). Основні матеріали і положення роботи впроваджені в практику закладів рододопомоги м. Тернополя, Донецька, Івано-Франківська, Луганська, Ужгорода, Хмельницького, інфекційних стаціонарів м. Чернівці, Суми, Тернополя, Івано-Франківська, у навчальний процес на кафедрах акушерства та гінекології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Донецького державного медичного університету ім. М. Горького, Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, Івано-Франківського державного медичного університету, на кафедрах інфекційних хвороб Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, Івано-Франківського, Буковинського, Сумського державних медичних університетів.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи і результати досліджень доповідались і обговорювались на науково-методичних засіданнях кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського державного медичного університету, засіданнях Івано-Франківських обласних наукових товариств інфекціоністів, акушерів-гінекологів (2004-2006 р.р.), попередньому захисті дисертації в Івано-Франківському державному медичному університеті (2007 р.), VI (Одеса, 2002) і VII (Полтава, 2006) з'їздах інфекціоністів України, науково-практичних конференціях Асоціації інфекціоністів України „Вірусні хвороби. Токсоплазмоз. Хламідіоз.” (Тернопіль, 2004), науково-практичних конференціях Українського товариства спеціалістів з імунології, алергології і імунореабілітації („Эпидемиология, иммунопатогенез, диагностика, лечение хламидиоза и инфекций TORCH-комплекса”, Київ, 2003; „Современные аспекты эпидемиологии, иммунопатогенеза, иммунотерапии хламидиоза и инфекций TORCH-комплекса”, Київ, 2004; „Актуальные вопросы клинической, лабораторной иммунологии и алергологии”, Київ, 2005), Асоціації акушерів-гінекологів України (Київ, 2004), міжнародній науково-практичній конференції „Актуальні питання сучасного акушерства” (Тернопіль, 2004), VI Російському з'їзді лікарів-інфекціоністів (Санкт-Петербург, 2003), конгресі педіатрів України (Київ, 2003), V міжнародному конгресі з інтегративної антропології (Вінниця, 2004), Всеукраїнських науково-практичних конференціях („Актуальні питання клінічної анатомії та оперативної хірургії”, Чернівці, 2004; „TORCH-інфекції: діагностика, лікування, профілактика”, Тернопіль, 2007), Російських науково-практичних конференціях („Узловые вопросы борьбы с инфекцией”, Санкт-Петербург, 2004;



„Инфекционные болезни: проблемы здравоохранения и военной медицины”, посвященной 110-летию кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, 2006).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 49 праць, із них 23 у наукових фахових виданнях і журналах, визнаних ВАК України, з яких 14 самостійних. Отримано 6 деклараційних патентів України на корисні моделі: „Спосіб лікування герпесвірусних інфекцій під час вагітності” (№10722 від 15.11.2005, Бюл. №11), „Спосіб лікування герпесвірусних інфекцій” (№11611 від 16.01.2006, Бюл. №1), „Спосіб прогнозування ускладнень вагітності та пологів у жінок із герпетичною і цитомегаловірусною інфекціями” (№23634 від 11.06.2007, Бюл. №8), „Спосіб антенатального прогнозування внутрішньоутробного інфікування плода у жінок із герпетичною і цитомегаловірусною інфекціями” (№23633 від 11.06.2007, Бюл. №8), „Спосіб діагностики внутрішньоутробної герпетичної і цитомегаловірусної інфекції у новонароджених дітей” (№25273 від 10.08.2007, Бюл. №12), „Спосіб діагностики реплікативних безсимптомних форм цитомегаловірусної інфекції у жінок репродуктивного віку, вагітних і новонароджених” (№21854 від 10.04.2007, Бюл. №4).

**Обсяг та структура дисертації.** Основний зміст роботи викладено на 334 сторінках. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи досліджень», шести розділів особистих досліджень, аналізу і узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, додатків, списку використаної літератури, що містить 441 джерело (302 – кирилицею, 139 – латиницею). Робота ілюстрована 73 таблицями, 34 рисунками.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали і методи дослідження.** Для досягнення мети, вирішення поставлених завдань проведено комплексне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження 284 вагітних жінок з ГВІ віком від 18 до 37 років, розподілених на основну групу і групу порівняння. Основну групу склали 219 вагітних (115 з ГІ і 104 з ЦМВІ), які не проходили прегравідарну підготовку. У цих жінок з різними клінічними формами хвороби досліджували стан органів і систем, відповідь імунної системи на інфекційний процес, вплив останнього на перебіг і наслідки вагітності, стан плода і плаценти, мікробіоценоз піхви, морфологічні зміни плаценти, розробляли методику прогнозування акушерських ускладнень, інфікування плода. Групу порівняння склали 65 вагітних (38 з ГІ і 27 з ЦМВІ), які проходили прегравідарну підготовку. Її ефективність вивчали на основі аналізу перебігу інфекції на тлі планованої вагітності, акушерських і перинатальних ускладнень. Контрольну групу

склали 100 соматично і гінекологічно здорових вагітних без обтяженого акушерського анамнезу, з фізіологічним перебігом вагітності.

Лікування вагітних основної групи проводили різними способами, що дало підставу розділити їх на дві підгрупи. I підгрупу склали 106 вагітних (53 з ГІ і 53 з ЦМВІ), які отримували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи згідно наказу №503 МОЗ України «Про удосконалення амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» від 28.12.2002 року. Профілактика і терапія ускладнень вагітності у них здійснювались з допомогою традиційної дезінтоксикаційної терапії, препаратів, що розширюють судини ФПК (но-шпа), нормалізують трофічну і транспортну функцію плаценти (глюкоза з аскорбіною кислотою, есенціале), дезагрегантів (трентал), метаболічної терапії (вітамін групи В, ліпоева кислота, токоферолу ацетат, рибоксин, оротат калію) тривалістю 7 днів з 2-3 тижневими переривами, комплексу вітамінів з антиоксидантами і мікроелементами (вітрум-пренатал, прегнавіт). В II підгрупу ввійшли 113 вагітних (62 з ГІ і 51 з ЦМВІ), яким призначали розроблену нами комплексну терапію з 16 тижнів вагітності (специфічні імуноглобуліни людини (проти ВПГ 1, ВПГ 2, антицитомегаловірусний) для внутрішньом'язового введення у поєднанні з препаратом рекомбінантного  $\alpha$ -2b інтерферону віфероном у свічках і пробіотиками (лактобактерином чи біоспорином), а жінкам з ГІ, крім цього, етіотропний препарат ацикловір (гевіран) в таблетках) з врахуванням клінічної форми інфекції, характеру імунної відповіді вагітної. У випадку гострого генітального герпесу (ГГ) застосовували ацикловір по 400 мг 3 рази на день всередину впродовж 7-10 днів, а при рецидиві хронічного – цю схему з переходом на супресивну терапію (по 400 мг 2 рази на день ще 20 днів). При рецидиві ГГ на 32-34 тижні вагітності супресивну терапію продовжували до пологів. При відсутності рецидиву ГГ в III триместрі жінкам з рецидивним ГГ призначали супресивну терапію за 4-6 тижнів до пологів. При гострій ГІ і ЦМВІ чи рецидиві хронічної призначали віферон-2 (500 тис. МО) по 1 свічці через 12 годин – 20 свічок щодоби з переходом по 1 свічці через 12 годин – 10 свічок через добу в пряму кишку (основний курс). Після основного курсу віферонотерапії жінкам з рецидивним ГГ, хронічною активною ЦМВІ призначали профілактичні курси віферону-1 (150 тис. МО) по 1 свічці через 12 годин – 10 свічок щодоби в пряму кишку через кожні 4-6 тижнів до пологів. Специфічні імуноглобуліни використовували при гострій інфекції (з розрахунку 0,15 мл на 1 кг маси тіла внутрішньом'язово щоденно або через день, на курс 5 ін'єкцій) чи активації хронічної у осіб з низькими і середніми титрами специфічних IgG. При вірусемії, ознаках ураження плода їх застосовували в таких дозах, як при гострій інфекції, а при відсутності вірусемії, ознак ураження плода, позитивних результатах ПЛР із ЦК вводили по 3 мл 1 раз в 3 дні, на курс 5 ін'єкцій. Для корекції вагінальної мікрофлори використовували активовані пробіотики (біоспорин при вагінальному кандидозі, лактобактерин при

бактерійному вагінозі) по 1 дозі всередину і у піхвових тампонах на ніч впродовж 10-14 днів. Такий курс призначали за 2-3 тижні до пологів.

Ефективність комплексної терапії оцінювали на основі аналізу перебігу ГП і ЦМВІ на тлі планованої вагітності, позитивної динаміки серологічних і вірусологічних маркерів інфекції, показників імунного, цитокінового статусу, функціонального стану ФПК, зменшення частоти акушерських і перинатальних ускладнень, репродуктивних втрат.

Прегравідарна підготовка жінок з хронічними ГВІ (38 з ГП і 27 з ЦМВІ) крім комплексного лікування передбачала використання з метою імунореабілітації вітчизняного препарату ронколейкіну (рекомбінантного ІЛ 2) по 500 тис. МО на 2 мл води для підшкірних ін'єкцій в плече з інтервалом 48 годин, на курс від 3 до 5 ін'єкцій. Цим жінкам в II і III триместрах вагітності призначали вітчизняний імуномодулятор ербісол (внутрішньом'язово по 2 мл щоденно впродовж 20 днів) з метою індукції специфічної захисної імунної відповіді, забезпечення стійкої ремісії інфекції під час вагітності.

Робота починалась із встановлення частоти інфікування вагітних Івано-Франківської області ВПГ 1/2 типу і ЦМВ з наступним комплексним обстеженням виявлених хворих на ГП і ЦМВІ в динаміці гестаційного періоду. З метою діагностики ГП і ЦМВІ здійснювали серологічний моніторинг всіх серопозитивних вагітних групи ризику і серонегативних, не інфікованих ВПГ1/2 і ЦМВ, у яких виявляли прояви інфекції чи ускладнення вагітності, УЗД-ознаки порушення стану плода і плаценти. Вагітні групи ризику (з обтяженим акушерським анамнезом (ОАА) і/або гінекологічним, невиношуванням вагітності, завмерлою вагітністю, передчасними пологами, що народили дітей мертвих, недоношених, з ознаками внутрішньоутробної інфекції (ВУІ), ускладненим перебігом даної вагітності) підлягали серологічному моніторингу на ГП і ЦМВІ не рідше 1 разу в 3 місяці, тобто в кожному триместрі вагітності. Перше обстеження вагітних на ГП і ЦМВІ проводили при взятті їх на облік, повторні – у II і III триместрах вагітності. У вказані терміни, тобто в 12-14, 22-24 і 32-34 тижні вагітності, з метою виявлення акушерських і перинатальних ускладнень аналізували сумісно з акушер-гінекологами результати проведеного першого, другого і третього УЗД-скринінгу плода і плаценти, після 28 тижнів – ультразвукової доплерографії, після 32 тижнів – кардіотокографії. На основі результатів специфічних лабораторних і вище- вказаних інструментальних обстежень оцінювали перебіг ГП і ЦМВІ під час вагітності, стан ФПК, ризик акушерських ускладнень, інфікування плода і вирішували тактику ведення вагітності, доцільність призначення того чи іншого лікування.

Діагностика ГП і ЦМВІ з встановленням клінічної форми ґрунтувалась на анамнестичних даних, результатах клінічного і комплексного специфічного лабораторного обстеження вагітної. Визначали методом ІФА серологічні маркери – антитіла (АТ) класу IgM і IgG до вірусів простого

герпесу (ВПГ 1/2), цитомегаловірусу (ЦМВ) („Діапроф-Мед”, Київ) у парних сироватках, взятих з інтервалом 3-4 тижні, індексу авідності (ІА) специфічних ІgG („Діагностичні системи”, Москва). Вірусологічні маркери – ДНК вірусів у крові та іншому біологічному матеріалі (слині, сечі, зішкрібах епітелію із кон’юнктиви, слизової порожнини рота, піхви, цервікального каналу (ЦК), уретри) визначали методом ПЛР („АМПЛИ СЕНС-200,” Москва; „Вектор-Бест”, Новосибірськ). Крім цього, виявляли антигени ВПГ 1/2, ЦМВ у матеріалі із статевих шляхів методом прямої і непрямой імунофлуоресценції (ПІФ і НІФ) (“Лаб-діагностика”, „Ніармедик”, Москва), цитомегалічні клітини (ЦМК) у слині, сечі, вагінальних змивах цитологічним методом (за методикою А.М. Чарного, 1972) у вагітних з ЦМВІ.

У кожній вагітній аналізували вираженість патологічного процесу в уражених органах, динаміку серологічних і вірусологічних маркерів інфекції з врахуванням терміну гестації. Вивчення клінічних проявів і специфічних лабораторних маркерів ПІ і ЦМВІ у вагітних дозволило виділити наступні їх клінічні форми : гостру (первинну) або хронічну (вторинну, рецидивну), а за ступенем активності інфекційного процесу – активну (маніфестну) чи латентну (безсимптомну).

Обстежували жінок на інші TORCH-інфекції (хламідіоз, токсоплазмоз, мікоплазмоз, уреоплазмоз), сифіліс, ВІЛ-інфекцію. Враховували супутні захворювання, результати консультацій іншими спеціалістами (стоматологом, отоларингологом, кардіологом, нефрологом, терапевтом). Проводили загально- прийняті лабораторні дослідження : загальний аналіз крові і сечі, цукор крові, коагулограма, біохімічні аналізи крові (загальний і прямий білірубін, активність аланін- і аспартатамінотрансфераз, загальний білок і його фракції, тимолова проба, холестерин, сечовина, креатинін).

Вивчали кількісні показники імунограми за CD-маркерами (CD3+, CD4+, CD8+, CD24+, CD56+) (“Sigma”, США) методом НІФ з допомогою моноклональ- них антитіл, функціональну активність імунокомпетентних клітин – за маркером апоптозу (CD95+), активізаційними маркерами (CD150+, HLA-DR) (Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Е. Кавецького НАН України), показниками цитокінового статусу (ІЛ2, ІЛ4, ТНФ- $\alpha$ , ІФН- $\gamma$ ) („Вектор-Бест”, Новосибірськ і “Протеїновий контур”, Санкт-Петербург), стан місцевого імунітету – за вмістом секреторного sIgA у вагінальних змивах методом ІФА („Вектор-Бест”, Новосибірськ), мікробіоценоз піхви – методом мікроскопії вагінальних мазків (вологого, фарбованого за Грамом, Романовським-Гімзою).

Розробляли методику прогнозування акушерських ускладнень, інфікування плода, використовуючи математичні методи (принцип вірогідносної логіки, емпіричний принцип оцінки інформації, оцінку значимості прогностичних ознак, визначення ймовірності ускладнень за

формулою Байеса при допомозі комп'ютерної програми з використанням Excel пакету Microsoft Office).

Морфологічні зміни в плаценті, децидуальній, плодових оболонках вивчали методами світлової (мікроскоп МБД-6) і електронної (мікроскоп ЕМВ-100 ЛМ) мікроскопії. Загальноприйнятими методами морфологічного аналізу на парафінових і ультратонких зрізах готували матеріал для гістологічного дослідження.

Для оцінки наслідків вагітності обстежували новонароджених в перші 3 тижні після народження. ВУІ діагностували на підставі порівняння рівнів специфічних IgG у дитини і матері, наявності у немовляти специфічних IgM, наростання титрів специфічних IgG у парних сироватках. Підтверджували діагноз методом ПЛР на підставі виявлення ДНК вірусів у крові, лікворі, слині, сечі, ЦМК у слині і сечі методом цитоскопії. Аналізували показники фізичного розвитку (маса тіла, ріст) новонароджених, перебіг неонатального періоду на основі результатів проведених сумісно з неонатологами клінічних, лабораторних, інструментальних досліджень за загальноприйнятими у педіатричній практиці методиками. Оцінювали їх стан за шкалою Апгар на першій і п'ятій хвилині після народження, тяжкість дихальних розладів – за шкалою W.M. Fischer. В залежності від клінічних проявів хвороби проводили УЗД внутрішніх органів, доплерографію судин головного мозку, ехоенцефалографію (ЕЕГ), нейросонографію (НСГ), офтальмоскопію, рентгенографію органів грудної клітки.

Достовірність результатів дослідження оцінювали за допомогою персонального комп'ютера Pentium IV і прикладної програми для роботи з електронними таблицями Microsoft Excel, версія 7,0 з використанням розділу програми “Аналіз даних”, підрозділу “Описова статистика”. Ймовірність помилки показників визначали за критерієм Стьюдента, різницю між даними, вираженими у відсотках, за критерієм Фішера.

## **РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Серед 18376 обстежених на TORCH-інфекції вагітних Івано-Франківської області в 2003-2007 роках виявлено 84,2% жінок, інфікованих ВПГ 1/2 і 75,7% жінок, інфікованих ЦМВ. За результатами серологічного моніторингу серопозитивних вагітних з ОАА та серонегативних, у яких виявляли симптоми захворювання чи ознаки порушення стану плода і плаценти, ГІ діагностували у 115, ЦМВІ – у 104 жінок, які складають відповідно 14,6% і 8,5% від всіх обстежених.

Спостерігали залежність між частотою активації хронічної інфекції і терміном гестації. Хронічну активну ГІ в I триместрі вагітності не діагностували, в II триместрі виявили у 21,8%, в III – у 49,5% жінок. Хронічну активну ЦМВІ в I триместрі діагностували у 1,9%, в II, як і в III, – у 3,8%

вагітних. Субклінічну активацію хронічної латентної ЦМВІ спостерігали у 9,6% вагітних в II і у 26,0% в III триместрі вагітності.

На основі результатів клініко-лабораторних (рис. 1) обстежень гостру ГІ діагностували у 8,7%, хронічну – у 91,3% вагітних. Гостра генітальна ГІ перебігала безсимптомно у 1,7% вагітних, її типові клінічні прояви реєстрували у 2,6%, атипові – у 4,4% вагітних. Атипові форми проявлялись симптомами цервіциту, кольпіту, типові – везикульозною висипкою на слизових зовнішніх і внутрішніх статевих органів, регіонарним лімфаденітом, уретритом.

Типові клінічні прояви хронічної рецидивної генітальної ГІ спостерігали у 22,6%, атипові – у 36,5% вагітних. Безсимптомний перебіг хронічної генітальної ГІ зустрічався у 32,2% вагітних. Безсимптомно перебігали не тільки хронічна латентна ГІ з вірусоносійством у ЦК, діагностована у 20,0% жінок, але й хронічна генітальна ГІ з реплікацією вірусу у крові і ЦК, яка свідчила про активний інфекційний процес у 12,2% жінок. Безсимптомна вірусемія супроводжувалась загрозою невиношування вагітності, передчасних пологів, що послужило підставою вважати ці акушерські ускладнення клінічним еквівалентом хронічної активної ГІ.

Рис. 1 Клінічні форми генітальної герпетичної інфекції у вагітних

Клінічними проявами атипових форм хронічної генітальної ГІ були : вагінальні виділення (66,7%), ерозія шийки матки (45,2%), цервіцит (38,1%), кольпіт (28,6%), тазовий гангліоневрит (28,6%), попереково-крижовий радикуліт (14,3%), дизуричні явища (14,3%).

До вагітності рецидиви ГГ з типовими і атиповими клінічними проявами були частими і виникали щомісяця у 20,5%, кожних 3 місяці – у 56,8%, 1 раз у 6 місяців – у 22,7% жінок. Під час вагітності частота рецидивів і характер клінічних проявів ГГ змінювались. Вони виникали значно рідше, ніж до вагітності (у 90,9% жінок 1 раз, у 9,1% – 2 рази), з одиницями (36,4%) чи груповими (22,7%) елементами везикульозної висипки, меншою частотою загальних (загальна слабкість – 18,2% проти 54,5%, підвищена втома – 27,3% проти 45,5%,  $P < 0,05$ ) і місцевих клінічних проявів (кольпіту – 22,7% проти 40,9%, уретриту – 11,4% проти 27,3%, регіонарного лімфаденіту – 11,4% проти 20,5%,  $P < 0,05$ ).

Загальні клінічні прояви генітальної ГІ мало виражені і частіше спостерігались при гострих, ніж хронічних формах. У 60,0% вагітних з гострою ГІ виявляли загальну слабкість, у 30,0% – головний біль і субфебрилітет. Активація хронічної ГІ супроводжувалась загальною слабкістю у 31,7%, підвищеною втомою – у 36,6% жінок.

У 24,3% вагітних спостерігали генітальні форми ГІ у поєднанні з екстрагенітальними : лабіальним герпесом (17,4%), гінгівостоматитом (4,3%), кератокон'юнктивітом (2,6%).

Найчастіше у вагітних діагностували хронічні форми ЦМВІ (89,4%) (рис.2), рідко – гострі (10,6%). Хронічна ЦМВІ у більшості вагітних (79,8%) характеризу- валась латентним перебігом, її активні форми верифікували тільки у 9,6% жінок. Безсимптомні форми гострої ЦМВІ виявляли частіше (7,7%), ніж маніфестні (2,9%). Отже, у вагітних переважали безсимптомні форми ЦМВІ (93,3%) над маніфестними (6,7%).

Гостра ЦМВІ у 2,9% вагітних проявлялась симптомами сіалоаденіту, респіраторним синдромом, короткочасним субфебрилітетом, незначною інтокси -кацією, лімфаденопатією, а у 7,7% – безсимптомним вірусоносійством у слині, сечі, ЦК. Хронічна активна ЦМВІ у 5,8% вагітних перебігала у вигляді безсимп- томної вірусемії, що супроводжувалась протеїнурією (0,03-0,26 г/л) і/або лейко- цитурією (6-15 лейкоцитів у полі зору), ознаками хронічної плацентарної недостатності (ХПН), загрозою невиношування вагітності і передчасних пологів, які можна вважати клінічним еквівалентом інфекції. У таких жінок одночасно виявляли ДНК вірусу у сечі, ЦК і цитомегалічні клітини (ЦМК) у сечі, вагінальних змивах. Активація хронічної ЦМВІ у 3,8% вагітних проявлялась мононуклеозоподібним і респіраторним (фарингітом, трахеїтом), синдромом, які супроводжувались короткочасним субфебрилітетом, незначною інтоксикацією.

Рис. 2 Клінічні форми цитомегаловірусної інфекції у вагітних

При гострій і хронічній ЦМВІ частота респіраторного синдрому не відрізнялась, а субфебрилітет із симптомами інтоксикації (загальна слабкість, головний біль) і лімфаденопатія зустрічались відповідно в 4,4 і 3,3 рази частіше при хронічній інфекції, ніж гострій.

У 35,6% жінок латентні форми хронічної ЦМВІ в II і III триместрах вагітності характеризувались субклінічним перебігом: ДНК вірусу виявили у 19,2% жінок із субклінічним кольпітом чи цервіцитом у ЦК, 11,6% жінок із нестійкою ремісією хронічного пієлонефриту у сечі, 4,8% жінок із субклінічним підщелепним сіалоаденітом у слині. Позитивні результати цитоскопії на ЦМК у вагінальних змивах, сечі, слині цих вагітних дали підстави стверджувати, що метод цитоскопії інформативний для верифікації реплікативних форм ЦМВІ.

Антитіла класу IgG до ВПГ 1/2 і ЦМВ в діагностичних титрах виявили при встановленні діагнозу ГІ і ЦМВІ відповідно у 95,7% і 97,1% вагітних. Їх відсутність при первинному обстеженні

4,3% і 2,9% вагітних, у яких під час вагітності відбулась сероконверсія, свідчила про первинне інфікування. У 80,0% вагітних з ГІ виявили IgG до ВПГ 2. Від'ємні результати такого тестування 20,0% вагітних з ГІ підтверджували їх інфікування ВПГ 1.

Специфічні IgM як маркер активної інфекції (гострої чи активації хронічної) виявили у 18,3% жінок з ГІ і 12,5% жінок з ЦМВІ – у всіх з гострими ГІ і ЦМВІ і тільки у 13,4% жінок з хронічною активною ГІ і 20,0% з хронічною активною ЦМВІ. Непостійна поява IgM-антитіл при хронічних активних ГІ і ЦМВІ не дає можливості з їх допомогою віддиференціювати гостру інфекцію від загострення хронічної. З цією метою ми визначали авідність специфічних IgG. Низькоавідні IgG до ВПГ 1, ВПГ 2, ЦМВ (відповідно у 4,3%, 4,6% і 7,9% жінок) свідчили на користь гострої інфекції, а високоавідні (відповідно у 95,7%, 95,4% і 92,1% жінок) – на користь хронічної.

При встановленні діагнозу ГІ і ЦМВІ низькі рівні специфічних IgG виявлені відповідно у 47,8% і 49,0%, середні – у 40,0% і 37,5%, високі – у 8,7% і 10,6% жінок, тобто переважали низькі і помірно підвищені титри антитіл. Титри специфічних IgG залежали від активності і давності інфекційного процесу. У жінок з гострими ГІ і ЦМВІ виявляли тільки низькі (відповідно 1,7% і 2,9%) і середні (2,6% і 4,8%) рівні специфічних IgG, які зростали у парних сироватках в 2 рази і більше. При активних формах хронічної ГІ переважали низькі і середні (відповідно 30,4% і 32,2%), а хронічної ЦМВІ – середні і високі їх рівні (відповідно 5,8% і 3,8%). При хронічних латентних ГІ і ЦМВІ з вірусносіємством частіше визначали низькі титри специфічних IgG (відповідно 14,8% і 46,1%), ніж середні (відповідно 5,2% і 26,9%) без росту у динаміці.

Позитивні результати ПЛР у вагітних з ГІ і ЦМВІ найчастіше отримували при дослідженні матеріалу із ЦК (відповідно 86,1% і 67,3%), значно рідше – із піхви і уретри (відповідно у 13,0% і 17,4% вагітних з ГІ), слині і сечі (відповідно у 16,3% і 29,9% вагітних з ЦМВІ). Отже, для діагностики ГІ і ЦМВІ методом ПЛР найбільш інформативний матеріал із ЦК. Це одночасно вказує на найбільшу частоту уражень саме у ЦК при ГВІ.

Позитивні результати ПЛР при дослідженні крові підтверджували вірусемію тільки у 13,9% жінок з ГІ і 8,7% жінок з ЦМВІ – відповідно у 20% і 27,3% з гострими та 17,1% і 60,0% з активацією хронічних. Одночасно виявляли ДНК вірусу у крові і антитіла класу IgM у всіх жінок з гострими інфекціями і тільки у 42,9% із загостренням хронічної ГІ і 33,3% із загостренням хронічної ЦМВІ.

Порівняння позитивних результатів ПЛР і ППФ при дослідженні матеріалу із місць урогенітальних уражень (уретри, піхви, ЦК) у вагітних з ГІ свідчить, що діагностична



інформативність ПЛР на 31,3% вища, ніж методу ППФ. Позитивні результати ПЛР і НІФ при дослідженні матеріалу із ЦК у вагітних з ЦМВІ свідчать, що інформативність ПЛР на 26,0% вища порівняно з методом НІФ. Це слід враховувати при виборі методу дослідження і надавати перевагу ПЛР як високоінформативному методу.

Частота виявлення вірусологічних маркерів суттєво відрізнялась у вагітних з різними клінічними формами ГІ і ЦМВІ. При гострій ГІ вірусну ДНК виявляли з однаковою частотою в уретрі, піхві, ЦК (60,0%), а при гострій ЦМВІ – частіше у ЦК (72,7%), рідше у слині і сечі (відповідно 45,5% і 54,5%). Загострення хронічної ГІ найчастіше супроводжувалось реплікацією вірусу у ЦК (85,4%), рідко – в уретрі і піхві (відповідно 17,1% і 11,0%). При загостренні хронічної ЦМВІ найчастіше і з однаковою частотою виявляли вірус у ЦК і сечі (60,0%), рідше у слині (40,0%). У вагітних із хронічною латентною ГІ з вірусносійством виявляли вірус тільки у ЦК, а із хронічною латентною ЦМВІ – частіше у ЦК (67,5%), ніж у слині (9,6%) і сечі (22,9%).

Вивчення маркерів ГІ і ЦМВІ у вагітних показало, що найбільш інформативними є результати ПЛР у поєднанні з динамікою титрів специфічних антитіл класу IgG і їх авідністю. Вони дозволяють диференціювати різні періоди інфекції, своєчасно виявляти її активні форми, що важливо для тактики ведення вагітних.

Враховуючи, що ГІ і ЦМВІ, як класичні опортуністичні інфекції, активуються на тлі імунної недостатності, ми вивчали у вагітних супутню патологію. У більшості жінок з ГІ і ЦМВІ (відповідно 86,1% і 75%) соматичний анамнез обтяжений екстрагенітальною патологією. Гінекологічні захворювання виявлені відповідно у 58,3% і 48,1%, ОАА – у 36,5% і 34,6% жінок.

Найбільшу питому вагу у жінок з ГІ і ЦМВІ займали перенесені в минулому дитячі крапельні інфекції (кір, червоничка, вітряна віспа, паротитна інфекція) (відповідно 44,6% і 43,9%), значно нижчий відсоток – хронічні запальні захворювання різних органів і систем (28,6% і 31%), часті ГРЗ (18,3% і 16,4%). Серед хронічних запальних захворювань переважали захворювання ЛОР органів (хронічний тонзиліт, рідше фарингіт, гайморит) – у 55,6% вагітних з ГІ і 67,3% вагітних з ЦМВІ. Друге місце по частоті займали захворювання сечовидільної системи (пієлонефрит, рідше – цистит, уретрит), які реєстрували відповідно у 27,8% і 36,5% вагітних, третє – захворювання органів дихання (ларингіт, трахеїт, бронхіт), виявлені у 22,6% і 23,1% вагітних. Їх загострення практично завжди супроводжувалось активацією хронічних латентних ГІ і ЦМВІ.

Серед гінекологічних захворювань найчастішими у вагітних з ГІ і ЦМВІ були хронічні запальні захворювання придатків матки (відповідно 51,3% і 44,2%), кольпіт (53,9% і 40,4%), ектопія шийки матки (46,1% і 26,9%), рідше – цервіцит (27,8% і 19,2%), ендометрит (16,5% і 18,3%), дисфункція

яйників (18,3% і 16,3%).

За даними акушерського анамнезу неплідність діагностована у 15,7% вагітних з ГІ і 11,5% вагітних з ЦМВІ, першу вагітність мали відповідно 41,7% і 47,1% жінок, більше половини були повторновагітними з високою частотою штучних абортів (40,0% і 34,6%), мимовільних викиднів (17,4% і 15,4%), передчасних пологів (16,5 % і 18,3%), перинатальних втрат (7,8% і 10,6%).

Для виявлення причин активації хронічних ГІ і ЦМВІ під час вагітності, більш глибокого розуміння патогенезу акушерських і перинатальних ускладнень, диференційованого використання імунотерапії з врахуванням виявлених змін в імунному статусі вагітних ми вивчали стан їх загального і місцевого імунітету, мікробіоценоз піхви в залежності від клінічної форми захворювання.

У жінок з гострою генітальною ГІ (рис.3), яка характеризувалась найвищою частотою акушерських і перинатальних ускладнень, спостерігали депресію Т-клітинної ланки імунітету – достовірне ( $P^1 < 0,05$ ) зниження відносної кількості CD3+, CD4+ лімфоцитів, імунно-регуляторного індексу (ІРІ), клітин з маркером апоптозу (CD95+) при одночасній активації неспецифічної і гуморальної ланок імунітету – підвищенні відносної кількості природних кілерів (CD56+), активних В-лімфоцитів (CD150+).

У жінок з хронічною активною ГІ без вірусемії, клінічним варіантом якої був рецидивний ГГ, що супроводжувався меншою частотою акушерських і перинатальних ускладнень, виявлено ще більш виражене зниження відносного вмісту CD3+ лімфоцитів порівняно із вагітними з гострою ГІ ( $P^2 < 0,05$ ) на тлі достовірного ( $P^1 < 0,05$ ) зниження порівняно з контрольною групою ІРІ, відносного вмісту клітин з маркерами CD4+, CD56+, CD95+.

Хронічна активна ГІ з вірусемією, яка за частотою несприятливого впливу на вагітність, стан ФПК займала друге місце після гострої ГІ, супроводжувалась максимальною депресією Т-клітинної ланки імунітету, більш вираженою, ніж у вагітних з гострою ГІ ( $P^2 < 0,05$ ) – зниженням відносного вмісту CD3+, CD4+, CD8+ лімфоцитів, показника ІРІ на тлі достовірного ( $P^1 < 0,05$ ) зростання відносного вмісту клітин з маркерами CD56+, CD95+ і HLA-DR. Порівняно із хронічною активною ГІ без вірусемії, при хронічній активній ГІ з вірусемією відмічали достовірне ( $P^3 < 0,05$ ) зниження відносного вмісту CD4+ лімфоцитів, показника ІРІ, підвищення відносного вмісту клітин з маркерами CD95+, HLA-DR, максимальне зростання відносного вмісту природних кілерів (CD56+). На відміну від гострої, при хронічній активній ГІ з вірусемією виявлено достовірне ( $P^2 < 0,05$ ) зниження відносного вмісту CD3+, CD4+, CD150+ лімфоцитів, ІРІ, зростання відносного вмісту клітин з маркерами CD95+, HLA-DR ( $P^2 < 0,05$ ).

При хронічній латентній ГІ з вірусоносійством у ЦК, яка асоціювалась з мінімальною частотою акушерських і перинатальних ускладнень, змін в клітинній ланці загального імунітету не виявлено – показники імунного статусу не відрізнялись від таких у здорових вагітних ( $P^1 > 0,05$ ).

У цитокіновому профілі вагітних з гострою ГІ виявлено достовірне ( $P < 0,05$ ) зниження порівняно із здоровими вагітними рівня ІФН- $\gamma$ , підвищення концентрації ТНФ- $\alpha$ , ІЛ2, ІЛ4, які перевищували показники норми відповідно в 10,9; 1,5 і 2,3 рази. При цьому співвідношення ІЛ2/ІЛ4 між цитокінами клітинної і гуморальної імунної відповіді знижувалось у 1,5 рази, співвідношення прозапальних цитокінів ІФН- $\gamma$ /ТНФ- $\alpha$  різко знижувалось – у 17,3 рази, а найактивніших про- і протизапальних цитокінів ТНФ- $\alpha$ /ІЛ4 – зростало у 4,8 разів порівняно з контрольною групою.

У вагітних з хронічною активною ГІ без вірусемії, зокрема рецидивним ГГ, вміст ІФН- $\gamma$  був у 2 рази нижчим, ТНФ- $\alpha$  – у 4,7 разів вищим, а концентрація ІЛ2 і ІЛ4 не відрізнялась від показників у контрольній групі ( $P > 0,05$ ) на тлі зниження співвідношення ІФН- $\gamma$ /ТНФ- $\alpha$  у 9,3 рази, ІЛ2/ІЛ4 у 1,2 рази, підвищення співвідношення ТНФ- $\alpha$ /ІЛ4 у 3,3 рази. У цих вагітних, порівняно із вагітними з гострою ГІ, рівні ІФН- $\gamma$  були у 1,2 рази, ТНФ- $\alpha$  – у 2,3 рази, ІЛ4 – у 1,6 разів, показники співвідношення ТНФ- $\alpha$ /ІЛ4 – у 1,5 разів нижчими, а ІФН- $\gamma$ /ТНФ- $\alpha$  і ІЛ2/ІЛ4 – вищими (відповідно у 1,9 і 1,3 рази).

Цитокіновий профіль вагітних із хронічною активною ГІ з вірусемією, на відміну від вагітних з хронічною активною ГІ без вірусемії, характеризувався ще більш вираженим зниженням ІФН- $\gamma$  (у 1,3 рази), співвідношення ІФН- $\gamma$ /ТНФ- $\alpha$  (у 2,7 разів), зростанням вмісту ТНФ- $\alpha$  (у 2,1 рази) і ІЛ2 (у 2,3 рази), співвідношення ТНФ- $\alpha$ /ІЛ4 (у 1,8 разів) і ІЛ2/ІЛ4 (у 1,9 разів) при відсутності достовірної різниці у показниках вмісту ІЛ4 ( $P > 0,05$ ).

При хронічній латентній ГІ із вірусоносійством у ЦК відхилень показників вмісту цитокінів у сироватці крові від норми, тобто цитокінового дисбалансу, не спостерігали.

У жінок з гострою ЦМВІ (рис.4), при якій частота акушерських і перинатальних ускладнень найвища серед вагітних з ЦМВІ, встановлено достовірне ( $P^1 < 0,05$ ) зниження відносного вмісту CD3+, CD4+ лімфоцитів, клітин з активізаційними маркерами CD95+, HLA-DR, показника ІРІ на тлі достовірного ( $P^1 < 0,05$ ) підвищення відносного вмісту клітин з маркером CD56+.

Ще більш виражене зниження, ніж у вагітних з гострою ЦМВІ ( $P^2 < 0,05$ ), відносної кількості CD3+, CD4+ лімфоцитів, показника ІРІ на тлі достовірного ( $P^2 < 0,05$ ) росту відносної кількості клітин з маркерами CD95+, HLA-DR виявлено у вагітних з хронічною активною ЦМВІ, яка у більшій половині випадків супроводжувалась вірусемією з негативним впливом на перебіг вагітності, стан плода і новонародженого.

Хронічна субклінічна ЦМВІ з низькою частотою акушерських і перина- тальних ускладнень характеризувалась достовірним ( $P^1 < 0,05$ ) зниженням відносного вмісту природних кілерів (CD56+). Інші показники імунного статусу вагітних даної групи не відрізнялись від аналогічних у контрольній групі ( $P^1 > 0,05$ ). При хронічній субклінічній ЦМВІ, на відміну від хронічної латентної з вірусносійством, достовірно ( $P^4 < 0,05$ ) знижувались показники неспецифічної ланки імунітету – відносна кількість клітин з маркерами CD56+, CD95+ при відсутності відмінностей між показниками адаптивної ланки імунітету у цих групах – CD3+, CD4+, CD8+ лімфоцитів ( $P^4 > 0,05$ ).

У вагітних з хронічною латентною ЦМВІ, яка характеризувалась мінімальним впливом на перебіг вагітності, стан плода і новонародженого, достовірних відмінностей між показниками імунного статусу і аналогічними показниками у контрольній групі не спостерігали ( $P^1 > 0,05$ ).

При вивченні цитокінового статусу вагітних з гострою ЦМВІ привертає увагу виражений дисбаланс цитокінів – достовірне ( $P < 0,05$ ) зниження порівняно із здоровими вагітними вмісту ІФН- $\gamma$  (у 0,6 разів), максимальне підвищення рівня ТНФ- $\alpha$  (у 11,5 разів), зростання рівнів ІЛ2 (у 0,5 разів) і ІЛ4 (у 2,2 рази). Це відобразилось на співвідношенні цитокінів : ІФН- $\gamma$ /ТНФ- $\alpha$  знижувалось різко (у 17,9 разів), ІЛ2/ІЛ4 – незначно (у 1,4 рази), а ТНФ- $\alpha$ /ІЛ4 зростало у 5,3 рази порівняно із здоровими вагітними ( $P < 0,05$ ).

У вагітних з хронічною активною ЦМВІ виявлено ще більшу, ніж у вагітних з гострою ЦМВІ, депресію синтезу ІФН- $\gamma$  (зниження вмісту у 2,3 рази) при більш вираженому зростанні вмісту ІЛ2 (у 2,2 рази) і менш вираженому – ІЛ4 (у 1,7 рази). Це супроводжувалось зростанням співвідношення ІЛ2/ІЛ4, яке перевищувало його показники у здорових вагітних у 1,3 рази і вагітних з гострою ЦМВІ у 1,8 разів, достовірним зниженням співвідношення ІФН- $\gamma$ /ТНФ- $\alpha$  порівняно з вказаними групами відповідно у 22 і 1,2 рази.

Найменш виражений дисбаланс цитокінів виявлений у вагітних з хронічною субклінічною ЦМВІ. При відсутності достовірних змін у вмісті ІЛ2 ( $P > 0,05$ ), зниженні рівня ІФН- $\gamma$  у 1,3 рази ( $P < 0,05$ ), концентрація ТНФ- $\alpha$  порівняно з контрольною групою зростала тільки у 2,4 рази, а ІЛ4 – у 1,5 рази. У зв'язку з цим відмічали менш виражене зниження співвідношення ІФН- $\gamma$ /ТНФ- $\alpha$  і менш виражене зростання співвідношення ТНФ- $\alpha$ /ІЛ4, ніж у вагітних з хронічною активною ЦМВІ ( $P < 0,05$ ), а також зниження співвідношення ІЛ2/ІЛ4 порівняно з даною групою і контрольною. Хронічна субклінічна ЦМВІ відрізнялась від хронічної латентної достовірно ( $P < 0,05$ ) вищим рівнем ТНФ- $\alpha$  (у 2,5 разів), ІЛ4 (у 1,6 разів), співвідношення ТНФ- $\alpha$ /ІЛ4 (у 1,5 разів), а також нижчим рівнем ІФН- $\gamma$  (у 1,3 рази), співвідношення ІФН- $\gamma$ /ТНФ- $\alpha$  (у 3,3 рази), ІЛ2/ІЛ4 (у 1,4 рази).

Показники цитокінового статусу вагітних з хронічною латентною ЦМВІ не відрізнялись від показників контрольної групи ( $P > 0,05$ ).

Отже, станом імунної системи значною мірою визначався не тільки характер перебігу ГІ і ЦМВІ у вагітних, але й поява ускладнень вагітності з боку матері і плода. Імунологічними критеріями несприятливого перебігу цих інфекцій з високим ризиком акушерських і перинатальних ускладнень були : порівняно з нормою високий рівень ТНФ- $\alpha$  (у 6,5 разів вище), виражена депресія синтезу ІФН- $\gamma$  (на 40% і нижче), зростання у сироватці крові вмісту ІЛ-2 (на 30 % і вище), натуральних кілерів (на 25% і вище), ступеня експресії рецептора апоптозу CD95+ на Т-лімфоцитах (на 50% і вище).

Імунний статус вагітних з гострою і хронічною активною ГІ і ЦМВІ без вірусемії характеризується дефіцитом Т-клітинної ланки імунітету, цитокиновим дисбалансом, що свідчить про домінуючу активність Th 2 типу імунної відповіді, тобто гуморальної. Така імунна відповідь прогностично несприятлива і свідчить про нездатність організму локалізувати інфекцію. Активація Th 2 супроводжується зниженням функції Th 1 і контролю над місцевими реакціями клітинного захисту. Перевага Th 2 асоціюється з несприятливим перебігом ГВІ, бо високий рівень ІЛ4 посилює цитопатичний ефект вірусу.

Найбільший вплив на стан імунної системи вагітних чинять хронічна активна ГІ з вірусемією і хронічна активна ЦМВІ, яка часто перебігає з вірусемією. У жінок з цими формами ГВІ спостерігаються зміни майже всіх показників імунного і цитокинового статусу, за винятком В-лімфоцитів. Вони проявляються тотальною депресією Т-клітинної ланки імунітету, ростом субпопуляції клітин з маркером апоптозу, активних Т-лімфоцитів. Хронічна ГВІ з вірусемією супроводжується цитокиновим дисбалансом, що свідчить про домінування Th 1 типу імунної відповіді, яка призводить до зриву адаптаційно-компенсаторних механізмів в організмі вагітної, що забезпечують нормальний розвиток вагітності, реалізації імунологічної реакції відторгнення плода як алотрансплантату, тобто репродуктивних втрат.

У всіх вагітних з ГІ, в тому числі з латентною формою, виявлено суттєвий дефіцит sIgA у вагінальних змивах. Його концентрація була найнижчою у жінок з хронічною активною ГІ без вірусемії, тобто рецидивним ГГ. Знижені показники вмісту sIgA у вагітних з гострою, хронічною активною з вірусемією, хронічною латентною ГІ з вірусносійством у ЦК достовірно не відрізнялись між собою ( $P > 0,05$ ), але були достовірно ( $P < 0,05$ ) нижчими, ніж у контрольній групі вагітних.

На відміну від здорових вагітних, у яких домінував нормоценоз (90,0%) і рідко (10,0%) зустрічався проміжний тип мікробіоценозу, у вагітних з ГІ, за винятком її латентних форм, нормоценоз не реєстрували. У вагітних з гострою ГІ частіше діагностували неспецифічний вагініт кандидозної етіології (70,0%), ніж бактерійний вагіноз (30,0%). У вагітних з хронічною активною ГІ без вірусемії, порівняно із вагітними з гострою ГІ, перевага неспецифічного вагініту над бактерійним

вагінозом зменшувалась (відповідно 57,1% і 42,9%), вагініт частіше викликали бактерії і трихомонади. У вагітних із хронічною активною ГІ з вірусемією переважав бактерійний вагіноз (50,0%), майже з однаковою частотою реєстрували неспецифічний вагініт і проміжний тип мікробіоценозу (відповідно 28,6% і 21,4%). Виражені зміни мікробіоценозу піхви виявлені у вагітних із латентною ГІ з вірусоносійством у ЦК, у яких переважав бактерійний вагіноз (53,8%) при значно нижчій частоті проміжного типу мікробіоценозу (38,5%) і низькій частоті нормоценозу (7,7%).

У всіх вагітних з ЦМВІ рівень sIgA у вагінальних змивах був достовірно ( $P < 0,05$ ) нижчий порівняно із здоровими вагітними. Найбільший його дефіцит реєстрували при хронічній активній і субклінічній інфекції, значно менший – при гострій і хронічній латентній з вірусоносійством, достовірної різниці між показниками якого не спостерігали ( $P > 0,05$ ).

Дисбіоз піхви у вагітних з гострою і хронічною активною ЦМВІ найчастіше проявлявся бактерійним вагінозом (відповідно 54,5% і 60,0%), рідше – проміжним типом мікробіоценозу (27,3% і 30,0%) і неспецифічним вагінітом (18,2% і 10,0%), обумовленим бактерійною мікрофлорою. У жінок з хронічною субклінічною ЦМВІ переважав бактерійний вагіноз (66,7%) над неспецифічним вагінітом бактерійної етіології (33,3%). У жінок з хронічною латентною ЦМВІ з вірусоносійством частіше реєстрували бактерійний вагіноз (50,0%), ніж проміжний тип мікробіоценозу (33,3%) і рідко (16,7%) – нормоценоз.

Аналіз перебігу вагітності у жінок з ГІ і ЦМВІ, які отримували загально- прийняті лікувально-профілактичні заходи, свідчить, що гестаційні ускладнення у них виникали частіше, ніж у здорових вагітних ( $P < 0,05$ ). Найчастішими з них в I триместрі вагітності були гестоз (відповідно 45,3% і 35,8%), загроза переривання вагітності (32,1% і 26,4%), мимовільні викидні (20,8% і 18,9%). Найчастішим ускладненням у жінок з ГІ і ЦМВІ в II триместрі вагітності була загроза її переривання (відповідно 41,5% і 32,1%). В цьому періоді гестації діагностовано випадки замерлої вагітності (відповідно 5,7% і 9,4%). В III триместрі вагітності найчастіше реєстрували ХПН (відповідно у 67,9% жінок з ГІ і 54,7% жінок з ЦМВІ), рідше – загрозу передчасних пологів (30,2% і 24,5%), преєклампсію (28,3% і 24,5%). Високою була частота загострень супутніх захворювань (відповідно у 37,7% жінок з ГІ і 52,8% жінок з ЦМВІ), гестаційної анемії (відповідно 37,7% і 47,2%).

Більше ускладнень вагітності спостерігали у жінок з активними, ніж латентними формами ГІ (за винятком мимовільних викиднів, замерлої вагітності, загрози передчасних пологів). Частота гестаційної анемії у них була вищою у 4,4 рази, гестозу, преєклампсії і ХПН – у 2,6 разів, загрози переривання вагітності в I і II триместрах відповідно у 1,7 і 2,3 рази. У всіх вагітних з гострою ГІ (10) в I триместрі діагностували гестоз, загрозу переривання вагітності, яка часто завершувалась ранніми мимовільними викиднями (5), замерлою вагітністю (1).

У жінок із хронічною латентною ГІ з вірусносійством у ЦК частіше порівняно із здоровими вагітними ( $P < 0,05$ ) реєстрували всі ускладнення вагітності, крім гестаційної анемії. Загроза її переривання в I і II триместрах зустрічалась у 10 разів, загроза передчасних пологів – у 6,7 разів, ХПН і гестоз – у 5 разів, прееклампсія – у 3,3 рази частіше.

Частота ускладнень вагітності у жінок з ЦМВІ також залежала від активності інфекції і була вищою у вагітних з її активними формами. Відмічали достовірний ( $P < 0,05$ ) ріст більшості ускладнень вагітності, за винятком загрози її переривання в I і II триместрах, мимовільних викиднів, завмерлої вагітності. Найбільш виражена різниця в частоті загострення супутніх захворювань (у 10 разів частіше), гестаційної анемії (у 5,6 разів), гестозу і прееклампсії (відповідно у 4,1 і 2,6 разів), ХПН (у 2,4 рази). У всіх вагітних з гострою ЦМВІ в I триместрі діагностували ознаки гестозу, загрозу переривання вагітності, яка часто завершувалась ранніми мимовільними викиднями (6).

У жінок з латентною ЦМВІ частота ускладнень вагітності, за винятком ГРЗ і гестаційної анемії, також була вищою, ніж у здорових вагітних ( $P < 0,05$ ). Загроза переривання вагітності в I і II триместрах зустрічалась відповідно у 10,9 і 13,1 рази, ХПН – у 5,1 рази, прееклампсія і загроза передчасних пологів – у 4,3 рази, гестоз – у 3,3 рази частіше порівняно з вагітними контрольної групи.

У вагітних з ГІ і ЦМВІ частіше ( $P < 0,05$ ), ніж у здорових вагітних, виникали ускладнення пологів, серед яких переважали передчасне відходження навколо- плодових вод (відповідно 22,6% і 28,3%), слабкість пологової діяльності (22,6% і 18,9% вагітних), дистрес плода (22,6% і 17,0%). Значною була частота передчасних пологів (відповідно 17,0% і 15,1%), у здорових вагітних їх не спостерігали. Внаслідок таких ускладнень у жінок з ГІ і ЦМВІ, як дистрес плода, слабкість пологової діяльності зростала частота оперативного пологорозрішення (відповідно 45,3% і 49,1%). Крім того, високий відсоток пологів кесаревим розтином обумовлений наявністю герпетичних уражень пологових шляхів і виділенням ВПГ 1/2 чи ЦМВІ із ЦК (у 26,4% жінок з ГІ і 30,2% жінок з ЦМВІ).

Ускладнений перебіг вагітності у жінок з ГІ і ЦМВІ впливав на стан плаценти і плода, його утробний розвиток. У реалізації негативного впливу ГВІ на плід велике значення мав функціональний стан плаценти. Прояви ХПН, яка займала перше місце серед ускладнень вагітності, спостерігали з II триместру у 67,9% жінок з ГІ і 54,7% жінок з ЦМВІ. Її ехографічні ознаки у вагітних жінок з ГІ і ЦМВІ на 32-34 тижні вагітності виявляли частіше, ніж у здорових вагітних (відповідно 92,3% і 76,3% проти 6,0% випадків,  $P < 0,05$ ). Найчастіше діагностували компенсовану (відповідно 46,2% і 39,5%) та субкомпенсовану (41,0% і 34,2%) форми ХПН. В одиноких випадках (5,1% і 2,6%), що завершилися мертво- народженням, реєстрували декомпенсовані форми ХПН.

У всіх жінок з активними ГІ і ЦМВІ спостерігали ознаки ХПН, з однаковою частотою її компенсовані та субкомпенсовані форми (відповідно 48,5% і 45,4% та 45,5% і 50,0%), в одиноких випадках – декомпенсовані (6,1% і 4,5%). Латентні ГІ і ЦМВІ з вірусоносійством відповідно у 50,0% і 43,8% вагітних супроводжувались ХПН, відсутністю її декомпенсованих форм, значною перевагою компенсованих над субкомпенсованими (33,3% і 16,7% та 31,3% і 12,5%), частота яких була нижчою, ніж у вагітних з активними формами інфекцій ( $P < 0,05$ ).

Передчасне дозрівання плаценти, її кальциноз, дистрес плода – при активних формах ГІ зустрічали частіше, ніж при латентних (відповідно 48,5%, 30,3%, 51,5% проти 33,3%, 16,7%, 16,7% випадків,  $P < 0,05$ ). Маловоддя і незрілість плаценти діагностували тільки у жінок з активною ГІ (відповідно у 15,2% і 9,1% спостережень). Достовірної відмінності у частоті таких УЗД-ознак ХПН, як затримка розвитку плода і багатоводдя при активних і латентних формах ГІ не спостерігали (21,2% і 24,2% проти 16,7% і 16,7%,  $P > 0,05$ ).

Аналогічною була структура ХПН у вагітних з різними формами ЦМВІ. Активні форми інфекції порівняно з латентними характеризувались достовірно ( $P < 0,05$ ) вищою частотою затримки розвитку плода (відповідно 31,8% і 12,5%), його дистресу (54,5% і 12,5%), передчасного дозрівання (44,5% і 31,3%), кальцинозу плаценти (45,5% і 12,5%), за винятком багатоводдя (22,7% і 12,5%,  $P > 0,05$ ), а також наявністю маловоддя і незрілості плаценти (18,2%).

Вагітність у жінок з ГІ в 73,6% випадків завершилась пологами, в 20,7% – мимовільними викиднями, в 5,7% – завмерлою вагітністю, в 3,8% – мертвонародженням, в 1,9% – смертю новонародженого. Передчасні пологи відбулись у 23,1%, кесарів розтин проведено у 61,5% жінок. Летальним наслідком завершилась ВУІ (проявилась гідроцефалією із судомним синдромом, ускладнилась пневмонією, дистресом у новонародженого від матері з хронічною активною ГІ, що супроводжувалась вірусемією в III триместрі вагітності. Мертвонародженням закінчилась вагітність у 2 жінок з аналогічною формою інфекції, активація якої відбулась у III триместрі гестації.

Сумарна втрата плодів і новонароджених у жінок з ГІ становила 32,1%. Всього народилося 69,8% живих новонароджених дітей, серед яких 18,9% були інфіковані. Відсоток мимовільних викиднів, завмерлих вагітностей, сумарних втрат плодів і новонароджених у жінок з латентними формами ГІ був дещо вищим, ніж з активними, але достовірно не відрізнявся (відповідно 30%, 10%, 40% проти 18,6%, 4,7%, 30,2%,  $P > 0,05$ ). Якщо при латентних формах репродуктивні втрати обумовлені тільки втратами плода, то при активних крім антенатальних втрат відбувались ще й перинатальні за рахунок мертвонародження і смерті новонародженого. Відсоток внутрішньоутробно інфікованих новонароджених у матерів з активними і латентними формами ГІ не відрізнявся (відповідно 19,4% і 16,7%,  $P > 0,05$ ).



Наслідки вагітності у жінок з ЦМВІ свідчать про високу частоту мимовільних викиднів, завмерлих вагітностей (відповідно 18,9% і 9,4%). Вагітність завершилась передчасними пологами у 21,1%, кесаревим розтином у 68,4%, смертю новонародженого у 10,0%, мертвонародженням у 3,3 % жінок. Два випадки смерті недоношених новонароджених із затримкою утробного розвитку, генералізованою ВУІ зареєстровано у жінок, в яких була діагностована хронічна субклінічна ЦМВІ, активація якої відбулась в III триместрі вагітності. Ще по одному випадку мертвонародження і смерті новонародженого від ВУІ (гідро- цефалія і судомний синдроми, пневмонія) мали місце у 2 жінок, які також в III триместрі вагітності перенесли загострення хронічної ЦМВІ з вірусемією.

Сумарна втрата плодів і новонароджених становила 35,9%. Серед 69,8% немовлят, які народилися живими, внутрішньоутробно інфіковані 24,3%. Частота мимовільних викиднів, завмерлих вагітностей, як і сумарна втрата плодів і новонароджених у вагітних з активними і латентними формами ЦМВІ достовірно не відрізнялась (відповідно 20,0%, 6,7%, 40,0% проти 17,4%, 13,0%, 30,4%,  $P > 0,05$ ), але структура репродуктивних втрат була різною. Якщо несприятливий вплив латентної ЦМВІ на наслідки вагітності проявлявся тільки антенатальними втратами, то активної ЦМВІ – ще й перинатальними (мертво- народженням, смертю новонароджених), тобто втратою плодів і новонароджених. Відсоток внутрішньоутробно інфікованих новонароджених був в 2,6 разів вищим у матерів з активними формами ЦМВІ, ніж з латентними (відповідно 33,3% і 12,5%,  $P < 0,05$ ). У вагітних контрольної групи несприятливих наслідків вагітності не було.

Задовільний стан немовлят за результатами клініко-лабораторного обстеження встановлено у 43,2% жінок з ГІ і 54,1% жінок з ЦМВІ. У решти дітей в перші 3 тижні життя діагностували клінічні прояви перинатальної патології, ВУІ. 21,6% новонароджених від матерів з ГІ і 24,3% новонароджених від матерів з ЦМВІ мали ознаки затримки внутрішньоутробного розвитку, відповідно 24,3% і 21,6% були недоношеними. Серед патологічних синдромів найчастіше виявляли гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС (у 40,5% від матерів з ГІ і 35,5% від матерів з ЦМВІ). Друге місце по частоті серед клінічних проявів ВУІ займали синдроми жовтяниці і гепатоспленомегалії, діагностовані з однаковою частотою відповідно у 13,5% і 10,8% немовлят. Крім того, виявляли синдром дихальних розладів (8,1% і 13,5%), рідше – геморагічний синдром (8,1% і 5,4%), внутрішньоутробну пневмонію (2,7 % і 14,3%), в одиноких випадках – природжені вади розвитку (1,9% і 3,8%). У жінок контрольної групи всі новонароджені доношені, їх стан у 95% випадків був задовільний, тільки у 5% випадків спостерігали гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, у 2% – жовтяницю.

Майже всю патологію діагностували у дітей від матерів з активними формами ГІ і ЦМВІ. Крім гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС, яке спостерігали найчастіше (відповідно 45,2% і 52,4%), в патологічний процес залучалися внутрішні органи, про що свідчили жовтяниця, гепатоспленомегалія

(відповідно 16,1% і 19,0%), дистрес синдром (9,7% і 23,8%), геморагічний синдром (9,7% і 9,5%), пневмонія (3,2% і 14,3%). Вісцеральні ураження діагностували у немовлят із затримкою внутрішньоутробного розвитку, недоношених, відсоток яких у жінок з даними формами інфекцій був високий (відповідно 22,6% і 25,8% та 33,3% і 28,6%), тоді як відсоток немовлят із задовільним станом – низький порівняно з немовлятами у жінок контрольної групи (35,5% і 33,3% проти 95,0%,  $P < 0,05$ ). Тяжкі церебральні ураження – гідроцефалію з судомним синдромом, природжену ваду розвитку – гідронефроз I ступеня мали відповідно 2,3% і 6,7% дітей від матерів із хронічними активними ГІ і ЦМВІ з безсимптомною вірусемією.

Стан більшості новонароджених у жінок з латентними ГІ і ЦМВІ був задовільним (відповідно 83,3% і 81,3%), але їх відсоток достовірно ( $P < 0,05$ ) нижчий, ніж у жінок контрольної групи. У них рідко реєстрували гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС – тільки у недоношених, із затримкою внутрішньо- утробного розвитку (16,7% і 12,5%), відсоток яких вищий, ніж у немовлят контрольної групи (5,0%).

При порівнянні морфологічної структури плаценти, децидуальної і плодових оболонок у здорових вагітних і вагітних з ГВІ виявлені суттєві зміни. На їх основі нами виділено три ступеня патології, яка була причиною ХПН :

- 1) компенсаторно-адаптаційну гіперплазію судин у ворсинах плаценти;
- 2) гіпопластичні перетворення з мікро- і субмікроскопічною перебудовою;
- 3) деструктивно-метаболичні зміни у плаценті з недостатнім ростом плода, затримкою його розвитку і передчасним завершенням вагітності.

При I ступені морфологічних змін плаценти спостерігаються ворсини з ознаками незрілості і недостатньої васкуляризації. При II ступені змін в стромі кінцевих ворсин зустрічається знижена кількість капілярів, в окремих ворсинах вони відсутні, спостерігається їх запусівання, набряк строми ворсин, зростає кількість функціонально активних синцитіальних вузликів. При III ступені змін окремі кінцеві ворсини досягають значних розмірів, синцитіотрофобласт у них витончений, відбувається склероз стовбурових та редукція проміжних і термінальних ворсин, масивні відкладення фібриноїду на їх поверхні.

Відповідні зміни відбуваються в амніоні : змінюється його внутрішня вистилка, епітеліоцити амніона збільшуються в розмірах, мають призматичну або циліндричну форму, а при III ступені змін епітелій амніона витончений, представлений плоским, низьким кубічним епітелієм.

Вираженість морфологічні зміни в плаценті жінок з ГІ і ЦМВІ визначалась активністю інфекційного процесу. При цьому ХПН характеризувалась наявністю як деструктивних, так

компенсаторно-приспосувальних процесів, перевага яких визначала подальший розвиток і стан плода.

На основі клініко-патологоанатомічних співставлень встановлено, що морфологічним еквівалентом незрілості плаценти, найбільш несприятливої в плані перинатальних наслідків, є зростання кількості кінцевих ворсин із субепітеліальним розміщенням судин, персистенція ембріональних ворсин з ознаками гіповаскуляризації, значне зростання кількості плодового і материнського фібриноїду, що захищає трофобласт від антигенного впливу матері.

У жінок з передчасним дозріванням плаценти поряд з вираженою редукцією судинного русла та інволютивно-дистрофічними змінами спостерігали перевагу сформованих основних і термінальних ворсин, виявляли «синцитіальні бруньки» – ділянки найбільшої активності синцитіотрофобласта, які є проявом компенса-торно-приспосувальних механізмів, що сприяли розвитку і росту плода в умовах ХПН.

Для своєчасного визначення лікарської тактики, застосування відповідних лікувально-профілактичних заходів з метою попередження акушерських ускладнень, ВУІ плода ми розробили методику їх прогнозування. Прогнозування ускладнень вагітності і пологів у жінок із ГІ і ЦМВІ здійснювали шляхом аналізу прогностичних ознак таких ускладнень (виведених із показників, що характеризують хворобу – її симптоми, синдроми, серологічні і вірусологічні маркери, перебіг супутніх захворювань під час вагітності). Із проаналізованих показників виявляли значущі прогностичні ознаки акушерських ускладнень, за якими складали карту прогнозування. Її дані вводили в таблицю комп'ютерної програми і читали показник ймовірності ( $P_{пр}$ ) ускладнень вагітності, вирахований за формулою Байєса при допомозі комп'ютерної програми шляхом послідовного врахування ймовірності кожної прогностичної ознаки, виявленої у вагітної. При цьому апостеріорні ймовірності попереднього кроку вважали апріорними при врахуванні наступної прогностичної ознаки. Початкові апріорні ймовірності брали рівними 0,5. Прогноз, здійснений таким способом, найбільш точний, оскільки враховуються не один, а множинні фактори, кожний з яких впливає на ймовірність розвитку прогнозованих ускладнень.

На основі значення показника  $P_{пр}$  ускладнень вагітності у жінок з ГІ і ЦМВІ відносили їх до однієї з прогностичних груп : сприятливого прогнозу з низькою ймовірністю акушерських ускладнень ( $P_{пр} < 0,25$ ), несприятливого прогнозу з високою ймовірністю таких ускладнень ( $P_{пр} > 0,75$ ), з невизначеним прогнозом щодо акушерських ускладнень, яка потребує додаткового обстеження ( $P_{пр}$  від 0,25 до 0,75).

Внутрішньоутробне інфікування плода прогнозували аналогічним способом на підставі аналізу акушерського анамнезу матері, даних про перебіг вагітності, супутніх захворювань і патологічних

станів під час вагітності, результатів лабораторного обстеження вагітної з оцінкою тривалості і активності ГВІ, рівня ТНФ- $\alpha$  у сироватці крові, УЗД плода і плаценти. На основі значення показника  $R_{пр}$  інфікування плода встановлювали межі вищезазначених трьох прогностичних груп.

Результати лікування вагітних основної групи були кращими в II підгрупі порівняно з I. Після традиційної терапії у жінок I підгрупи спостерігали менш виражену позитивну динаміку ( $P < 0,05$ ) загальних проявів – загальної слабкості, підвищеної втоми, частота яких знижувалась тільки у 2 рази, і деяких місцевих проявів – слизистих виділень з піхви, гіперемії і набряку вульви, печії в ділянці геніталій (із зниженням їх частоти у 2-3 рази), однак повного регресу жодного з них не наступило. Інші прояви ГІ після лікування реєстрували з дещо нижчою, ніж до лікування, але не достовірною ( $P > 0,05$ ) частотою.

У вагітних II підгрупи розроблена нами комплексна терапія сприяла повному регресу основних клінічних проявів ГІ – одиноких і групових ерозій на слизовій вульви і піхви, кольпіту, тазового гангліоневриту, дизуричних розладів, явищ попереково-крижового радикуліту. Після лікування зникали загальна слабкість, підвищена втома, печія в ділянці геніталій, а такі симптоми, як свербіж в ділянці геніталій, ерозію шийки матки спостерігали тільки у 3,2%, слизисті виділення з піхви, гіперемію і набряк вульви, цервіцит – у 1,6 % жінок.

Під час вагітності у жінок I підгрупи повторні рецидиви ГІ і ЦМВІ мали місце відповідно у 7,5% і 11,3% випадків, а у жінок II підгрупи їх не було.

У всіх вагітних з ГІ після комплексної терапії не виявлено ДНК ВПГ 1/2 у крові, уретрі, піхві, а відсоток позитивних результатів ПЛР при дослідженні матеріалу із ЦК знизився в 3,6 разів і становив 22,6% ( $P < 0,05$ ). Тоді як після традиційної терапії достовірно знижувався тільки відсоток вагітних з виявленою ДНК вірусу у піхві і ЦК (відповідно в 3,5 і 1,6 разів), а відсоток пацієнток з вірусемією, наявністю вірусу в уретрі достовірно не знижувався ( $P > 0,05$ ).

Застосування комплексної терапії у вагітних з ЦМВІ дозволило в 8,8 разів знизити частоту виявлення вірусу у слині, в 7,5 – у сечі, в 3,8 – у ЦК, забезпечити його елімінацію із крові.

Вагітні з ЦМВІ позитивної вірусологічної відповіді на традиційну терапію не давали – незначне зниження відсотка осіб, у яких продовжували виявляти вірусну ДНК у крові, слині, ЦК було недостовірним ( $P > 0,05$ ).

На тлі комплексного лікування у II підгрупі вагітних з гострою ГІ достовірно ( $P < 0,05$ ) зростала відносна кількість CD3+, CD4+ лімфоцитів, що супроводжувалось підвищенням ІРІ, зростав вміст CD95+ лімфоцитів, знижувався вміст CD56+ і CD150+ лімфоцитів. Отже, відбувалась нормалізація вищевказаних показників клітинного імунітету, які не відрізнялись від таких у здорових вагітних

( $P > 0,05$ ). У вагітних з гострою ГІ аналогічні показники до і після традиційної терапії достовірно не відрізнялись між собою ( $P > 0,05$ ).

У вагітних з хронічною ГІ без вірусемії на тлі комплексної терапії також спостерігали достовірне ( $P < 0,05$ ) підвищення рівнів CD3+ і CD4+ лімфоцитів, які не досягали показників контрольної групи ( $P < 0,05$ ), а також IPI, вмісту CD56+ і CD95+ лімфоцитів, показники яких не відрізнялись від аналогічних у здорових вагітних ( $P > 0,05$ ). Традиційна терапія у цих жінок не забезпечувала аналогічної позитивної динаміки вищевказаних імунологічних показників, зміни яких після лікування були недостовірними ( $P > 0,05$ ).

У вагітних із хронічною ГІ з вірусемією після традиційної терапії імунологічні показники достовірно не змінювались ( $P > 0,05$ ), а після комплексної терапії реєстрували достовірне ( $P < 0,05$ ) підвищення рівнів CD3+, CD4+ лімфоцитів, які були нижчі, ніж у здорових вагітних ( $P < 0,05$ ), а також CD8+ лімфоцитів, IPI, зниження вмісту CD56+, CD95+, HLA-DR лімфоцитів до їх показників у здорових вагітних ( $P > 0,05$ ).

Спостерігали позитивний вплив комплексної терапії на баланс цитокінів у вагітних з гострою ГІ : рівень ІФН- $\gamma$  зростав, рівні ТНФ- $\alpha$ , ІЛ2, ІЛ4 знижувались і не відрізнялись від показників у контрольній групі ( $P > 0,05$ ), як і їх співвідношення – ТНФ- $\alpha$ /ІЛ4, ІЛ2/ІЛ4, за винятком нижчого, ніж у здорових вагітних, співвідношення ІФН- $\gamma$ /ТНФ- $\alpha$  ( $P < 0,05$ ). Традиційна терапія у таких хворих достовірно не впливала ( $P > 0,05$ ) на вміст цитокінів, що свідчило про виражений їх дисбаланс : зберігались низькі показники співвідношення ІФН- $\gamma$ /ТНФ- $\alpha$ , понижені ІЛ2/ІЛ4, підвищені ТНФ- $\alpha$ /ІЛ4, які достовірно ( $P < 0,05$ ) відрізнялись від таких у контрольній групі.

Про ефективність комплексної терапії вагітних з хронічною ГІ без вірусемії свідчило достовірне ( $P < 0,05$ ) підвищення рівня у сироватці крові ІФН- $\gamma$ , зниження рівня ТНФ- $\alpha$ , яке супроводжувалось вираженим зростанням їх співвідношення, зниженням співвідношення ТНФ- $\alpha$ /ІЛ4. Традиційна терапія у вагітних з даною формою ГІ сприяла тільки достовірному ( $P < 0,05$ ) підвищенню співвідношення ІФН- $\gamma$ /ТНФ- $\alpha$  і ІЛ2/ІЛ4.

У вагітних із хронічною ГІ з вірусемією, яка супроводжувалась найбільш вираженим цитокіновим дисбалансом, застосування комплексної терапії дозволило досягти достовірного ( $P < 0,05$ ) підвищення рівня ІФН- $\gamma$ , зниження рівнів ТНФ- $\alpha$ , ІЛ2, ІЛ4. При цьому рівні ІФН- $\gamma$  і ТНФ- $\alpha$  показників здорових вагітних не досягли ( $P > 0,05$ ), а рівні ІЛ2 і ІЛ4 повністю нормалізувались ( $P < 0,05$ ),

що відобразилося їх на співвідношенні : показники ІФН- $\gamma$ /ТНФ- $\alpha$  достовірно зростали, а ТНФ- $\alpha$ /ІЛ4 і ІЛ2/ІЛ4 – знижувались ( $P < 0,05$ ).

Більш виражені зміни в клітинній ланці імунної відповіді спостерігали у жінок з ЦМВІ на тлі комплексної терапії порівняно з традиційною. У жінок з гострою формою захворювання спостерігали достовірне ( $P < 0,05$ ) зростання рівнів CD3+, CD4+, CD56+, CD95+, HLA-DR лімфоцитів, IPI, зниження до норми вмісту CD56+ лімфоцитів, тоді як до і після традиційної терапії різниця між досліджуваними показниками була недостовірною ( $P > 0,05$ ).

Комплексна терапія у вагітних з хронічною активною ЦМВІ сприяла значному зростанню вмісту CD3+, CD4+ CD8+ лімфоцитів, нормалізації IPI, зниженню до норми вмісту CD56+, HLA-DR лімфоцитів. Традиційна терапія не забезпечувала достовірної ( $P > 0,05$ ) позитивної динаміки вищевказаних показників.

У вагітних з хронічною субклінічною ЦМВІ, в яких інших змін зі сторони клітинного імунітету, крім достовірного зниження CD56+ лімфоцитів, не спостерігали, їх рівень після традиційної терапії не змінювався ( $P > 0,05$ ), а після комплексної терапії зростав до норми.

Комплексна терапія забезпечувала нормалізацію показників цитокинового статусу. У вагітних з гострою ЦМВІ зростав рівень ІФН- $\gamma$ , знижувались до норми рівні ТНФ- $\alpha$ , ІЛ2, ІЛ4, в той час як після традиційної терапії ці показники достовірно не змінювались ( $P > 0,05$ ).

Застосування комплексної терапії у вагітних з хронічною активною ЦМВІ сприяло достовірному ( $P < 0,05$ ) підвищенню вмісту ІФН- $\gamma$ , зниженню до норми вмісту ТНФ- $\alpha$ , ІЛ2, ІЛ4, що супроводжувалось достовірним зростанням співвідношення ІФН- $\gamma$ /ТНФ- $\alpha$ , нормалізацією співвідношень ТНФ- $\alpha$ /ІЛ4, ІЛ2/ІЛ4. Традиційна терапія на досліджувані показники не впливала, за винятком достовірного зниження ТНФ- $\alpha$  ( $P < 0,05$ ).

На тлі комплексної терапії у вагітних з хронічною субклінічною ЦМВІ нормалізувались рівні ІФН- $\gamma$ , ТНФ- $\alpha$ , що супроводжувалось достовірним ростом їх співвідношення, нормалізацією співвідношень ТНФ- $\alpha$ /ІЛ4, ІЛ2/ІЛ4. Після традиційної терапії спостерігали тільки достовірний ( $P < 0,05$ ) ріст співвідношення ІЛ2/ІЛ4.

Вміст sIgA у вагінальних змивах вагітних з ГІ після традиційної терапії достовірно ( $P > 0,05$ ) не змінювався порівняно з його показниками до лікування. Після комплексної терапії достовірно ( $P < 0,05$ ) зростав вміст sIgA порівняно з таким до лікування у всіх вагітних з ГІ – гострою, хронічною активною без вірусемії, з вірусемією, хронічною латентною. Однак показники вмісту sIgA були достовірно нижчими ( $P < 0,05$ ), ніж у здорових вагітних і вищими ( $P < 0,05$ ), ніж у вагітних, які отримували традиційну терапію, за винятком жінок із хронічною активною ГІ з вірусемією ( $P > 0,05$ ).

Аналогічну динаміку вмісту sIgA у вагінальних змивах спостерігали у вагітних з ЦМВІ – виражене і достовірне ( $P < 0,05$ ) його зростання після комплексного лікування жінок з гострою, хронічною активною, субклінічною, латентною ЦМВІ, у яких його показники були нижчими, ніж у здорових вагітних ( $P < 0,05$ ) і вищими, ніж у вагітних з хронічними активними і субклінічними формами інфекції після традиційної терапії ( $P < 0,05$ ), застосування якої на вміст sIgA у вагітних з гострою, хронічною активною, субклінічною і латентною формами ЦМВІ достовірно не вплинуло ( $P < 0,05$ ).

Ефективність комплексної терапії (II підгрупа) і прегравідарної підготовки (III підгрупа) оцінювали на основі даних про перебіг і наслідки вагітності, стан плода і новонародженого у жінок з ГІ і ЦМВІ. Частота прееклампсії, загрози переривання вагітності в I і II триместрах, мимовільних викиднів у вагітних II підгрупи з ГІ і ЦМВІ та III підгрупи з ГІ і ЦМВІ була достовірно ( $P < 0,05$ ) нижчою, ніж у вагітних I групи з ГІ і ЦМВІ, які отримували традиційну терапію.

Комплексна терапія сприяла достовірному ( $P < 0,05$ ) зниженню частоти ХПН, гестаційної анемії, загрози передчасних пологів у жінок з ГІ і ЦМВІ. Відсоток цих ускладнень у вагітних з ГІ, що не отримували такого лікування, був у 2,1; 2,3 і 2,3 рази вищий, а з ЦМВІ – у 2,3; 2 і 2,1 рази вищий.

Більш ефективною щодо профілактики акушерських ускладнень, ніж комплексна терапія, була прегравідарна підготовка. У жінок з ГІ, які її пройшли, порівняно з жінками I підгрупи знизилась частота загрози переривання вагітності в I триместрі і загострення супутніх захворювань – у 2, гестозу – у 2,1, ГРЗ в гестаційному періоді – у 2,5, загрози переривання вагітності в II триместрі і ХПН – у 3,2, репродуктивних втрат, обумовлених мимовільними викиднями і завмерлою вагітністю – у 3,4, гестаційної анемії – у 3,6, загрози передчасних пологів – у 3,8 разів.

Прегравідарна підготовка у жінок з ЦМВІ сприяла достовірному ( $P < 0,05$ ) зниженню частоти гестозу – у 1,6, загрози переривання вагітності в I і II триместрах – відповідно у 1,8 і 1,7, прееклампсії і загрози передчасних пологів – у 2,2, гестаційної анемії і загострення супутніх захворювань – відповідно у 2,1 і 2,4, ХПН – у 3 рази, репродуктивних втрат, обумовлених мимовільними викиднями і завмерлою вагітністю – у 3,8 разів.

Комплексне лікування вагітних з ГІ забезпечувало більш сприятливий перебіг пологів, під час яких у 2 рази зменшувалась частота передчасного відходження навколоплодових вод і дистресу плода, у 1,7 разів – кесаревого розтину. На тлі комплексного лікування у 2,5 рази знижувалась частота кесаревого розтину у вагітних з ЦМВІ.

Прегравідарна підготовка мала виражений позитивний вплив на перебіг пологів. У вагітних з ГІ він проявлявся не тільки достовірним ( $P < 0,05$ ) зниженням частоти передчасного відходження

навколоплодових вод, дистресу плода і кесаревого розтину – у 2,2, але й слабкості пологової діяльності – у 2,2, передчасних пологів – у 3,2 рази.

У вагітних з ЦМВІ, які пройшли прегравідарну підготовку, рідше реєстрували передчасне відходження навколоплодових вод – у 1,9, дистрес плода – у 2,3, передчасні пологи – у 4,1 рази.

Прегравідарна підготовка вагітних з ГІ сприяла достовірному ( $P<0,05$ ) зниженню частоти компенсованих форм ХПН – у 1,8 і таких її проявів, як кальциноз, передчасне дозрівання плаценти – відповідно у 3 і 1,8 разів. Завдяки комплексній терапії і прегравідарній підготовці у жінок з ГІ достовірно ( $P<0,05$ ) знижувалась частота затримки внутрішньоутробного розвитку плода – відповідно у 2,4 і 3,6, багатоводдя – у 1,9 і 2,7, дистресу плода – у 13,6 і 8,1 рази.

Комплексна терапія і прегравідарна підготовка вагітних з ЦМВІ забезпечували достовірне зниження ( $P<0,05$ ) частоти затримки внутрішньоутробного розвитку плода – відповідно у 2,8 і 5,9, багатоводдя – у 2,2 і 4,6, кальцинозу плаценти – відповідно у 3 і 4, її передчасного дозрівання – у 2,3 і 3,3, дистресу плода – у 4,3 і 4,6 разів.

Найважливішим критерієм ефективності комплексної терапії і прегравідарної підготовки вагітних з ГІ і ЦМВІ були наслідки вагітності і стан новонароджених. У вагітних, які отримували комплексне лікування з приводу ГІ і ЦМВІ, відповідно у 5,5 і 3, 6 разів рідше спостерігали репродуктивні втрати за рахунок мимовільних викиднів і завмерлої вагітності. У таких жінок, на відміну від жінок I підгрупи, які не отримували комплексної терапії, випадків смерті новонароджених не було. Тільки у 1 (2,0%) жінки з гострою ЦМВІ в III триместрі, що супроводжувалась вірусемією, лікування якої було відстрочено на 12 днів, пологи завершилися народженням мертвого плода з ознаками генералізованої ВУІ. Сумарна втрата плодів і новонароджених у жінок II підгрупи з ГІ і ЦМВІ становила відповідно 4,8% і 9,8%, тоді як у жінок I підгрупи – відповідно у 6,7 і 3,7 разів більше. Серед новонароджених, що народились живими, відсоток внутрішньоутробно інфікованих у жінок з ГІ складав 6,8%, а з ЦМВІ – 13,0% і був відповідно у 2,8 і 1,9 разів меншим, ніж у жінок I підгрупи з частотою внутрішньоутробного інфікування дітей відповідно 18,9% і 24,3%. Крім того, на тлі комплексної терапії у жінок з ГІ і ЦМВІ відповідно у 2,3 і 2,5 разів знизилась кількість передчасних пологів, у 2,1 і 3,2 рази – кількість кесаревих розтинів.

У жінок з ГІ і ЦМВІ III підгрупи репродуктивні втрати обумовлені тільки мимовільними викиднями, частота яких відповідно у 2,6 і 2,2 разів нижча, ніж у жінок I підгрупи. Це відобразилось на сумарній втраті плодів і новонароджених, яка у жінок III підгрупи була у 4,1 і 4,9 разів нижчою, ніж у жінок I підгрупи. Дуже важливо, що у жінок III підгрупи не народжувались інфіковані діти.

У жінок з ГІ II і III підгруп в задовільному стані народилося відповідно 89,8% і 88,6% немовлят, що в 2,1 рази більше, ніж у I підгрупі. Кількість недоношених дітей у них зменшилась



відповідно у 2,4 і 4,3, із затримкою внутрішньоутробного розвитку – у 2,5 і 3,8, симптомами гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС – у 4 і 7,1 рази. Серед інших проявів перинатальної патології у новонароджених від матерів II підгрупи виявили тільки гепатоспленомегалію і жовтяницю, які спостерігали у 2 рази рідше, ніж у I підгрупі.

У жінок з ЦМВІ II і III підгруп народилось в задовільному стані відповідно у 1,6 і 1,7 разів більше немовлят, ніж у I підгрупі. Серед новонароджених недоношених було у 2,5 і 5,4 разів менше, ніж у I підгрупі, із затримкою внутрішньоутробного розвитку – у 2,8 і 6,1, симптомами гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС – у 2,7 і 4,4 рази менше. Інших проявів перинатальної патології у новонароджених III підгрупи не було, а в II підгрупі, крім вищеописаних, виявили пневмонію, частота якої у 6,5 разів нижча, ніж у I підгрупі і гепатоспленомегалію та жовтяницю без достовірної відмінності у їх частоті порівняно з I підгрупою ( $P>0,05$ ).

Таким чином, комплексна діагностики ГІ і ЦМВІ у жінок до вагітності, їх прегравідарна підготовка, планування вагітності на тлі стійкої ремісії захворювання з подальшою імунопрофілактикою активації цих інфекцій під час вагітності забезпечують ефективну профілактику акушерських і перинатальних ускладнень, репродуктивних втрат, інфікування плода. Ефективність лікувально-профілактичних заходів залежить від цілісного, комплексного підходу до кожної вагітної, повноти і якості її обстеження, моніторингу клініко-лабораторних показників, індивідуального підходу до вибору лікувально-реабілітаційних заходів на етапі підготовки до вагітності і профілактики активації ГВІ під час вагітності. Проблема материнства у жінок з ГІ і ЦМВІ вирішується при поєднанні зусиль вагітної, акушер-гінеколога і інфекціоніста.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі запропоновано вирішення актуальної проблеми сучасної інфектології – удосконалення діагностики герпетичної і цитомегало-вірусної інфекцій у вагітних жінок, підвищення ефективності їх етіопатогенетичного лікування, прегравідарної підготовки, прогнозування та профілактики ускладнень вагітності, інфікування плода, що сприяло зниженню гестаційних ускладнень, репродуктивних втрат, покращанню перинатальних наслідків вагітності.

1. Герпетична і цитомегаловірусна інфекції представляють небезпеку для вагітної і плода, сприяють розвитку небезпечних ускладнень вагітності, інфікуванню плода.

Частота інфікування вагітних жінок Івано-Франківської області вірусами простого герпесу 1/2 типу складає 84,2%, цитомегаловірусом – 75,7%. Герпетичну інфекцію діагностовано у 14,6%, цитомегаловірусну – у 8,5% обстежених вагітних.

2. Генітальна герпетична інфекція у вагітних спостерігається частіше в хронічній формі (91,3%), рідко – в гострій (8,7%). Хронічна інфекція частіше діагностується у вигляді атипових (36,5%) і безсимптомних (32,2%), рідше – типових (22,6%) форм. Гостра перебігає атипово у 4,4%, типово – у 2,6% безсимптомно – у 1,7% жінок. Безсимптомно перебігають не тільки хронічна латентна з вірусоносійством у цервікальному каналі (20,0%), але й хронічна активна з вірусемією (12,2%).

У 24,3 % вагітних генітальні форми герпетичної інфекції поєднуються з екстрагенітальними : лабіальним герпесом (17,4%), гінгівостоматитом (4,3%), кератокон'юнктивітом (2,6%).

3. Цитомегаловірусна інфекція у вагітних діагностується переважно в хронічній формі (89,4%), рідко – в гострій (10,6%). Хронічна інфекція характеризується, як правило, латентним перебігом з вірусоносійством у цервікальному каналі, сечі, слині (79,8%). У 35,6% жінок в II і III триместрах відбувається її активація у вигляді субклінічної форми. Хронічна активна інфекція, безсимптомна (5,8%) чи маніфестна (3,8%), спостерігається тільки у 9,6% випадків. Гостра частіше перебігає безсимптомно (7,7%), ніж маніфестно (2,9%).

4. Гостра герпетична і цитомегаловірусна інфекції у 100% випадків супроводжуються діагностичним ростом специфічних IgG з низькою авідністю, наявністю специфічних IgM. При загостренні герпетичної інфекції специфічні IgM визначаються у 13,4%, діагностичний ріст специфічних IgG з високою авідністю – лише у 18,3% випадків, а при загостренні цитомегаловірусної – відповідно у 20,0% і 20,0% випадків. У вагітних з герпетичною і цитомегаловірусною інфекціями переважають низькі (відповідно 48,7% і 49,0%) і середні (42,6% і 37,5%) рівні специфічних IgG.

У вагітних з герпетичною інфекцією позитивні результати ПЛР найчастіше отримують при дослідженні матеріалу із цервікального каналу (86,1%), значно рідше – із уретри, піхви, крові (відповідно у 17,4%, 13,0%, 13,9% жінок). У вагітних з цитомегаловірусною інфекцією найбільш інформативними є результати ПЛР із цервікального каналу (67,3%), рідше вірусну ДНК виявляють у сечі, слині, крові (відповідно у 29,9%, 16,3%, 8,7% жінок).

5. У вагітних з активною герпетичною і цитомегаловірусною інфекціями без вірусемії спостерігається дефіцит CD4+ Т-лімфоцитів, зростання вмісту природних кілерів (CD56+) при гострій і зниження їх у випадку хронічної інфекції, а також цитокіновий дисбаланс із зниженням рівня ІФН- $\gamma$ , активацією системної запальної відповіді (ріст співвідношення ТНФ- $\alpha$ /ІЛ4), гуморальної ланки імунітету (зниження співвідношення ІЛ2/ІЛ4), домінуючим впливом Т-хелперів 2 типу.

Імунний статус вагітних з активною герпетичною і цитомегаловірусною інфекціями із вірусемією характеризується вираженою активацією системної запальної (ріст співвідношення ТНФ- $\alpha$ /ІЛ4) і клітинної імунної відповіді (зростання вмісту активних Т-лімфоцитів (HLA-DR), природних кілерів (CD56+), домінуючим впливом Т-хелперів 1 типу з ростом співвідношення ІЛ2/ІЛ4) на тлі значного зниження ІФН- $\gamma$ . Виражений дефіцит показників Т-клітинної ланки імунітету (CD3+, CD4+, CD8+ популяцій) й посилення апоптозу (CD95+) є компенсуючим механізмом, що зменшує популяцію гіперактивованих імуніцитів.

При хронічних латентних формах інфекцій з вірусоносійством у цервікальному каналі змін в клітинній ланці загального імунітету і цитокинового дисбалансу не виявлено.

У всіх вагітних з герпетичною і цитомегаловірусною інфекціями знижується місцевий імунітетпологових шляхів (вміст секреторного ІgА), розвивається дисбіоз піхви, більше виражений при їх активних формах.

6. Герпетична і цитомегаловірусна інфекції сприяють розвитку ускладнень вагітності, перинатальної патології з найвищою їх частотою у жінок з активними формами хвороби : загрози переривання вагітності (відповідно 81,4% і 66,7%), гестозу (51,2% і 53,3%), гестаційної анемії (44,2% і 73,3%), прееклампсії (32,6% і 33,3%), загрози передчасних пологів (32,6% і 33,3%), передчасних пологів (18,6% і 20,0%), дистресу плода (51,5% і 54,5%), синдрому затримки його внутрішньо-утробного розвитку (21,1% і 31,8%).

7. Активні форми герпетичної і цитомегаловірусної інфекцій супроводжуються високою частотою ураження плаценти (плацентарна недостатність відповідно у 76,7% і 73,3%, передчасне дозрівання плаценти – у 48,5% і 45,5%, багатоводдя – у 24,2% і 22,7% випадків).

Морфологічні зміни в плаценті характеризуються наявністю компенсаторно-приспосувальних і деструктивно-запальних процесів (дисоційований розвиток ворсинчастого хоріона, запальні зміни у всіх її шарах, інволютивно-дистрофічні процеси, циркуляторні розлади). Ступінь їх вираженості визначається тривалістю і активністю інфекційного процесу, наявністю вірусемії.

8. Встановлено взаємозв'язок між наявністю герпетичної і цитомегаловірусної інфекцій та частотою сумарних втрат плодів і новонароджених без вірогідної різниці при активних (відповідно 30,2% і 40,0%) і латентних формах з вірусоносійством (40,0% і 30,4%), внутрішньоутробного інфікування при ГІ (19,4% і 16,7%), за винятком ЦМВІ, активні форми якої в 2,7 разів частіше призводять до інфікування плода (33,3% і 12,5%). Латентні форми цих інфекцій з вірусоносійством частіше призводять до ранніх втрат (мимовільні викидні, замерла вагітність), активні – до ранніх і пізніх втрат (викидні, мертвонародження, смерть новонароджених).

9. Характер і частота патології у новонародженого залежить від активності інфекції у матері. При активних формах герпетичної і цитомегаловірусної інфекцій частіше виникає гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС (45,2% і 52,4%), рідше – жовтяниця (16,1% і 19,0%), гепатоспленомегалія (16,1% і 19,0%), синдром дихальних розладів (9,7% і 23,8%), геморагічний синдром (9,7% і 9,5%), пневмонія (3,2% і 14,3%). При латентних формах материнської герпетичної і цитомегаловірусної інфекцій з вірусоносійством виявляється тільки гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС (відповідно 16,7% і 12,5%) у недоношених новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку.

11. Запропонована методика прогнозування акушерських ускладнень, інфікування плода у вагітних з герпетичною і цитомегаловірусною інфекціями на основі визначення показника ймовірності ( $P_{пр}$ ) їх розвитку за формулою Байєса при допомозі комп'ютерної програми дає змогу віднести жінок до відповідної групи ризику : сприятливого прогнозу з низькою ймовірністю ускладнень ( $P_{пр} < 0,25$ ), несприятливого прогнозу з високою їх ймовірністю ( $P_{пр} > 0,75$ ), з невизначеним прогнозом, що потребує дообстеження ( $P_{пр}$  від 0,25 до 0,75), своєчасно визначити лікарську тактику і застосувати відповідні лікувально-профілактичні заходи.

12. Комплексна терапія вагітних із гострими і хронічними активними формами герпетичної і цитомегаловірусної інфекцій з використанням противірусних (ацикловіру у випадку герпетичної інфекції), імунокорегуючих засобів (специфічних імуноглобулінів, препарату  $\alpha$ -2 інтерферону віферону), пробіотиків (лактобактерину, біоспорину) модулює імунну відповідь вагітної на ГВІ (забезпечує нормалізацію вмісту природних кілерів (CD56+), показників Т-клітинної ланки імунітету, цитокинового статусу), позитивно впливає на перебіг вагітності, стан фетоплацентарного комплексу (зменшує частоту загрози переривання вагітності в I триместрі відповідно на 27,3% і 20,5%, в II триместрі – на 38,3% і 28,2%, плацентарної недостатності – на 35,6% і 31,2%, недоношеності – на 14,1% і 12,9%, синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку плода – на 13,1% і 15,6%, мимовільних викиднів – на 17,6% і 15,0%, інфікування плода – на 12,1% і 11,3%, завмерлої вагітності – на 4,1% і 5,5%).

13. Прегравідарна підготовка жінок з рецидивною герпетичною і хронічною активною цитомегаловірусною інфекціями, яка передбачає поєднання етіотропної терапії з рекомбінантним ІЛ2 (ронколейкіном), сприяє :

- стійкій ремісії інфекції під час вагітності;
- зниженню частоти акушерських ускладнень (загрози переривання вагітності в I триместрі відповідно на 16,3% і 11,6%, в II триместрі – на 28,3% і 13,6%, передчасних пологів – на 22,3% і 13,4%, плацентарної недостатності – на 46,8% і 36,2%, гестаційної анемії – на 27,2% і 25,0%);

- перинатальної патології (гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС – на 34,8% і 27,5%, недоношеності – на 18,6% і 17,6%, синдрому затримки внутрішньо- утробного розвитку – на 15,9% і 20,3% при відсутності інших її проявів), репродуктивних втрат, обумовлених мимовільними викиднями (на 12,9% і 11,5%);
- забезпечує профілактику інфікування плода, завмерлої вагітності, мертво- народження, неонатальної смертності.

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Обстеженню на герпетичну і цитомегаловірусну інфекції підлягають жінки, які планують вагітність, обов'язково з обтяженим акушерським і соматичним анамнезами, а також всі вагітні при первинному зверненні в жіночу консультацію.

Вагітних з обтяженим акушерським і/або соматичним анамнезами, інфікованих вірусами простого герпесу 1/2 типу, цитомегаловірусом, слід відносити до групи ризику активації хронічної герпетичної і цитомегаловірусної інфекцій з обов'язковим серологічним моніторингом за їх перебігом в кожному триместрі вагітності.

2. Серологічному моніторингу також підлягають серонегативні вагітні при наявності у них проявів цих інфекцій або УЗД-ознак порушення стану плода і плаценти (мало- чи багатоводдя, дистрес плода, синдром затримки його внутрішньоутробного розвитку, передчасне дозрівання плаценти, її незрілість, кальциноз).

3. Серологічний моніторинг за перебігом даних інфекцій повинен здійснюватись одночасно з оцінкою клінічного стану вагітної, функціонального стану фетоплацентарного комплексу за результатами ультразвукового дослідження, доплерометрії, антенатальної кардіотокографії.

4. Діагностика герпетичної і цитомегаловірусної інфекцій повинна бути комплексною і обов'язково ґрунтуватись на одночасному визначенні їх основних сироваткових маркерів (антитіл класу IgM і IgG в парних сироватках, авідності IgG-антитіл) методом ІФА та ДНК вірусів у крові і іншому біологічному матеріалі (з врахуванням тропності збудника, локалізації патологічного процесу) методом ПЛР для встановлення фази інфекційного процесу.

5. Для підвищення інформативності серологічного обстеження вагітних з герпетичною і цитомегаловірусною інфекціями слід використовувати тест на авідність специфічних IgG, який дозволяє на підставі одноразового виявлення низькоавідних антитіл віддиференціювати гостру стадію інфекції від хронічної.

6. Цитоскопію слини, сечі, вагінальних змивів на наявність цитомегалічних клітин слід використовувати як експрес-метод діагностики реплікативних форм цитомегаловірусної інфекції у

вагітних із сіалоаденітом, пієлонефритом, тривалою (більше 1 тижня) безсимптомною протейнурією і/або лейкоцитурією, затяжним кольпітом, цервіцитом.

7. Діагностична інформативність імунофлуоресцентних методів (ПІФ, НІФ) дослідження матеріалу із місць генітальних уражень нижча від ПЛР на 31,3% при ГІ і 26,0% при ЦМВІ, що слід враховувати при виборі методу обстеження і надавати перевагу ПЛР.

8. У сироватці крові вагітних з герпетичною і цитомегаловірусною інфекціями доцільно визначати вміст ТНФ- $\alpha$ , що відображає інтенсивність системної запальної відповіді організму вагітної на інфекцію і може бути додатковим критерієм її активності, ускладненого перебігу вагітності чи внутрішньоутробного ураження плода.

9. Факторами високого ризику передачі інфекції від матері до плода є обтяжені акушерський і соматичний анамнези, перенесені під час вагітності гостра або хронічна активна інфекція на тлі низького рівня материнських специфічних антитіл, що перейшли до плода трансплацентарно і місцевих антитіл (sIgA), які зв'язують вірус в пологових шляхах. Ризик інфікування плода зростає при наявності у нього дистресу, затримки розвитку, ускладненому перебігу вагітності і пологів.

10. Ймовірність розвитку ускладнень вагітності, інфікування плода у вагітних з герпетичною і цитомегаловірусною інфекціями слід оцінювати за допомогою запропонованої методики прогнозування шляхом визначення показника ймовірності ( $P_{пр}$ ) за формулою Байєса при допомозі комп'ютерної програми, що дає змогу віднести їх до відповідної групи ризику : із сприятливим прогнозом ( $P_{пр} < 0,25$ ), несприятливим прогнозом ( $P_{пр} > 0,75$ ), що потребує дообстеження ( $P_{пр}$  від 0,25 до 0,75).

11. Всім жінкам з рецидивною герпетичною і хронічною активною цитомегаловірусною інфекціями необхідно проводити прегравідарну підготовку з використанням в комплексній терапії препарату рекомбінантного ІЛ2 ронколейкіну (по 500 тис. МО на 2 мл води для ін'єкцій в плече підшкірно через 48 годин, на курс 3 ін'єкції), а також превентивну імунотерапію ербісолом під час вагітності (по 2 мл внутрішньом'язово впродовж 20 днів в II і III триместрах).

Вагітним з рецидивним генітальним герпесом при відсутності його рецидиву в III триместрі вагітності доцільно призначати супресивну протівірусну терапію за 4-6 тижнів до пологів (ацикловір по 400 мг 2 рази на день всередину), а при його рецидиві на 32-34 тижні вагітності проводити її до пологів (після прийому препарату з першого дня рецидиву по 400 мг 3 рази на день всередину впродовж 7-10 днів).

12. У вагітних з гострою чи хронічною активною герпетичною і цитомегаловірусною інфекціями, які супроводжуються порушеннями в імунному статусі, дисбіозом піхви рекомендується

використовувати в комплексній терапії імунорегуючі засоби : специфічні імуноглобуліни для внутрішньом'язового введення (при гострій інфекції, хронічній з вірусемією, ознаками ураження плода, плаценти з розрахунку 0,15 мл на 1 кг маси тіла щоденно або через день, на курс 5 ін'єкцій; при хронічній без вірусемії, ознак ураження плода, плаценти - по 3 мл 1 раз в 3 дні, на курс 5 ін'єкцій), препарат  $\alpha$ -2 інтеферону віферон у свічках (віферон-2 (500 тис МО) по 1 свічці через 12 годин - 20 свічок, потім по 1 свічці через 12 годин -10 свічок в пряму кишку через добу (основний противірусний курс) з переходом на віферон-1 (150 тис МО) по 1 свічці через 12 годин - 10 свічок через кожних 4-6 тижнів до пологів (профілактичні стабілізуючі курси) жінкам з рецидивною інфекцією) та активовані форми пробіотиків місцево і системно (по 1 дозі у вагінальних тампонах на ніч і всередину після їди 10-14 днів, при хронічній інфекції повторити курс за 2-3 тижні до пологів).

Застосування етіотропних та імунорегуючих засобів у вагітних з герпесвірусними інфекціями до 16 тижнів вагітності протипоказане.

13. За наявності у вагітної сероконверсії чи лабораторних маркерів активної інфекції слід після пологів одночасно тестувати кров матері і дитини на антитіла класу IgG і IgM, а плацента підлягає обов'язковому гістологічному дослідженню.

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

1. Матейко Г.Б. Оцінка серологічних та вірусологічних тестів у діагностиці генітального герпесу у вагітних / Г.Б. Матейко // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія "Медицина". – 2004. – Вип. 23. – С. 183-185.
2. Матейко Г.Б. Цитомегаловірусна інфекція у вагітних: особливості перебігу, ризик інфікування плода / Г.Б. Матейко // Інфекційні хвороби. – 2004. – №4. – С. 41-43.
3. Матейко Г.Б. Значимість серологічних і вірусологічних маркерів в діагностиці цитомегаловірусної інфекції у вагітних жінок / Г.Б. Матейко // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2004. – Т. 8, № 2. – С. 513-514.
4. Матейко Г.Б. Стан мікробіоценозу піхви у вагітних з герпетичною інфекцією / Г.Б. Матейко // Буковинський медичний вісник. – 2004. – Т. 8, № 4. – С. 37-39.
5. Матейко Г.Б. Доплерометрія матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровоплину у вагітних жінок з герпесвірусною інфекцією / Г.Б. Матейко // Вісник Сумського державного університету. – 2004. – № 7. – С. 106-110.
6. Матейко Г.Б. Ультразвукове сканування плаценти у вагітних жінок з герпесвірусною інфекцією / Г.Б. Матейко // Український медичний альманах. – 2004. – № 3. – С. 86-87.

7. Матейко Г.Б. Перебіг вагітності та пологів у жінок з генітальним герпесом і раннього неонатального періоду в їх новонароджених / Г.Б. Матейко // Буковинський медичний вісник. – 2004. – № 3. – С. 96-99.
8. Матейко Г.Б. Цитомегаловірусна інфекція у вагітних : особливості перебігу, ризик інфікування плода / Г.Б. Матейко // Інфекційні хвороби. – 2004. – № 4. – С. 41-43.
9. Матейко Г.Б. Ультразвукова біометрія плода у вагітних жінок з герпесвірусною інфекцією / Г.Б. Матейко // Галицький лікарський вісник. – 2004. – № 3. – С. 59-61.
10. Матейко Г.Б. Перебіг вагітності і пологів у жінок з цитомегаловірусною інфекцією / Г.Б. Матейко // Архів клінічної медицини. – 2004. – № 2. – С. 56-58.
11. Матейко Г.Б. Вплив герпетичної та цитомегаловірусної інфекції на перебіг вагітності і пологів / Г.Б. Матейко // Галицький лікарський вісник. – 2004. – № 3. – С. 57-59.
12. Дацун І.Г. Судинне русло плаценти у вагітних жінок із герпесвірусною інфекцією / І.Г. Дацун, Г.Б. Матейко, М.А. Лизин // Biomedical and Biosocial anthropology. – 2004. – № 2. – С. 138-140.
13. Мікро-субмікроскопічні зміни нейрогломерульної системи плаценти у вагітних жінок з герпесвірусною інфекцією / І.Г. Дацун, Г.Б. Матейко, М.А. Лизин [та ін.] // Biomedical and Biosocial anthropology. – 2004. – № 3. – С. 24-27.
14. Ультраструктурні зміни плацентарного ложа у жінок з герпесвірусною інфекцією / І.Г. Дацун, Г.Б. Матейко, М.А. Лизин [та ін.] // Вісник морфології. – 2004. – № 10. – С. 263-265.
15. Дацун І.Г. Гістофізіологічні зміни структури плаценти в жінок із герпесвірусною інфекцією / І.Г. Дацун, Г.Б. Матейко, М.А. Лизин // Буковинський медичний вісник. – 2004. – Т. 8, № 4. – С. 28-30.
16. Матейко Г.Б. Алгоритм ведення вагітності та медикаментозна терапія у жінок з герпетичною інфекцією / Г.Б. Матейко // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія “Медицина”. – 2004. – Вип. 23. – С. 181-183.
17. Матейко Г.Б. Імунний статус вагітних жінок з рецидивною герпесвірусною інфекцією і методи його корекції / Г.Б. Матейко // Вісник Сумського державного університету. – 2005. – № 3. – С. 179-183.
18. Матейко Г.Б. Тактика ведення і медикаментозна терапія вагітних з цитомегаловірусною інфекцією / Г.Б. Матейко // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2005. – Т. 9, № 1. – С. 112-115.
19. Матейко Г.Б. Цитокиновий статус вагітних жінок з цитомегаловірусною інфекцією / Г.Б. Матейко, Б.М. Дикий, О.О. Прокоф'єва // Інфекційні хвороби. – 2005. – № 4. – С. 30-32.



20. Матейко Г.Б. Функціональний стан плода у вагітних із герпесвірусною інфекцією / Г.Б. Матейко // Український медичний часопис. – 2005. – № 3. – С. 93-95.
21. Гісто- та ультраструктура амніотичної оболонки у жінок із герпесвірусною інфекцією / І.Г. Дацун, Г.Б. Матейко, М.А. Лизин [та ін.] // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2005. – № 2. – С. 23-25.
22. Дацун І.Г. Морфологічний стан нейрогломерульної системи плаценти вагітних жінок з герпесвірусною інфекцією / І.Г. Дацун, Г.Б. Матейко, М.А. Лизин // Архів клінічної медицини. – 2005. – № 1. – С. 40-41.
23. Матейко Г.Б. Прогнозування ускладнень вагітності та пологів у вагітних жінок із герпетичною і цитомегаловірусною інфекціями / Г.Б. Матейко, М.М. Осипчук // Галицький лікарський вісник. – 2006. – № 4. – С. 103-105.
24. Матейко Г.Б. Антенатальне прогнозування внутрішньоутробного інфікування плода у вагітних жінок із герпетичною і цитомегаловірусною інфекціями / Г.Б. Матейко, М.М. Осипчук // Архів клінічної медицини. – 2006. – № 2. – С. 45-47.
25. Матейко Г.Б. Стан місцевого імунітету і мікробіоценозу піхви у вагітних жінок з генітальною герпетичною інфекцією / Г.Б. Матейко, Б.М. Дикий, Н.Є. Козир // Профілактична медицина. – 2008. – № 3. – С. 28-31.
26. Матейко Г.Б. «Метод оптимізації серологічного обстеження вагітних з герпетичною і цитомегаловірусною інфекціями». Інформаційний лист № 21-2005 про нововведення в системі охорони здоров'я.
27. Матейко Г.Б. «Методи серологічного та вірусологічного моніторингу за вагітними з метою діагностики герпетичної і цитомегаловірусної інфекції». Інформаційний лист № 22-2005 про нововведення в системі охорони здоров'я.
28. Пат. 23634 Україна, МПК А 61 В 10/00. Спосіб прогнозування ускладнень вагітності та пологів у жінок із герпетичною і цитомегаловірусною інфекціями / Матейко Г.Б., Осипчук М.М., Дикий Б.М.; заявник і патентовласник Івано-Франк. держ. мед. ун-т. – № u 2006 09782; заявл. 12.09.2006; опубл. 11.06.2007; Бюл. № 8.
29. Пат. 23633 Україна, МПК А 61 В 10/00. Спосіб антенатального прогнозування внутрішньоутробного інфікування плода у жінок з герпетичною і цитомегаловірусною інфекціями / Матейко Г.Б., Осипчук М.М., Дикий Б.М.; заявник і патентовласник Івано-Франк. держ. мед. ун-т. – № u 2006 09781; заявл. 12.09.2006; опубл. 11.06.2007; Бюл. № 8.
30. Пат. 25273 Україна, МПК G 01 N 33/50. Спосіб діагностики внутрішньо- утробної герпетичної і цитомегаловірусної інфекції у новонароджених / Матейко Г.Б., Осипчук М.М.,

Цимбаліста О.Л., Пилипюк Г.М.; заявник і патентовласник Івано-Франк. держ. мед. ун-т. – № у 2006 10028; заявл. 19.09.2006; опубл. 10.08. 2007; Бюл. № 12.

31. Пат. 21854 Україна, МПК А 61В 5/00. Спосіб діагностики реплікативних безсимптомних форм цитомегаловірусної інфекції у жінок репродуктивного віку, вагітних і новонароджених / Матейко Г.Б., Остяк Р.С., Погоріла Л.Й. ; заявник і патентовласник Івано-Франк. держ. мед. ун-т. – № у 2006 09780; заявл. 12.09. 2006; опубл. 10.04.2007, Бюл. № 4.

32. Пат. 11611 Україна, МПК А 61 В 17/00. Спосіб лікування герпесвірусних інфекцій / Матейко Г.Б., Лизин М.А., Заремба І.О.; заявник і патентовласник Івано-Франк. держ. мед. ун-т. – № а 2005 06445; заявл. 30.06.2005; опубл. 16.01. 2006, Бюл. № 1.

33. Пат. 10722 Україна, МПК А 61 Р 31/22. Спосіб лікування герпесвірусних інфекцій під час вагітності / Матейко Г.Б., Лизин М.А.; заявник і патентовласник Івано-Франк. держ. мед. ун-т. – № у 2005 05528; заявл. 09.06.2005; опубл. 15.11. 2005, Бюл. № 11.

34. Особливості перебігу герпетичної інфекції у вагітних / Б.М. Дикий, Г.Б. Матейко, Т.З. Кобрин [та ін.] // Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами : матеріали VI з'їзду інфекціоністів України, 25-27 вересня 2002 р., Одеса. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2002. – С. 19-20.

35. Матейко Г.Б. Генітальний герпес: діагностика і тактика ведення вагітних / Г.Б. Матейко, Т.З. Кобрин // Проблеми епідеміології, діагностики, клініки, лікування та профілактики інфекційних хвороб : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., присвяченої пам'яті Л.В. Громашевського, 21-23 жовт. 2002 р., Київ. – К., 2002. – С. 261-263.

36. Клинико-лабораторные аспекты различных форм герпетической инфекции у беременных / Г.Б. Матейко, Б.Н. Дикий, А.Я. Пришляк [и др.] // Материалы VI Российского съезда врачей-инфекционистов, 29-31 октября, 2003 г., Санкт-Петербург. – Санкт-Петербург : ВМА, 2003. – С. 242.

37. Комбінована терапія герпетичної інфекції у вагітних / Г.Б. Матейко, Б.М. Дикий, Т.О. Нікіфорова [та ін.] // Епідеміологія, іммунопатогенез, діагностика, лікування хламидиоза і TORCH-інфекцій : матеріали наук.-практ. конф., 26-28 лист. 2003 р., Київ // Імунологія та алергологія. – 2003. – № 4. – С. 73.

38. Матейко Г.Б. Роль герпетичної інфекції у формуванні акушерської і перинатальної патології / Г.Б. Матейко // Епідеміологія, іммунопатогенез, діагностика, лікування хламидиоза і TORCH-інфекцій : матеріали наук.-практ. конф., 26-28 лист., 2003 р., Київ // Імунологія та алергологія. – 2003. – № 4. – С. 74.

39. Матейко Г.Б. Перинатальна патологія у жінок з герпетичною інфекцією / Г.Б. Матейко // Актуальні проблеми і напрямки розвитку педіатрії на сучасному етапі : матеріали конгр. педіатрів України, 7-9 жовт., 2003 р., Київ. – К., 2003. – С. 294-295.

40. Дацун І.Г. Нейрогломусна регуляція кровоплину міжворсинкового простору у вагітних жінок із герпесвірусною інфекцією / І.Г. Дацун, Г.Б. Матейко, М.А. Лизин : матеріали V Міжнар. конгр. з інтегр. антропол., 3-4 черв. 2004 р.,

Вінниця // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2004. – № 2. – С. 20.

41. Лизин М.А. Морфофункціональна характеристика судинного русла плаценти у вагітних жінок із герпесвірусною інфекцією / М.А. Лизин, І.Г. Дацун, Г.Б. Матейко // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2004. – С. 541-545.

42. Матейко Г.Б. Вплив імунотерапії на перебіг вагітності у жінок з цитомегаловірусною інфекцією / Г.Б. Матейко, Б.М. Дикий, Т.О. Нікіфорова // Современные аспекты эпидемиологии, иммунопатогенеза, иммунодиагностики, иммунотерапии хламидиоза и инфекций TORCH-комплекса : матеріали наук.- практ. конф., 14-15 груд. 2004 р., Київ // Імунологія та алергологія. – 2004. – № 4. – С. 48.

43. Особливості лабораторної діагностики герпетичної інфекції у вагітних / Б.М. Дикий, Г.Б. Матейко, О.Я. Пришляк [та ін.] // Вірусні хвороби, токсоплазмоз, хламідіоз : матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України, 5-6 травня 2004 р., Тернопіль. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2004. – С. 68-69.

44. Дацун І.Г., Матейко Г.Б., Лизин М.А. Характеристика судинного русла плаценти у вагітних жінок при герпетичній інфекції / І.Г. Дацун, Г.Б. Матейко, М.А. Лизин // Актуальні питання клінічної анатомії та оперативної хірургії : тези докл. Всеукр. наук. конф. 11-13 жовт. 2004 р., Чернівці // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 44.

45. Матейко Г.Б. Вплив герпетичної інфекції на перебіг вагітності і пологів / Г.Б. Матейко // Актуальні питання сучасного акушерства : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., 16-18 травня 2004 р., Тернопіль // Вісник наукових досліджень. – 2004. – № 2. – С. 288.

46. Ербісол в комплексному лікуванні герпесвірусних інфекцій під час вагітності / Матейко Г.Б., Нікіфорова Т.О., Дикий О.Б. [та ін.] // Актуальные вопросы клинической, лабораторной иммунологии и аллергологии : матеріали VII наук.- практ. конф., 6-7 жовт. 2005 р., Київ // Імунологія та алергологія. – 2005. – № 3. – С. 97.

47. Динамика ТНФ- $\alpha$  и ИЛ-4 у беременных при цитомегаловирусной инфекции / Г.Б. Матейко, Б.Н. Дикий, И.И. Грижак [и др.] // Инфекционные болезни : проблемы здравоохранения и военной медицины : материалы юбилейной науч.-практ. конф., посвященной 110-летию кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, 22-24 марта, 2006 г., Санкт-Петербург. – Санкт-Петербург : ВМА, 2006. – С. 208.

48. Матейко Г.Б. Ронколейкін у прегравідарній підготовці жінок із рецидивуючим генітальним герпесом / Г.Б. Матейко, Б.М. Дикий, І.Г. Грижак // Інфекційні хвороби – загально-медична проблема : матеріали VII з'їзду інфекціоністів України, 27-29 верес. 2006 р., Полтава. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2006. – С. 472-473.

49. Матейко Г.Б. Стан новонароджених у жінок із герпетичною і цитомегаловірусною інфекцією / Г.Б. Матейко, Р.Й. Котурбаш, Л.Є. Матвіїв // TORCH-інфекції: діагностика, лікування та профілактика: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф., 21-22 берез., 2007 р., Тернопіль. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2007. – С. 78-80.

### АНОТАЦІЯ

Матейко Г. Б. Герпетична і цитомегаловірусна інфекції у вагітних : особливості перебігу, діагностики, лікування. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. – ДУ Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України, Київ, 2008.

Вивчено частоту інфікування вагітних Івано-Франківської області ВПГ 1/2 і ЦМВ, особливості перебігу ГІ і ЦМВІ під час гестації, реакцію імунної системи вагітних на різні клінічні форми цих інфекцій, вплив тривалості й активності інфекційного процесу на перебіг і наслідки вагітності, стан плода і плаценти, морфологічні зміни у плаценті.

Розроблено стандартизовані підходи до діагностики ГІ і ЦМВІ у вагітних, серологічний моніторинг за їх перебігом, методику прогнозування акушерських ускладнень, інфікування плода, що дає змогу передбачити ймовірність розвитку прогнозованих ускладнень, своєчасно визначити лікарську тактику, при необхідності застосувати відповідні лікувально-профілактичні заходи.

Науково обгрунтовано і розроблено раціональні схеми комплексної терапії вагітних з гострими і хронічними активними формами ГІ і ЦМВІ – противірусної (у випадку ГІ) в поєднанні з імунотерапією (специфічні імуноглобуліни, препарат рекомбінантного  $\alpha$ -2b інтерферону віферон), яка призначалась з врахуванням характеру імунної відповіді вагітної, пробіотиками. Комплексна терапія позитивно впливає на показники імунного і цитокінового статусу, функціонального стану фетоплацентарного комплексу, знижує частоту репродуктивних втрат, акушерських і перинатальних ускладнень, інфікування плода.

Вперше використані вітчизняні препарати – рекомбінантний ІЛ2 (ронколейкін) у прегравідарній підготовці жінок з рецидивною ГІ, хронічною активною ЦМВІ і ербісол в якості імунотерапії у цих жінок під час вагітності. Прегравідарна підготовка забезпечує стійку ремісію

інфекції під час вагітності, профілактику неонатальної смертності, інфікування плода, знижує частоту репродуктивних втрат, перинатальних і акушерських ускладнень.

Ключові слова : герпетична і цитомегаловірусна інфекції, вагітні жінки, імунний статус, ускладнення і наслідки вагітності, їх прогнозування, комплексна етіопатогенетична терапія, прегравідарна підготовка.

## АННОТАЦІЯ

Матейко Г.Б. Герпетическая и цитомегаловирусная инфекции у беременных : особенности течения, диагностики, лечения. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – инфекционные болезни. ГУ Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л. В. Громашевского АМН Украины, Киев, 2008.

Работа посвящена усовершенствованию диагностических и лечебно-профилактических программ, разработке способов прогнозирования акушерских осложнений, инфицирования плода у беременных с ГИ и ЦМВИ.

Изучены частота инфицирования беременных Ивано-Франковской области ВПГ 1/2 и ЦМВ, особенности течения ГИ и ЦМВИ во время гестации, реакция иммунной системы беременных на различные клинические формы этих инфекций, влияние продолжительности и активности инфекционного процесса на течение и исходы беременности, состояние плода и плаценты, морфологические изменения в плаценте.

Определена диагностическая ценность современных специфических методов лабораторной диагностики для верификации клинических форм ГИ и ЦМВИ у беременных и на этом основании разработаны стандартизированные подходы к их диагностике, серологический мониторинг за течением инфекционного процесса во время беременности.

Разработана методика прогнозирования акушерских осложнений, инфицирования плода у беременных с ГИ и ЦМВИ на основании определения прогностического коэффициента риска при помощи компьютерной программы. Она дает возможность оценить вероятность развития прогнозируемых осложнений, своевременно определить врачебную тактику, использовать при необходимости соответствующие лечебно-профилактические мероприятия, направленные на их предупреждение.

Научно обоснованы и разработаны рациональные схемы комплексной терапии беременных с острыми и хроническим активными ГИ и ЦМВИ – противовирусной (в случае ГИ) в сочетании с

дифференцированной иммунотерапией (специфические иммуноглобулины, препарат рекомбинантного  $\alpha$ -2b интерферона виферон) с учетом характера иммунного ответа беременной, пробиотиками. Комплексная терапия положительно влияет на показатели иммунного и цитокинового статуса, функциональное состояние фетоплацентарного комплекса, снижает частоту репродуктивных потерь, акушерских и перинатальных осложнений, инфицирования плода.

Впервые использованы отечественные препараты – рекомбинантный ИЛ 2 (ронколейкин) в предгравидарной подготовке женщин с рецидивирующей ГИ, хронической активной ЦМВИ и эрбисол в качестве иммунотерапии у этих пациенток во время беременности. Предгравидарная подготовка обеспечивает стойкую ремиссию инфекций у беременных, профилактику неонатальной смертности, инфицирования плода, снижает частоту акушерских и перинатальных осложнений, репродуктивных потерь.

Ключевые слова : герпетическая и цитомегаловирусная инфекции, беременные, иммунитет, осложнения и исходы беременности, их прогнозирование, комплексная этиопатогенетическая терапия, прегравидарная подготовка.

#### ANNOTATION

Mateyko G.B. Herpes and cytomegalovirus infection of pregnant : peculiarities of process, diagnostic, treatment. - Manuscript.

Thesis on scientific degree doctor of medicine aquiry by speciality 14.01.13 - infectious diseases. State Institution Institute of Epidemiology and Infectious Diseases honoured by name of L.V. Gromashevskiy, Medical Sciences Academy of Ukraine, Kyiv, 2008.

Rate of pregnant infected by HSV1/2 and CMV, peculiarities of HVI an CMVI process at the period of gestation, immune system reaction on different clinical forms of infection, influence on duration and activity of infection process and sequelae of pregnancy, fetus and placenta condition, morphological changes of placenta were studied.

Standartised approach in diagnostic HVI and CMVI, serological monitoring of it's flow, prognostication methodic of obstetrical complications, fetus infecting were worked out, that lets to foresee possible development of complications prognosed, indicate treatment policy on time, apply appropriate treatment- preventive measures if needed.

It is proved scientifically and worked out rational complex of therapeutic regimen for pregnant with HVI and CMVI-antivirus in case of HVI together with immunotherapy (specific immunoglobulins, preparation of recombinant  $\alpha$ -2b interferon viferon), prescribed depending on character of immune answer and probiotics. Complex therapy influences positively on immune and cytokine status indexes, fetoplacental

complex functional condition, decreases the rate of obstetrical and perinatal complications.

Domestic drugs - recombinant IL 2 (roncoleykin) in pregravidy preparation of women with recidivating HVI, chronic active CMVI and erbisol were applied at the period of pregnancy. Pregravidy preparation provides stable remission of infection at pregnancy, fetus infecting prophylaxis, decreases frequency of reproductive losses, perinatal and obstetrical complications.

Key words : herpes and cytomegalovirus infection, pregnant women, immune status, complications and results of pregnancy, complex etiopathogenetic treatment, pregravidy preparation.

### ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

ВПГ – вірус простого герпесу

ВУІ – внутрішньоутробна інфекція

ГВІ – герпесвірусні інфекції

ГГ – генітальний герпес

ГІ – герпетична інфекція

ЗВУР – затримка внутрішньоутробного розвитку

ІА – індекс авідності

ІІ – інтерлейкін

ІФА – імуноферментний аналіз

γ-ІФН – гама-інтерферон

HLA-DR (ІПО 47) – кластер диференціації активованих Т-лімфоцитів

ОАА – обтяжений акушерський анамнез

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

РНІФ – реакція непрямой імунофлуоресценції

РПІФ – реакція прямої імунофлуоресценції

СД 3+ – кластер диференціації Т-лімфоцитів загальних

СД 4+ – кластер диференціації Т-хелперів

СД 8+ – кластер диференціації Т-супресорів

СД 24+ (ІПО 24) – кластер диференціації В-лімфоцитів загальних

СД 56+ (НК-клітини) – кластер диференціації природних кілерів

СД 150+ (ІПО 3) – кластер диференціації активованих В-лімфоцитів

СД 95+ – маркер апоптозу лімфоцитів периферичної крові

Th 1 – Т-хелпери 1 типу

Th 2 – Т-хелпери 2 типу

ТНФ- $\alpha$  – туморнекротичний фактор-альфа

ФПК – фетоплацентарний комплекс

ЦМВ – цитомегаловірус

ЦМВІ – цитомегаловірусна інфекція

ЦМК – цитомегалічні клітини

Підписано до друку 17.10. 2008  
Формат 60x84/16. Папір офсетний.  
Ум. друк. арк. 2,3. Тираж 100 прим. Зам. ПО-1280.

Віддруковано з готового оригінал-макета  
в ПП Супрун Володимир Петрович  
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи  
до Державного реєстру видавців, виготовників  
і розповсюджувачів видавничої продукції  
серії ІФ №25 від 17.10.2005 р.

76014, м. Івано-Франківськ, вул. Витвицького 24/2  
Тел. 505-686