

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені М.І. ПИРОГОВА**

КЛИВАК Віталій Васильович

УДК: 618.2:618.232:616.523-07:616.98

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА СТАНУ ПЛОДА У ЖІНОК
З РІЗНИМИ ТИПАМИ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

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

Вінниця – 2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Булавенко Ольга Василівна, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, завідувач кафедри акушерства та гінекології №2.

Офіційні опоненти:

- заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор **Міщенко Валентина Павлівна**, Одеський національний медичний університет МОЗ України, професор кафедри акушерства та гінекології №1;
- доктор медичних наук, професор **Бойчук Алла Володимирівна**, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», завідувач кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти.

Захист відбудеться «_17_» _червня_ 2015 року о _14_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01 при Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий «_15_» _травня_ 2015 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
д.мед.н., професор



С.Д. Хіміч

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Герпетична інфекція належить до числа найбільш поширених вірусних захворювань при вагітності і являється класичним прикладом хронічного інфекційного процесу, обумовленого пожиттєвою персистенцією вірусу в організмі. В останні роки спостерігається зростання числа хворих з герпетичною інфекцією. Однак єдиної думки про частоту і роль герпетичної інфекції під час вагітності не існує. Вірусемія на ранніх термінах вагітності може стати причиною загибелі плода, вагітності, що не розвивається, мертвонародження, спонтанних абортів, передчасних пологів та внутрішньоутробного інфікування плода (Кицак В.Я., 2004; Кривчик Г.В., Климов В.А., 2008; Mindel A., 2006).

Герпетична інфекція відіграє важливу роль в патології вагітних, плода та новонароджених. Актуальність проблеми герпетичних інфекцій в перинатальній патології в останні роки в значній мірі виросла в зв'язку з несприятливими соціально-економічними змінами в житті суспільства, які проявляються в підвищенні ризику інфікування жінок в період вагітності (Луценко М.Т., 2008).

Інфікування вагітних жінок герпес-вірусами відбувається не частіше, ніж невагітних жінок. Однак, клінічний перебіг герпетичних інфекцій, як правило, буває більш важким у вагітних жінок. Це спричинено фізіологічним імунodefіцитом, який спостерігається при вагітності та досягає максимального розвитку в другій половині вагітності (Краснопольский В.И., 2005; Соловьева А.С., 2006).

У період імплантації і раннього ембріогенезу при негативному впливі герпетичної інфекції виникає плацентарна дисфункція, яка призводить до мимовільного переривання вагітності, затримки внутрішньоутробного розвитку плода (Довжикова И.В., 2008; Бойчук А.В., Худоб'як В.О., Сопель В.В., 2014; Sheth S.S., 2005).

Інфікування плода в більш пізні терміни не викликає формування грубих дефектів розвитку, проте, в цих випадках може відбутися порушення функціональних механізмів диференціювання клітин і тканин (Орехов К.В., 2002; Handwerger S., Freemark M., 2000). З'являються порушення функціонального стану плода, численні органічні зміни в усіх відділах плаценти: розвиваються патологічні процеси в її різних ферментних системах, зміни матково-плацентарно-плодового кровотоку (Афанасьєва Н.В., Стрижаков А.Н., 2004; Владимірова Н.Ю., Чижова Г.В., 2004; Міщенко В.П., Руденко І.В., 2009).

Подібна ситуація призвела до перегляду поглядів на герпетичну інфекцію і змусила визнати її роль у розвитку різних акушерських та перинатальних патологічних станів. Незважаючи на значне число наукових досліджень, отримані в них дані є неповними, часом суперечливими. Насамперед, це стосується етіопатогенетичної ролі вірусу простого герпесу I типу, генітального герпесу, а також цитомегаловірусної інфекції у розвитку порушень стану системи мати-плацента-плід.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами. Тема дисертації затверджена вченою радою медичного факультету №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України (протокол № 3 від 14.02.2013 року) та проблемною комісією МОЗ та НАМН України «Акушерство та

гінекологія» (протокол № 2 від 26.04.2012 року). Дисертаційна робота є фрагментом планового наукового дослідження Вінницького національного університету імені М.І. Пирогова «Діагностика, лікування, профілактика порушень репродуктивного здоров'я жінок різних вікових груп з прогнозуванням перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених» (номер держреєстрації 0110u005217) і виконана на кафедрі акушерства та гінекології №2 Вінницького національного університету імені М.І. Пирогова. У її виконанні автору належать результати стосовно особливостей перебігу вагітності та стану плода у жінок з різними типами герпетичної інфекції, що послужило підґрунтям дисертації.

Мета дослідження - на основі дослідження особливостей перебігу вагітності, імунологічних, біохімічних показників та морфо-функціонального стану фетоплацентарного комплексу визначити діагностичні критерії розвитку порушень в системі мати-плацента-плід у жінок з різними типами герпетичної інфекції.

Завдання дослідження:

1. Оцінити дані загального, акушерсько-гінекологічного анамнезу та клінічний перебіг вагітності, а також стан плода (кардіотографія, біофізичний профіль плода) в залежності від типу герпес-вірусної інфекції.

2. Дослідити динаміку змін імунологічних та біохімічних показників під час вагітності при різних типах герпетичної інфекції.

3. Визначити функціональний стан фетоплацентарного комплексу у жінок з різними типами герпетичної інфекції.

4. Провести морфологічну оцінку плацент у вагітних з різними типами герпетичної інфекції.

5. Розробити дискримінантні моделі для прогнозування можливості виникнення порушень в системі мати-плацента-плід у вагітних з різними типами герпетичної інфекції.

Об'єкт дослідження – стан фетоплацентарного комплексу та стан плода у вагітних жінок з різними типами герпетичної інфекції.

Предмет дослідження – загальний, акушерсько-гінекологічний анамнез, перебіг вагітності, показники стану фетоплацентарної системи (УЗ-показники, патоморфологічні, імуноморфологічні показники плаценти), стану плода (УЗ-показники, кардіотографічні (КТГ) показники, стан біофізичного профілю плода (ВРР)), імунологічні показники (рівень IgG, IgM), біохімічні показники ((вміст продуктів ліпопероксидації (малонового дільдегіду) й окисної модифікації протеїнів (карбонільні групи), активність антиоксидантного ензиму (супероксиддисмутази), рівень антиоксидантів – глутатіону та протеїнових сульфгідрильних груп, а також вміст L-аргініну та стабільних метаболітів нітроген монооксиду)).

Методи дослідження: загальноклінічні, інструментальні (КТГ, УЗ-доплерометрія), імунологічні, біохімічні та морфологічні методи дослідження – для визначення особливостей клінічного перебігу вагітності та стану плаценти і плода; математичні – для статистичної обробки отриманих результатів.

Наукова новизна. Виявлені особливості перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених у матерів із загостренням та ремісією різних типів герпес-вірусної інфекції. З позиції єдності системи «мати – плацента – плід» представлені

особливості перебігу раннього неонатального періоду у новонароджених, структура захворюваності, ступінь ризику реалізації інфекцій, специфічних для перинатального періоду.

Розглянута роль оцінки динаміки змін імунологічних показників в різні терміни вагітності при різних типах та стадіях герпес-вірусної інфекції. Доведено, що активна циркуляція віруса в стадії ремісії відбувається, як і при загостренні, при персистуючому характері інфекції і являється предиктором аутоімунних порушень, що реалізуються розвитком альтерацій в плаценті і органах плода.

Порушення антиоксидантного захисту на фоні посилення процесів пероксидації ліпідів, окисної модифікації білків, а також зміна доплерометричних показників, КТГ і ВРР розглядаються з позиції патогенетичного механізму формування плацентарної дисфункції, дистресу плода та асфіксії новонародженого.

Морфологічне дослідження плаценти у жінок досліджуваних груп дозволило визначити морфологічні маркери виникнення ускладнень вагітності залежно від типу герпетичної інфекції та порушення внутрішньоутробного стану плода.

Практичне значення отриманих результатів. На основі комплексної оцінки особливостей загального та акушерсько-гінекологічного анамнезу, перебігу вагітності, стану плода, фетоплацентарної гемодинаміки у вагітних з різними типами герпетичної інфекції встановлено діагностичні критерії розвитку порушень в системі мати-плацента-плід у жінок з різними типами герпетичної інфекції в різні терміни гестації.

Отримані результати використовуються в лекційних курсах та практичній роботі кафедр акушерства та гінекології № 1 і № 2, патологічної анатомії, судової медицини та права Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; акушерства та гінекології ФПО ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»; а також практичній роботі лікарів відділення патології вагітних Вінницького міського клінічного пологового будинку №2 та відділення патології вагітних Тернопільського міського комунального пологового будинку №1.

Особистий внесок здобувача. Автором здійснено розробку основних теоретичних і практичних положень дисертаційного дослідження, самостійно проведено клінічне обстеження вагітних з наступною статистичною обробкою отриманих результатів, написані усі розділи власних досліджень. Аналіз та узагальнення результатів дисертаційного дослідження, обґрунтування висновків проведено спільно з науковим керівником. В опублікованих в співавторстві з науковим керівником та колегами наукових роботах, автору належать основні ідеї та розробки стосовно визначення особливостей перебігу вагітності та стану плода у жінок. Частина результатів, що стосуються особливостей імунологічних, біохімічних, функціональних, морфологічних показників отримана спільно з групою виконавців планового наукового дослідження Вінницького національного університету імені М.І. Пирогова «Вивчення функціонального стану та адаптаційних можливостей системи мати-плацента-плід при акушерській та екстрагенітальній патології з подальшим прогнозуванням перебігу вагітності та пологів».

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи викладені на: засіданні Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології» (Тернопіль, 2013), на засіданні VII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю: «Клінічна фармакологія та фармакотерапія захворювань в світлі доказової медицини» (Вінниця, 2013).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць (з них 1 самостійна). 5 статей опубліковано в рекомендованих ДАК МОН України наукових фахових журналах (з них 2 статті в журналі включеному до міжнародних наукометричних баз), 1 стаття – у зарубіжному фаховому виданні та 3 тез – у збірниках праць міжнародних науково-практичних конференцій та конгресів.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 201 сторінці машинопису, з яких 114 сторінок залікового тексту. Робота складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що включає 217 першоджерел, із яких 168 викладені кирилицею та 49 – латиницею, а також додатку. Робота ілюстрована 57 таблицями і 43 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Робота проводилась на базах кафедри акушерства та гінекології №2, науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії Вінницького національного медичного університету, Вінницького міського клінічного пологового будинку №2, центру репродуктивної медицини «REMEDY». Комітетом з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова встановлено, що проведені дослідження відповідають етичним та морально правовим вимогам (протокол № 13 від 27.11. 2014р.).

Відповідно до завдань дослідження нами було комплексно обстежено 120 вагітних в терміні гестації 22-24 тижнів (Г1) та 34-36 тижнів вагітності (Г2), з яких у 40 було виявлено вірус простого герпесу I типу (ВПГ-I), у 40 – вірус простого герпесу II типу (ВПГ-II), у 40 – цитомегаловірусна інфекція (ЦМВ). Виділення двох підгруп у кожній з груп проведено в зв'язку з наявністю загострення (З) чи ремісії (Р) герпетичної інфекції, відповідно: ВПГ-I-З (10) із загостренням ВПГ-I типу, ВПГ-I-Р (30) – ремісія ВПГ-I типу; в групу ВПГ-II-З включено 9 вагітних із загостренням ВПГ-II типу, до групи ВПГ-II-Р віднесені 31 вагітна з ремісією ВПГ-II типу; відповідно, група ЦМВ-З – 11 вагітних із загостренням ЦМВ інфекції та група ЦМВ-Р – 29 вагітних із ремісією ЦМВ інфекції. Перехресні та супутні значущі мікробні асоціації були виключені протягом проведення дослідження. Новонароджені досліджуваних матерів (n=120) склали відповідні групи і підгрупи.

При вивченні анамнезу приділяли увагу частоті і тривалості рецидиву герпетичної інфекції протягом року до настання і під час вагітності. Детально з'ясовували перенесені гострі та хронічні екстрагенітальні і гінекологічні захворювання, частоту рецидивів вірусу герпесу, особливості менструальної функції. Вивчали репродуктивний анамнез, кількість вагітностей, їх результат, ускладнення

пологів, стан здоров'я новонароджених. Уточнювали обсяг предгравідарної підготовки при плануванні цієї вагітності (Кулаков В.И., 2008).

При клінічному обстеженні оцінювали стан шкірних покривів, периферичних лімфатичних вузлів, наявність набряків, стан щитоподібної залози, органів дихання, серцево-судинної та сечовидільної систем. Проводили спеціальне акушерське дослідження, тест ворущіння плода. Всі вагітні оглянуті терапевтом, оториноларингологом, окулістом, стоматологом, генетиком та іншими фахівцями. У досліджуваних групах були виключені вагітні з гестозом (Кулаков В.И., 2008).

Для визначення типоспецифічних антитіл до ВПГ використовували тест-системи. Метод визначення ґрунтується на твердофазному імуоферментному аналізі (Карпищенко А.И., 1997).

Використано метод полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР), в якому спрямована ампліфікація певної ділянки ДНК досягалася за допомогою ферменту термостабільної полімерази. Дослідження проводили з використанням сертифікованих стандартних наборів реактивів. Основними компонентами реакційної суміші ПЛР виявились: реакційний буфер, іони Mg, дезоксинуклеотидтрифосфати, праймери, термостабільна ДНК-полімераза і ДНК-матриця (Карпищенко А.И., 1997).

Аргінін в сироватці крові визначали за реакцією Сакагучі, яка включає утворення забарвленого комплексу аргініну з альфа-нафтолом в присутності гіпоброміду в лужному середовищі (Асатиани В.С., 1956). Суму нітритів та нітратів в плазмі крові визначали за реакцією з реактивом Грісса після відновлення нітратів зависсю цинкового порошку в розчині аміаку (Коренман И.М., 1975). Сироватку крові попередньо депротейнізували ацетонітрилом. Рівень протеїнових SH-груп в плазмі крові визначали за реакцією з реактивом Елмана – 5,5-дітіобіс (2-нітробензоатом) (Веревкина И.В., Точилкин А.И., Попова Н.А., 1977). Вміст малонового діальдегіду визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою (Владимиров Ю.А., Арчаков А.И., 1972), а карбонільних груп протеїнів – за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразином (Шевчук С.В. та ін., 2003). Вміст відновленого глутатіону визначали у трихлороцтовому фільтраті крові в глутатіонтрансферазній реакції (Asaoka K., Takahashi K., 1981). Вміст протеїну в препаратах визначали за методом Лоурі (Lowry O.H. et al., 1951). Активність супероксиддисмутази (КФ 1.15.1.1) визначали за ступенем пригнічення окислення кверцитину (Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В., 1990).

Ультразвукове дослідження плода виконували за допомогою цифрового ультразвукового доплерівського комплексу "ULTIMA PA" (Харків) з цифровими ультразвуковими датчиками С2-5/60 Е; ЕС4 – 9/10, L5 – 10/10 в динаміці вагітності, розпочинаючи з 22-24 тижня гестації. Про порушення стану плода свідчили зміни в його серцевій діяльності і обмежена активність рухів. Достовірними ознаками порушення стану плода були маловоддя та деструктивні зміни в плаценті (Кулаков В.И., 2008).

За допомогою ультразвукової системи здійснювали моніторинг основних показників матково-плодово-плацентарного кровообігу. При цьому проводили доплерівське картування та імпульсну доплерометрію маткових артерій на боці

плацентації, артерії пуповини (Абдулаев Р.Я., Яковенко Е.А., Бабаджанян Е.Н., 2005; Палига І.Є., 2006).

Кардіотокографічну оцінку стану плода виконували у всіх жінок, починаючи з 30 тижня вагітності за допомогою приладу «Sonicaid» з комп'ютерною обробкою отриманих даних. Інтерпретацію параметрів проводили за шкалою Fisher W.M. та ін. (1976). Оцінка 0 балів означає виражені ознаки страждання плода, 1 бал - початкові ознаки, 2 бали - нормальні параметри. Сума балів характеризує наявність або відсутність порушення серцевої діяльності плода: 8-10 балів розцінюють як задовільний стан плода, 5-7 балів - як початкові порушення стану плода, 4 бали і менше - як патологічний стан і виражені порушення стану плода (важка гіпоксія) (Кириленко В.П., Зеленко В.Н., 2002).

Для більш повного визначення внутрішньоутробного стану плода нами проводилось визначення фетального біофізичного профілю за комплексною методикою, запропонованою A.Vintzileos та ін. (1983) в модифікації Л.Г. Сичинави і О.І. Шраер (Бекасова Т.В., Харкевич О.Н., 2008; Кулаков В.И., 2008).

Оцінка стану новонародженого проводилась на 1-й і 5-й хвилині після народження за шкалою Апгар. Оцінка в 9-10 балів вказує на чудовий стан плода, 7-8 – оптимальний, 5-6 – легкі відхилення в стані здоров'я, 3-4 – середні відхилення в стані здоров'я, 0-2 сильні відхилення в стані здоров'я новонародженого (Маркін Л.Б., Ткачук Л.Л., 2008).

Приготування препаратів тканин посліду і морфологічне дослідження проводилося за загальноприйнятою методикою (Бубнова Н.И., Айдиева З.С., Тютюник В.Л., 2001).

Статистична обробка отриманих результатів була проведена із застосуванням пакета «STATISTICA 6.1» (належить НДЦ ВНМУ ім. М.І. Пирогова, ліцензійний № ВХХR901E246022FA) з використанням непараметричних методів оцінки отриманих результатів (Реброва О.Ю., 2002).

Результати дослідження та їх обговорення. Відомо, що вагітність при герпесвірусній інфекції часто ускладнюється формуванням порушень в системі мати-плацента-плід (Ефремов С.Н., 2000). Проте, по більшій мірі залишаються невідомими як причини виникнення, так і фактори ризику, які сприяють розвитку цих дисфункцій (Фанченко Н.Д., 2001; Цизерлинг А.В., Мельникова В.Ф., 2002).

Встановлено, що у жінок із простим герпесом в усіх стадіях перебігу відмічалась достовірно більша частота соматичних захворювань, серед яких по частоті між групами порівняння достовірно переважав хронічний бронхіт та хронічний тонзиліт, а у жінок із генітальним герпесом – достовірно більші або тенденції до більших значень частоти гінекологічних захворювань (хронічного сальпінгофориту, ектопії і дисплазії шийки матки) порівняно з іншими типами інфекції. По-перше, це доводить відомий факт, що вірусна інфекція внаслідок послаблення загального і локального імунітету «відчиняє ворота» для бактеріальної і грибкової інфекції і, по-друге, вірус генітального герпесу, поширюючись, переважно, по нервовим закінченням і гангліям крижово-поперекового сплетення провокує появу або загострення виключно гінекологічних захворювань (Тютюник В.Л., 2002; Луценко М.Т., Соловьева А.С., Андриевская И.А., 2007).

Між підгрупами жінок із загостренням та ремісією аналогічних типів інфекції та з різними типами інфекції в відповідній стадії перебігу достовірних відмінностей за середнім віком вагітних, соціальним становищем, за спадковістю, обтяженою по лінії матері або батька, стосовно планованості вагітності не встановлено, що доводить рівнозначну роль даних факторів у розвитку всіх типів герпетичної інфекції.

В стадії загострення всіх типів інфекції встановлена достовірно більша частота прояву більшості скарг порівняно з аналогічним показником в стадії ремісії: загальної слабкості, везикульозного висипу на обличчі (окрім генітального вірусу), нездужання та підвищення температури тіла *в усіх ідентичних групах*; головного болю *у всіх групах* (окрім груп простого герпесу); міалгії, збільшення пахових лімфовузлів, прозорих слизових виділень з піхви, вульводинії, болючого сечовипускання, везикульозного висипу на слизовій статевих губ, піхви, промежини *у групах генітального герпесу*; збільшення підщелепних лімфовузлів *у групі герпесу I типу*; збільшення шийних та задньопотиличних лімфовузлів *у групі цитомегаловірусної інфекції*. Достовірних відмінностей в скаргах на артралгії та зниження апетиту між ідентичними групами герпетичної інфекції в стадії загострення чи ремісії не виявлено.

Окрім того, при порівнянні скарг вагітних з різними типами герпетичної інфекції виявлено достовірні більші або тенденції до більших значень вищевказаних показників в наступних групах досліджуваних: збільшення пахових лімфовузлів, болючого сечовипускання, вульводинії, везикульозного висипу на слизовій зовнішніх статевих органів, прозорих слизових виділень з піхви в групі ВПГ-II-3 порівняно з групою ВПГ-I-3 та групою ЦМВ-3; збільшення підщелепних лімфовузлів та везикульозного висипу на обличчі в групі ВПГ-I-3 порівняно з групою ВПГ-II-3 та ЦМВ-3; збільшення шийних та задньопотиличних лімфовузлів у групі ЦМВ-3 порівняно з групою ВПГ-II-3; збільшення підщелепних лімфовузлів у групі ВПГ-I-Р порівняно з групами ВПГ-II-Р та ЦМВ-Р.

Відсоткова доля першовагітних – першонароджуючих у вагітних з ВПГ-II в стадії загострення була достовірно більшою порівняно із ВПГ-II в стадії ремісії, а також у вагітних із ВПГ-II-Р – меншою порівняно із ВПГ-I-Р і ЦМВ-Р. Також встановлено достовірно більша відсоткова частка повторно вагітних – повторнонароджуючих із ВПГ-II-Р порівняно із ВПГ-II-3, ВПГ-I-Р і ЦМВ-Р, що говорить за кращий прогноз для настання наступної вагітності у жінок у стадії ремісії генітального герпесу, ніж при простому герпесі і цитомегаловірусній інфекції.

Лише у групі ЦМВ-3 була встановлена тенденція до зростання частоти анемії вагітних порівняно з групою ЦМВ-Р. Серед ускладнень пологів та раннього післяпологового періоду лише показник дистресу плода в пологах був достовірно вищим у групі простого і генітального герпесу в стадії загострення порівняно із стадією ремісії. Протягом дійсної вагітності частота прояву ГРВІ з підвищенням температури тіла у групі ВПГ-II-3 була статистично значуще більша, ніж у групі ЦМВ-3.

За даними ряду авторів, навіть безсимптомні і субклінічні форми герпесу несприятливо впливають на розвиток імплантаційного ендометрія у жінок репродуктивного віку (Безнощенко Г.Б., Долгих Т.И., Кривчик Г.В., 2003; Сидельникова В.М., 2005; Schwartz D.A., Caldwell E., 2000; Chatterjee A., 2001). Це знаходить підтвердження і у нашій роботі – між підгрупами жінок в стадії загострення і ремісії аналогічних типів інфекції та з різними типами інфекції в відповідній стадії перебігу достовірних відмінностей у частоті самовільних викидней, штучних абортів, завмерлих вагітностей, загрози переривання вагітності і передчасних пологів не встановлено.

Встановлено, що в стадії загострення різних типів інфекції порівняно з ремісією відмічаються достовірно більші значення таких показників з боку плода: відсоткове частини мертвих дітей (ВПГ-II), новонароджених з сильними (ВПГ-II) або середніми відхиленнями (ВПГ-II, ЦМВ) на 1-й і з сильними (ВПГ-II) і легкими відхиленнями (ЦМВ) на 5-й хвилині за шкалою Апгар; гіпербілірубінемія і кон'юнктивіт (ВПГ-II). В стадії ремісії різних типів інфекції порівняно з загостренням відмічаються достовірно більші значення таких показників з боку плода: відсоткова частка живих дітей (ВПГ-II), новонароджених в чудовому (ВПГ-I, ВПГ-II і ЦМВ) і оптимальному (ЦМВ) стані на 5-й хвилині за шкалою Апгар та більшою кількістю балів за шкалою Апгар (ВПГ-I, ВПГ-II і ЦМВ); середньою вагою тіла і зростом (ВПГ-I).

У нашому дослідженні між підгрупами жінок в стадії загострення і ремісії аналогічних типів інфекції та з різними типами інфекції в відповідній стадії перебігу достовірних відмінностей частоти термінових або передчасних пологів, тривалості і шляху пологорозршення, частоти плацентарної дисфункції (ПД), більшості ускладнень пологів та раннього післяпологового періоду, частоти сумнівного стану плода і багатоводдя; відсотковим значенням живих, доношених дітей не встановлено. Це підводить до висновку, що протирецидивна терапія герпесу всіх типів має проводитись ще до планування вагітності, що дозволить істотно знизити ризик розвитку патології вагітності, зменшити ускладнення на ранніх термінах вагітності і поліпшити прогноз для плоду. А також уникнути передчасних пологів і вроджених вад розвитку плоду, понизити вірогідність появи під час вагітності супутніх захворювань, зумовлених зниженням захисних сил організму.

З'ясування залежності між характером перебігу різних типів герпетичної інфекції, виявленням специфічних маркерів та ступенем змін імунологічних показників, ймовірно, має суттєвий клініко-патогенетичний вплив (Орехов К.В., 2002; Баскаков П.Н., Шлапак И.М., 2003; Кулаков В.И., 2008).

Встановлено, що в стадії загострення ВПГ-I, ВПГ-II, ЦМВ порівняно з ремісією відмічаються достовірно більші або тенденції до більших значень IgM в терміні гестації 22-24 і 34-36 тижнів і IgG в терміні гестації 34-36 тижнів.

У групі ЦМВ в стадії загострення в терміні гестації 22-24 тижнів встановлено достовірно більші або тенденції до більших значень IgM і IgG порівняно із ВПГ-I, ВПГ-II, а в терміні 34-36 тижнів – IgG порівняно із групою ВПГ-I. У групі ЦМВ в стадії ремісії в терміні гестації 22-24 і 34-36 тижнів встановлено достовірно більше значення IgG порівняно із групами ВПГ-I і ВПГ-II.

В терміні вагітності 22-24 тижнів порівняно із терміном 34-36 тижнів встановлено достовірно більші або тенденції до більших значень таких імунологічних показників: IgM (ВПГ-I-3, ВПГ-II-3, ЦМВ-3 і ЦМВ-Р). В терміні вагітності 34-36 тижнів порівняно із терміном 22-24 тижнів встановлено достовірно більші або тенденції до більших значень таких імунологічних показників: IgG (ВПГ-I-3, ВПГ-II-3, ВПГ-I-Р і ВПГ-II-Р).

Відомо, що в патогенезі дистресу плода важливу роль відіграють процеси ліпопероксидації, окисної модифікації білків та порушення балансу в системі вазоконстриктори-вазодилататори, активність яких значно зростає за умов розвитку порушень в системі мати-плацента-плід (Гайструк А.Н., Гайструк Н.А., Мороз О.В., 2009). Залишається невивченим, в якій мірі розлади цих процесів інтегровані в формування дистресу плода при герпетичній інфекції того чи іншого типу.

В обстежених групах вагітних із різними стадіями герпетичної інфекції встановлено достовірно більші та тенденції до більших значень біохімічних показників в стадії загострення порівняно зі стадією ремісії: MDA-Г2; SH-Г1, SH-Г2, MDA-Г1 (ВПГ-I, ВПГ-II); GLU-Г1 (ВПГ-I).

Протилежна ситуація відмічалась при визначенні відмінностей решти біохімічних показників у вагітних із різними стадіями герпетичної інфекції. Встановлено, що в стадії ремісії різних типів інфекції порівняно з загостренням відмічаються достовірно більші або тенденції до більших значень таких біохімічних показників: SH-Г2, SOD-Г2, NN-Г1 та NN-Г2 (ВПГ-I, ВПГ-II, ЦМВ); GLU-Г2 (ВПГ-II, ЦМВ); SH-Г1, GLU-Г1, SOD-Г1 (ЦМВ).

Отримані відмінності знаходять своє пояснення в тому, що при герпетичній інфекції та її асоціації з плацентарною дисфункцією формується дефіцит протеїнових тіолів, що має важливу роль в розвитку дистресу плода, оскільки викликає порушення редокс-статусу тіолвмісних протеїнів, що призводить до депресії більшості регуляторних ензимів та супроводжується порушенням метаболічних процесів в системі мати-плацента-плід. Розвиток дефіциту глутатіону з одного боку є однією із можливих причин накопичення активних форм кисню та інтенсифікації процесів ліпопероксидації, окисної деструкції білків, а з іншого боку зменшує опірність до ксенобіотичного ураження тканин, адже ця сірковмісна речовина є не лише антиоксидантом, але й приймає участь в знешкодженні ксенобіотиків (Tietz Clinical guide to laboratory tests, 2006).

Супероксиддисмутаза (SOD) відіграє найважливішу роль в антиоксидантного захисту практично всіх клітин, які так чи інакше перебувають у контакті з киснем. За умови загострення вірусної інфекції при супутньому розвитку плацентарної дисфункції активність супероксиддисмутази суттєво знижується порівняно із стадією ремісії (Лебедев В.В., 2002).

Встановлено достовірно більші або тенденції до більших значень таких біохімічних показників при різних типах інфекції: GLU-Г1 у групі ВПГ-I-3 порівняно із групами ВПГ-II-3 і ЦМВ-3.

В терміні вагітності 22-24 тижнів порівняно із терміном 34-36 тижнів встановлено достовірно більші або тенденції до більших значень таких біохімічних показників: SH (ЦМВ-Р); SH (ВПГ-II-3); GLU (ВПГ-I-3). В терміні вагітності 34-36

тижнів порівняно із терміном 22-24 тижнів встановлено достовірно більші або тенденції до більших значень таких біохімічних показників: MDA (ЦМВ-3); GLU (ЦМВ-3).

З позиції сучасного акушерства, яке включає в себе останні досягнення в області молекулярної медицини, біології та клінічної гемостазіології, не викликає сумнівів той факт, що успішне закінчення вагітності в більшості випадків залежить від адекватного плацентарного кровообігу (Баскаков П.Н., Регушевский С.Е., 2003; Афанасьєва Н.В., Стрижаков А.Н., 2004; Долгушина Л.В., Макацарія А.Д., 2008).

Встановлено, що в стадії загострення різних типів інфекції порівняно з ремісією відмічаються достовірно більші і тенденції до більших значень всіх доплерометричних показників: SDVAP-Г1, SDVAP-Г2, IRAP-Г1, IRAP-Г1, IRAP-Г2, SDVMA-Г1, SDVMA-Г2, IRMA-Г1, IRMA-Г2, IPMA-Г1, IPMA-Г2 (ВПГ-I-3, ВПГ-II-3 і ЦМВ-3); IPAP-Г1 (ВПГ-I-3 і ВПГ-II-3).

Встановлено достовірно більші значення в групі ВПГ-I-3 показника SDVAP-Г2 порівняно з групою ЦМВ-3 та IPAP-Г1 – порівняно із групами ВПГ-II-3 і ЦМВ-3; в групі ЦМВ-Р показника IPAP-Г1 – порівняно з групою ВПГ-I-Р та показника IRMA-Г2 – порівняно з групами ВПГ-II-Р і ВПГ-I-Р; в групі ВПГ-II-3 показника SDVMA-Г2 – порівняно із групою ВПГ-I-3 і показника IPAP-Г1 – порівняно із групою ЦМВ-3.

В терміні вагітності 22-24 тижнів порівняно із терміном 34-36 тижнів встановлено достовірно більші або тенденції до більших значень IPAP, SDVMA в групі ВПГ-I-3. В терміні вагітності 34-36 тижнів порівняно із терміном 22-24 тижнів встановлено достовірно більші або тенденції до більших значень IPAP в групі ЦМВ-3, IRMA в групі ЦМВ-Р.

Встановлені відмінності доплерометричних показників дають можливість співставити особливості фетоплацентарної гемодинаміки із різними типами і стадіями герпетичної інфекції, а також із різним терміном вагітності, яка перебігає на тлі інфекційного процесу. За цих умов виявляються ознаки дистресу плода, яке підтверджується зниженням балів біофізичного профілю плода і кардіотокографії.

Встановлено, що в стадії ремісії різних типів інфекції порівняно з загостренням відмічаються достовірно більші і тенденції до більших значень величини суми балів ВРР в терміні гестації 30 тижнів (ВПГ-II; ЦМВ); ВРР в терміні гестації 36 тижнів (ВПГ-I, ВПГ-II, ЦМВ).

Величина ВРР в терміні гестації 36 тижнів у групі ВПГ-II-Р була достовірно більшою та мала виражену тенденцію до більших значень порівняно із групами ВПГ-I-Р і ЦМВ-Р.

В терміні гестації 30 тижнів встановлено, що відсоткова частка плодів в задовільному стані була достовірно більшою, а в стані дистресу – достовірно меншою у групі ВПГ-II-Р і ЦМВ-Р порівняно з відповідними групами у стадії загострення (в групі ВПГ-II-Р не було жодного плоду із проявами дистресу, а в групі ВПГ-II-3 – в задовільному стані). Встановлено, що відсоткова частка плодів в стані дистресу у групі ВПГ-I-Р була достовірно більшою та мала тенденцію до більших значень порівняно з групами ЦМВ-Р і ВПГ-II-Р.

В терміні гестації 36 тижнів встановлено, що відсоткова частка плодів в задовільному стані у групі ВПГ-II-Р була достовірно більшою, а в стані дистресу у

групах ВПГ-II-P і ЦМВ-P – достовірно меншою порівняно з відповідними групами у стадії загострення (в групі ВПГ-II-P не було жодного плоду із проявами дистресу, а в групі ВПГ-II-3 – в задовільному стані). Встановлено, що відсоткова частка плодів в задовільному стані у групі ВПГ-I-P мала тенденцію до менших значень порівняно з групою ВПГ-II-P. Відсоткова частка плодів із проявами дистресу у групі ВПГ-II-P була достовірно меншою та мала тенденцію до менших значень порівняно з групами ВПГ-I-P і ЦМВ-P.

Встановлено, що величина суми балів КТГ в терміні гестації 30 і 36 тижнів у вагітних з різними стадіями герпетичної інфекції достовірно більша у стадії ремісії порівняно із стадією загострення.

При порівнянні показників стану новонародженого за шкалою Апгар досліджуваних груп вагітних з різними стадіями герпетичної інфекції встановлено, що як на 1-ій, так і на 5-ій хвилині життя новонароджених відмічається достовірно більша величина суми балів у групі ВПГ-I-P, ВПГ-II-P, ЦМВ-P порівняно із групами загострення.

У новонароджених від вагітних з усіма типами і стадіями захворювання на 5-ій хвилині життя дитини величина суми балів за шкалою Апгар достовірно більша порівняно з величиною аналогічного показника на 1-хвилині.

Оцінка новонароджених за шкалою Апгар підтвердила попередньо виявлені внутрішньоутробні порушення стану плода у вагітних з різними типами герпетичної інфекції. У важких випадках були здійснені реанімаційні заходи новонародженим.

При проведенні морфологічного дослідження плаценти визначено первинні порушення розвитку посліду (додаткові частинки, гіпоплазія, низька маса плацент, оболонкове прикріплення пуповини) у пацієток із герпесвірусною інфекцією, що може бути морфологічним маркером виникнення ускладнень вагітності та порушення внутрішньоутробного стану плода. Про порушення дозрівання плаценти у пацієток із герпетичною інфекцією свідчать хаотично склерозовані ворсинки, що частково пояснює наявні порушення кровообігу. Виявлені під час морфологічного дослідження плаценти розлади кровообігу, тромби міжворсинчастого простору, крововиливи у міжворсинчастий простір, струму ворсинок, ендотеліоз, ймовірно спричинені герпетичною інфекцією та клінічно є ознаками плацентарної дисфункції, що маніфестують затримку внутрішньоутробного розвитку плоду.

У послідах жінок з лабораторно-підтвердженим вірусом простого герпесу 1-го і 2-го типів спостерігалась патологічна незрілість плаценти в вигляді дисоційованого розвитку ворсин хоріона, запальні зміни у всіх шарах плаценти (плацентити), з вираженою лімфоїдно-плазмоцитарною і лімфоїдно-макрофагальною інфільтрацією в базальній пластинці, хоріоні і екстраплацентарних оболонках, дисциркуляторні зміну у вигляді колапсу капілярів, інволютивно-дистрофічні процеси.

При інфікуванні цитомегаловірусом характерною особливістю плацентитів був хронічний інтерстиціальний вілузит, що характеризувався проліферацією камбіальних клітин трофобласту (шар цитотрофобласту Ланхганса) і наявністю дифузної макрофагальної інфільтрації, множинних лімфоїдних елементів в стромі

ворсин хоріону. Це збігається з даними, отриманими С.Н. Єфремовим (2000) і Т.Н. Мірзосєвою (2010).

У групі вагітних жінок, інфікованих генітальним герпесом спостерігалась компенсована плацентарна дисфункція у 30,5% випадків, субкомпенсована – у 52,5%, у 17,0% випадків. Проявом виражених дифузних розладів кровообігу були інфаркти, наявність крововиливів і тромбів у міжворсинчастому просторі.

Для побудови моделей, які дозволяють з відповідної часткою ймовірності передбачити, до якої сукупності (загострення чи ремісії) будуть належати вагітні з різними типами герпетичної інфекції, в залежності від гемодинамічних, біохімічних, імунологічних показників вагітних та внутрішньоутробного стану плода нами був застосований метод покрокового дискримінантного аналізу.

Встановлено, що при урахуванні гемодинамічних, біохімічних, імунологічних показників дискримінантна функція охоплює вагітних в стадії загострення: 100 % з ВПГ I типу, 100 % вагітних з ВПГ II типу, 100 % вагітних з ЦМВ інфекцією, в стадії ремісії: 76,7 % вагітних з ВПГ I типу, 77,4 % з ВПГ II типу, 58,6 % з ЦМВ інфекцією. Сукупність усіх показників, що входять до дискримінантних рівнянь мають середньо значиму дискримінацію між групами вагітних як в стадії загострення (статистика Уїлкса лямбда = 0,489; $F(16,40) = 18,79$; $p < 0,001$), так і в стадії ремісії (статистика Уїлкса лямбда = 0,416; $F(16,16) = 5,49$; $p < 0,001$).

Визначені коефіцієнти класифікаційних дискримінантних функцій дають можливість обчислити показник класифікації (Df), за допомогою якого можна передбачити належність показників, що вивчалися, до «типових» для вагітних груп ВПГ-I-3, ВПГ-II-3 та ЦМВ-3, або до «типових» для груп ВПГ-I-P, ВПГ-II-P та ЦМВ-P:

$$Df \text{ (для ВПГ-I-3)} = 150,6 \times \text{IPAP-Г1} + 27,19 \times \text{GLU-Г1} - 0,372 \times \text{IgG-Г2} + 486,5 \times \text{SDVAR-Г2} - 43,15 \times \text{MDA-Г2} + 117,3 \times \text{SDVMA-Г2} + 42,12 \times \text{MDA-Г1} - 1527;$$

$$Df \text{ (для ВПГ-II-3)} = 141,0 \times \text{IPAP-Г1} + 19,17 \times \text{GLU-Г1} - 0,404 \times \text{IgG-Г2} + 454,8 \times \text{SDVAR-Г2} - 39,26 \times \text{MDA-Г2} + 133,8 \times \text{SDVMA-Г2} + 43,57 \times \text{MDA-Г1} - 1435;$$

$$Df \text{ (для ЦМВ-3)} = 122,8 \times \text{IPAP-Г1} + 22,10 \times \text{GLU-Г1} - 0,328 \times \text{IgG-Г2} + 447,3 \times \text{SDVAR-Г2} - 37,02 \times \text{MDA-Г2} + 111,0 \times \text{SDVMA-Г2} + 38,53 \times \text{MDA-Г1} - 1287;$$

$$Df \text{ (для ВПГ-I-P)} = 0,186 \times \text{IgG-Г2} + 2,266 \times \text{BPP-36} + 161,3 \times \text{IRAP-Г2} + 211,5 \times \text{IRAP-Г1} + 148,5 \times \text{IRMA-Г2} + 0,592 \times \text{NN-Г2} - 240,5;$$

$$Df \text{ (для ВПГ-II-P)} = 0,164 \times \text{IgG-Г2} + 3,267 \times \text{BPP-36} + 146,4 \times \text{IRAP-Г2} + 223,7 \times \text{IRAP-Г1} + 142,3 \times \text{IRMA-Г2} + 0,625 \times \text{NN-Г2} - 244,6;$$

$$Df \text{ (для ЦМВ-P)} = 0,276 \times \text{IgG-Г2} + 2,586 \times \text{BPP-36} + 156,5 \times \text{IRAP-Г2} + 224,5 \times \text{IRAP-Г1} + 152,6 \times \text{IRMA-Г2} + 0,670 \times \text{NN-Г2} - 260,8.$$

Для визначення значимості усіх дискримінантних функцій було використано критерій χ^2 . Встановлено, що можлива достовірна інтерпретація отриманих показників класифікації між групами вагітних з герпетичною інфекцією як в стадії загострення, так і в стадії ремісії залежно від типу герпетичної інфекції при

урахуванні гемодинамічних, біохімічних, імунологічних показників та внутрішньоутробного стану плода.

Підводячі підсумок усієї роботи необхідно відмітити, що нами встановлені відмінності даних загального та акушерсько-гінекологічного анамнезу вагітних різних груп в залежності від типу герпетичної інфекції та стадії загострення або ремісії. Шляхом проведення імунологічного дослідження була з'ясована залежність між характером перебігу різних типів герпетичної інфекції, виявлені специфічні маркери та ступінь змін імунологічних показників.

Виявлені зміни внутрішньоутробного стану плода за цих патологічних станів супроводжуються розладами метаболічних процесів в організмі вагітних. Показано, що у вагітних з герпетичною інфекцією посилюються процеси пероксидації ліпідів (накопичується малоновий діальдегід), окисної модифікації білків (зростає кількість карбонільних груп білків) на тлі зменшення ендогенних запасів глутатіону, протеїнових тіолів, падіння активності антиоксидантного ензиму супероксиддисмутази. Слід зазначити, що за цих умов також реєструється дисбаланс в системі вазодилататори-вазоконстриктори, що проявляється зростанням продукції вазоконстрикторів (супероксид-аніону), зменшенням рівня стабільних метаболітів оксиду азоту (нітритів та нітратів сироватки). Отже, в організмі вагітних створюються метаболічні передумови, які ймовірно відіграють важливу роль у формуванні дистресу плода.

Результати проведених досліджень показали, що за умов герпетичної інфекції I типу, II типу та цитомегаловірусної інфекції в тій чи іншій мірі порушується гемодинаміка в системі мати-плацента-плід, доказом чого є достовірне зростання індексів судинного опору – систоло-діастолічного співвідношення, індексу резистентності, пульсаційного індексу в матковій артерії та артеріях пуповини, розвивається плацентарна дисфункція. Крім того, за цих умов виявляються ознаки дистресу плода, про що свідчить достовірне зниження середніх балів біофізичного профілю плода, а також кардіотокографії, що підтверджується порушенням стану дитини після народження, оціненого за шкалою Апгар.

Морфологічне дослідження плаценти свідчило про порушення розвитку посліду (крововиливи, некрози в посліді, звуження міжворсинчатого простору, плацентити, інтерстиційні вілузити, дистрофічні процеси, додаткові частинки, гіпоплазія, низька маса плацент, оболонкове прикріплення пуповини тощо) у пацієнток із герпесвірусною інфекцією, що могло бути морфологічним маркером виникнення ускладнень вагітності залежно від типу герпетичної інфекції та порушення внутрішньоутробного стану плода.

Створені дискримінантні рівняння дозволять коректно розділити вагітних за типом герпетичної інфекції залежно від стадії загострення чи ремісії та спрогнозувати розвиток та перебіг герпетичної інфекції для різних типів герпесу з наступною можливістю розроблення системи профілактики розвитку ускладнень даної вірусної патології.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі пропонується нове вирішення науково-практичної

задачі, яка полягає у встановленні особливостей перебігу вагітності, пологів та стану здоров'я новонароджених у матерів із загостренням та ремісією різних типів герпес-вірусної інфекції, а також динаміки змін імунологічних, біохімічних показників та фетоплацентарної гемодинаміки при різних типах, стадіях інфекцій і в різні терміни вагітності, на основі яких створено дискримінантні моделі прогнозування розвитку порушень в системі мати-плацента-плід. Визначені морфологічні маркери виникнення ускладнень вагітності залежно від типу герпетичної інфекції та порушення внутрішньоутробного стану плода.

1. Встановлені відмінності скарг вагітних за структурою при різних типах герпетичної інфекції та частотою проявів – при різних стадіях захворювання. У жінок із простим герпесом в усіх стадіях перебігу відмічено більшу частоту соматичних захворювань, серед яких переважав хронічний бронхіт (відповідно 20,0 і 40,0 %) та хронічний тонзиліт (відповідно 10,0 і 13,3 %), а у жінок із генітальним герпесом – гінекологічних захворювань (хронічного сальпінгофориту (12,9 % в стадії ремісії) і ектопії шийки матки (відповідно 55,6 і 41,9 %)).

2. Серед ускладнень пологів та раннього післяпологового періоду лише показник дистресу плода в пологах був вищим у групі простого і генітального герпесу в стадії загострення порівняно із стадією ремісії (відповідно 70,0 і 77,8 % та 26,7 і 32,3 %, $p < 0,05$). В стадії загострення генітального герпесу порівняно з ремісією встановлено більша частка мертвих дітей та новонароджених з сильними або середніми відхиленнями на 1-й і 5-й хвилині за шкалою Апгар. В стадії ремісії різних типів інфекції встановлені більші значення відсоткової частки живих дітей (ВПП-II), новонароджених у чудовому (ВПП-I, ВПП-II і ЦМВ) і оптимальному (ЦМВ) стані на 5-й хвилині за шкалою Апгар.

3. Високий рівень IgM і IgG при цитомегаловірусній інфекції порівняно з простим і генітальним герпесом свідчить про більш інтенсивну імунну відповідь на реактивацію інфекції (при загостренні) і повторне інфікування (при ремісії). Більші значення IgM у вагітних із гострою стадією простого і генітального герпесу в терміні гестації 22-24 тижнів порівняно з терміном 34-36 тижнів (відповідно $2,191 \pm 0,673$ і $2,379 \pm 0,961$ та $0,509 \pm 0,202$ і $0,511 \pm 0,245$, $p < 0,01$) доводять інфікування в ранньому, а менші значення IgG (відповідно $4,997 \pm 4,391$ і $5,308 \pm 3,898$ та $29,04 \pm 14,59$ і $38,04 \pm 27,52$, $p < 0,01$) – інфікування в пізньому фетальному періоді (при ремісії) та реінфекцію у передпологовому періоді (при загостренні).

4. У вагітних в стадії загострення всіх типів інфекції встановлено: активацію процесів окисної деструкції білків та ліпідів, яка проявлялась збільшенням рівня малонового діальдегіду і карбонільних груп; виснаження резерву антиоксидантних ферментів і вазоактивних молекул (сульфгідрильних груп білків, супероксиддисмутази, глутатіону, нітроген монооксиду). У групі простого герпесу в стадії загострення порівняно з іншими типами герпетичної інфекції виявлений кращий антиоксидантний захист, що підтверджується більшим рівнем глутатіону (відповідно $3,579 \pm 0,502$ та $2,7 \pm 0,426$ і $2,368 \pm 0,549$, $p < 0,01-0,001$).

5. Встановлено виражені розлади гемодинаміки в артерії пуповини у вагітних, інфікованих вірусом простого герпесу, а також порушення кровоплину в матковій артерії у вагітних із генітальним герпесом в стадії загострення. В стадії ремісії

виявлені більші значення індексу резистентності в артеріях пуповини і матки у жінок з ЦМВ (відповідно $0,683 \pm 0,061$ і $0,83 \pm 0,085$) та менші значення біофізичного профілю у жінок із ЦМВ і простим герпесом (відповідно $7,433 \pm 1,251$ і $7,931 \pm 1,252$) порівняно з генітальним герпесом (відповідно $0,677 \pm 0,078$ і $0,781 \pm 0,089$ для індексу резистентності, $p < 0,05$ та $8,484 \pm 1,061$ для біофізичного профілю, $p = 0,057$).

6. При патоморфологічному дослідження плацент з вірусом простого герпесу 1-го типу в 60% випадків спостерігалась гостра інфекція, яка супроводжувалась запальними змінами у всіх шарах плаценти (плацентити), дисциркуляторними змінами у вигляді колапсу капілярів. У групі вагітних з генітальним герпесом в 85% випадків виявлено виражені дифузне інфікування, яке проявлялось розладами кровообігу: інфарктами, крововиливами і тромбами у судинах міжворсинчастого простору. У групі вагітних з цитомегаловірусною інфекцією в 80 % випадків спостерігалось хронічне інфікування плацент та інтерстиціальний вілузит, що характеризувався проліферацією камбіальних клітин трофобласту та наявністю дифузної макрофагальної інфільтрації.

7. За допомогою методу покрового дискримінантного аналізу на основі гемодинамічних, біохімічних і імунологічних показників вагітних та внутрішньоутробного стану плода створено дискримінантні моделі, які дозволяють прогнозувати можливість виникнення порушень в системі мати-плацента-плід у вагітних з різними типами герпетичної інфекції в стадії загострення (коректність класифікації в 100 %; статистика Уїлкса лямбда = 0,489; $p < 0,001$) та ремісії (коректність класифікації в 71,1%; статистика Уїлкса лямбда = 0,416; $p < 0,001$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Сімейним парам з частими рецидивами герпетичної інфекції, які планують вагітність, необхідно обстеження на герпес-вірусну інфекцію і асоційовані з нею інфекції, дослідження імунного статусу. За показами провести терапію для профілактики рецидиву вірусної інфекції під час вагітності.

2. Вагітні з герпетичною інфекцією різних типів повинні підлягати скринінгу на герпетичну інфекцію (TORCH-інфекцію) для оптимізації ведення даної та наступних вагітностей, так як вони складають групу підвищеного ризику по розвитку порушень в системі мати-плацента-плід.

3. Вагітним з підозрою по клінічним даним герпетичної інфекції того чи іншого типу необхідне проведення імунологічного, біохімічного обстежень, комплексного дослідження стану фето-плацентарного комплексу та внутрішньоутробного стану плода для оцінки порушень в системі мати-плацента-плід та створення за результатами досліджень методу покрового дискримінантного аналізу.

4. Прогнозування розвитку порушень в системі мати-плацента-плід в залежності від гемодинамічних, біохімічних, імунологічних діагностичних критеріїв вагітних та внутрішньоутробного стану плода з використанням дискримінантних рівнянь:

Df (для ВПГ-I-3) = $150,6 \times IPAP-G1 + 27,19 \times GLU-G1 - 0,372 \times IgG-G2 + 486,5 \times SDVAR-G2 - 43,15 \times MDA-G2 + 117,3 \times SDVMA-G2 + 42,12 \times MDA-G1 - 1527$;

Df (для ВПГ-II-3) = $141,0 \times IPAP-G1 + 19,17 \times GLU-G1 - 0,404 \times IgG-G2 + 454,8 \times SDVAR-G2 - 39,26 \times MDA-G2 + 133,8 \times SDVMA-G2 + 43,57 \times MDA-G1 - 1435$;

Df (для ЦМВ-3) = $122,8 \times IPAP-G1 + 22,10 \times GLU-G1 - 0,328 \times IgG-G2 + 447,3 \times SDVAR-G2 - 37,02 \times MDA-G2 + 111,0 \times SDVMA-G2 + 38,53 \times MDA-G1 - 1287$;

Df (для ВПГ-I-P) = $0,186 \times IgG-G2 + 2,266 \times BPP-36 + 161,3 \times IRAP-G2 + 211,5 \times IRAP-G1 + 148,5 \times IRMA-G2 + 0,592 \times NN-G2 - 240,5$;

Df (для ВПГ-II-P) = $0,164 \times IgG-G2 + 3,267 \times BPP-36 + 146,4 \times IRAP-G2 + 223,7 \times IRAP-G1 + 142,3 \times IRMA-G2 + 0,625 \times NN-G2 - 244,6$;

Df (для ЦМВ-P) = $0,276 \times IgG-G2 + 2,586 \times BPP-36 + 156,5 \times IRAP-G2 + 224,5 \times IRAP-G1 + 152,6 \times IRMA-G2 + 0,670 \times NN-G2 - 260,8$.

5. За результатами прогнозування визначити тактику ведення вагітної з відповідним типом герпетичної інфекції в стадії загострення або ремісії та при виявленні порушень в системі мати-плацента-плід розпочати патогенетично обгрунтовану та антиретровірусну терапію.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Булавенко О.В. Роль морфологічних змін плаценти в розвитку плацентарної дисфункції при вагітності, ускладненій герпетичною інфекцією / О.В. Булавенко, В.В. Кливак // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2012. – № 2. – С. 92-93. (здобувачем проведено описання і узагальнення отриманих результатів)

2. Булавенко О.В. Особливості діагностики цитомегаловірусної інфекції у вагітних / О.В. Булавенко, В.В. Кливак // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2012. – № 4. – С. 503-506. (здобувачем проведено описання отриманих результатів)

3. Патоморфологические аспекты цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции / О.В. Булавенко, В.В. Кливак, А.А. Гаврилюк, Т.М. Король // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2013. – №1 (37). – С. 124-126. (Казахстан) (здобувачем проведено описання і узагальнення отриманих результатів)

4. Булавенко О.В. Морфологічні особливості фетоплацентарної недостатності при герпетичній інфекції у вагітних / О.В. Булавенко, В.В. Кливак, А.В. Гаврилюк // Biomedical and biosocial anthropology. – № 20. – 2013. – С. 31-36. (здобувачем проведено описання і узагальнення отриманих результатів)

5. Кливак В.В. Метаболічні критерії розвитку порушень в системі мати-плацента-плід у вагітних з різними типами герпетичної інфекції / В.В. Кливак // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2014. – Т. 19, №4. – С. 5-9. (входить до переліку міжнародних наукометричних баз)

6. Кливак В.В. Прогностичні особливості виникнення плацентарної дисфункції та дистресу плода на тлі герпетичної інфекції вагітних / В.В. Кливак //

Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2014. – Т. 19, № 4. – С. 25-30. *(входить до переліку міжнародних наукометричних баз)*

7. Булавенко О.В. Методи діагностики цитомегаловірусної інфекції у вагітних / О.В. Булавенко, В.В. Кливак // Імунологія та алергологія. – 2012. – додаток до № 3. – С. 9-10. *(здобувачем проведено обробку і описання отриманих результатів)*

8. Булавенко О.В. Клініко-морфологічний аналіз випадків генітального герпесу у вагітних жінок / О.В. Булавенко, В.В. Кливак // Роль та місце медицини у забезпеченні здоров'я людини у сучасному суспільстві : мат. міжнар. наук.-практ. конф. : тези доп. – Одеса, 2013. – С. 32. *(здобувачем проведено описання отриманих результатів)*

9. Булавенко О.В. Генітальний герпес у вагітних: клініко-морфологічні особливості / О.В. Булавенко, В.В. Кливак // Клінічна фармакологія та фармакотерапія захворювань : мат. VII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю з клінічної фармакології : тези доп. – Вінниця, 2013. – С. 163-164. *(здобувачем проведено описання отриманих результатів)*

АНОТАЦІЯ

Кливак В.В. Особливості перебігу вагітності та стану плода у жінок з різними типами герпетичної інфекції. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2015.

Дисертаційна робота присвячена проблемі діагностики та прогнозування порушень в системі мати-плацента-плід у вагітних з різними типами герпетичної інфекції. Досліджено особливості перебігу вагітності, пологів та стану здоров'я новонароджених у матерів із загостренням та ремісією різних типів герпес-вірусної інфекції, а також динаміку змін імунологічних, біохімічних показників та фетоплацентарну гемодинаміку при різних типах, стадіях інфекцій і в різні терміни вагітності, на основі яких встановлено діагностичні критерії розвитку порушень в системі мати-плацента-плід та розроблені дискримінантні моделі, що дозволяють коректно розділити вагітних за типом герпетичної інфекції залежно від стадії загострення чи ремісії та спрогнозувати розвиток та перебіг герпетичної інфекції для різних типів герпесу. Визначені морфологічні маркери виникнення ускладнень вагітності залежно від типу герпетичної інфекції та порушення внутрішньоутробного стану плода.

Ключові слова: герпетична інфекція, система мати-плацента-плід, діагностика, прогнозування.

АННОТАЦИЯ

Клывак В.В. Особенности течения беременности и состояния плода у женщин с различными типами герпетической инфекции. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова МЗ Украны, Винница, 2015.

Диссертация посвящена проблеме диагностики и прогнозирования нарушений в системе мать-плацента-плод у беременных с различными типами герпетической инфекции.

Работа проводилась на базах кафедры акушерства и гинекологии №2, научно-исследовательской клиничко-диагностической лаборатории Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Винницкого городского клинического родильного дома №2, центра репродуктивной медицины «REMEDI». В соответствии с поставленной целью и задач в работе использованы общеклинические, инструментальные, биохимические, патоморфологические и статистические методы исследования.

Установлены различия данных общего и акушерско-гинекологического анамнеза беременных различных групп в зависимости от типа герпетической инфекции и стадии обострения или ремиссии. Путем проведения иммунологического исследования была выяснена зависимость между характером течения различных типов герпетической инфекции, обнаружены специфические маркеры и степень изменений иммунологических показателей.

Выявленные изменения внутриутробного состояния плода при этих патологических состояниях сопровождаются расстройствами метаболических процессов в организме беременных. Показано, что у беременных с герпетической инфекцией усиливаются процессы перекисного окисления липидов (накапливается малоновый диальдегид), окислительной модификации белков (растет количество карбонильных групп белков) на фоне уменьшения эндогенных запасов глутатиона, протеиновых тиолов, падение активности антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы. Следует отметить, что в этих условиях также регистрируется дисбаланс в системе вазодилататоры-вазоконстрикторы, что проявляется ростом продукции вазоконстрикторов (супероксид-аниона), уменьшением уровня стабильных метаболитов оксида азота (нитритов и нитратов сыворотки). Таким образом, в организме беременных создаются метаболические предпосылки, которые играют важную роль в формировании дистресса плода.

Результаты проведенных исследований показали, что в условиях герпетической инфекции I-го, II-го типа и цитомегаловирусной инфекции в той или иной степени нарушается гемодинамика в системе мать-плацента-плод, доказательством чего является достоверный рост индексов сосудистого сопротивления - систоло-диастолического соотношения, индекса резистентности, пульсационного индекса в маточной артерии и артерии пуповины, развивается плацентарная дисфункция. Кроме того, в этих условиях проявляются признаки дистресса плода, о чем свидетельствует достоверное снижение средних баллов биофизического профиля плода, а также кардиотокографии, что подтверждается нарушением состояния ребенка после рождения, оцененного по шкале Апгар.

Морфологическое исследование плаценты свидетельствует о нарушении развития последа (кровоизлияния, некрозы в последе, сужение межворсинчатого

пространства, плацентит, дистрофические процессы, дополнительные частицы, гипоплазия, низкая масса плацент, оболочечное прикрепление пуповины и т.д.) у пациенток с герпес-вирусной инфекцией, что может быть морфологическим маркером возникновения осложнений беременности в зависимости от типа герпетической инфекции и нарушения внутриутробного состояния плода.

Созданные дискриминантные уравнения позволят корректно разделить беременных по типу герпетической инфекции в зависимости от стадии обострения или ремиссии и спрогнозировать развитие и течение герпетической инфекции для различных типов герпеса с последующей возможностью разработки системы профилактики развития осложнений данной вирусной патологии.

Ключевые слова: герпетическая инфекция, система мать-плацента-плод, диагностика, прогнозирование.

ANNOTATION

Klyvak V.V. Features of pregnancy and fetus condition among women with different types of herpes infection. - On the rights of the manuscript.

Thesis for the degree of candidate of medical sciences in specialty 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology. – Vinnitsa M.I. Pirogov's National Medical University, Ministry of Health Care of Ukraine, Vinnitsa, 2015.

Dissertation is devoted to the problem of diagnosis and forecasting of disorders in the mother-placenta-fetus system in pregnant women with different types of herpes infection. The peculiarities of pregnancy, childbirth and health of newborns in mothers with exacerbation and remission of various types of herpes virus infections investigated, as well as the dynamics of changes in immunological, biochemical parameters and fetoplacental hemodynamics in different types, stages of infection and in different stages of pregnancy on the basis of which established diagnostic criteria development of disturbances in the mother-placenta-fetus system and designed discriminant model allowing to correctly divide pregnant by type of herpes infection, depending on the stage of exacerbation or remission and predict the development and course of herpes infection for different types of herpes. Defined morphological markers of complications of pregnancy, depending on the type of herpes infection and intrauterine fetal infringement.

Keywords: herpes infection, mother-placenta-fetus system, diagnosis, prediction.

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

ВПГ	- Вірус простого герпесу
ВПГ-I	- Вірус лабіального герпесу в стадії загострення
ВПГ-II	- Вірус генітального герпесу в стадії загострення
-Г1	- термін 22-24 тижні
-Г2	- термін 34-36 тижнів
-З	- стадія загострення
КТГ	- Кадіотокографія плода (сума балів) за шкалою Fisher
ПД	- Плацентарна дисфункція
ПЛР	- Полімеразно-ланцюгова реакція
-Р	- стадія ремісії

ЦМВ	- Цитомегаловірус
ВРР	- Біофізичний профіль плода (сума балів) за шкалою Vintzileos
СН-	- Карбонільні групи, ммоль/л
ГЛУ-	- Глутатіон, мкмоль/л
ІРАР-	- Пульсаційний індекс в артерії пуповини
ІРМА-	- Пульсаційний індекс в матковій артерії
ІРАР-	- Індекс резистентності в артерії пуповини
ІРМА-	- Індекс резистентності в матковій артерії
L-ARG-	- L-аргінін, кмоль/л
MDA-	- Малоновий діальдегід, мкмоль/л
NN-	- Нітрити та нітрати, кмоль/л
SDVAP-	- Систоло-діастолічне співвідношення в артерії пуповини
SDVMA-	- Систоло-діастолічне співвідношення в матковій артерії
SH-	- SH-групи білків, ммоль/л
SOD-	- Супероксиддисмутаза, ум.од/мг білку

Підписано до друку 11.05.2015 р. Замовл. № 152.
Формат 60х90 1/16 Ум. друк. арк. 0,8 Друк офсетний.
Тираж 100 примірників.

Вінниця. Друкарня ВНМУ імені М.І. Пирогова, Пирогова, 56.

