

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

САДИГОВ ЮРІЙ МЕХДІЙОВИЧ

УДК 618.333-036.1-022:578.7]-084

**ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА ЗАВМЕРЛОЇ
ВАГІТНОСТІ У ПІЗНІ ТЕРМІНИ У ЖІНОК
З ВІРУСНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2017

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор **Міцода Роман Миронович**, професор кафедри охорони материнства та дитинства ФПОДП ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Романенко Тамара Григорівна**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, професор кафедри акушерства та гінекології № 1

доктор медичних наук, професор **Заболотнов Віталій Олександрович**, КЗ «Житомирський інститут медсестринства», завідувач кафедри сестринської та акушерської справи

Захист відбудеться «___» _____ 2017 р. о 12⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий «___» _____ 2017 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,

кандидат медичних наук доцент

О. А. Галушко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Основними завданнями сучасної перинатології є збереження здоров'я вагітної, зниження перинатальних втрат і забезпечення народження здорової дитини (Романенко Т. Г. та співавт., 2015; Brugha R., 2013). Переважна роль внутрішньоутробних інфекцій серед причин негативних перинатальних наслідків визначає актуальність всебічного вивчення цієї проблеми (Дубоссарська З. М. та співавт., 2013; Viron C. A. et al., 2014).

В останні роки зростання значимості вроджених інфекцій у перинатології пов'язано як із появою сучасних інформативніших методів діагностики, так і з підвищенням рівня інфікування жінок фертильного віку, перш за все, персистуючими збудниками, серед яких домінують віруси простого герпесу першого, другого типів (HSV) та цитомегаловірусу (CMV) (Исаков В. А. и соавт., 2013; Carville A. et al., 2015).

Ускладнення вагітності на фоні вірусних інфекцій можуть розвиватись в результаті порушення імунологічної толерантності організму. Наслідком є патологічна для вагітності активація цитотоксичного імунітету (Паращук Ю. С. та співавт., 2014; Kapranos N. C. et al., 2016). Ця активація і так звана «Th1/Th2 парадигма вагітності» складають одну з останніх концепцій, яка пояснює зміни регуляторних механізмів імунної системи при втратах вагітності, плацентарній дисфункції (ПД) та передчасних пологах (Жук С. И. и соавт., 2013; Brown Z. A., 2011).

Як правило, в основі патологічних станів плода і новонародженого полягають зміни у функціонуванні плаценти з формуванням різних форм ПД (Маркин Л. Б., 2016; Hirsch M. S., 2015). В умовах значної тканинної гіпоксії, яка виникає на фоні такої дисфункції, підвищується активність реплікації вірусів і накопичення їх у тканинах посліду і плода. Поряд з цим, віруси можуть самі індукувати гіпоксію, тим самим запускаючи порочне коло. Так, при CMV та герпетичних інфекціях в період вагітності частіше реєструються сонографічні ознаки ПД (завмирання вагітності, багатоводдя, патологія плаценти, загрози викидня) та прояви внутрішньоутробного ураження плода (внутрішньоутробне інфікування, затримка розвитку плода, пілоектазія, гідроцефалія).

Сьогодні не існує єдиної стратегії ведення пацієнток з хронічними вірусними інфекціями. Складність полягає у неможливості їх етіотропного лікування. Засобів, які дозволяють повністю елімінувати вірусну інфекцію з організму, не існує, а доступні противірусні та імунні препарати протипоказані при вагітності (Радзинский В. Е. и соавт., 2012; Spinillo A., 2014).

Таким чином, високі рівні вірусного інфікування жінок фертильного віку та вірогідність ураження структурних компонентів фетоплацентарного комплексу і плода з розвитком тяжких вроджених форм інфекції свідчать про актуальність розробки і вивчення нових методів прогнозування та специфічної терапії цитомегаловірусної інфекції та захворювань, спричинених вірусом простого герпесу, у вагітних.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження виконано у відповідності до плану програми науково-дослідних робіт кафедри охорони материнства та дитинства факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет» «Оцінка та шляхи покращення репродуктивного здоров'я жінки, перинатальні аспекти вагітності в умовах нестачі йоду та екологічного навантаження», № державної реєстрації 0110U001968.

Мета роботи та завдання дослідження. Метою роботи було зниження частоти перинатальної патології у жінок носіїв вірусної інфекції (герпесу та цитомегаловірусу) на підставі вивчення клініко-ехографічних, імунологічних, мікробіологічних та вірусологічних особливостей, а також розробка та впровадження комплексу лікувально-профілактичних і прогностичних заходів.

Для реалізації запропонованої мети були поставлені наступні **завдання**.

1. Оцінити клінічний перебіг вагітності та пологів у носійок вірусної інфекції.
2. Вивчити особливості формування та функціонального стану фетоплацентарного комплексу вагітних носіїв вірусної інфекції у різні терміни вагітності.
3. З'ясувати стан системного імунітету та частоту загострення у жінок носіїв вірусної інфекції впродовж вагітності.
4. Визначити стан мікробіоценозу статевих шляхів у вагітних носіїв цитомегаловірусу та герпесу протягом гестаційного періоду.
5. Розробити та оцінити ефективність методики прогнозування та профілактики перинатальної патології у жінок носіїв вірусної інфекції.

Об'єкт дослідження: перинатальна патологія у жінок носіїв вірусної інфекції із завмиранням вагітності в анамнезі.

Предмет дослідження: клінічний перебіг вагітності, пологів та стан новонародженого; функціональний стан фетоплацентарного комплексу, стан системного імунітету та мікробіоценозу статевих шляхів.

Методи дослідження: клінічні, ехографічні, доплерометричні, ендокринологічні, імунологічні, мікробіологічні, вірусологічні, математичні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Показані нові аспекти патогенезу розвитку плацентарної дисфункції та перинатальної патології у жінок носіїв вірусної інфекції на підставі встановлених взаємозв'язків між ехографічними, доплерометричними, ендокринологічними та імунологічними змінами. Вперше розроблена та впроваджена методика прогнозування завмирання вагітності в пізні терміни у вагітних носіїв вірусної інфекції, що дозволяє адекватно оцінити наявний ступінь ризику та виробити конкретний план планування наступної вагітності. Науково обґрунтовано роль прегравідарної підготовки, корекції імунологічного стану та мікробіоценозу статевих шляхів під час вагітності у профілактиці акушерських та перинатальних ускладнень у жінок, що є носіями цитомегаловірусу та простого герпесу.

Практичне значення одержаних результатів. Встановлена ефективність основних клінічних та лабораторних показників в плані прогнозування завмирання

вагітності у жінок носіїв цитомегаловірусу та простого герпесу. Розроблено та впроваджено новий метод прогнозування плодових втрат на підставі бальної оцінки основних клінічних і лабораторно-функціональних показників.

Показано порівняльні аспекти клінічного перебігу вагітності, функціонального стану фетоплацентарного комплексу, імунологічних, мікробіологічних та вірусологічних особливостей, а також стану новонароджених у жінок носіїв цитомегаловірусу та простого герпесу із завмерлою вагітністю в анамнезі.

Розроблено та впроваджено практичні рекомендації щодо зниження частоти перинатальної патології у жінок носіїв вірусної інфекції на підставі використання методики прогнозування, прегравідарної підготовки та лікувально-профілактичних заходів під час вагітності.

Особистий внесок здобувача. Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2013 по 2016 рр. Дана дисертаційна робота виконана особисто автором. Дослідження проведені на базі кафедри охорони материнства та дитинства факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет».

Особисто автором виконувалися патентно-інформаційний пошук, опрацювання методики дослідження, підбір тематичних хворих, їх клінічне обстеження з наступною обробкою та аналізом записів. Дисертантом здійснювалося проспективне спостереження вагітних, а саме, загальне клінічне обстеження та лікування, збір документованих даних про перебіг вагітності та пологів. Створення бази даних на персональному комп'ютері, статистична обробка та аналіз отриманих результатів здобувач проводив самостійно. Мета, завдання дослідження, висновки та практичні рекомендації сформульовані автором разом з науковим керівником. Здобувач брав активну участь у представленні результатів роботи у статтях, матеріалах конференцій, доповідях. Здобувачем написаний та оформлений текст дисертаційної роботи, розроблені практичні рекомендації.

Апробація результатів роботи. Основні положення та висновки дисертаційної роботи були оприлюднені на пленумах і з'їзді асоціації акушерів-гінекологів України (Ужгород, 2010; Київ, 2011, 2012, 2013, 2014), засіданні асоціації акушерів-гінекологів м. Києва (2012), міжнародних школах-семінарах «Досягнення і перспективи перинатальної медицини» (Ужгород, 2013; Київ, 2014), 2 і 3-й спеціалізованих медичних виставках «Здоров'я жінки і дитини» (Київ, 2011, 2013).

Публікації. За темою кандидатської дисертації опубліковано 12 наукових робіт: 8 – у фахових наукових виданнях, рекомендованих переліком МОН України, 4 – тези в матеріалах наукових форумів.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 181 сторінці друкованого тексту, складається з вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, їх обговорення, висновків та списку використаних джерел, що включає 278 джерел кирилицею та латиницею. Робота ілюстрована 79 таблицями та 32 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт, методи та методологія досліджень. На першому етапі досліджень була розроблена методика прогнозування завмирання вагітності на підставі комплексного клініко-лабораторного обстеження 729 жінок носіїв HSV та CMV, що були обстежені на базі клінічної лабораторії Закарпатського обласного центру профілактики та боротьби із СНІДом з 2007 по 2013 роки.

На другому етапі відповідно до поставленої мети і задач нами було обстежено 100 жінок із завмерлою вагітністю в анамнезі, які є носіями HSV (вірус простого герпесу) та CMV (цитомегаловірус) та планують вагітність. Було проведено клініко-лабораторне і функціональне обстеження 135 жінок, яких було розподілено на групи:

- контрольна група (КГ) – 35 жінок, що не є носіями HSV та CMV, без значної соматичної та гінекологічної патології та які завагітніли самостійно;
- I група (основна) – 50 жінок із завмерлою вагітністю в анамнезі, які є носіями HSV та CMV, у яких була впроваджена розроблена нами модель лікувально-профілактичних заходів;
- II група (порівняння) – 50 жінок із завмерлою вагітністю в анамнезі, які є носіями HSV та CMV, у яких тактика ведення до і протягом вагітності проводилась за загальноприйнятою методикою.

Критерії включення у дослідження – жінки носії HSV та CMV із завмерлою вагітністю в анамнезі, які планують вагітність.

Критерії не включення у дослідження – відмова жінки виконувати всі пункти протоколу обстеження, лікування та профілактики.

Загальноприйняте ведення жінок до і під час вагітності здійснювалось відповідно до рекомендацій та наказів МОЗ України від 15.07.2011 № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» та від 27.12.2006 № 906 «Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги "Перинатальні інфекції"».

Для терапії у вагітних II групи нами були застосовані загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи згідно протоколів МОЗ України, що включали гормональну корекцію, вітамінотерапію, антиоксиданти, спазмолітики та антиагреганти, застосування седативних препаратів, препаратів токолітичної дії, вазоактивних препаратів та, за показами, антибактеріальних і противірусних препаратів.

Відмінною рисою запропонованої нами методики є комплексний етіопатогенетичний підхід, що містив у собі наступні моменти:

- прегравідарна підготовка включала проведення імунокорекції за 2–3 місяці до настання планованої вагітності;
- з другого триместру вагітності проводилася специфічна противірусна терапія (специфічний імуноглобулін) з використанням комплексного противірусного та імуномодулюючого препарату, похідних прогестерону та донатору NO (аргініну гідрохлорид).

У комплекс клініко-лабораторного і функціонального обстеження були включені такі моменти: клінічний анамнез; загальний і гінекологічний огляд; лабораторне обстеження: загальний аналіз крові, сечі, коагулограма, печінкові проби і цукор крові, консультації суміжних спеціалістів – офтальмолога, ендокринолога, невропатолога, кардіолога й ін.; УЗД органів малого тазу і фетоплацентарного комплексу (доплерометрія); біофізичний профіль плода (БПП), кардіотокографія (КТГ); проведення імунологічних та вірусологічних досліджень. Терміни обстеження були наступні: у I триместрі – 6–12 тижнів, II – 16–18 тижнів, III – 32–39 тижнів.

Обстеження всіх вагітних жінок проведено за однаковими методиками та з використанням одних и тих самих апаратів, що виключає вплив можливої помилки, характерної для будь-якого неінвазивного методу дослідження, на достовірність результатів обстеження. Проведення дослідження не суперечить загальноприйнятим біоетичним нормам і проведено з урахуванням відповідних принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини та відповідних законів України про проведення експериментальних і клінічних досліджень (Дубоссарська З. М. та співавт., 2013).

Вірусологічні дослідження проводились з використанням полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) за загальноприйнятими рекомендаціями (Гусева О. И. и соавт., 2012).

Ехографічні та доплерометричні дослідження були виконані на ультразвуковому апараті «Toshiba SSH-140A» (Японія), «Siemens Sonoline SL-250» або «Siemens Sonoline Elegra» (Німеччина) в реальному масштабі часу за допомогою конверторного датчика з частотою 2-5 МГц. Доплерометричні дослідження кровообігу проводили в артерії пуповини (АП) та середній мозковій артерії плода (СМА). Кровообіг в АП визначали в її середній частині на достатній відстані від місця її входження в черевну порожнину плода та плаценту (Бабкина Т. М., 2014).

Кардіомоніторне спостереження проводили за допомогою кардіотокографа «Fetal-Care» фірми Krahsbenler (Німеччина). Реєстрацію серцевих скорочень плода здійснювали методом непрямой кардіотокографії (КТГ) за рекомендаціями Л. Б. Маркина (2006).

Оцінку гормонсинтезуючої функції ФПК проводили шляхом дослідження рівня ключових регуляторних гормонів системи мати-плацента-плід – естріолу (Е3), кортизолу (Кр), плацентарного лактогену (ПЛ), прогестерону (П). Визначення гормонів проводилося імуноферметним методом з використанням наборів моноклональних антитіл (Назаренко Г. И., 2013).

Поглиблене імунологічне обстеження включало визначення абсолютної ($\times 10^9/\text{л}$) та відносної (%) кількості субпопуляцій лімфоцитів CD3+ (Т-лімфоцити), CD4+ (хелпери-індуктори), CD8+ (супресори-цитотоксичні), CD56+ (природні кілери), CD19+ (В-лімфоцити); визначення рівнів IgG, IgM, IgA у сироватці крові, як показників функціональної активності В-ланки імунітету, проводили методом простої радіальної імунодифузії в гелі за С. Mancini (Назаренко Г. И., 2013).

Морфологічні методи дослідження плаценти проводились згідно рекомендацій А. И. Милованова (2012).

Для обробки отриманих даних використовувався пакет прикладних програм «Statistica 6.0».

1. У дисертації використовувалися основні параметри вибіркового методу:

а) вибіркова середня: $\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_i x_i$;

б) помилка середньої: $m_x^* = \frac{\bar{\sigma}_x}{\sqrt{n}} = \frac{\bar{\sigma}_x^*}{\sqrt{n-1}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n(n-1)}}$.

У роботі при пошуку достовірності відмінності між групами використовувалися загальноприйняті статистичні методи.

2. У разі нормального розподілу ознак використовувався параметричний метод – t-критерій Ст'юдента для незалежних (незв'язаних) і залежних (зв'язаних) груп:

$$t = \frac{|\bar{x} - \bar{y}|}{\sqrt{n_1 \sigma_x^{*2} + n_2 \sigma_y^{*2}}} \sqrt{\frac{n_1 n_2 (n_1 + n_2 - 2)}{n_1 + n_2}}.$$

При застосуванні даного критерію перевірялася нульова статистична гіпотеза H_0 про відсутність відмінностей груп.

Після обчислення значення t за відповідними таблицями (Гланц С., 2008; Минцер А. П., 2014) знаходили відповідну йому ймовірність p .

Результати досліджень та їх обговорення. Результати оцінки вікового складу вагітних показали, що в усіх групах переважали жінки активного репродуктивного віку – від 20 до 35 років. Проте, середній вік пацієток контрольної групи склав $21,2 \pm 1,4$ років, а в основній та в групі порівняння цей показник був достовірно вище і практично не відрізнявся між собою – $25,3 \pm 2,6$ років ($p < 0,05$).

Згідно даних сучасної літератури (Исаков В. А. и соавт., 2013; Кускова Т. К. и соавт., 2014; Brughā R., 2013), для багатьох жінок з вірусносійством характерна висока частота супутньої екстрагенітальної патології. За нашими даними, серед різних форм соматичної захворюваності перше місце посідали часті гострі респіраторні вірусні інфекції – 96,0 і 94,0 % у I та II групі відповідно, майже кожна жінка хворіла більше чотирьох разів на рік. Також дуже високим виявився показник патології нирок, серед якої найчастіше зустрічався пієлонефрит, цистит: I група – 56,0 %, II група – 52,0 %. Крім того, значними були рівні захворювань шлунково-кишкового тракту (I група – 18,0 %, II група – 20,0 %) та ендокринна патологія (I група – 28,0 %, II група – 30,0 %). В усіх випадках вагітність наступала під час ремісії соматичної патології.

Натомість, жінки з КГ були практично здорові і соматична патологія зустрічалася в поодиноких випадках – 8,6 %, а саме, лише одна жінка мала в анамнезі пневмонію та дві жінки – хронічний гастрит.

При вивченні гінекологічного анамнезу у досліджуваних жінок звертає на себе увагу високий рівень запальних захворювань матки і придатків у пацієток I групи – 68,0 % та II групи – 62,0 % ($p < 0,05$) в порівнянні з жінками КГ – 2,9 %. Кількість гінекологічних захворювань на одну жінку в I групі та II групі становила 1,3, тоді як у КГ – 0,3. Все це має негативний вплив на реалізацію репродуктивної функції і призводить до передчасного виснаження компенсаторних резервів організму вагітної та зниження її адаптаційної спроможності, що, в свою чергу, може призвести до перинатальних втрат (Буткова О. І. та співавт., 2011; Brown Z. A., 2011). Неможливо не звернути увагу на той факт, що всі жінки з основної групи та групи порівняння мали в анамнезі урогенітальну інфекцію. При відсутності суттєвих розбіжностей між основними досліджуваними групами жінок дані, отримані серед вагітних із викиднем, суттєво відрізнялися від показників контрольної групи ($p < 0,05$). При оцінці мікробіологічного статусу встановлено, що у жінок КГ найчастіше зустрічалися кандидоз (5,7 %), бактеріальний вагіноз (11,4 %) та неспецифічні вагінальні інфекції (8,6 %), а у жінок I та II груп вірусна інфекція зустрічалась у 100 % випадків, показники мікст-інфекцій склали у I групі 92,0 %, у II групі – 88,0 %.

Наведені вище дані свідчать про те, що наявність в анамнезі урогенітальної патології вірусної етіології є фактором ризику виникнення завмирання плода при наступній вагітності. Тому дуже важливим, на наш погляд, є обстеження цих жінок в період планування наступної вагітності з відповідною прегравідарною підготовкою, що співпадає з рекомендаціями І. С. Глазкова та співавторів (2010) і Ф. В. Дахно (2013).

Для жінок з вірусоносійством дуже важливим є репродуктивний анамнез (Стрижаков А. Н. и соавт., 2011; Дубоссарська З. М. та співавт., 2013), від якого залежить тактика проведення лікувально-профілактичних заходів. При цьому нами встановлено, що відсоток штучних абортів у I та II групі був приблизно однаковий (20,0 та 22,0 % відповідно). Крім того, звертає на себе увагу висока частота завмерлих вагітностей в анамнезі: I група – 80,0 %, II група – 84,0 %. Позаматкову вагітність в анамнезі внаслідок перенесених запальних процесів мали 8,0 % жінок з I групи та 6,0 % жінок з II групи, обтяжений акушерський анамнез мав місце тільки в основних групах за рахунок наявності затримки розвитку плода (ЗРП) – 10,0 та 8,0 % відповідно, перинатальних втрат – 20,0 та 40,0 % відповідно.

Суттєвий інтерес представляють строки завмирання вагітностей, що широко обговорюється у сучасній літературі (Паращук Ю. С. та співавт., 2010; Буткова О. І. та співавт., 2011). Згідно отриманих нами результатів, найбільший відсоток завмерлих вагітностей в I та II групі діагностовано в терміни до 6 тижнів (I група – 36,0 %, II група – 32 %) та від 7 до 12 тижнів (40,0 і 46,0 % відповідно). Це можна пояснити тим що на 6–7-му тижні вагітності відбувається пік першої хвилі інвазії цитотрофобласта в ендометріальний сегмент маткових артерій, що дає початок формуванню матково-плацентарному кровообігу. Як відомо, вплив вірусної інфекції

викликає системне ураження ендотелію, що в свою чергу призводить до порушення I та II хвилі інвазії, а недостатність I хвилі інвазії цитотрофобласта веде до затримки початку матково-плацентарного кровообігу, утворення зон некрозу в decidua basalis та загибелі ембріона. Досить високим є відсоток завмерлих вагітностей в період з 12 до 18 тижнів (I група – 16,0 %, II група – 18,0 %), що припадає на II хвилю інвазії цитотрофобласта. Пік II хвилі інвазії цитотрофобласта припадає на 16–18 тижнів вагітності, і порушення II хвилі інвазії також призводить до неадекватного приросту матково-плацентарного кровообігу, що в свою чергу веде до зменшення кровопостачання плаценти, ішемії ворсин та в подальшому розвитку плацентарної дисфункції, затримки розвитку та загибелі плода. Отримані клінічні результати дозволили нам виділити основні фактори ризику виникнення завмерлої вагітності:

- наявність в анамнезі уrogenітальних інфекцій;
- перенесені вірусні захворювання – HSV та CMV;
- обтяжений соматичний та гінекологічний анамнез – самовільні викидні, завмерлі вагітності та висока частота запальних захворювань органів малого тазу;
- обтяжений акушерський анамнез – антенатальна загибель плода, затримка розвитку плода, передчасні пологи.

В сучасній літературі (Радзинский В. Е. и соавт., 2012; Резніченко Ю. Г. та співавт., 2014) відмічається необхідність розробки ефективних методик прогнозування репродуктивних втрат у жінок груп високого ризику, що і було одним із завдань нашої наукової роботи.

Так, для розробки ефективної системи прогнозування завмирання вагітності ми комплексно обстежили 729 жінок носіїв HSV та CMV I із завмерлою вагітністю в анамнезі (на базі клінічної лабораторії Закарпатського обласного центру профілактики та боротьби із СНІДом за 2007–2013 роки). У всіх цих жінок на підставі клініко-лабораторних досліджень було підтверджено носійство HSV та CMV. З цієї групи жінок для розробки моделі прогнозування ми виділили 150 і назвали цю групу «група прогнозування», оскільки на підставі отриманих у них даних була розроблена нова методика прогнозування завмирання наступної вагітності, що було одним із важливих завдань нашої наукової праці.

Отримані результати свідчать, що середній вік обстежених пацієнток склав $26,9 \pm 2,4$ років. Супутня екстрагенітальна патологія виявлена в 42,3 %, а в 31,9 % – поєднання декількох захворювань. В структурі соматичної захворюваності переважали нейроциркулярна дистонія (29,9 %); захворювання щитовидної залози (18,9 %) і пієлонефрит (11,7 %). Різноманітні гінекологічні захворювання (запальні процеси, порушення менструальної функції, патологічні зміни шийки матки й ін.) мали місце в 52,6 % жінок.

Основною особливістю репродуктивного анамнезу всіх обстежених жінок була наявність в анамнезі завмерлої вагітності до 22 тижнів. Штучне переривання вагітності мало місце в 42 %, мимовільні викидні спостерігались у 10,0 %, а перинатальні втрати в анамнезі – у 5,3 % спостережень. У всіх жінок був виставлений

діагноз «дистрес плода» або «плацентарна дисфункція», у 9,2 % випадків причини цього ускладнення залишилися не встановленими, їх не можна було пов'язати з якоюсь акушерською або екстрагенітальною патологією, а також з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом. В інших 90,8 % випадків серед причин такого діагнозу були анемія (55,9 %), прееклампсія (49,0 %) і загроза переривання вагітності (19,8 %), а в 33,9 % випадках мали місце поєднані варіанти. Через природні пологові шляхи народило 63,5 % жінок, а рівень кесаревих розтинів склав 36,5 % випадків. Наслідки пологів для новонароджених при всіх методах розродження були такі: 208 дитина (28,5 %) народилася «практично здоровою»; 403 (55,3 %) новонароджених – у стані «легкої асфіксії», 102 (14,0 %) дітей – у важкій асфіксії, з яких 16 (2,2 %) загинули в пологах або померли в ранньому неонатальному періоді. У жінок із завмиранням вагітності в анамнезі встановлено: наявність IgM до HSV 1 та 2 типів була негативна у 691 жінки – 94,8 %, позитивна у 38 жінок – 5,2 %; спостерігалось значне зростання концентрацій у крові IgG до HSV 1 та 2 типу: позитивний був у 698 жінок, що складало 95,7 % випадків при цьому у 493 жінок (70,6 %) авідність складала до 10 S/CO; у 204 жінок (29,2 %) від 10 до 20 S/CO, у 1 жінки (0,14 %) від 20 до 30 S/CO; Ig M до CMV був негативний у 717 жінок – 98,4 %, позитивний у 12 жінок, що складало 1,6 % випадків; IgG до CMV позитивний у 660 жінок – 90,5 %, з авідністю до 10 S/CO у 411 жінок – 62,3 %, з 10 до 20 S/CO – 37,3 % (246 жінок), з 20 до 30 S/CO у 3 жінок, що складало 0,4 % випадків. Негативний результат був у 69 жінок – 9,5 % випадків.

Наведені вище дані аналізу анамнестичних даних у жінок із завмиранням плода вказують на те, що вірусна інфекція є вагомим етіологічним чинником даного патологічного процесу. Значне зростання концентрації IgG до HSV 1 та 2 типу виявлене нами у 95,7 % жінок, CMV – у 90,5 %, що вказує на необхідність подальшого вивчення даної проблеми. Очевидним є також те, що без оцінки ступеня активності інфекційного процесу шляхом визначення авідності результати не будуть достовірними.

Отже, ретельний багатоаспектний аналіз клінічних та лабораторних даних у жінок з носійством HSV та CMV і завмерлою вагітністю в анамнезі, збір даних про різні фактори анте- та інтранатального неблагополуччя плода покладено в основу розробки критеріїв прогнозування завмирання вагітності у цих жінок при майбутній вагітності. Вивчення особливостей гестаційного процесу у жінок з HSV та CMV інфекцією дозволило розробити методіку прогнозування акушерських ускладнень для зниження перинатальних втрат, розробки лікувально-профілактичних програм, які дозволяють контролювати персистенцію вірусів в організмі майбутньої матері.

В розробці математичної моделі прогнозування завмирання вагітності приймали участь група здорових жінок ($n_1=50$) та група жінок із завмерлою вагітністю в анамнезі (група прогнозування), які були носіями HSV та CMV ($n_2=150$). Досліджувалася достовірність розбіжностей між групами за низкою клінічних ознак за допомогою параметричного методу – t-критерію Ст'юдента для незалежних

(незв'язаних) груп. За результатами обрахунків виявлена достовірна відмінність ($p < 0,05$) за всіма показниками, окрім кількості пологів та викиднів тобто за кількістю пологів та викиднів групи n_1 та n_2 достовірно не відрізняються ($p > 0,05$). У групі жінок із завмерлою вагітністю (група n_2) було виявлена достовірна різниця для імунологічних показників. В свою чергу, авідність антитіл IgG до CMV у групі жінок із завмерлою вагітністю є достовірно нижчою, ніж у здорових жінок ($p < 0,001$): $1,34 \pm 0,02$ та $0,88 \pm 0,01$ відповідно.

Наступним етапом був пошук факторів розподілення між групою із завмерлою вагітністю і групою жінок, що потім народили. На цьому етапі проводився пошук межі розподілу між кластерами даних, що описують групи жінок із завмерлою вагітністю і групою жінок, що потім народили. Як свідчить експертний аналіз – дані груп жінок суттєво відрізняються одна від одної. Таким чином, існує висока вірогідність визначити валідний фактор розподілення між групами жінок, що досліджуються. Наступним етапом дослідження було вивчення діагностичної інформативності комплексу ознак, що використовувалися у прогнозуванні завмирання вагітності. Як навчальна вибірка використовувалися дані спостереження 150 жінок. При статистичній незалежності імунологічних ознак, використовуваних для опису стану жінок, одним із простих методів обчислення інформаційної цінності ознак може бути застосований алгоритм, заснований на критерії Ст'юдента в модифікації О. П. Мінцера (2014). Він полягає в порівнянні частоти деякого результату у хворих при наявності досліджуваної ознаки (P_1) із середньою частотою цього ж результату у всіх хворих, обстежених на даний показник (P_0).

Система бального прогнозування здійснювалася на 200 спостереженнях у жінок із завмерлою вагітністю. Для складання карти ризику й наступної роботи відібрані тільки ті ознаки, прогностична значимість яких перевищувала 1,96 бали. Вагу стану жінки, що бажає завагітніти, оцінювали на підставі суми набраних балів. Для кожної жінки підраховували суму балів. Була встановлена чітка залежність між величиною суми балів й імовірністю ризику розвитку завмерлої вагітності. Так, при сумі балів до 4 імовірність розвитку завмерлої вагітності становила близько 0 %; від 4,00 до 4,17 балів – 30 %; від 4,18 до 7,75 балів – 50 %; від 7,76 до 15,91 балів – 70 %; від 15,92 до 31,92 балів – 90 %; більше 31,93 балів – більше 90 %.

Використання методу найменших квадратів дозволило отримати наступну модель прогнозу розвитку завмерлої вагітності:

$$y = 1 - e^{-0,09772 \cdot x^{0,965384}}$$

де y – імовірність розвитку завмерлої вагітності, а x – сума балів ризику, яка вираховується за формулою:

$$x = \sum_{i=1}^n k_i \cdot x_i$$

де n – кількість ознак, k_i – інформативність ознаки, x_i – коефіцієнт ознаки, який приймає значення 1 – якщо ознака є, і значення 0 – якщо ознака відсутня.

Таким чином, формула для визначення x може бути представлена таким чином:

$$x = 20,18 \cdot x_1 + 11,67 \cdot x_2 + 8,16 \cdot x_3 + 4,17 \cdot x_4 + 3,57 \cdot x_5.$$

Рівень значимості моделі високий – $R=0,98$. Як показали подальші результати клінічних випробувань на екзаменаційній вибірці ($n=200$), відносно висока точність правильних прогнозів відносно ймовірності розвитку завмерлої вагітності (більше 70 %, бал розподілу дорівнює 15,91) свідчить про можливість застосування в лікувальному процесі розробленої моделі прогнозування. В свою чергу, при визначенні характеристик моделі при встановленні ймовірності розвитку завмерлої вагітності більше 90 % (бал розподілу дорівнює 24,08), чутливість моделі знижується до 0,55, при високій специфічності. Знайдені фактори розподілу та визначена модель дають змогу з високою чутливістю та специфічністю прогнозувати ймовірність розвитку завмерлої вагітності у жінок на ранніх стадіях вагітності.

Аналізуючи клінічну ефективність запропонованих лікувально-профілактичних заходів, необхідно відзначити відсутність алергічних реакцій та індивідуального сприйняття всіх запропонованих лікарських препаратів. Для більш адекватної оцінки отриманих результатів нами обраний методологічний підхід, що полягає в оцінці порівняльних аспектів у I та II групах. Після проведення лікування за обраними ознаками проводилося порівняння достовірності відмінностей даних до- та після-лікувального впливу за допомогою параметричного методу – t -критерію Ст'юдента для залежних (зв'язаних) груп (Гланц С., 2008; Минцер А. П., 2014).

Згідно отриманих даних, за всіма обраними ознаками зареєстровано достовірні зміни результатів ($p<0,05$) – значення показників: IgG до HSV-1; IgG до HSV-2; IgG до CMV; авідність антитіл IgG до CMV достовірно ($p<0,001$) змінилися при використанні запропонованої методики.

При оцінці клінічного перебігу результати проведених досліджень свідчать, що вже в першій половині вагітності розбіжності між I і II групою мали виражений характер: виявлено, що основними ускладненнями до 22 тижнів була загроза переривання вагітності (I група 36,0 % випадків проти в II групі – 64,0 %, $p<0,05$), вагініт (I група 14,0 % випадків проти в II групі – 32,0 %, $p<0,05$) та загострення соматичної патології (I група 12,0 % випадків проти в II групі 20,0 %, $p<0,05$). Показовою була відсутність на фоні запропонованого нами лікування рецидиву CMV та HSV у вагітних I групи, натомість у вагітних II групи 18,0 % жінок мали рецидив.

В другій половині вагітності відмінності між групами носили більш виражений характер. Так, завдяки використанню запропонованої методики нам вдалось знизити частоту ПД з 66,0 до 38,0 % випадків у вагітних I групи ($p<0,05$), причому у структурі переважала компенсована (84,2 %) і субкомпенсована (15,8 %) форми. Крім того, слід зазначити зниження частоти загрози передчасних пологів з 59,6 до 24,0 % випадків; рецидивів CMV та HSV – з 44,7 до 16,0 %; прееклампсії – з 27,6 до 12,0 % випадків, а також гестаційної анемії – з 31,9 до 16,0 % випадків в I групі.

В сучасній літературі показано, що частота ускладнень при розродженні залежить від клінічного перебігу вагітності (Романенко Т. Г. та співавт., 2013; Резніченко Ю. Г. та співавт., 2014). Згідно отриманих даних, при використанні запропонованої нами методики ми спостерігали достовірне зниження практично всіх ускладнень розродження, а саме: передчасних пологів (з 12,8 до 8,0 %; $p < 0,05$); ПРПО (з 36,2 до 14,0 %; $p < 0,05$); дистресу плода (з 21,3 до 8,0 %; $p < 0,05$) та акушерських кровотеч (з 12,8 до 6,0 %; $p < 0,05$). Крім того, підтвердженням ефективності запропонованої нами лікувально-профілактичної методики є достовірне зниження частоти пологів за допомогою операції кесарського розтину – з 23,4 до 12,0 % ($p < 0,05$), а також кількість загострень HSV – з 44,7 до 16,0 % ($p < 0,05$).

Перинатальні наслідки розродження відображають ефективність використаних лікувально-профілактичних заходів (Жук С. И. и соавт., 2012; Сміян І. С. та співавт., 2013). Аналізуючи стан новонароджених після пологів можливо сказати, що в І групі в 76,0 % випадків стан дітей був задовільним, 24,0 % дітей народилися з ознаками асфіксії (легкого та середнього ступеня), а загальна кількість дітей, народжених в асфіксії, зменшилася в 2,3 рази. Ми не спостерігали антенатальної загибелі плода, тяжкої асфіксії, ознак інтраамніального інфікування у новонароджених І групи, а синдром ЗРП складав 16,0 % випадків в І групі проти 31,9 % випадків в ІІ групі, тобто частота його виникнення зменшилася в 1,9 рази. Завдяки використанню запропонованої нами методики у неонатальному періоді відбулося зниження всіх патологічних станів: постгіпоксичної енцефалопатії в 1,7 рази (з 13,3 до 8,0 %; $p < 0,05$); реалізації внутрішньоутробного інфікування (тільки у ІІ групі – 17,8 %); геморагічного синдрому (з 11,1 до 6,0 %; $p < 0,05$) та гіпербілірубінемії (з 15,6 до 4,0 %; $p < 0,05$). Перинатальні втрати в І групі були відсутні, в групі ІІ були два випадки антенатальної загибелі плода, що також підтверджує ефективність запропонованої методики профілактики перинатальної патології у вагітних І групи.

Відмінності в перебігу гестації та пологів та зменшення інфекційних ризиків у вагітних І групи груп вплинуло і на перебіг пуерперального періоду. Серед основних ускладнень пуерперального періоду основні відмінності між групами полягали у зниженні частоти порушень контрактильної активності матки (з 10,6 до 6,0 %; $p < 0,05$), ранової інфекції (з 10,6 до 4,0 %; $p < 0,05$), відсутності післяпологового ендометриту у вагітних І групи проти 6,4 % випадків в ІІ групі, а також зменшення анемії (з 19,1 до 6,0 %; $p < 0,05$) та гіпогалакції (з 25,5 до 10,0 %; $p < 0,05$).

Для спостереження за ефективністю та безпечністю запропонованої комплексної лікувально-профілактичної методики у досліджуваних жінок, поряд із загальноклінічним обстеженням, виконували ультразвукове дослідження з використанням доплерометрії матково-плацентарного та плодового кровообігу, яке вважають достатньо інформативними (Бабкіна Т.М., 2014).

Згідно отриманих результатів, при проведенні підсумкової оцінки стану ФПК у вагітних носіїв CMV та HSV нами виявлено задовільний стан системи мати-плацента-плід у 45 вагітних з І групи, що становить 90,0 % випадків проти 50,0 %

випадків в II групі, компенсована ПД спостерігалася в 8,0 % випадків проти 42,0 % випадків в II групі, а субкомпенсована – в 2,0 % спостережень проти 6,0 % випадків в II групі, декомпенсованої ПД ми не спостерігали у вагітних I групи на відміну від одного випадку (2,0 %) у вагітної II групи, що призвела до завмирання вагітності в 19 тижнів. Отримані результати підтверджують ефективність запропонованих лікувально-профілактичних заходів.

В період вагітності ендокринний статус зазнає суттєвих змін, що забезпечує нормальний розвиток плода. При цьому з'являється новий ендокринний орган – плацента, а також встановлюються взаємовідносини між гормональним статусом матері та плода в міру формування його ендокринної системи. Рівень секреції ФПК гормонів відбиває динаміку розвитку плаценти і плода протягом всієї вагітності. При дії різних патологічних факторів ендо- і екзогенного характеру найбільше чутливою до них є саме ендокринна система (Лавров В. Ф. и соавт., 2012; Дубоссарська З. М. та співавт., 2013).

За нашими результатами, в ендокринологічних показниках з'явилися перші зміни у 18–20 тижнів, причому на фоні запропонованої лікувально-профілактичної схеми в I групі вагітних носіїв CMV та HSV спостерігалася достовірне підвищення Е3 та прогестерону (ПГ), що проявилася в зменшенні кількості плацентарних порушень та загроз переривання вагітності. У вагітних I групи порівняно з вагітними II групи, починаючи з 18 тижня, відзначалось достовірне підвищення секреції ПГ ($180,4 \pm 9,4$ проти $152,6 \pm 12,6$ нмоль/л відповідно; $p < 0,05$) та ХГ ($53,8 \pm 5,3$ проти $36,6 \pm 2,6$ мМО/мл відповідно; $p < 0,05$). Клінічно це проявлялось у зниженні частоти клінічних симптомів загрози переривання вагітності у вагітних I групи. Е2 при визначенні в сироватці крові характеризує стан функції ФПК. У вагітних I групи з 18 тижня вагітності рівень Е2 був достовірно вище ($30,5 \pm 2,7$ проти $24,6 \pm 2,4$ нмоль/л у вагітних II групи, $p < 0,05$).

У 28-30 тижнів гестації відмінності між групами порівняння мали більш виражений характер. Відповідно до підсумкової оцінки стану ФПК, на 29-32 тижні рівень всіх форм ПД у вагітних I групи був достовірно нижче при використанні запропонованої нами методики. В I групі вагітних рівень задовільного стану ФПК мали 68,0 % вагітних проти 35,2 % в II групі вагітних відповідно, $p < 0,05$; компенсованих порушень у системі мати-плацента-плід було 24,0 % проти 43,6 % в II групі, $p < 0,05$; у 8,0 % випадків спостерігалася субкомпенсована форма порушень ФПК проти 19,1 % випадків у вагітних II групи, $p < 0,05$, а декомпенсована ПД не спостерігалася зовсім у вагітних I групи порівняно з показниками у вагітних II групи (2,1 %).

Дослідження ендокринологічних показників є маркером ефективності запропонованої нами методики та адекватною оцінкою метаболічної діяльності і гормональної активності ФПК (Радзинский В. Е. и соавт., 2012; Паращук Ю. С. та співавт., 2014). Згідно отриманих нами даних, у вагітних носіїв CMV та HSV в I групі спостерігалася достовірне ($p < 0,05$) підвищення синтезу Е3 ($89,4 \pm 2,6$ проти $76,4 \pm 4,2$ нмоль/л в II групі) та ПГ ($624,2 \pm 12,6$ проти $380,5 \pm 36,3$ нмоль/л в II групі), а рівень Кр

достовірно зменшився (до $651,1 \pm 17,5$ з $858,6 \pm 18,6$ нмоль/л), що говорить про відносну стабілізацію гормоносинтезуючої функції плаценти.

Покращення змін функціонального стану ФПК на 29-32 тижні в I групі (зменшення частоти асиметричної форми ЗРП та порушень його дихальної і рухової активності; зменшення випадків передчасного дозрівання плаценти, змін об'єму навколоплідних вод (ОНВ) та стабілізація гормональної функції ФПК) говорить про проведення адекватної сучасної медикаментозної корекції порушень в ФПК, що попереджає перинатальні ускладнення.

Напередодні розродження спостерігалися виражені відмінності між групами порівняння. Завдяки застосуванню розробленої нами методики частота асиметричної форми синдрому ЗРП була достовірно нижче у 3 рази (I група – 6,5 %, II група – 19,5 %), частота порушення серцевої діяльності – в 2,3 рази (10,8 і 24,4 % відповідно), дихальних рухів – в 2 рази (10,9 і 21,9 % відповідно), рухової активності – в 2,3 рази (13,0 і 29,3 % відповідно) і ТП – в 1,7 рази (4,3 і 7,3 % відповідно) ($p < 0,05$). Треба зазначити, що у I групі вагітних не було діагностовано жодного випадку декомпенсованого функціонального стану плода напередодні розродження, що, звісно, підтверджує клінічну ефективність застосованої нами методики. При оцінці ефективності нашої лікувально-діагностичної методики спостерігалися зміни в структурі плаценти і в ОНВ. Варто звернути увагу на достовірне зменшення частоти передчасного старіння плаценти в 2,9 рази (I група – 15,2 % проти в II групі – 44,0 %, $p < 0,05$) та зміни ОНВ (багатоводдя зменшилось з 29,3 % в II групі до 8,6 % в I групі, а маловоддя зменшилось з 19,5 % у II групи до 4,3 % у I групі, $p < 0,05$).

При оцінці загального функціонального стану ФПК в 38-40 тижнів в I групі вагітних задовільний стан ФПК спостерігався в 50,0 % випадків проти 38,2 % в II групі, компенсовані ехографічні зміни ФПК зустрічалися в 34,8 % випадків проти 29,4 % випадків у вагітних II групи; субкомпенсовані – 15,2 % проти 26,5 % у вагітних II групи, декомпенсована форма ПД у вагітних I групи була відсутня, а у вагітних II групи вона становила 5,9 % випадків, $p < 0,05$. Аналізуючи основні фетометричні показники в 38-40 тижнів, в I та II групі виявлено достовірне ($p < 0,05$) зростання в двох показниках розміру плода (БПР голівки та ОЖ) та практично наближене значення до розмірів КГ ($p > 0,05$).

Підтвердження цих результатів виявляють і доплерометричні дослідження в 38-40 тижнів вагітності в досліджуваних групах: у I групі вагітних напередодні розродження спостерігалось поступове зниження індексу резистентності (IP) в МА (до $0,7 \pm 0,02$ проти $1,5 \pm 0,1$ в II групі; $p < 0,05$), в АП (до $0,8 \pm 0,03$ в I групі проти $1,9 \pm 0,1$ в II групі; $p < 0,05$), що свідчить про збільшення плацентарної гемоперфузії та покращання функціонального стану ФПК.

Визначення гормональної регуляції ФПК напередодні розродження продемонструвало наявність відмінностей у функціональній спроможності гормональної регуляції плаценти між I та II групами. Так, у вагітних I групи гормональна спроможність ФПК демонструвала позитивні зміни характерних для компенсованої гормоно-

синтезуючої та метаболічної функції плаценти: вміст прогестерону в I групі становив $604,3 \pm 14,8$ проти $404,5 \pm 12,6$ нмоль/л в II групі ($p < 0,01$); рівень Кр та ЕЗ – $540,9 \pm 16,7$ та $41,3 \pm 3,0$ нмоль/л проти $981,4 \pm 14,5$ та $28,3 \pm 2,0$ нмоль/л ($p < 0,01$; $p < 0,05$).

Після аналізу даних функціональних та лабораторних методів дослідження, аналізуючи покращення в функціональному стані ФПК та гормоносинтетичної функції плаценти можливо говорити про позитивний вплив запропонованої методики на основні функціональних показників системи мати-плацента-плід у вагітних носіїв CMV та HSV.

З огляду на те, що жінки I та II груп є носіями CMV та HSV, вирішено було дослідити вплив запропонованої лікувально-профілактичної методики на системний імунітет у динаміці вагітності, що є одним з критеріїв ефективності (Исаков В. А. и соавт., 2013; Biron C. A. et al., 2014).

У 29-32 тижнів у вагітних I групи вдалося попередити виникаючі зміни системного імунітету порівняно з II групою вагітних. У вагітних I та II групи при аналізі показників клітинної ланки імунної системи не виявлено суттєвих розбіжностей у загальній кількості лейкоцитів та лімфоцитів в периферійній крові. Покращення в системі імунітету проявилось збільшенням рівня CD3+ (до $62,9 \pm 3,6$ проти $48,8 \pm 1,2$ %; $p < 0,05$); CD4+ ($43,3 \pm 2,8$ проти $39,9 \pm 2,6$ %; $p < 0,05$); CD8+ ($23,3 \pm 2,1$ проти $17,4 \pm 2,4$ %; $p < 0,05$); CD16+ ($16,9 \pm 1,3$ проти $12,8 \pm 1,4$ %; $p < 0,05$); CD20+ ($15,8 \pm 1,5$ проти $12,3 \pm 1,4$ %; $p < 0,05$) на фоні одночасного зменшення CD23+ (до $8,7 \pm 0,9$ проти $11,5 \pm 1,2$ %; $p < 0,05$). Відмінності у вмісті CD4+ та CD8+ спричинили подальше зниження імунорегуляторного індексу в I групі порівняно з II групою (1,9 проти 2,3; $p < 0,05$). Відзначене збільшення вмісту CD4+ (до $47,4 \pm 2,4$ %; $p < 0,05$) при одночасному збільшенні кількості CD8+ (до $27,4 \pm 2,1$ %; $p < 0,05$), що спричинило напередодні розродження подальше зниження імунорегуляторного індексу в I групі порівняно з II групою (1,7 проти 2,4 відповідно; $p < 0,05$). Отримані результати свідчать, що при використанні запропонованої нами методики вдається корегувати порушення системного імунітету у вагітних носіїв CMV та HSV.

Результати вірусологічного обстеження I та II групи жінок в 18-20 тижнів свідчать, що частота ПЦР CMV та (або) HSV-2 в слизу цервікального каналу в I групі складала 28,0 % та була достовірно нижче цього показника у вагітних II групи, що складала 60,0 % випадків, $p < 0,05$. Рівні IgG анти CMV-антитіла та (або) IgG анти HSV-2 антитіла в сироватці крові у вагітних I групи були в 1,9 рази достовірно нижче порівняно з вагітними II групи (40,0 % в I групі проти 79,1 % випадків в II групі, $p < 0,05$).

Вагітні I та II груп були хронічними носіями CMV та HSV, тому нашою метою було зменшити кількість рецидивів під час вагітності, що за допомогою нашої методики лікування вдалося. Загалом, на термін 18–20 тижнів припало 19,1 % випадків клінічного загострення вірусної інфекції (10,6 % CMV та 8,5 % HSV-2) в II групі вагітних, а в I групі загострення хронічної вірусної інфекції були відсутні.

Результати проведених мікробіологічних досліджень у вагітних I групи порівняно з вагітними II групи у 18-20 тижнів вагітності свідчать, що у всіх досліджуваних вагітних носіїв CMV та HSV із завмерлою вагітністю в анамнезі переважали лактобацили (86,0 % в I групі проти 76,6 % в II групі вагітних відповідно, $p < 0,05$), біфідобактерії (66,0 % в I групі проти 59,5 % випадків в II групі відповідно, $p < 0,05$) та молочнокислі стрептококи (52,0 % в I групі вагітних проти 44,7 % випадків в II групі відповідно, $p < 0,05$), але абсолютна та відносна кількість достовірно переважала у вагітних I групи, яким була проведена профілактика загострення хронічної вірусної інфекції за запропонованою нами схемою. Що стосується умовно-патогенної та патогенної флори піхви, ми спостерігали достовірне зменшення висівання *Staphylococcus* вагітних I групи в 2,2 рази (з 48,9 % у вагітних II групи проти 22,0 % випадків у вагітних I групи відповідно, $p < 0,05$), та гриби роду *Candida*, кількість висівання яких зменшилась в 2,6 рази (з 31,9 % випадків у вагітних II групи проти 12,0 % випадків у вагітних I групи відповідно, $p < 0,05$). Інші мікроорганізми мали низьку частку в загальному мікробіоценозі у вагітних носіїв CMV та HSV із завмерлою вагітністю в анамнезі на 29-32 тижні вагітності. Результати вірусологічного обстеження I та II групи на 29-32 тижні гестації підтверджують ефективність нашої методики профілактики та лікування – спостерігається достовірне зменшення частоти виявлення IgG в сироватці крові у вагітних I групи в 2,9 рази (28,0 проти 80,9 % випадків у вагітних II групи, $p < 0,05$), достовірне зменшення виявлення CMV та HSV в слизу цервікального каналу в 3,6 рази (до 22,0 проти 78,7 % випадків у вагітних II групи, $p < 0,05$).

При сумарній оцінці вірусологічного дослідження виявлена достовірно менша кількість загострення хронічної вірусної інфекції – спостерігалось лише в 2 випадках в I групі вагітних, що складало 4,0 % випадків, порівняно до 34,0 % випадків у вагітних II групи. Завдяки застосуванню розробленої методики у вагітних I групи достовірно збільшилось, порівняно з вагітними II групи: кількість лактобацил (I група 72,0 проти 53,2 % випадків у вагітних II групи, $p < 0,05$); біфідобактерій (I група 68,0 проти 44,9 % випадків у вагітних II групи, $p < 0,05$) і молочнокислих стрептококів (I група 52,0 проти 36,2 % відповідно, $p < 0,05$) при одночасному зниженні кількості штамів стафілокока (I група 28,0 проти 51,1 % відповідно, $p < 0,05$) та інших патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів.

Напередодні розродження частота загострення хронічної вірусної інфекції у вагітних I групи на фоні проведеного лікування достовірно зменшились в 5 разів (наявність IgM + ПЛР в сироватці крові зменшилось з 43,9 до 8,7 % випадків). У вагітних II групи при дослідженні слизу з цервікального каналу методом ПЛР виявлено HSV-2 або CMV в 91,2 % випадків, а у вагітних I групи – тільки 39,1 % випадків, достовірно зменшилась кількість вагітних, у яких збільшився рівень титру IgG більше ніж вдвічі – з 97,1 до 73,9 %, $p < 0,05$. Аналіз вірусологічного дослідження у 38–40 тижнів показав, що перед пологами у II групи вагітних носіїв CMV та HSV із завмерлою вагітністю в анамнезі, загострення хронічної вірусної інфекції спостерігалось в 43,9 % випадків, а у вагітних I групи – в 8,7 % випадків, $p < 0,05$.

При оцінці стану мікробіоценозу піхви у 38-40 тижнів напередодні розродження збереглась закономірність розподілу заселення піхви мікроорганізмами. Так, у жінок I групи після застосування розробленої методики профілактики рецидивів CMV та HSV достовірно зросла абсолютна і відносна кількість ($p < 0,05$) лактобацил (82,6 проти 34,14 %), біфідобактерій (63,0 проти 39 %) та молочнокислих стрептококів (43,5 проти 29,3 %) на фоні достовірного зменшення кількості штамів стафілококів (28,3 проти 51,2 %, $p < 0,05$) та грибів роду *Candida* (15,2 проти 34,1 %, $p < 0,05$). Отримані результати мікробіологічного та вірусологічного дослідження підтверджують ефективність впливу запропонованої методики на стан мікробіоценозу статевих шляхів і носійство CMV та HSV.

Таким чином, як показали результати проведених досліджень, запропонований нами комплексний підхід до вирішення поставленої мети і задач, починаючи з прегравідарного етапу і протягом гестаційного періоду, дозволяє істотно покращити акушерські та перинатальні наслідки розродження у вагітних носіїв CMV та HSV із завмерлою вагітністю в анамнезі. Використання запропонованого нами алгоритму дозволяє прогнозувати та запобігти завмиранню вагітності, знизити частоту загострення хронічної вірусної інфекції в 2,8 рази, загрози переривання вагітності – в 1,7 рази, плацентарної дисфункції – в 1,7 рази; синдрому ЗРП – в 1,9 рази; порушенню мікробіоценозу піхви – в 2,7 рази; передчасних пологів – в 1,6 рази; передчасного розриву плодових оболонок – в 2,6 рази; дистресу плода – в 2,7 рази, інтранатальної асфіксії – в 2,4 рази, що дозволило знизити інтраамніальне інфікування та перинатальні втрати і, як наслідок, знизити частоту кесарського розтину в 1,9 рази.

Враховуючи недостатню ефективність загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів, нами запропоновано новий алгоритм прегравідарної підготовки та ведення вагітності у жінок хронічних носіїв CMV та HSV. Отримані клінічні, функціональні, лабораторні, мікробіологічні і вірусологічні результати підтверджують високу ефективність цієї методики, що дає нам право рекомендувати її для широкого використання у практичній охороні здоров'я.

ВИСНОВКИ

В дисертації наведено дані та запропоновано нове вирішення наукового завдання сучасного акушерства – зниження частоти перинатальної патології у жінок носіїв вірусної інфекції (герпесу та цитомегаловірусу) на підставі вивчення клініко-ехографічних, імунологічних, мікробіологічних та вірусологічних особливостей, а також розробки та впровадження комплексу лікувально-профілактичних та прогностичних заходів.

1. Аналіз даних сучасної літератури свідчить про високий рівень перинатальної патології у жінок носіїв вірусної інфекції та недостатню ефективність лікувально-профілактичних і прогностичних заходів, що використовуються.

2. Клінічний перебіг вагітності та пологів у носійок вірусної інфекції характеризувався високою частотою загострення CMV та HSV інфекції (44,7 %); завми-

рання вагітності (6,0 %), плацентарної дисфункції (66,0 %), загрози передчасних пологів (59,6 %), антенатальною смертю плода (4,3 %), гестаційної анемії (31,9 %); порушенням мікробіоценозу статевих шляхів (76,6 %); високою частотою передчасних пологів (12,8 %); передчасним розривом плодових оболонок (36,2 %); дистресом плода (21,3 %), що призвело до значного рівня розродження шляхом кесарського розтину (23,4 %).

3. Формування та функціональний стан фетоплацентарного комплексу у вагітних носіїв вірусної інфекції супроводжувався значним рівнем різних порушень, які починалися на 18-20 тижні та прогресували до розродження: збільшення частоти змін серцевого ритму (з 12,8 до 24,4 %); дихальної (з 17,1 до 21,9 %) та рухової (з 12,8 до 29,3 %) активності і тону (з 4,3 до 7,3 %) плода; зріст порушень з боку плаценти (дозрівання випереджало термін гестації – з 21,3 до 44,0 %) і об'єму навколоплідних вод (маловоддя – з 8,5 до 19,5 % та багатоводдя – з 10,6 до 29,3 %) на фоні виражених гемодинамічних порушень в фетоплацентарному комплексі (посилення кровообігу в артерії пуповини та у маткових артеріях); ендокринологічні порушення – зниження вмісту естріолу, прогестерону, хоріонічного гонадотропіну і плацентарного лактогену на фоні збільшення рівня кортизолу.

4. У жінок носіїв вірусної інфекції з 18–20 тижнів вагітності розвивалася дисфункція системної імунної відповіді, що проявлялося депресією Т-хелперів, Т-кілерів, активних Т-лімфоцитів, при збільшенні показників IgG, комплементу та показників Т-супресорів, загальних і активних В-лімфоцитів, яка збільшувалася до 29–32 тижнів (підвищувався рівень CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+ на фоні одночасного зменшення CD23+ і подальшого зростання імунорегуляторного індексу до 2,3) та зберігалася до розродження. При цьому сумарна частота загострення хронічної вірусної інфекції становила 52,9 %.

5. Стан мікробіоценозу статевих шляхів у вагітних носіїв CMV та HSV характеризувався протягом гестаційного періоду прогресивним зниженням кількості лактобацил (з 76,6 до 34,14 %), біфідобактерій (з 59,5 до 39 %) і молочнокислих стрептококів (з 44,7 до 29,3 %) на фоні достовірного зростання умовно-патогенної та патогенної мікрофлори: *Staphilococcus* (з 48,9 до 51,2 %), грибів роду *Candida* (з 31,9 до 34,1 %) і *Gardnerella vaginalis* (з 23,4 до 26,8 %) та інших патогенних мікроорганізмів (*E.coli*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealiticum*, *Chlamidia trachomatis*).

6. Використання запропонованого алгоритму дозволяє ефективно прогнозувати та запобігти завмиранню вагітності, знизити частоту загострення хронічної вірусної інфекції в 2,8 рази, загрози переривання вагітності – в 1,7 рази, плацентарної дисфункції – в 1,7 рази, синдрому затримки розвитку плода – в 1,9 рази, порушенню мікробіоценозу піхви – в 2,7 рази, передчасних пологів – в 1,6 рази; передчасного розриву плодових оболонок – в 2,6 рази, дистресу плода – в 2,7 рази, абдомінального розродження – в 1,9 рази; інтранатальної асфіксії – в 2,3 рази, інтраамніального інфікування – в 2,0 рази та попередити перинатальні втрати.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для підвищення ефективності прогнозування знайдені фактори розподілу та визначена модель системного бального підходу на фоні ознак, прогностична значимість яких перевищувала 1,96 бали, встановлена чітка залежність між величиною суми балів й імовірністю ризику розвитку завмерлої вагітності (при сумі балів до 4 імовірність розвитку завмерлої вагітності становила близько 0 %; від 4,00 до 4,17 балів – 30 %; від 4,18 до 7,75 балів – 50 %; від 7,76 до 15,91 балів – 70 %; від 15,92 до 31,92 балів – 90 %; більше 31,93 балів – більше 90 % випадків. Розроблена математична модель ефективного прогнозування завмирання вагітності продемонструвала високу точність правильних прогнозів відносно ймовірності розвитку завмерлої вагітності, що свідчить про можливість застосування її в лікувальному процесі.

2. З метою зниження частоти перинатальної патології у жінок носіїв вірусної інфекції необхідно використовувати комплексний етіопатогенетичний підхід: пре-гравідарна підготовка включає проведення за 2-3 місяці до настання вагітності імунокорекції; з другого триместру вагітності проводиться специфічна противірусна терапія (специфічний імуноглобулін); використання комплексного противірусного та імуномодулюючого препарату; похідних прогестерону та донатори NO у відповідні терміни вагітності.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Міцода Р. М. Роль вірусної інфекції як етіологічного чинника завмирання вагітності / Р. М. Міцода, Ю. М. Садигов, А. Ю. Пекарь // Wiadomosci Lekarskie Czasopismo Polskiego Towarzystwa Lekarskiego. – 2014. – Т. LXVII, Nr 2, czesc II. – С. 230–231. *(Дисертанту належить збір та обробка матеріалу, узагальнення результатів, формулювання висновків, написання статті)*

2. Міцода Р. М. Аналіз частоти перинатальних інфекцій у жінок із завмерлою вагітністю в анамнезі / Р. М. Міцода, Ю. М. Садигов, Н. Й. Потокій // Здоровье женщины. – 2015. – № 9. – С. 57–58. *(Дисертанту належить аналіз та узагальнення отриманих результатів, формулювання висновків)*

3. Міцода Р. М. Клінічна характеристика жінок із завмерлою вагітністю в анамнезі / Р. М. Міцода, Ю. М. Садигов // Здоровье женщины. – 2015. – № 10. – С. 150–152. *(Дисертанту належить аналіз літературних джерел, збір матеріалу, підготовка статті до друку)*

4. Міцода Р. М. Основні принципи і структура методики прогнозування завмирання вагітності у жінок носіїв HSV та CMV / Р. М. Міцода, В.В. Краснов, Ю. М. Садигов // Здоровье женщины. – 2016. – № 2. – С. 168–172. *(Дисертанту належить збір та узагальнення отриманих даних, написання статті)*

5. Садигов Ю. М. Перебіг раннього неонатального періоду у дітей, що народилися від матерів носіїв генітального герпесу та цитомегаловірусної інфекції /

Ю. М. Садигов // Клінічна та експериментальна патологія. – 2016. – Т. XV, № 2 (56), ч. 1. – С. 141–143.

6. Садигов Ю. М. Оцінка стану фетоплацентарного комплексу у вагітних носіїв генітального герпесу та вірусу цитомегалії / Ю. М. Садигов // Буковинський медичний вісник. – 2016. – Т. 20, № 3 (79). – С. 155–160.

7. Садигов Ю. М. Перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок носіїв генітального герпесу та цитомегаловірусної інфекції / Ю. М. Садигов // // Здоров'є жінчини. – 2016. – № 5. – С. 153–155.

8. Садигов Ю. М. Прогнозування та профілактика завмерлої вагітності у пізні терміни у жінок з вірусними інфекціями / Ю. М. Садигов // Здоров'є жінчини. – 2016. – № 7. – С. 94–96.

9. Міцода Р. М. Епштейн-Барр вірусна інфекція як причина завмерлої вагітності / Р. М. Міцода, Ю. М. Садигов, А. Ю. Пекарь // Матеріали XV конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (СФУЛТ), (16–18 жовт. 2014 року, Чернівці). – Чернівці, 2014. – С. 79.

10. Міцода Р. М. Основні етіологічні чинники завмирання вагітності у пізні терміни / Р. М. Міцода, Ю. М. Садигов // 69-а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького складу УжНУ. Факультет післядипломної та доуніверситетської підготовки : тези доп., 25 лют. 2015 р. – Ужгород, 2015. – С. 68.

11. Пекарь А. Ю. Сучасні методи діагностики Епштейн-Барр вірусної інфекції у вагітних жінок / А. Ю. Пекарь, Ю. М. Садигов, Р. М. Міцода // 69-а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького складу УжНУ. Факультет післядипломної та доуніверситетської підготовки : тези доп., 25 лют. 2015 р. – Ужгород, 2015. – С. 69.

12. Міцода Р. М. Особливості анамнезу та клінічна характеристика жінок із завмерлою вагітністю / Р. М. Міцода, Ю. М. Садигов // 70-а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького складу УжНУ. Факультет післядипломної та доуніверситетської підготовки : тези доп., 01 лют. 2016 р. – Ужгород, 2015. – С. 94–96.

АНОТАЦІЯ

Садигов Ю. М. Прогнозування та профілактика завмерлої вагітності у пізні терміни у жінок з вірусними інфекціями. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2017.

Наукова робота присвячена зниженню частоти перинатальної патології у жінок носій вірусної інфекції (герпесу та цитомегаловірусу) на підставі вивчення клініко-ехографічних, імунологічних, мікробіологічних та вірусологічних особливостей, а також розробки та впровадження комплексу лікувально-профілактичних та

прогностичних заходів. Показані нові аспекти патогенезу розвитку плацентарної дисфункції та перинатальної патології у жінок носіїв вірусної інфекції на підставі встановлених взаємозв'язків між ехографічними, доплерометричними, ендокринологічними та імунологічними змінами.

Розроблена та впроваджена методика прогнозування завмирання вагітності в пізні терміни у вагітних носіїв вірусної інфекції, що дозволяє адекватно оцінити наявний ступінь ризику та виробити конкретний план планування наступної вагітності. Науково обґрунтовано роль прегравідарної підготовки, корекції імунологічного стану та мікробіоценозу статевих шляхів під час вагітності у профілактиці акушерських та перинатальних ускладнень у жінок, що є носіями простого герпесу та цитомегаловірусу, встановлена ефективність основних клінічних та лабораторних показників в плані прогнозування завмирання вагітності. Розроблено та впроваджено новий метод прогнозування плодових втрат на підставі бальної оцінки основних клінічних і лабораторно-функціональних показників.

Розроблено та впроваджено практичні рекомендації щодо зниження частоти перинатальної патології у жінок носіїв вірусної інфекції на підставі використання методики прогнозування, прегравідарної підготовки та лікувально-профілактичних заходів під час вагітності.

Ключові слова: завмерла вагітність, вірусна інфекція, профілактика, прогнозування.

SUMMARY

Sadyhov Yu. M. Forecasting and prophylaxis stood pregnancy in late terms at women with virus infections. – Manuscript.

Thesis for a degree of candidate of medical sciences in specialty 14.01.01 – obstetric and gynecology. – P. L. Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education of Health of Ukraine, Kyiv, 2017.

Scientific work is devoted to depression of frequency of perinatal pathology at female-carriers of virus infection (HSV and CMV) on the basis of studying the clinical-ehografical, immunological, microbiological and virologic features, and also development and deployment of a complex of treatment-and-prophylactic and prognostic actions. New aspects of pathogenesis of development of placental dysfunction and perinatal pathology at female- carriers of virus infection on the basis of the established interrelations between ehografical, dopplerometrical, endocrinological and immunological changes are shown. The technique of forecasting of the stood pregnancy in late terms at pregnant carriers of virus infection that that allows to estimate adequately risk degree is developed and introduced to develop the concrete plan of planning of the subsequent pregnancy. The role of pregravidare preparation, correction of the immunologic status and microbiocenosis of sexual ways to pregnancy time in prophylaxis of obstetric and perinatal complications at women who are carriers of HSV and CMV is scientifically proved. Efficiency of the main

clinical and laboratory indicators in respect of forecasting of the stood pregnancy at these women is established. The new technique of forecasting of fetus losses on the basis of ball assessment of the main clinical and laboratory and functional indicators is developed and introduced.

Practical references for depression of frequency of perinatal pathology at female-carriers of a virus infection on the basis of use of a technique of forecasting, pregravidare preparation and treatment-and-prophylactic actions are developed and introduced during pregnancy.

Keywords: the stood pregnancy, virus infection, prophylaxis, forecasting.

АННОТАЦИЯ

Садыгов Ю. М. Прогнозирование и профилактика замершей беременности в поздние сроки у женщин с вирусными инфекциями. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика МЗ Украины, Киев, 2017.

Научная работа посвящена снижению частоты перинатальной патологии у женщин-носительниц вирусной инфекции (HSV и CMV) на основе изучения клинико-эхографических, иммунологических, микробиологических и вирусологических особенностей, а также разработки и внедрения комплекса лечебно-профилактических и прогностических мероприятий. Показаны новые аспекты патогенеза развития плацентарной дисфункции и перинатальной патологии у женщин-носительниц вирусной инфекции на основе установленных взаимосвязей между эхографическими, доплерометрическими, эндокринологическими и иммунологическими изменениями.

Разработана и внедрена методика прогнозирования замершей беременности в поздние сроки у беременных носительниц вирусной инфекции, что позволяет адекватно оценить степень риска та выработать конкретный план планирования последующей беременности. Научно обоснована роль прегравидарной подготовки, коррекции иммунологического статуса и микробиоценоза половых путей во время беременности в профилактике акушерских и перинатальных осложнений у женщин, которые являются носительницами HSV и CMV. Установлена эффективность основных клинических и лабораторных показателей в плане прогнозирования замершей беременности у этих женщин. Разработана и внедрена новая методика прогнозирования плодовых потерь на основе бальной оценки основных клинических и лабораторно-функциональных показателей. Разработаны и внедрены практические рекомендации для снижения частоты перинатальной патологии у женщин-носительниц вирусной инфекции на основе использования методики прогнозирования, прегравидарной подготовки и лечебно-профилактических мероприятий во время беременности.

Результаты проведенных исследований и анализ данных современной литературы свидетельствует о высоком уровне перинатальной патологии у женщин-носителей вирусной инфекции и недостаточную эффективность используемых лечебно-профилактических и прогностических мероприятий. Клиническое течение беременности и родов у носительниц вирусной инфекции характеризуется высокой частотой обострения CMV и HSV инфекции (44,7 %); замиранием беременности (6,0 %), плацентарной дисфункцией (66,0 %), угрозой преждевременных родов (59,6 %), антенатальной смертью плода (4,3 %), гестационной анемией (31,9 %); нарушением микробиоценоза половых путей (76,6 %); высокой частотой преждевременных родов (12,8 %); преждевременным разрывом плодовых оболочек (36,2 %); дистрессом плода (21,3 %), что приводит к значительному уровню родоразрешения путем кесарева сечения (23,4 %). Формирование и функциональное состояние ФПК у беременных носителей вирусной инфекции сопровождалось значительным уровнем различных нарушений, начинающихся на 18-20 неделе и прогрессирующих к родоразрешению: увеличение частоты изменений сердечного ритма (с 12,8 до 24,4 %), дыхательной (с 17,1 до 21,9 %), двигательной активности (с 12,8 до 29,3 %) и тонуса плода (с 4,3 до 7,3 %); рост нарушений со стороны плаценты (дозревание опережает срок гестации (с 21,3 до 44,0 %) и объема околоплодных вод (маловодие – с 8,5 до 19,5 % и многоводие – с 10,6 до 29,3 %) на фоне выраженных гемодинамических нарушений в ФПК (усиление кровообращения в артерии пуповины и в маточных артериях); эндокринологические нарушения: снижение содержания эстриола, прогестерона, хорионического гонадотропина и плацентарного лактогена, на фоне увеличения уровня кортизола. У женщин носительниц вирусной инфекции с 18-20 недель беременности развивается дисфункция системного иммунного ответа, которая проявляется депрессией Т-хелперов, Т-киллеров, активных Т-лимфоцитов, при увеличении показателей IgG, комплемента и показателей Т-супрессоров, общих и активных В-лимфоцитов, которая увеличивается до 29–32 недель (повышается уровень CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, на фоне одновременного уменьшения CD23+ и последующий рост иммунорегуляторного индекса до 2,3) и сохраняется к родоразрешению. При этом суммарная частота обострения хронической вирусной инфекции составляет 52,9 %. Состояние микробиоценоза половых путей у беременных носителей CMV и HSV характеризуется в течение гестационного периода прогрессивным снижением количества лактобацилл (с 76,6 до 34,14 %), бифидобактерий (с 59,5 до 39 %) и молочнокислых стрептококков (с 44,7 до 29,3 %) на фоне достоверного роста условно патогенной и патогенной микрофлоры: Staphilococcus (с 48,9 до 51,2 %), грибов рода Candida (с 31,9 до 34,1 %) и Gardnerella vaginalis (из 23,4 до 26,8 %) и других патогенных микроорганизмов (E.coli, Mycoplasma hominisypea, Ureaplasma urealiticum, Chlamidia thrachomatis).

Ключевые слова: замершая беременность, вирусная инфекция, профилактика, прогнозирование.

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АП	– артерія пуповини;
Е2	– естрадіол;
Е3	– естріол;
ЗРП	– затримка розвитку плода;
ІР	– індекс резистентності;
ІФА	– імунофлюорисцентний аналіз;
Кр	– кортизол;
МА	– маткова артерія;
ОНВ	– об'єм навколоплідних вод;
ПГ	– прогестерон;
ПД	– плацентарна дисфункція;
ПЛ	– плацентарний лактоген;
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція;
ФПК	– фетоплацентарний комплекс;
CMV	– цитомегаловірус;
HSV	– вірус простого герпесу людини;
CD3+	– активні Т-лімфоцити;
CD4+	– Т-хелпери;
CD8+	– Т-супресори;
CD16+	– Т-кілери;
CD20+	– В-лімфоцити;
CD23+	– активні В-лімфоцити.