

К вопросу профилактики рецидива генитального герпеса у беременных с антенатальной гибелью плода в анамнезе

Э.И. Азимова, С.Н. Султанов, Ф.П. Нишанова

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии МЗ РУз, г. Ташкент

Изучены клиничко-иммуно-морфологические аспекты гестационного периода у женщин с различными клиническими формами рецидивирующего генитального герпеса, которые получали комплексную терапию с использованием противовирусного иммуномодулирующего препарата растительного происхождения Протефлазид.

Ключевые слова: генитальный герпес, Протефлазид.

Генитальный герпес (ГГ), вызываемый вирусом простого герпеса (ВПГ-1, ВПГ-2), приобретает всевозрастающее значение в связи с резким ростом числа инфицированных во всем мире за последнее десятилетие. В своей книге Н. Gardner (США), написанной в «доСПИДовую эпоху», прогнозировал возрастание актуальности данной проблемы: «Генитальный герпес: наше самое важное венерическое заболевание». По данным ВОЗ, число инфицированных ВПГ составляет 90% от общей популяции, из которых 11% страдают генитальным герпесом, а среди женщин репродуктивного возраста – от 7 до 45% [8]. Вирус простого герпеса (ВПГ-1, ВПГ-2), как известно, характеризуется генетической способностью к мутационным процессам, опосредованным активностью гена ДНК-полимеразы, что приводит к возникновению штаммовой разнообразности ВПГ и быстрой выработке устойчивости к химиопрепаратам: ни один из них не способен полностью элиминировать вирус из организма. Гестационный период у женщин с герпетической инфекцией характеризуется большой частотой акушерских и перинатальных осложнений [2, 7]. Несомненно, более частым и самым трагическим осложнением при беременности является ее прерывание.

Важная роль в реактивации инфекции, провоцирующей угрозу и прерывание беременности, отводится состоянию общего и местного иммунитета, при угнетении которого происходят изменения по типу вторичного иммунодефицита, возникают условия для репродукции вируса. Физиологическая иммуносупрессия во время беременности и формирование вторичного иммунодефицита при герпетической инфекции является неблагоприятным сочетанием и сопровождается различными осложнениями как у матери, так и у плода [1, 4].

Одним из направлений терапии ГГ у беременных является использование иммунокорректирующих препаратов растительного происхождения [5]. Новые возможности в решении этой проблемы открывает Протефлазид – противовирусный иммунокорректирующий растительный препарат (флавоноидные гликозиды из диких злаков *Deschampsia caespitosa* L. и *Calamagrostis epigeios* L.). Первичный эффект препарата – это способность угнетать ДНК-полимеразу в клетках, инфицированных вирусами, вследствие чего наступает блокирование репликации вирусной ДНК и прерывание размножения вируса. Кроме того, Протефлазид, действуя на систему эндогенных интерферонов, стимулирует неспецифическую активность макрофагальной системы с последующей модуляцией состоя-

ния клеточного иммунитета и запуска репаративно-регенераторных процессов. Экспериментальными исследованиями установлено, что препарат не оказывает токсического действия во время приема в течение 6 мес, не имеет кумулирующих свойств, канцерогенного, эмбриотоксического и тератогенного эффектов [3, 6].

Целью исследования явилась оценка эффективности комплексной терапии с включением противовирусного иммунокорректирующего фитопрепарата Протефлазид у беременных с рецидивирующим ГГ для снижения акушерских и перинатальных осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 60 беременных с маркерами хронической ВПГ-инфекции (наличие в сыворотке крови высокоavidных специфических антител класса G к ВПГ-1 и ВПГ-2). Верификация вируса в генитальном тракте была проведена методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) или иммунофлюоресценции (ИФ), или цитоморфологии (ЦМ). Возраст беременных составил от 18 до 38 лет. Более половины пациенток (60%) имели в анамнезе перинатальные потери, что послужило основанием для проведения клиничко-лабораторного обследования на наличие специфической вирусной инфекции. У 12 (20%) пациенток отмечалась типичная форма ГГ: в анамнезе эпизоды заболевания, характеризующиеся типичными везикулезными высыпаниями, 28 (44,4%) пациенток не отмечали у себя типичных клинических высыпаний, но указывали на жжение, зуд, покраснение в области наружных половых органов, болезненные трещины, т.е. отмечалась атипичная форма ГГ, и у 20 (33,3%) беременных течение ГГ была бессимптомным.

Все беременные поступили в клинику с явлениями угрозы прерывания беременности: 18 (30%) женщин в I триместре, 39 (65,0%) – во II триместре и 3 (5%) – в III триместре беременности. Пациентки получали комплексную терапию, направленную на пролонгирование беременности, улучшающую маточно-плацентарный кровоток, десенсибилизирующую и витаминотерапию. В зависимости от проводимой терапии пациентки были разделены на следующие группы:

I группа (основная) – 30 беременных с ГГ, получавших лечебно-профилактический комплекс с включением препарата Протефлазид; II группа (сравнения) – 30 беременных, не получавших комплексного лечения, кроме эпизодического приема спазмолитиков; III группа (контрольная) – 30 здоровых беременных;

Препарат Протефлазид назначался внутрь по рекомендуемой схеме: 1-я неделя – по 5 капель 3 раза в сутки; 2–3-я недели – по 10 капель 3 раза в сутки; 4-я неделя – по 8 капель 3 раза в сутки; за период гестации проводилось не менее 2–3 курсов. Пациенткам с типичными герпетическими высыпаниями препарат применялся местно в виде примочек (в соотношении 3 мл препарата к 10 мл физиологичес-

кого раствора). Оценивались следующие параметры: переносимость препарата; уменьшение жалоб и исчезновение высыпаний; осложнения гестационного периода на фоне применения препарата; некоторые показатели иммунного статуса; морфология последов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После начала приема препарата пациентками основной группы уменьшение жалоб на дизурию, жжение и зуд было отмечено уже в первые 18–24 ч, полностью исчезали жалобы на $2,2 \pm 0,2$ дня раньше, чем в группе сравнения. Стихание герпетических высыпаний при местном применении Протефлазида отмечалось на $3,8 \pm 0,5$ дня раньше, чем в группе сравнения. В основной группе преимущественно у всех беременных уже на 4–5-й день лечения отмечалось улучшение общего самочувствия, повышение аппетита, когда как в группе сравнения симптомы астении (усталость, раздражительность, сонливость) сохранялись дольше. Почти все женщины основной группы хорошо перенесли препарат, у 2 (6,6%) пациенток отмечались незначительные диспепсические явления и гастралгия.

По данным иммунологических исследований отмечалось снижение количества Т-лимфоцитов (CD3): у женщин I группы – до $57,33 \pm 0,47\%$, II группы – до $53,46 \pm 0,33\%$; в контрольной группе – $68,02 \pm 0,25\%$ ($p < 0,001$). Вторичный иммунодефицит проявлялся и снижением Т-хелперов-индукторов (CD4) и В-лимфоцитов (CD19) на фоне увеличения Т-супрессоров (CD8), в результате чего отмечалось снижение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 до $1,5 \pm 0,65$; у здоровых беременных – $1,8 \pm 0,34$. Использование разработанного комплекса лечения с включением Протефлазида имело выраженный иммуномодулирующий эффект, что проявлялось увеличением общего числа Т-лимфоцитов (CD3) в основной группе до $64,67 \pm 0,40\%$ ($p < 0,001$), тогда как в группе сравнения оставался достоверно низким – $57,56 \pm 0,34\%$. Отмечалось увеличение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 за счет увеличения количества хелперных (CD4) клеток с $37,19 \pm 0,28$ до $39,7 \pm 0,23\%$ в I группе, во II группе (изменения были менее выражены) – от $35,2 \pm 0,23\%$ до $35,4 \pm 0,24\%$ и умеренного уменьшения CD8-клеток с $26,3 \pm 0,3$ до $22,56 \pm 0,45\%$ в I группе, с $27,98 \pm 0,23$ до $25,12 \pm 0,12\%$ – во II группе. Как видно, количество лимфоцитов (CD8) в основной группе на фоне проводимой терапии приближалось к показателям контрольной группы ($22,53 \pm 0,21\%$). Количество В-лимфоцитов (CD19) увеличилось в основной группе с $12,44 \pm 0,21\%$ до $13,48 \pm 0,23\%$, а в группе сравнения – с $11,24 \pm 0,175$ до $11,98 \pm 0,04\%$. Таким образом, иммунонаправленный механизм действия Протефлазида позволяет проводить коррекцию иммунного статуса и расширить возможности лечения герпетической инфекции во время беременности.

Сравнительный анализ течения беременности показал, что в основной группе, в сравнении со здоровыми беременными, оставался достаточно высокий уровень осложнений, что можно объяснить сохранением этиологического фактора (вируса в организме), элиминация которого невозможна. Однако в сравнении со II группой количество осложнений снизилось: так, угроза прерывания беременности отмечалась реже в 1,3 раза; анемия – в 1,6 раза. Оставался высоким уровень нарушений маточно-плацентарного кровотока – 63,3%, однако в сравнении со II группой эти нарушения были легкой степени в 56,6% случаев, среднетяжелая и тяжелая степень нарушения отмечались примерно в 4,5 раза реже, чем в сопоставимой группе. Показатель прерывания беременности на фоне лечения уменьшился более чем в 2,5 раза, и что особенно важно – за счет прерываний во II три-

местре; количество прерываний до 12 нед особенно не изменилось. Уменьшилось количество простудных и вирусных заболеваний верхних дыхательных путей – почти 1,5 раза. В 1,3 раза сократилось количество преэклампсий – с 36,7 до 28,3%, в основном за счет тяжелой формы, которая отмечалась в основной группе почти в 5 раз реже, чем в группе сравнения. Такие осложнения, как многоводие, маловодие, СЗРП, отмечались в основной группе в 2–2,5 раза реже, чем в группе сравнения. Сократилось количество цистита, уретрита, сопровождаемых дизурией, более чем в 2,5 раза, тогда как показатель пиелонефрита снизился с 16 до 13%. Это еще раз свидетельствует, что дизурия – частый симптом при рецидиве ГГ. Другой характерный признак рецидивирующего ГГ – боль, жжение в крестце, ишиалгия, парестезии в основной группе снизились с 36,7 до 31,6%, т.е. незначительно, что связано, вероятно, с пребыванием вируса в сакральных ганглиях.

Сравнительный анализ течения родов и послеродового периода в сравниваемых группах показал, что аномалия родовой деятельности в I группе отмечалась в 2,5 раза реже, несвоевременное излитие околоплодных вод уменьшилось более чем в 1,5 раза, что уменьшило показатель хориоамнионитов почти в 10 раз. Количество ПОНРП сократилось почти в 4 раза, асфиксии – в 3 раза. Уменьшилось почти в 2 раза количество вхождений в полость матки по поводу дефекта последа.

В послеродовой период уменьшилось количество обострений лабиального герпеса у родильниц более чем в 2 раза (2,5). Число субинволюции матки и эндометрита сократилось в 5 раз, количество расхождений швов на промежности и послеоперационной раны снизилось в 1,5 и 3 раза соответственно.

Проводимая терапия способствовала снижению количества очень ранних преждевременных родов (от 22 до 27 нед) с массой тела новорожденных от 500 до 1000 г, а также ранних преждевременных родов (от 28 до 32 нед) с массой тела новорожденного от 1000 до 1500 г, асфиксии, что позволило снизить показатель перинатальной смертности в 3 раза.

Изучение морфологических особенностей последов родильниц показало, что тяжесть морфологических изменений определялась распространенностью и выраженностью склеротических изменений в сосудах ворсин и снижением кровотока в межворсинчатом пространстве. Нарушение созревания плаценты вследствие ее повреждения и воспаления способствовало развитию компенсаторно-приспособительных процессов.

Во II группе альтернативные воспалительные процессы были более выраженными, чем в I группе, и по распространенности преобладали над компенсаторно-приспособительными. Воспаление носило диффузный характер с поражением всех слоев. Инфильтрация обнаруживалась также в стенке сосудов, строме ворсин, межворсинчатом пространстве.

При сравнении последов родильниц, получавших в комплексе лечения Протефлазид, были выявлены последствия перенесенной альтерации ткани, однако преобладала выраженность компенсаторно-приспособительных процессов. Практически не обнаруживались воспалительные инфильтраты, гигантоклеточный метаморфоз децидуальных клеток, клеток амниона, наблюдалось образование крупных «синцитиальных почеч», улучшение васкуляризации ворсин. Большинство капилляров располагалось субэпителиально, что свидетельствует об увеличении газообмена между матерью и плодом.

Таким образом, проводимая комплексная терапия с включением растительного противовирусного иммунокорригирующего препарата Протефлазид препятствует развитию иммунодефицитного состояния, улучшает функцию

плаценты, что позволяет снизить акушерские и перинатальные осложнения у женщин с рецидивирующей герпетической инфекцией.

До питання профілактики рецидиву генітального герпесу у вагітних з антенатальною загибеллю плода в анамнезі

Е.І. Азимова, С.Н. Султанова, Ф.П. Нішанова

Вивчено клініко-імунно-морфологічні аспекти гестаційного періоду в жінок із різними клінічними формами рецидивуючого генітального герпесу, які отримували комплексну терапію із застосуванням противірусного імуномодулюючого препарату рослинного походження Протефлазид.

Ключові слова: генітальний герпес, Протефлазид.

Specially scientific practical medical center of obstetrics and gynecologist of Republik of Uzbekistan, Tashkent

Е.І. Azimova, S.N. Sultanov, F.P. Nishanova

We are studied some aspects of the use of the Proteflazid in the complex treatment for the threat of interruption of pregnancy in females with herpes genitalis (HSV infection).

Key words: herpes genitalis, Proteflazid.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский А.В., Кудашов Н.И., Ванько Л.В. Клинико-иммунологические особенности герпес-вирусной инфекции у новорожденных детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. – № 5. – С. 19–22.
2. Генитальный герпес в акушерской практике / Кулаков В.И., Серов В.Н., Гуртовой Б.Л. и др.: Информ. письмо. – М., 1999.
3. Карпенко О.А. Протефлазид не паңаея, но многое ему по силам // Doctor. – 2001. – № 5. – С. 93–94.
4. Методы вирусологической диагностики герпетической инфекции у беременных женщин и новорожденных детей /Посева Т.А., Рыбникова М.В., Давыдов А.А. и др. // Вопросы вирусологии. – 1991. – № 4. – С. 343–346.
5. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Генитальный герпес и беременность // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 1. – С. 11–12.
6. Островская О.Н. Некоторые аспекты применения препарата Протефлазид в комплексном лечении угрозы прерывания беременности у женщин с хламидийной инфекцией // Репродуктивное здоровье женщины. – 2002. – № 2. – С. 9–13.
7. Прогностическое значение маркеров герпетической инфекции у женщин с осложненным течением беременности /Островская О.В., Власова М.А., Ян Д.Х. и др. //Акушерство и гинекология. – 2000. – № 2. – С. 52–54.
8. Специальная группа по проблемам герпетической инфекции, Великобритания: Р. Патель, С. Бартон, Д. Браун, Ф. Коуэн, Г. Кингхорн, П. Мандей, Ф. Скоулар, Д. Тимминс, М. Уайттекер, П. Вули. Европейское руководство по лечению генитального герпеса. Непрерывное медицинское образование // ИППП. – 2003. – № 1. – С. 40–45.