

# Механизм иммунонаправленного действия протекфлазида во время беременности у пациенток с невынашиванием беременности герпесвирусной этиологии

**В.Ф. Нагорная, С.В. Николаева**

Одесский государственный медицинский университет  
Одесская областная клиническая больница

**Резюме.** У женщин с невынашиванием беременности (НБ) на фоне герпесвирусной инфекции (ГВИ) наблюдаются изменения в иммунном статусе по типу вторичного иммунодефицита. Проведено изучение функции иммунной системы у беременных с НБ герпесвирусной этиологии после лечения препаратом «Протекфлазид». Установлено, что механизм противовирусного действия протекфлазида связан с коррекцией функции иммунной системы: увеличением общего числа Т- и В-лимфоцитов, увеличением иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, уменьшением концентрации ЦИК. Сделан вывод, что применение протекфлазида для прегравидарной подготовки и коррекции во время беременности у пациенток с хронической ГВИ и НБ в анамнезе патогенетически обосновано, способствует коррекции функции иммунной системы и снижению уровня антигенной нагрузки.

**Ключевые слова:** невынашивание беременности, герпесвирусная инфекция, иммунный статус, протекфлазид.

## Введение

Невынашивание беременности (НБ) относится к важнейшим проблемам практического акушерства. Частота этой патологии — 10–25% (от числа беременностей) и не имеет тенденции к снижению, в связи с чем и возникает необходимость разработки новых методов диагностики и лечения этой патологии. Хронические персистирующие вирусные и бактериальные инфекции в последние годы играют ведущую роль в этиологии привычного НБ. Частота данной патологии во время беременности достигает 67,1–76,3% [1, 6].

Развитию инфекции способствует угнетение клеточного и гуморального иммунитета во время беременности, обусловленное физиологической иммуносупрессией за счет снижения количества и активности Т- и В-лимфоцитов, повышенной продукции кортикостероидов, эстрогенов и прогестерона [1, 2, 6]. Главной особенностью иммунного статуса при герпетической инфекции является формирование вторичного иммунодефицита. Поэтому сочетание инфекции и беременности представляется особо неблагоприятным и сопровождается различными осложнениями беременности, перинатальной заболеваемостью и смертностью [2, 5, 6, 8]. Практически нет пациенток с НБ, у которых не было бы персистенции нескольких вирусов или их сочетаний с протозойной или внутриклеточной инфекцией и простейшими [6, 7].

Среди причин НБ на сегодняшний день вирусные инфекции герпетической группы относятся к числу самых распространенных заболеваний, вызывающих внутриут-

робное инфицирование плода, эмбрио- и фетопатии, ранние и поздние самопроизвольные аборт, антенатальную гипотрофию, гибель плода. Этим обусловлена необходимость разработки новых методов лечения вирусных инфекций во время беременности [1, 2, 4].

Следует подчеркнуть, что нарушения в иммунной системе играют существенную роль в персистенции вируса и в патогенезе рецидивирующего герпеса. Известно, что при нарушениях иммунного статуса герпетическая инфекция приобретает более тяжелый характер с частыми и длительными рецидивами, что связано с недостаточностью иммунитета или с избыточным иммунным ответом [2, 3, 7]. Также, по данным литературы, сама герпетическая инфекция может обусловить угнетение иммунитета. Это объясняется тем, что вирус персистирует и в клетках иммунной системы. Это приводит к гибели или к снижению функциональной активности иммуноцитов, что способствует развитию вторичных иммунодефицитных состояний, поддерживая длительную вирусную персистенцию. Таким образом, возникает своеобразный замкнутый круг, когда на фоне существующего иммунодефицита герпес приобретает рецидивирующий характер, а потом вирус сам по себе поддерживает это состояние путем персистенции и репликации в иммуноцитах [3, 5]. На этом основании герпетическую HSV-инфекцию предложено рассматривать как инфекционную болезнь иммунной системы [3].

В последние годы наметилась тенденция к увеличению частоты герпесвирусной инфекции (ГВИ) у беременных и ее способность при определенных условиях к эпидемическому распространению [4, 8].

**Целью** работы было изучение функции иммунной системы у беременных с НБ герпесвирусной этиологии и патогенетическое обоснование применения протекфлазида.

## Материал и методы исследования

Под наблюдением в Центре планирования семьи Одесской областной клинической больницы находилось 80 беременных в возрасте от 19 до 35 лет. В зависимости от проводимой терапии пациентки были разделены на следующие группы: I группа — беременные с ГВИ и НБ в анамнезе с прегравидарной подготовкой и лечением во время настоящей беременности протекфлазидом (20 пациенток); II группа — беременные с ГВИ и НБ в анамнезе без прегравидарной подготовки, но с лечением протекфлазидом во время настоящей беременности (20 пациенток); III — группа сравнения: беременные с ГВИ и НБ в анамнезе без прегравидарной подготовки и без противовирусного лечения во время настоящей беременности, получающие стандартные лечебно-профилактические меропр-

ятия (местное лечение, витаминно- и метаболическую терапию) (20 пациенток). Контрольную группу составили практически здоровые беременные с физиологическим течением беременности и благополучным акушерско-гинекологическим анамнезом (20 пациенток).

Пациентки I группы получали лечение на прегравидарном этапе, с последующей коррекцией протекфлазидом во время беременности.

Протекфлазид зарегистрирован в Украине как противовирусный фитопрепарат системного действия, обладающий сочетанным противовирусным и иммунокорректирующим действием; ингибирует вирус-специфические ферменты, индуцирует эндогенные интерфероны, обладает антиоксидантными свойствами. Протекфлазид на прегравидарном этапе назначали перорально по 3 капли на кусочек сахара 3 раза в сутки в течение 3-х дней, по 5 капель 3 раза в сутки (3 дня), по 8 капель 3 раза в сутки (3 дня), затем по 8–10 капель 3 раза в сутки в течение 3–4 мес. Во время беременности у пациенток I группы протекфлазид назначали перорально в течение 1–1,5 мес. Местное лечение протекфлазидом в виде вагинальных тампонов, пропитанных раствором протекфлазида (3 мл протекфлазида и 20 мл физиологического раствора), с экспозицией 40–60 мин 1 раз в сутки (14 дней). Одним из критериев выбора протекфлазида является отсутствие у него тератогенности и эмбриотоксичности.

Пациентки II группы не получали лечения на прегравидарном этапе, во время беременности получали протекфлазид в сроках гестации 12–37 недель по 5 капель — 3 раза в день (2 дня), по 8 капель — 3 раза в день (2 дня), по 10 капель — 3 раза в день в течение 3 мес. Местное лечение протекфлазидом в виде вагинальных тампонов, пропитанных раствором протекфлазида (3 мл протекфлазида и 20 мл физиологического раствора), с экспозицией 40–60 мин 1 раз в сутки (14 дней).

Избирательно назначались препараты для коррекции нарушений маточно-плацентарного кровообращения: кардонат — по 1 таблетке перорально 3 раза в сутки в течение 30 дней; хофитол — по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 20 дней; матерна применяли по 1 таблетке 1 раз в сутки в течение 1 мес. Препараты системного действия сочетали с местным лечением: виферон назначали по 1 свече (500 000 МЕ) на ночь во влагалище в течение 10 дней — 2 курса с интервалом 3–4 недели; гинофлор назначали по 1 вагинальной таблетке на ночь в течение 6 дней (для нормализации микробиocenоза половых путей).

Исследование иммунного статуса проводили путем изучения общего количества Т- и В-лимфоцитов способом непрямого варианта иммунофлюоресцентного метода с помощью моноклональных антител к CD3, CD4, CD8, CD19 (лаксистем-мультикасп МСС/340) с использованием люминисцентного микроскопа «Сейлер Н 6000 Series». Изучались иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8), концентрация циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) (в единицах оптической плотности) с помощью спектрофотометра. Для проведения ПЦР-анализа использовали соскобы слизистой цервикального канала, кровь, слюну. Полученные результаты оценивали в комплексе с данными параклинических методов обследования и клиническими проявлениями заболевания. Контроль после лечения осуществляли через 2–3 мес.

### Результаты исследований и их обсуждение

По данным иммунологических исследований, у беременных с НБ на фоне ГВИ в крови отмечалось уменьше-

ние общего числа Т-лимфоцитов (CD3) по сравнению с контрольной группой ( $68,02 \pm 0,257\%$ ): в I группе до  $57,24 \pm 0,587\%$  ( $p < 0,001$ ), во II — до  $54,46 \pm 0,368\%$  ( $p < 0,001$ ), в III — до  $55,88 \pm 0,296\%$  ( $p < 0,001$ ).

Отмечено, что для беременных с НБ в анамнезе и ГВИ характерны изменения иммунного статуса по типу вторичного иммунодефицита за счет уменьшения общего числа Т-лимфоцитов (CD3) ( $p < 0,001$ ), уменьшения Т-хелперов-индукторов (CD4) и В-лимфоцитов (CD19). На фоне увеличения Т-супрессоров (CD8) отмечено достоверное снижение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 ( $p < 0,001$ ), наблюдается тенденция к повышению количества ЦИК в сыворотке крови по сравнению с практически здоровыми беременными ( $p < 0,001$ ). Следует отметить, что в I группе (с прегравидарной подготовкой) показатель CD4 ( $37,19 \pm 0,38\%$ ) достоверно больше, чем во II группе ( $35,3 \pm 0,23\%$ ) (без прегравидарной подготовки) ( $p < 0,001$ ), а показатели CD8 ( $26,1 \pm 0,3\%$ ) и ЦИК ( $7,74 \pm 0,206$  у.е.) достоверно меньше, чем во II группе ( $28,54 \pm 0,16\%$  и  $11,07 \pm 0,197$  у.е.),  $p < 0,001$ . Таким образом, прегравидарная подготовка при НБ герпесвирусной этиологии с включением протекфлазида способствует коррекции таких показателей иммунной системы как CD4, CD8 и ЦИК.

Данные о содержании антигенов и фрагментов ДНК вируса простого герпеса (ВПГ), свидетельствуют, что в результате проведенного лечения происходит уменьшение количества антигенов и фрагментов ДНК ВПГ у пациенток после лечения протекфлазидом. После лечения протекфлазидом отмечено уменьшение количества антигенов и фрагментов ДНК ВПГ в I группе в 6,25 раз ( $\chi^2 = 10,02$ ),  $p < 0,01$ , во II группе в 5 раз ( $\chi^2 = 3,810$ ),  $p < 0,01$ . В III группе (без противовирусного лечения) не наблюдается снижение антигенной нагрузки ( $\chi^2 = 0,208$ ) по данным исследований методом ПЦР. Таким образом, по этим данным можно заключить, что в результате прегравидарной подготовки с включением ацикловира и протекфлазида с последующей коррекцией протекфлазидом во время беременности происходит снижение антигенной нагрузки и уменьшение интенсивности репликации ВПГ.

Использование разработанной схемы лечения у беременных с НБ на фоне ГВИ имело выраженный иммуномодулирующий эффект, что проявлялось увеличением общего числа Т- ( $p < 0,001$ ) и В-лимфоцитов ( $p < 0,05$ ) в I группе,  $p < 0,001$  — во II группе — увеличением иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 за счет увеличения количества хелперных CD4-клеток, на фоне умеренного уменьшения CD8-клеток.

В результате лечения протекфлазидом отмечено увеличение относительного содержания CD3-лимфоцитов от  $57,24 \pm 0,587\%$  до  $64,78 \pm 0,409\%$  в I группе, от  $54,46 \pm 0,368\%$  до  $64,39 \pm 0,198\%$  во II группе,  $p < 0,001$ . У беременных группы сравнения (без противовирусного лечения) относительное содержание CD3-лимфоцитов не изменилось после лечения и оставалось достоверно сниженным по сравнению с показателями в контрольной группе,  $p < 0,001$ . По результатам иммунологических исследований, после лечения отмечено увеличение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 за счет увеличения количества хелперных CD4-клеток от  $37,19 \pm 0,38$  до  $39,91 \pm 0,22\%$  ( $p < 0,001$ ) в I группе, от  $35,3 \pm 0,23$  до  $39,5 \pm 0,25\%$  ( $p < 0,001$ ) во II группе (рис. 1); на фоне умеренного уменьшения CD8-клеток от  $26,1 \pm 0,3$  до  $22,57 \pm 0,25\%$  ( $p < 0,001$ ) в I группе, от  $28,54 \pm 0,16$  до  $23,19 \pm 0,24\%$  ( $p < 0,001$ ) во II группе (рис. 2).

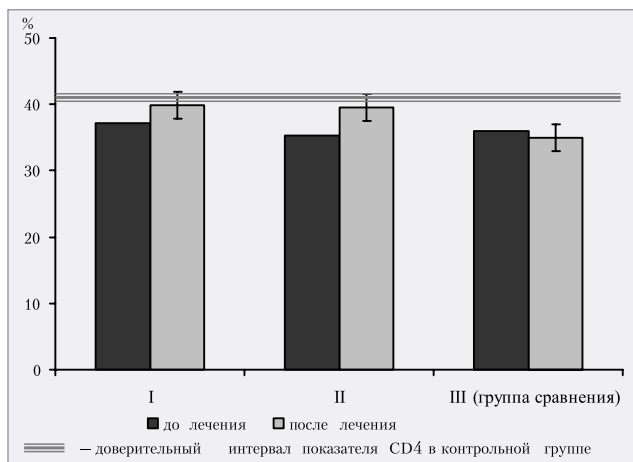


Рис. 1. Изменение показателя CD4 у беременных с ГВИ и НБ в анамнезе до и после лечения

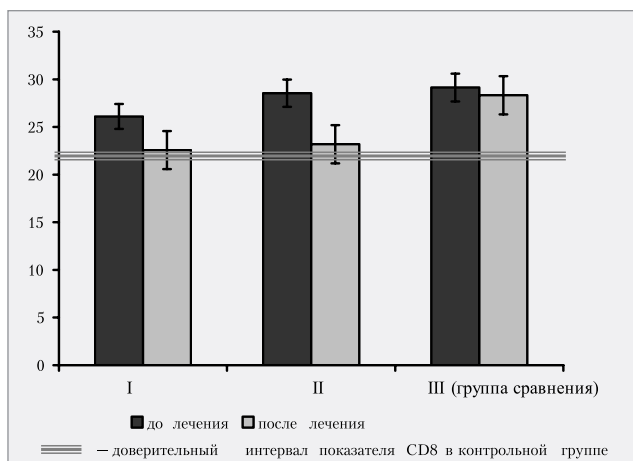


Рис. 2. Изменение показателя CD8 у беременных с ГВИ и НБ в анамнезе до и после лечения

Из рис. 2. видно, что относительное содержание CD8-лимфоцитов у беременных I и II групп после лечения было подобным таковому у практически здоровых беременных,  $p > 0,05$ . В группе сравнения (без противовирусного лечения) относительное содержание CD8-лимфоцитов ( $28,33 \pm 0,22\%$ ) оставалось достоверно выше по сравнению с контрольной группой ( $22,53 \pm 0,21\%$ ),  $p < 0,001$ .

После лечения разработанным методом отмечено увеличение показателя CD19 от  $12,49 \pm 0,225\%$  до  $13,49 \pm 0,219\%$  в I группе ( $p < 0,05$ ), от  $11,24 \pm 0,179\%$  до  $13,57 \pm 0,14\%$  во II группе ( $p < 0,001$ ). Причем достоверного отличия в показателях CD19 после лечения в I и II группах не выявлено,  $p > 0,05$ . В III группе (сравнения) достоверного различия при изучении показателей CD19 до и после лечения не выявлено,  $p > 0,05$ .

Отмечено уменьшение концентрации ЦИК: от  $7,74 \pm 0,206$  до  $6,195 \pm 0,173$  у.е. ( $p < 0,001$ ) в I группе; от

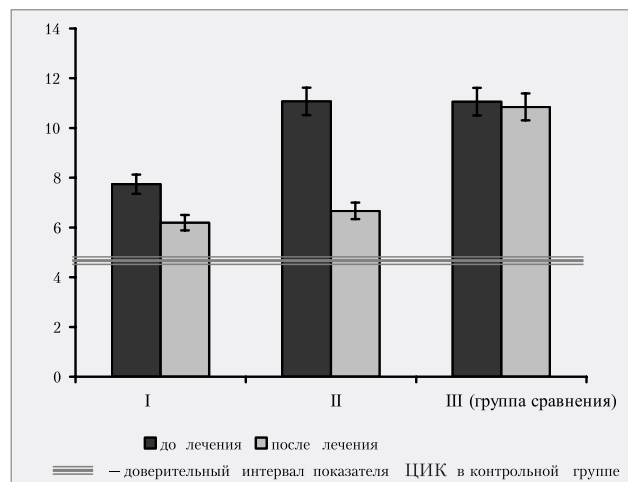


Рис. 3. Изменение показателя ЦИК у беременных с ГВИ и НБ в анамнезе до и после лечения

$11,07 \pm 0,197$  до  $6,665 \pm 0,153$  у.е. ( $p < 0,001$ ) во II группе. Причем достоверного отличия в показателях концентрации ЦИК после лечения в I и в II группах не выявлено,  $p > 0,05$ . В III группе (сравнения) достоверного различия в концентрации ЦИК до и после лечения не обнаружено,  $p > 0,05$  (рис. 3).

Таким образом, в результате лечения по разработанной схеме в группах I и II наблюдался выраженный иммуномодулирующий эффект, что проявлялось увеличением общего количества T- и B-лимфоцитов. Одновременно нормализовался популяционный состав T-клеток, что проявлялось увеличением количества хелперных CD4-клеток на фоне умеренного уменьшения CD8-клеток, содержание которых в крови после лечения отвечало таковому у практически здоровых беременных. Использование протефлазида имело выраженное угнетающее действие на образование иммунных комплексов, что отмечалось в виде уменьшения концентрации ЦИК в I и II группах.

### Выводы

Для беременных с НБ в анамнезе на фоне ГВИ характерны изменения иммунного статуса по типу вторичного иммунодефицита.

Механизм противовирусного действия протефлазида связан с коррекцией функции иммунной системы: увеличением общего числа T- ( $p < 0,001$ ) и B-лимфоцитов ( $p < 0,05$ ), увеличением иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 ( $p < 0,001$ ), уменьшением концентрации ЦИК.

Прегравидарная подготовка при НБ герпесвирусной этиологии с включением протефлазида и последующая коррекция во время беременности патогенетически обоснована, способствует снижению частоты рецидивов ГВИ, уменьшению интенсивности репликации вируса и снижению уровня антигенной нагрузки.

Иммуннонаправленный механизм действия протефлазида позволит расширить возможности лечения вирусно-бактериальных инфекций.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерські і перинатальні проблеми TORCH-інфекції / За ред. З.М. Дубосарської, А.Я. Сенчука. — К.: Мета, 2003. — С. 89–112.
2. Вдовиченко Ю.П., Глазков І.С., Кіяшко Г. Роль порушень імунної системи у формуванні акушерських та перинатальних ускладнень // Перинатол. та педіатрія. — 2000. — № 3. — С. 14–18.
3. Марков І.С. Комбінована терапія хронічної рецидивуючої герпетичної (HSV) інфекції // Здоров'я жінки. — 2001. — №3 (7). — С. 57–66.
4. Писарева С.П., Толкач С.М. Герпетична інфекція у вагітних // Здоров'я жінки. — 2003. — № 1 (13). — С. 66–69.
5. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. — М.: Триада-Х, 2005. — 304 с.
6. Чайка В.К., Демина Т.Н. Невынашивание беременности: Проблемы и тактика лечения / 3-е изд., переработанное и дополненное. — ООО «Норд Пресс», 2006. — 321 с.
7. Шемякина Н.Н. Дифференцированный подход к оценке общего иммунологического статуса у беременных с рецидивирующим генитальным герпесом / Зб. наук. пр. Асоц. акушер-гінекол. України. — К.: Інтермед, 2005. — С. 447–450.
8. Bijkо M., Sulovic V., Zivanovic V. Herpes simplex virus infection in woman with previous spontaneous abortion // J. Perinat. Med. — 1990. — V. 16, № 7. — P. 193–196.

**Механізм імуноспрямованої дії протекфлазиду під час вагітності у пацієнток з невиношуванням вагітності герпесвірусної етіології**

В.Ф. Нагорна, С.В. Ніколаєва

**Резюме.** У жінок з невиношуванням вагітності (НВ) на фоні герпесвірусної інфекції (ГВІ) спостерігаються зміни імунного статусу за типом вторинного імунodefіциту. Проведено вивчення функції імунної системи у вагітних з НВ герпесвірусної етіології після лікування препаратом протекфлазид. Встановлено, що механізм противірусної дії протекфлазиду пов'язаний з корекцією функції імунної системи: збільшенням загального числа Т- і В-лімфоцитів, збільшенням імунорегуляторного індексу CD4/CD8, зменшенням концентрації ЦИК. Зроблено висновок, що застосування протекфлазиду для прегравідарної підготовки та корекції протягом вагітності у пацієнток з хронічною ГВІ та НВ в анамнезі, патогенетично обгрунтовано, сприяє корекції функції імунної системи та зниженню рівня антигенного навантаження.

**Ключові слова:** невиношування вагітності, герпесвірусна інфекція, імунний статус, протекфлазид.

**Mechanism of immune actions of proteflazid during pregnancy at patients with miscarriage herpetical etiology**

V.F. Nagornay, S.V. Nikolayeva

**Summary:** Women with miscarriage of pregnancy on background herpetical infections have been observed changes in immune status as a secondary immunodeficiency. It was held the studying of function of immune system at pregnant patients with herpetical infection and with miscarriage in anamnesis after the treatment of Proteflazid preparations. It was established that the mechanism of antiviral actions of proteflazid connect with correction of function of immune system: increase in general number of T-and B-lymphocytes, increase of immunoregular index CD4/CD8, reduction of concentration of CIC. The conclusion was made that application of Proteflazid for preparations and corrections during pregnancy at patients with chronic herpetical infection and with miscarriage in anamnesis promotes correction of function of immune system.

**Key words:** miscarriage of pregnancy, herpetical infection, immune status, Proteflazid.