

Периконцепційна профілактика і лікування герпесвірусної інфекції у вагітних з метаболічним синдромом

В.О. Бенюк, О.А. Диндар, П.О. Лихолай

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

У статті висвітлені питання діагностики та периконцепційної профілактики герпесвірусної інфекції у 90 вагітних із метаболічним синдромом, 60 з яких інфіковані вірусом простого герпесу 2-го серотипу. Показана ефективність проведеної патогенетично обґрунтованої терапії герпесвірусної інфекції у вагітних із метаболічним синдромом, що дозволило покращити показники клітинного імунітету, знизити ускладнення гестаційного та перинатального періодів.

Ключові слова: вагітність, герпесвірусна інфекція, метаболічний синдром, Протефлазід.

Однією з актуальних проблем сучасного акушерства є вплив вірусних інфекцій на перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду, стан плода та новонародженого [1, 7, 11]. Герпесвірусні інфекції є одним із найбільш поширених захворювань у світі. 65–90% населення Земної кулі інфіковано вірусом простого герпесу (ВПГ). Захворювання, що носить комплексний характер, екстраполює свій вплив на реалізацію репродуктивної функції жінки і демографічну безпеку. Герпесвірусна інфекція асоціюється в даний час із високим рівнем частоти ускладненого перебігу вагітності і несприятливими перинатальними наслідками [3, 8].

Інфекція, спричинена ВПГ, посідає друге місце після грипу як причина смерті від вірусних інфекцій. За останні 25 років у 10–20 разів збільшилася частота неонатального герпесу. Летальність при первинному дисемінованому герпесі новонароджених складає близько 60% [2, 10].

Відзначено також негативну роль ВПГ-2 в асоціації з папіломавірусами, цитомегаловірусом, хламідіями, мікоплазмами в розвитку раку шийки матки. Частота виявлення ВПГ-2 значно варіює залежно від низки факторів: пік захворюваності припадає на вік 17–28 років і чітко асоційований із сексуальною активністю та відсутністю бар'єрних методів контрацепції [7, 9].

Що стосується вагітних, то специфічні антитіла до ВПГ-2 виявляють в середньому в 20–30% випадків, тобто у кожної четвертої жінки. Первинна герпетична інфекція у вагітних призводить до ризику розвитку перинатальної герпесвірусної інфекції у плода в 40–50%, герпетичне ураження плаценти становить 18%. У 80% жінок з герпесінфекцією на тлі вагітності виникає внутрішньоутробне ураження плода. У 30% вагітних з генітальним герпесом виникають спонтанні ранні аборти і у 50% – пізні аборти.

Щодо патогенезу захворювання – у першій фазі вірус потрапляє в клітини епітелію, де відбувається його розмноження. У другій фазі ВПГ проникає в чутливі нервові закінчення і по доцентрових нервових волокнах у паравертебральні ганглії. У ядрах нейронів відбувається реплікація вірусу. По еферентних нервових волокнах вірус знову досягає шкіри і слизових оболонок, де поширюється з появою нових висипань. У третій фазі патогенезу, протягом 2–4 тиж після зараження, при нормальній імунній відповіді відбувається розршення первинного захворювання і елімінація ВПГ з тканин і органів. У паравертебральних гангліях збудник в

латентному стані зберігається протягом усього життя людини. У четвертій фазі відбувається реактивація розмноження ВПГ і його переміщення по нервових волокнах до місця первинного входження (воротам інфекції) з рецидивом специфічного інфекційно-запального процесу і можливою дисемінацією інфекції [3, 9].

Рецидив герпесу – це індикатор порушеного імунітету, який, як відомо, знижений під час вагітності. Частота хронічних персистивних (рецидивних) вірусних інфекцій під час вагітності складає 67,1–77,3%. Загостренню герпетичної інфекції під час вагітності сприяють: фізіологічна імуносупресія за рахунок зниження кількості та активності Т- і В-лімфоцитів; збільшення продукції кортикостероїдів, прогестерону, естрогену, які виявляють фізіологічну імуносупресивну дію; рефрактерність і гіперактивність системи інтерферону; вторинний вірусіндукований імунодефіцит [8, 11].

На сьогоднішні актуальною є дана клінічна класифікація герпесвірусної інфекції: латентна (безсимптомна персистенція збудника, при якій порушується повний цикл репродукції вірусу і він знаходиться в клітинах хазяїна у вигляді субвірусних структур); хронічна – з рецидивами (персистенція вірусу маніфестується клінічною симптоматикою протягом тривалого часу); повільна вірусна інфекція, яка характеризується тривалим (місяці й роки) інкубаційним періодом з наступним повільним прогресивним перебігом, з розвитком тяжких клінічних симптомів і смертю хворого [8, 11].

Для хворих на герпесвірусну інфекцію характерним є: знижена продукція ендогенного інтерферону, активність натуральних клітин-кілерів і антитілозалежна клітинна цитотоксичність, зменшене абсолютне число і активність Т-лімфоцитів (СД₃₊ і СД₄₊-клітин) і нейтрофільних гранулоцитів, підвищена кількість імунних комплексів. Виявлені порушення імунітету зберігаються як у фазі рецидиву, так і у фазі ремісії [3].

За клінічним перебігом розрізняють:

- легкий перебіг (спорадичні рецидиви з ремісією не менше 4 міс);
- середньої важкості (4–6 рецидивів на рік з ремісією 2–3 міс);
- важкий перебіг (часті рецидиви з ремісією від декількох тижнів до 6 тиж);
- вкрай важкий перебіг (безперервне повторення рецидивів з незначними світлими проміжками або без них);
- хронічний постійно рецидивуючий герпес (виникнення рецидивів щотижня).

Передача інфекції і розвиток неонатального герпесу залежать від рівня материнських нейтралізуючих антитіл, які потрапили до плода трансплацентарно, або місцевих антитіл, що зв'язують вірус безпосередньо в генітальному тракті; тривалого безводного періоду; застосування інструментів під час пологів [9, 11].

У даний час „золотим стандартом” в діагностиці герпетичної інфекції є виділення вірусу і його типування. Чут-

лівість цього методу складає – 80–100%, а специфічність – 100%. Також актуальним і сучасним є вірусологічний метод, що дозволяє виявити та ідентифікувати віруси. Цитоморфологічні методи виявляють індуковані вірусом морфологічні зміни в клітинах і тканинах. Іноді використовують серологічні методи, такі, як реакція зв'язування комплекменту; реакція нейтралізації; реакція пасивної гемаглютинації; радіоімунного аналізу; імуноферментного аналізу [2, 5, 7].

Основними завданнями в терапії герпесвірусної інфекції є:

1) пригнічення репродукції і реплікації ВПГ в період загострення;

2) формування адекватної імунної відповіді і його тривале збереження з метою блокування реактивації ВПГ у вогнищах персистенції;

3) запобігання розвитку чи відновлення тих порушень, які спричинює активація ВПГ в організмі.

Хіміотерапія протівірусними препаратами має низьку біодоступність і високу токсичність, призводить до хромосомних мутацій, знижує сперматогенез і репродуктивну функцію жінок, не запобігає виникненню рецидивів [10].

Сучасним вітчизняним препаратом, який добре себе зарекомендував протягом багатьох років і може широко використовуватися в акушерській практиці при лікуванні вагітних з герпесвірусною інфекцією, є Протефлазид [4, 8]. Унікальна біологічна формула Протефлазиду забезпечує пряму протівірусну дію на всіх етапах патогенезу вірусного захворювання [6, 7]. До складу препарату входять флавоноїди диких злаків *Calamagrostis epigeios* L. і *Deschampsia caespitosa* L.

Протефлазид не має токсичного, мутагенного, тератогенного впливу. Він є безпечним препаратом для використання в акушерській практиці. У зв'язку з цим ми рекомендуємо препарат Протефлазид для прегравідарної підготовки, профілактики та лікування герпесвірусної інфекції у вагітних [2, 4].

Протефлазид справляє пряму протівірусну дію – блокує вірусспецифічні ферменти ДНК-полімерази, тимідинкінази та зворотної транскриптази; щодо імуномодулювальної дії – сприяє нормалізації показників клітинного і гуморального імунітету шляхом синтезу ендогенного альфа- і гамма-інтерферонів, без розвитку рефрактерності; має апоптозоутворювальну активність – сприяє більш швидкій елімінації уражених вірусом клітин; також має антиоксидантну дію – стабілізує клітинну мембрану, скорочуючи період прояву та інтенсивність симптомів інтоксикації. Імунотропний механізм дії Протефлазиду впливає на корекцію імунного стану організму і розширює можливості лікування герпетичної інфекції під час вагітності [2, 3, 5, 10].

Метаболічний синдром є комплексом патогенетично пов'язаних між собою порушень: чутливості тканин до інсуліну, вуглеводного, ліпідного, пуринового обміну, абдомінального ожиріння і артеріальної гіпертензії. Поширеність метаболічного синдрому, за даними різних авторів, складає 5–20%. Основними етіологічними чинниками метаболічного синдрому є генетична схильність, надмірне споживання жирів і гіподинамія. Акушерська патологія у жінок з метаболічним синдромом є наслідком порушення адаптивних і компенсаторно-захисних механізмів, дисбалансом діяльності регуляторних систем, порушенням нейрогуморальних відношень, розвитком клініко-метаболічного синдрому і синдрому імунологічної дисфункції [1].

Мета дослідження: проведення периконцепційної профілактики і лікування герпесвірусної інфекції у вагітних із метаболічним синдромом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами були обстежені 90 вагітних із метаболічним синдромом, у 60 з яких виявлено герпесвірусну інфекцію (основна I і II групи). В першу (I) основну групу ввійшли 30 вагітних з метаболічним синдромом та герпесвірусною інфекцією, що отримували терапію Протефлазидом за базовою схемою у прегравідарний період та під час вагітності. Другу (II) основну групу склали 30 вагітних із метаболічним синдромом та герпетичною інфекцією, що отримували симптоматичне лікування. III групу склали 30 вагітних із метаболічним синдромом, не інфіковані ВПГ.

Прегравідарну підготовку у вагітних з герпесвірусною інфекцією починали проводити за 3–6 міс до вагітності – по 10 крапель 2 рази на добу. Наступні курси профілактики – в II і III триместрах вагітності по 10 крапель 2 рази на добу протягом 3 міс або при рецидиві захворювання – безперервно до усунення симптомів захворювання.

Корекцію метаболічного синдрому проводили за допомогою немедикаментозних заходів: помірна гіпокалорійна дієта з дефіцитом 500–600 ккал/добу, кількість вуглеводів, що легко засвоюються, має складати менше 30% від загальної калорійності їжі, знижений вміст жирів до 20–30%, гіполіпідемічна спрямованість дієти (вміст насичених жирів не більше 10%), адекватна фізична активність, що сприяло зменшенню маси тіла і дозволяло зберігати її на досягнутому рівні.

Діагностика герпетичної інфекції включала виділення вірусу і його типування. Проведено визначення загальної кількості Т-лімфоцитів (CD₃₊), В-лімфоцитів CD₁₉₊, імунорегуляторного індексу CD₄₊/CD₈₊. Дослідження включало в себе виявлення динаміки клінічних симптомів герпесвірусної інфекції, аналіз перебігу вагітності, пологів, а також перинатальних ускладнень у вагітних із метаболічним синдромом.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

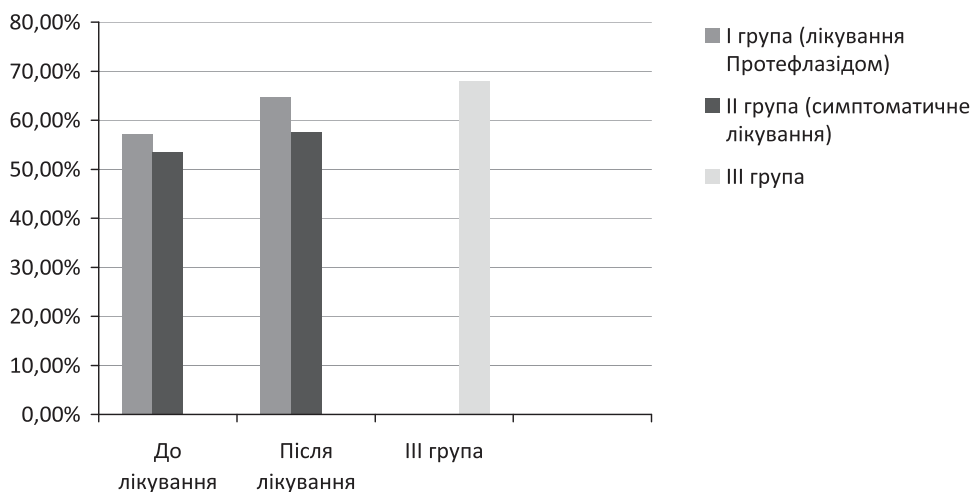
Значне зменшення клінічних симптомів рецидивного генітального герпесу було відзначено у вагітних I основної групи спостереження вже на 1–2-у добу терапії препаратом Протефлазид, що відображено в таблиці.

Застосування Протефлазиду зменшило больовий синдром у 2,4 разу, синдром інтоксикації у 1,5 разу, прояви свербіжу, печіння та дискомфорту у ділянці статевих органів майже в 2 рази, дещо скоротило перебіг ерозивної та везикулярної стадій захворювання у вагітних I основної групи, на

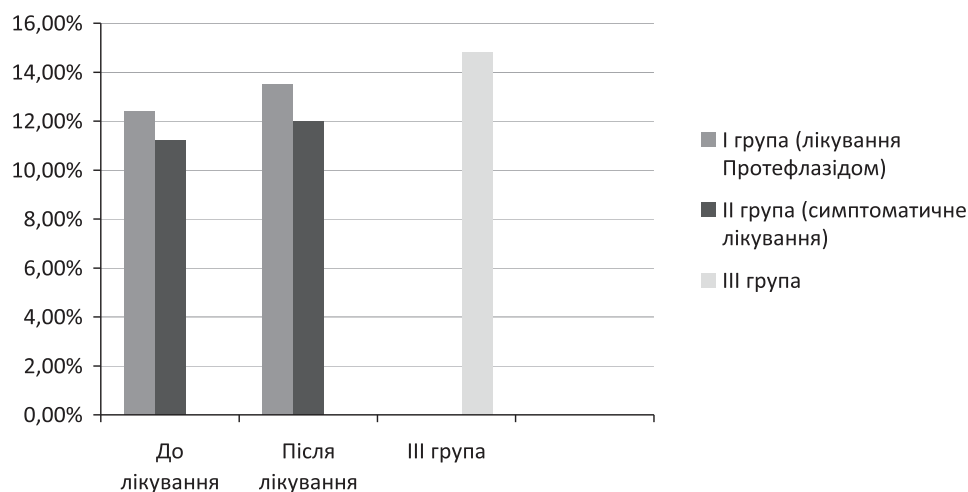
Динаміка симптомів з урахуванням терапії

Симптоми	Динаміка симптомів з урахуванням терапії	
	Симптоматична терапія, II група	На фоні лікування Протефлазидом, I група
Біль	3,4	1,4*
Свербіж, дискомфорт	5,3	3,0*
Інтоксикація	1,5	1,0*
Везикулярна стадія	1,8	1,6
Ерозивна стадія	2,2	2,1
Стадія кірок	5,0	3,5*
Тривалість загострення	8,7	6,4*

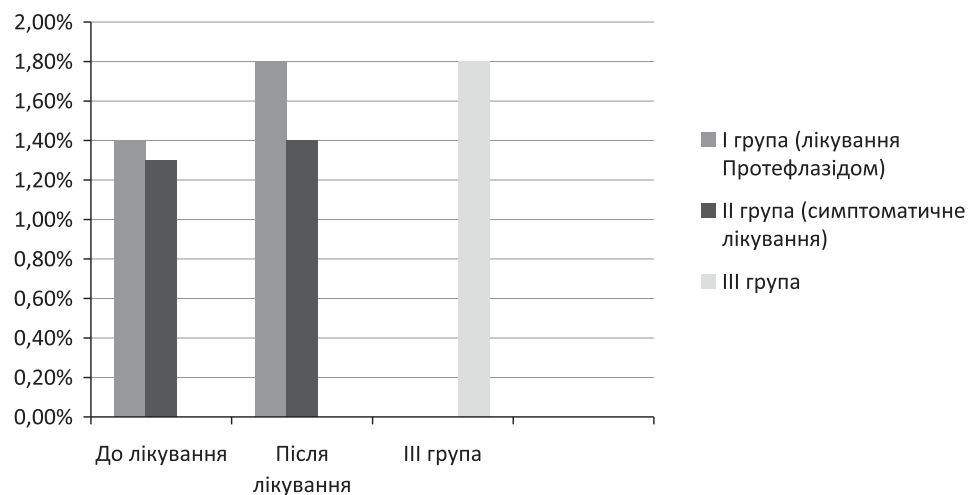
Примітка: * різниця вірогідна відносно II основної групи, p<0,05.



Мал. 1. Показники загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3+) у досліджуваних групах



Мал. 2. Показники загальної кількості В-лімфоцитів (CD19+) у досліджуваних групах



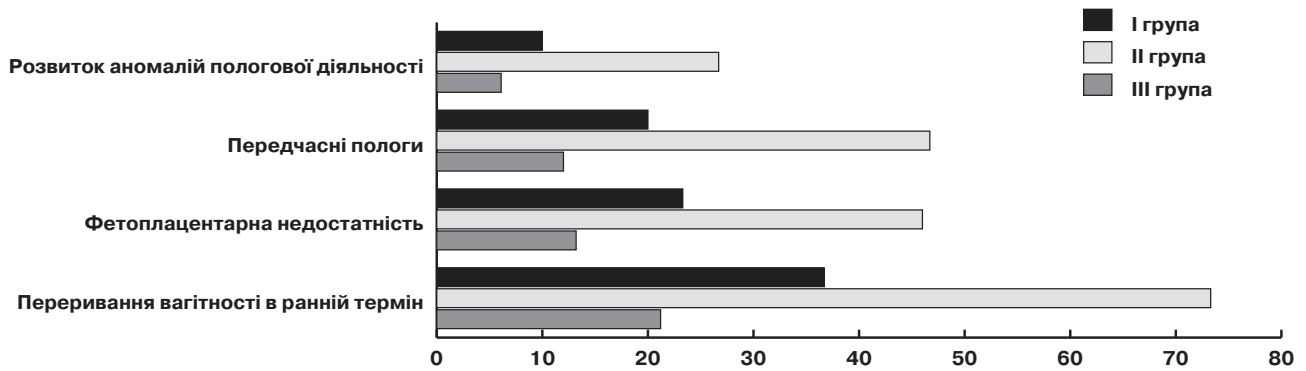
Мал. 3. Показники імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+ у досліджуваних групах

відміну від II основної групи спостереження. Щодо стадії утворення кірок і загоєння, то вона зменшилась майже у 1,5 разу в I групі вагітних. Привертає увагу також скорочення у 1,4 разу тривалості загострення при застосуванні препарату Протефлазід вагітними I основної групи спостереження.

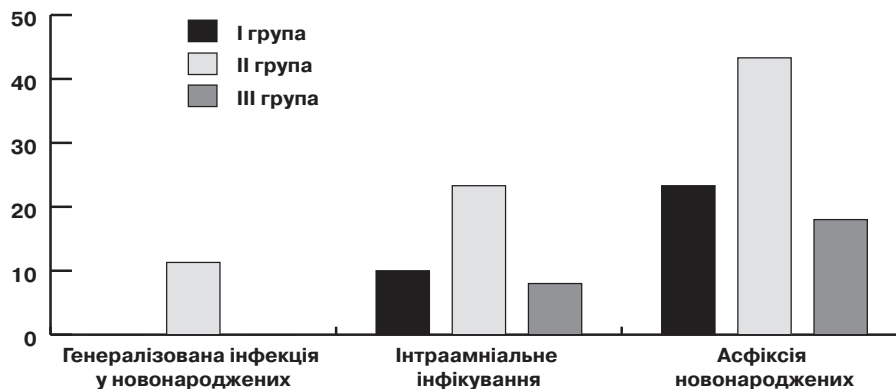
Використання Протефлазиду у вагітних з генітальним герпесом нормалізувало загальну кількість Т-лімфоцитів (CD₃₊) до

64,67±0,40% (p<0,001), що співпадає з референтними значеннями і значеннями цього показника в III групі вагітних (мал. 1).

При оцінюванні кількості В-лімфоцитів (CD₁₉₊) відзначається покращання показників після проведеної терапії, а саме – їх збільшення у I групі вагітних до 13,48±0,23% на відміну від II групи, де цей показник склав усього 11,98±0,04% (мал. 2.)



Мал. 4. Порівняння частоти розвитку акушерських ускладнень у досліджуваних групах



Мал. 5. Порівняння частоти розвитку патології у новонароджених від жінок досліджуваних груп

Під впливом проведеної терапії, як представлено на мал. 3, збільшився імунорегуляторний індекс CD_{4+}/CD_{8+} за рахунок збільшення кількості хелперних (CD_{4+}) клітин, особливо позитивними були результати у групі вагітних, які з метою профілактики та лікування застосовували Протефлазід. Так, зазначено, що в I основній групі спостереження кількість хелперних (CD_{4+}) клітин зросла і склала $39,71 \pm 0,23\%$, а також мало місце помірне зменшення CD_{8+} -клітин до $22,56 \pm 0,45\%$.

Результати дослідження трьох груп вагітних свідчать, що Протефлазід на 50% знижує частоту акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з герпетичною інфекцією на відміну від групи вагітних, яким була запропонована симптоматична терапія. Частота переривання вагітності у ранній термін знизилася з 73,3% до 36,7%, фетоплацентарна недостатність з 46,7 до 23,3%; передчасних пологів з 16,7% до 12,0%; передчасного розриву плодових оболонок з 46,7 до 20%; розвитку аномалій пологової діяльності з 26,7 до 10% (мал. 4).

Використання препарату Протефлазід дозволило в два рази зменшити частоту розвитку патології у новонароджених: асфіксії новонародженого різного ступеня тяжкості з 43,3% до 23,3%; проявів інтраамніального інфікування з 23,3% до 10%, розвитку випадків генералізованої інфекції у новонароджених з 11,3% до 0% (мал. 5).

ВИСНОВКИ

1. Герпесвірусна інфекція у вагітних призводить до виражених ускладнень гестаційного та перинатального періодів, а саме: у 30% виникають спонтанні ранні мимовільні аборти, у 50% – пізні викидні, герпетичне ураження плаценти складає 18%, внутрішньоутробне ураження плода у 80%, летальність при первинному дисемінованому герпесі у новонароджених досягає 60%.

2. Препарат Протефлазід має високу біодоступність, не є токсичним, може ефективно використовуватись для прегравідарної підготовки, профілактики та лікування герпесвірусної інфекції у вагітних.

3. Показники клітинного імунітету у вагітних з генітальним герпесом на тлі терапії Протефлазідом наближалися до показників контрольної групи: нормалізувалась загальна кількість Т-лімфоцитів (CD_{3+}) до $64,67 \pm 0,40\%$, збільшився імунорегуляторний індекс CD_{4+}/CD_{8+} за рахунок збільшення кількості хелперних (CD_{4+}) клітин до $39,71 \pm 0,23\%$, і помірного зменшення CD_{8+} -клітин до $22,56 \pm 0,45\%$. Кількість В-лімфоцитів (CD_{19}) збільшилась до $13,48 \pm 0,23\%$.

4. Своєчасна діагностика і адекватна патогенетична терапія герпесвірусної інфекції дозволяють знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень, а саме: переривання вагітності з 73,3% до 36,7%, формування фетоплацентарної недостатності з 46,7% до 23,3%, передчасних пологів з 16,7% до 6,7%, передчасного розриву плодових оболонок з 46,7% до 20,0%, розвитку аномалій пологової діяльності з 26,7% до 10,0%, асфіксії новонародженого з 43,3% до 23,3%, проявів інтраамніального інфікування з 23,3% до 10,0%, розвитку генералізованої інфекції у новонароджених з 11,3% до 0%.

Периконцепционная профилактика и лечение герпесвирусной инфекции у беременных с метаболическим синдромом

В.А. Бенюк, Е.А. Дындарь, П.А. Лихолай

В статье освещены вопросы периконцепционной профилактики герпесвирусной инфекции у 90 беременных с метаболическим синдромом, 60 из которых инфицированы вирусом простого герпеса 2-го серотипа. Показана эффективность патогенетически обоснованной терапии герпесвирусной инфекции у беременных с метаболическим синдромом, что позволило улучшить показатели

клеточного імунітета, снизить ускладнення гестаційного і перинатального періодів.

Ключевые слова: *беременность, герпесвирусная инфекция, метаболический синдром, Протефлазид.*

Prevention and treatment of herpes virus infection for pregnant women with metabolic syndrome
V. Benyuk, O. Dyndar, P. Liholay

The article highlights the issues perikontseptsionnoy prevent herpes virus infection in 90 pregnant women with metabolic syndrome, 60 of which are infected with the herpes simplex virus serotype 2. The efficiency of the pathogenesis based treatment of herpes virus infection in pregnant women with the metabolic syndrome, which improved the performance of cellular immunity, reduce complications of gestational and perinatal periods

Key words: *pregnancy, herpes viral infection, metabolic syndrome, Proteflazid.*

ЛІТЕРАТУРА

1. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Рус. мед. журн. – 2001. – № 2. – 56–60 с.

2. Нагорна В.Ф., Николаева С.В. Оцінка ефективності препарату «Протефлазид» у схемах супресивної терапії герпетичної інфекції у пацієнток

зі звичним невиношуванням вагітності // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2006. – № 1 (25). – С. 88–90.

3. Азімова Е.І., Султанов С.Н., Нішанов Ф.П. До питання профілактики рецидиву генітального герпесу у вагітних з антенатальною загибеллю плода в анамнезі // Здоров'я жінки. – 2011. – № 2 (58). – С. 238–240.

4. Панасюк Є.Л. Етіопатогенетична терапія герпесвірусної інфекції із застосуванням Протефлазиду: Дис. ... канд. мед. наук, Київ, 2007.

5. Звіт «Ефективність препарату «Протефлазид» у терапії генітального герпесу». – С-Петербург, 2009.

6. Рибалко С.Л. Звіт «Вивчення механізмів дії біологічно активних речовин лікувальної субстанції «Протефлазид», 2010.

7. Вдовиченко Ю.П., Баскаков П.Н., Глазков І.О. Застосування Протеф-

лазиду для профілактики акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з герпетичною інфекцією // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2003. – № 1 (13). – С. 38–40.

8. TORCH-інфекції в акушерстві та неонатології / За редакцією д-ра мед. наук, проф. Т.К. Знам'янської. – К., 2008. – 200 с.

9. Сучасні методи діагностики та лікування TORCH- і урогенітальних інфекцій у вагітних / Чурилов А.В., Резніченко Н.А., Белявцева О.Ф. та ін. – 2009. – 180 с.

10. Benedetti J, Corey L, Ashley R. Recurrence rates in Genital herpes after symptomatic first-episode infection. *Ann Intern Med* 1994; 121: 847–54.

11. Brown ZA, Selke SA, Zeh J et al. The acquisition of Herpes simplex virus during pregnancy. *N Engl J Med* 1997; 337: 509–15 (Level II-2).