

АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

УДК 616-053.1-022-085.281

ИММУНОМОДУЛЯТОР В ЛЕЧЕНИИ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Резниченко Н.А

*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
центр «Планирования семьи» ДОКТМО*

***Резюме.** Исследована эффективность применения протекфлазида при лечении беременных с подтвержденной активной вирусно-бактериальной микст-инфекцией. Установлено, что применение препарата приводит к снижению выраженности клинических проявлений заболевания, нормализации состояния половых путей, достоверному снижению удельного веса обследованных с повышенными абсолютными показателями определяемых в Фемофлор-16 возбудителей, частоты положительной детекции ДНК ЦМВ, ведет к нормализации клеточного и гуморального иммунитета, снижает концентрацию интерлейкина-8, интерферона- α в сыворотке на фоне повышения концентрации интерферона- γ .*

***Ключевые слова:** Протекфлазид, перинатальные инфекции, иммунитет*

Перинатальные инфекции – одна из основных причин перинатальной и детской патологии и смертности. Кроме того, перинатальные инфекции влияют на частоту и структуру материнской патологии и смертности [1]. Частота преждевременных родов при наличии перинатальных инфекций увеличивается до 3,5-16,0% [2].

Внутриутробное заражение плода наблюдается значительно чаще, чем развиваются клинические признаки заболевания матери. Поэтому для обозначения клинических проявлений инфекционного заболевания плода и новорожденного, источником которого является мать, принято говорить о «внутриутробной инфекции» [1].

В то же время, лечение беременных женщин является трудным аспектом из морально-этических соображений и медицинских. Необходимо учитывать тератогенное влияние на плод и исключить применение таких препаратов, а также понимать, что во время беременности каждая женщина хотела бы не принимать лекарственные средства вовсе. Одним из препаратов, обладающих модулирующим воздействием на иммунитет, является растительный противовирусный препарат системного действия

Исходя из вышесказанного, целью работы было обосновать применение Протекфлазида при лечении беременных с подтвержденной

активної вірусно-бактеріальної микст-інфекцією для зниження перинатальної патології.

Матеріал і методи

Під наглядом знаходилися 200 вагітних жінок в віці від 19 до 32 років з хронічним часто рецидивуючим (більше 6 рецидивів в рік) вульвовагінітом, при цьому 142 жінки (71,0%) вказували на наявність клінічних ознак захворювання до вагітності, однак не пройшли передвагітарну підготовку «будучи здоровими» і маючи ремісію, а з настанням вагітності стали пред'являти скарги на клінічні прояви вульвовагініту з перших тижнів, а 58 жінок (29%) вперше вказали на наявність клінічних проявів тільки в час вагітності. 50 здорових вагітних відповідного віку склали контрольну групу.

Лікарство приймали за схемою: 1 тиждень – по 5 крапель 2 рази/сут; 2-3 тижні – по 10 крапель 2 рази/сут; 4 тиждень – по 8 крапель 2 рази/сут. Паралельно інтравагінально Протезфлазид призначався в формі марлевих тампонів (в розведенні 1:10) 2 рази в день впродовж 15 днів. До і через місяць після лікування всім жінкам було проведено клініко-мікробіологічне, імунологічне і молекулярно-біологічне дослідження. Для діагностики використовувалося скринінгове дослідження уrogenітальної мікробіоти методом ПЦР в режимі реального часу з використанням комплексу Фемофлор 16 (Helicon). Діагностично значимим вважалося перевищення абсолютного показника значення 10^{4-5} . Крім того, проводилася детекція ДНК ЦМВ в слині, крові, сечі, влагалищному секреті. Отримані результати носили якісно-кількісну оцінку, необхідну для підтвердження інфекції в діагностично значимому масштабі. Дослідження імунного статусу у досліджуваних пацієнток включало визначення показників клітинного (субпопуляції лімфоцитів CD3+, CD4+, CD8+ з розрахунком імунорегуляторного індексу), місцевого гуморального (рівень секреторного IgA в секреті влагалища) імунітету. Крім того, всім досліджуваним в сировотці методом ІФА визначалася концентрація інтерферонів α і γ , а також провоспалительного цитокину – інтерлейкіна-8 – одного з головних медіаторів гострої фази запального реакції при вірусних, бактеріальних інфекціях.

Статистична обробка проводилася за допомогою програми «MedStat».

Результаты и их обсуждение

Незначительные выделения наблюдались у 24 (12,0%) обследованных, обильные – у 11 (5,5%). Дизурические осложнения (болезненные и частые мочеиспускания) у 9 (4,5%) обследованных появлялись периодически. Остальные женщины предъявляли жалобы на жжение, зуд в области наружных половых органов различной интенсивности, эритему в области вульвы и входа во влагалище, общее недомогание. Фоновые заболевания шейки матки (эндоцервициты, эрозии) установлены у 26 (13,0%). В этиологическом спектре возбудители представлены на рисунке 1. Из 200 обследованных беременных повышенные показатели, определяемых в Фемофлор-16 возбудителей, как изолированно, так и в различных сочетаниях имели место в 98,5% случаев (197 женщин).

При этом, 80 женщин (40%) имели положительные результаты детекции ЦМВ в различных средах организма, причем в большинстве случаев имело место одновременное выявление генома возбудителя в нескольких из них.

При повторном обследовании после применения Протефлазида выделения были зарегистрированы у 8 из 200 беременных с вульвовагинитом (4%), причем все они имели незначительный характер. Дизурические явления сохранились у 3 (1,5%) обследованных.

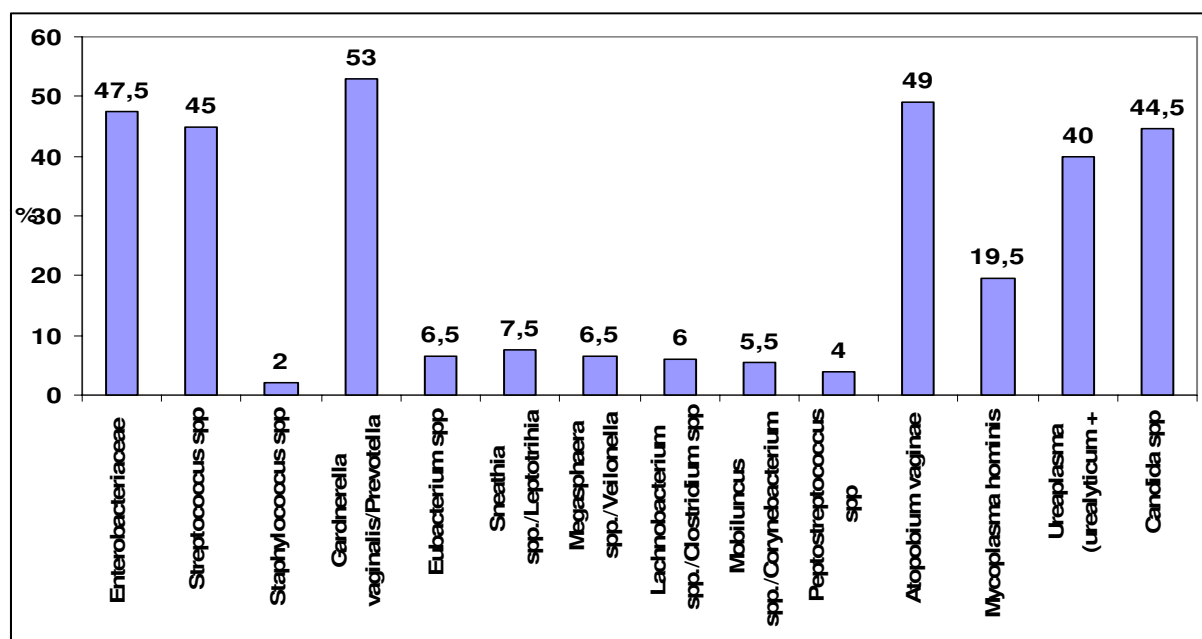


Рис. 1. Частота регистрации диагностически значимых возбудителей, выявляемых в комплексе Фемофлор-16 среди 200 беременных, страдающих рецидивирующим вульвовагинитом, %

После курса терапии Протефлазидом удельный вес обследованных с повышенными абсолютными показателями определяемых в Фемофлор-16 возбудителей сократился до 55,5% (111 женщин, $p < 0,05$ в сравнении с показателем до терапии), с частотой регистрации, представленной на рисунке 2. Кроме того, частота положительной детекции ДНК ЦМВ снизилась до 17,0% (34 женщины).

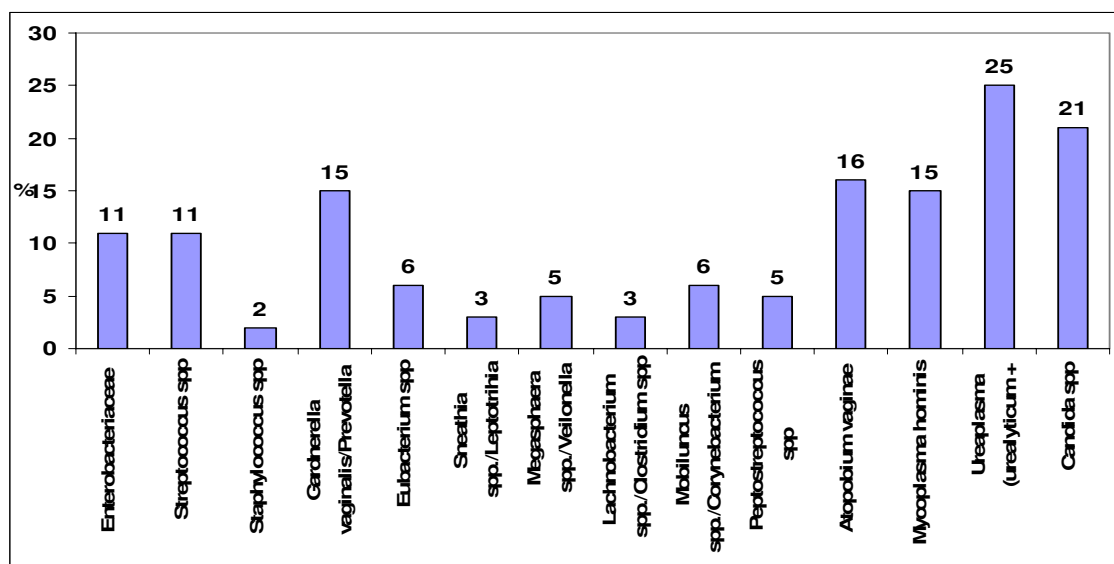


Рис. 2. Частота регистрации диагностически значимых возбудителей, выявляемых в комплексе Фемофлор-16 среди 200 беременных, страдающих рецидивирующим вульвовагинитом после применения Протефлазида, %

Динамика показателей клеточного иммунитета представлена в таблице 1. Отмечено достоверное снижение среднего показателя удельного веса CD3+- и CD4+-лимфоцитов в группе беременных с рецидивирующим вульвовагинитом на 6% и 9% соответственно, а также иммунорегуляторного индекса с положительной динамикой.

Таблица 1. Показатели клеточного иммунитета до и после применения Протефлазида, %

Показатель	Здоровые	До лечения	После лечения
CD3+	69,0±0,7	63,0±0,5*	67,0±0,5*†
CD4+	31,5±0,8	22,5±0,4*	27,0±0,2*†
CD8+	20,0±0,8	20,0±0,2	20,0±0,1
CD4+/CD4+	1,61	1,11*	1,35*†

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с показателем группы здоровых; † – $p < 0,05$ в сравнении с показателем «до лечения»

Установлено, что средний уровень секреторного IgA в секрете влагалища у беременных с рецидивирующим вульвовагинитом достоверно снижен в сравнении с показателем здоровых женщин. При этом, использование противовирусного препарата Протефлазид в лечении указанной патологии приводит к повышению концентрации данного компонента мукозального иммунитета (рис. 3).

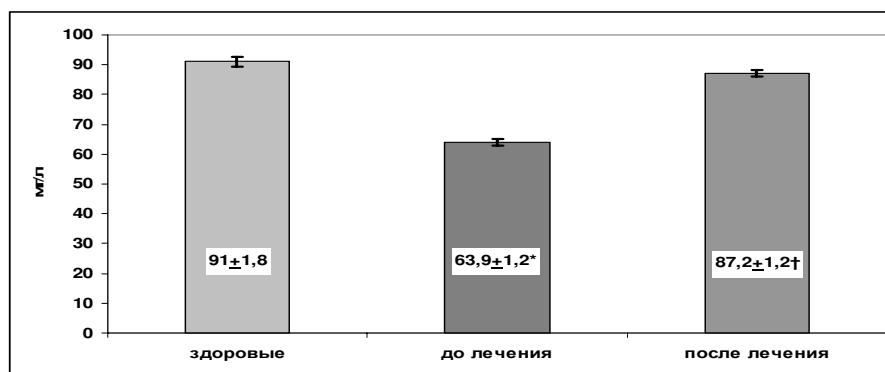


Рис. 3. Средние уровни секреторного IgA во влагалищном секрете среди 200 беременных, страдающих рецидивирующим вульвовагинитом до и после применения Протефлазида, мг/л

Исследование уровня интерферонов и интерлейкина-8 в динамике лечения Протефлазидом показало (табл.2), что применение указанного противовирусного препарата с иммуномодулирующим действием приводит к снижению концентрации интерлейкина-8, повышенного более чем в 10 раз в группе беременных с вульвовагинитом до лечения. Аналогичная картина наблюдается с динамикой уровня интерферона- α , повышенного до начала стимулирующей терапии почти в 4 раза в сравнении со здоровыми. Уровень интерферона- γ в сыворотке, напротив, характеризовался достоверным снижением в сравнении с контрольной группой. Исследование уровня указанного интерферона после лечения зарегистрировало повышение его концентрации до нормальных значений.

Таблица 2. Концентрация интерлейкина-8 и интерферонов - α и - γ до и после применения Протефлазида, пг/мл

Маркер	Здоровые	До лечения	После лечения
Интерлейкин-8	1,6±0,4	20,1±0,8*	5,4±0,3*†
Интерферон- α	9,1±0,8	36,2±1,2*	15,5±0,8*†
Интерферон- γ	18,0±1,3	2,3±0,1*	17,2±0,8†

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с показателем группы здоровых; † – $p < 0,05$ в сравнении с показателем «до лечения»

Таким образом, в работе выяснено, что применение Протефлазида у беременных с рецидивирующим вульвовагинитом приводит к достоверному снижению (в 1,77 раза) частоты регистрации диагностически значимых возбудителей, выявляемых в комплексе Фемофлор-16, существенному снижению детекции ДНК ЦМВ (с 40,0% до 17,0%). Кроме того установлено, что использование Протефлазида оказывает достоверное ($p < 0,05$) стимулирующее влияние на показатели клеточного (удельный вес CD3+, CD4+ – лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса), а также гуморального (содержание sIgA в содержимом влагалища) иммунитета. Также применение Протефлазида привело к снижению концентрации провоспалительного цитокина – интерлейкина-8, а также интерферона- α в сыворотке обследованных на фоне повышения концентрации интерферона- γ . Следует указать, что 146 женщин (73,0%) родили здоровых детей в срок, 49 женщин (24,5%) выносили нормальную беременность, однако у детей имела место внутриутробная инфекция. В 5 случаях имели место самопроизвольные аборты. С определенной долей вероятности можно утверждать, что для полноценной терапии рецидивирующего вульвовагинита у беременных целесообразно использовать Протефлазид в качестве противовирусного препарата с иммуномодулирующим действием по предложенной схеме.

Выводы

1. Применение Протефлазида у беременных с рецидивирующим вульвовагинитом приводит к снижению выраженности клинических проявлений заболевания, нормализации состояния половых путей.
2. Применение Протефлазида приводит к достоверному ($p < 0,05$) снижению частоты регистрации диагностически значимых возбудителей, выявляемых в комплексе Фемофлор-16, положительной детекции ДНК ЦМВ.
3. Использование Протефлазида достоверно ($p < 0,05$) повышает удельный вес CD3+, CD4+ – лимфоцитов, показатель иммунорегуляторного индекса, содержание sIgA в содержимом влагалища, ведет к снижению концентрации интерлейкина-8, интерферона- α в сыворотке на фоне повышения концентрации интерферона- γ .
4. В 97,5% случаев беременность разрешилась срочными родами, причем в 73,0% случаев родились здоровые дети.

5. Полученные данные целесообразно использовать в дальнейшем при лечении беременных с рецидивирующим вульвовагинитом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Інфекції та вагітність : [практичний посібник] / Венцківський Б. М., Заболотна А. В., Зелінський О. О., Сенчук А. Я. – Одеса : ОКФА, 2007. — 364 с.
2. Запорожан В. Н. ВІС-інфекція і вагітність / В. Н. Запорожан, С. П. Посохова // Мистецтво лікування. – 2004. – № 6 (012). – С. 24–28.
3. Особливості пренатальної діагностики при високому ризику внутрішньоутробного інфікування плода / М. В. Хименко, І. С. Глазков, Т. В. Герасимова [та ін.] // ПАГ. – 2001. – № 2. – С. 75–77.
4. Современные методы диагностики и лечения ТОРСН- и урогенитальных инфекций у беременных : [монография] / А. В. Чурилов, Н. А. Резниченко, Е. Ф. Белявцева [и др.]. – Донецк, 2009 г. – 180 с.

ІМУНОМОДУЛЯТОР В ЛІКУВАННІ ПЕРИНАТАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ

Резніченко Н.А

Резюме. Досліджено ефективність застосування протезфлазиду при лікуванні вагітних з підтвердженою активною вірусно-бактеріальною мікст-інфекцією. Встановлено, що застосування препарату призводить до зниження вираженості клінічних проявів захворювання, нормалізації стану статевих шляхів, достовірного зниження питомої ваги обстежених з підвищеними абсолютними показниками збудників, що визначаються в Фемофлор-16, частоти позитивної детекції ДНК ЦМВ, веде до нормалізації клітинного та гуморального імунітету, знижує концентрацію інтерлейкіну-8, інтерферону- α у сироватці на тлі підвищення концентрації інтерферону- γ .

Ключові слова: Протезфлазид, перинатальні інфекції, імунітет

IMMUNOMODULATOR IN THE TREATMENT OF PERINATAL INFECTIONS

Reznichenko N.A.

Summary. The efficiency of proteflazidum treatment of pregnant women with confirmed active mixed viral and bacterial infection. Found that the use of the drug leads to a decrease in the severity of clinical signs of disease, normalization of the genital tract, significant reduction in the proportion of individuals with higher absolute rates determined in Femoflor-16 agents, the frequency of positive detection of CMV DNA, leading to normalization of cellular and humoral immunity, reduces the concentration of interleukin-8, interferon- α in serum accompanied by increased concentrations of interferon- γ .

Key words: proteflazidum, perinatal infection, immunity

Отримано до редакції 21.03.2013 р.