

Эффективность протекфлазида в профилактике вирусных инфекций у беременных

В.В.Симрок, Е.В. Гордиенко

Луганский государственный медицинский университет

Одной из современных тенденций клинической медицины является широкое распространение вирусных заболеваний, существенное увеличение доли оппортунистических инфекций, развитие которых возможно лишь в условиях иммунодефицита [1, 7, 9]. Среди них важное место принадлежит герпетической инфекции (ГИ) и цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), заболеваемость которыми за последние годы существенно возросла [3, 5, 9,10]. В настоящее время отмечается тенденция к увеличению инфицирования и беременных этими инфекциями [2, 4]. Несмотря на определенные успехи в области патогенеза и лечения ГИ и ЦМВИ, до настоящего времени остаются спорными вопросы точной диагностики, акушерской тактики, профилактики заболевания и лечения беременных и женщин, страдающих данными инфекциями. Поэтому значительные перинатальные потери и материальные затраты на лечение побуждают многих исследователей искать экономически приемлемые и эффективные методы лечения вирусной инфекции. Наше внимание привлек новый отечественный препарат протекфлазид, обладающий противовирусным эффектом [6].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности отечественного противовирусного препарата протекфлазида в лечении вирусной инфекции у женщин фертильного возраста с перинатальными потерями в анамнезе.

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 34 женщины с диагностированной вирусной инфекцией, в том числе в 20 случаях ГИ и в 14 - ЦМВИ. Возраст больных составил от 18 до 37 лет. Все обследованные пациентки в прошлом (в среднем $1,2 \pm 0,4$ года назад) имели перинатальные потери при наличии хронического воспаления гениталий, что и послужило основанием для проведения детального клинико-лабораторного (в том числе обязательного серологического) их обследования на наличие специфической вирусной инфекции.

Клиническими проявлениями ГИ у наблюдаемых пациенток с перинатальными потерями в анамнезе на момент обследования являлись, как правило, рецидивы герпеса половых органов с наличием зуда, болевых ощущений, жжения появления везикул на гиперемированной и отечной слизистой вульвы, влагиалища или шейки матки. В ряде случаев отмечались язвы, покрытые гнойным налетом вследствие присоединения вторичной бактериальной инфекции. Наряду с этим у всех больных с манифестацией ГИ отмечались жалобы на недомогание, головную боль, раздражительность, нарушение сна; в половине случаев имел место также субфебрилитет и увеличение регионарных лимфатических узлов. В тоже время у 8-ми пациенток с ГИ диагноз был установлен лишь по результатам серологического исследования. Диагноз ЦМВИ устанавливался, как правило, на основании серологического исследования, которое проводилось ввиду перинатальной потери у данной женщины (невынашивание, неразвивающаяся беременность, мертворождение, пороки развития у плода).

Всем обследованным пациенткам проводили общепринятый комплекс клинико-лабораторного обследования, который включал клинический анализ крови, анализ мочи, анализ крови на белок и белковые фракции, функциональные пробы печени. Наряду с этим наблюдавшиеся женщины подвергались обследованию на наличие специфических антител класса IgG и IgM к вирусу простого герпеса (ВПГ) и цитомегаловирусу (ЦМВ) методом иммуноферментного анализа (ИФА). Исследования проводили на аппаратах EIA «Cobas», Multiscan MCC/340, фотометре EIA «Roche». Для определения активности вирусной инфекции использовали реактивы ЦМВ IgM (Human) с результатами «реакция положительная» или «реакция отрицательная»; ВПГ IgM (Human) реакцию считали положительной при наличии $K > 0,9$; ВПГ IgG диагностически значимым при $K > 4,1$; ЦМВ - соответственно при $K > 5,8$. Исследовали также уровень лизоцима и sIgA цервикальной слизи общепринятым методом. Рівень ЦПК визначали засобом преципітації у 2,0%, 3,5% та 6% розчинах поліетиленгліколя з молекулярною масою 6000 дальтон з виділенням фракцій велико- ($>19S$), середньо- (11S-19S) та дрібномолекулярних ($<11S$) комплексів [8].

Обследованные женщины, у которых была выявлена ГИ и ЦМВИ, были разделены на две рандомизированные по возрасту и клиническим проявлениям вирусной инфекции группы: основную - 19 женщин (12 с ГИ и 7 с ЦМВИ) и группу сопоставления - 15 пациенток (в том числе 8 с герпетической и 7 с цитомегаловирусной инфекцией). После установления диагноза ГИ и ЦМВИ больным обеих групп назначали комплекс препаратов, который включал антибактериальные средства, десенсибилизирующие, обезболивающие препараты, а также нестероидные противовоспалительные средства с иммунокорригирующим эффектом - амизон и мифенамовая кислота. Наряду с этим пациентки основной группы в качестве противовирусного препарата получали протекфлазид по общепринятой схеме: первую неделю лечения - по 5 капель препарата трижды в сутки, затем по 10 капель протекфлазида трижды в сутки в течении двух недель, и в дальнейшем на 4-й недели по 8 капель трижды в сутки.

Критерием оценки лечения у небеременных женщин служило улучшение клинических и иммунологических показателей, а также отсутствие антител к специфическим IgM на фоне снижения титра IgG. В дальнейшем при наступлении желанной беременности женщины подвергались обязательному повторному обследованию на наличие специфических антител класса IgG и IgM к ВПГ и ЦМВ, ультразвуковому исследованию состояния плода и плаценты в 16-17, 24-28 недель и накануне срока родов с осуществлением в третьем триместре беременности кардиотокографии плода, а также изучению вышеуказанных показателей местного и системного иммунитета.

Полученные результаты и их обсуждение

После завершения лечения вирусной инфекции как у пациенток основной группы, так и группы сопоставления наряду с улучшением клинических показателей отмечалась положительная динамика и со стороны иммунологических показателей, более выраженная у больных, которые применяли дополнительно протефлазид. При этом если в группе сопоставления уровень лизоцима слюнной слизи достоверно возрастал в среднем лишь на 20-25-й день лечения, составляя $22,3 \pm 0,8$ мкг/мл ($P < 0,05$), то в основной группе такая тенденция отмечалась у 12 из 19 больных уже в конце первой - на второй недели лечения и еще у 4-х пациенток - в конце второй недели лечения. Лишь у 3-х женщин данный показатель достигал границ нормы в конце третьей недели лечения. Аналогичная тенденция отмечалась и относительно динамики уровня sIgA цервикального содержимого. При этом в основной группе уже на 10-й день лечения у 13-ти пациенток из 19-ти данный показатель составлял в среднем $0,156 \pm 0,02$ мг/мл ($P < 0,01$ относительно исходного показателя), тогда как в группе сопоставления уровень sIgA цервикальной слизи границ нормы по завершению лечения достигал лишь у 3-х из 15 пациенток.

Установлено, что у обследованных женщин, страдающих ГИ и ЦМВИ, которые имели перинатальные потери в анамнезе, до начала лечения отмечались определенные сдвиги со стороны изученных иммунологических показателей. Так, у большинства из них отмечался дисбаланс разномолекулярных фракций иммунных комплексов сыворотки крови на фоне четкой тенденции к повышению уровня общих ЦИК (в среднем до $2,76 \pm 0,04$ г/л при норме $1,88 \pm 0,22$ г/л; $P < 0,01$). Это проявлялось, как правило, повышением уровня наиболее патогенных их фракций - средне- (11S-19S) и мелкомолекулярных (<11S), сумма которых превышала в среднем на $22,5 \pm 1,1\%$ показатель нормы ($P < 0,05$). Наряду с этим у обследованных пациенток выявлялось снижение уровня лизоцима цервикальной слизи (в среднем до $19,6 \pm 1,2$ мкг/мл при норме $25,5 \pm 0,2$ мкг/мл; $P < 0,01$) и четкая тенденция к возрастанию концентрации sIgA в слюнном содержимом (в среднем до $0,212 \pm 0,002$ мг/мл при норме $0,123 \pm 0,002$ мг/мл; $P < 0,01$). Индивидуальный анализ показал, что наибольшее увеличение уровня патогенных ЦИК отмечалось во время манифестации ГИ, что коррелировало с высокими титрами иммунологических маркеров к ЦМВ и ВПГ. Таким образом, у больных гинекологического профиля с наличием ГИ и ЦМВИ определяется повышение уровня иммунокомплексных реакций и снижение факторов местной иммунной защиты, что, по всей видимости, имеет определенное значение в патогенезе перинатальных потерь у них и должно обязательно подлежать коррекции.

В динамике лечения больных основной группы отмечалось также более существенное снижение уровня ЦИК сыворотки крови (в среднем до $1,97 \pm 0,4$ г/л; $P < 0,01$), при этом имела место нормализация их разномолекулярных фракций уже на второй-третьей недели от начала курса терапии. В тоже время у 8-ми из 15-ти пациенток группы сопоставления данные показатели достоверно отличались от нормы даже через месяц от начала лечения. При этом уровень общих ЦИК составлял в среднем до $2,12 \pm 0,03$ г/л ($P < 0,01$), а сумма наиболее патогенных средне- (11S-19S) и мелкомолекулярных (<11S) их фракций - $66,8 \pm 0,9\%$ (при норме $56,4 \pm 1,4\%$; $P < 0,05$). Таким образом, включение протефлазида в комплекс лечения ГИ и ЦМВИ у женщин с перинатальными потерями в анамнезе способствует уже на второй недели лечения более существенным положительным сдвигам со стороны иммунитета.

Наряду с этим у 7 больных основной группы с наличием ГИ и 4-х с серологически подтвержденной ЦМВИ имело место четко выраженное снижение титра IgG практически до уровня здорового носительства (при ГИ в среднем с $6,9 \pm 1,01$ до $5,5 \pm 0,7$; $P < 0,05$; при ЦМВИ - в среднем с $7,7 \pm 0,9$ до $6,4 \pm 1,1$; $P < 0,05$) и у 5-ти пациенток с наличием ГИ уменьшение IgM с $1,2 \pm 0,3$ до $1,1 \pm 0,1$ ($P < 0,05$).

В случаях местного применения протефлазида период стихания клинических проявлений ГИ на слизистых оболочках в среднем на $2,8 \pm 0,3$ дня был короче, чем в группе сопоставления. При этом в основной группе в среднем на $3,2 \pm 0,2$ дней быстрее исчезали неприятные ощущения тяжести и жжения в области высыпаний. У 8-х больных основной группы из 19-ти (42,1%) уже ко 2-3-му дню лечения исчезали дизурические явления, тогда как в группе сопоставления данное улучшение отмечалось в среднем на 5-е сутки от начала приема препарата и имело место только у 4-х из 15 пациентов (26,7%). В основной группе больных преимущественно у всех больных уже на 3-4-й день лечения имело место повышение аппетита и существенное улучшение настроения. Генерализации ГИ на фоне приема протефлазида и в дальнейшем нами не наблюдалось, тогда как в группе сопоставления данное осложнение выявлено у 3-х женщин. Все обследованные женщины основной группы хорошо перенесли протефлазид; побочных эффектов нами не было отмечено.

При анализе течения беременности, которая наступила у 17 из общего числа обследованных пациенток (у 11 женщин из основной группы и у 6 из группы сопоставления) после завершения курса лечения вирусной инфекции, было установлено, что в целом менее отягощенное ее течение имело место у тех из них, которые получали протефлазид в комплексе лечения герпетической и цитомегаловирусной инфекции до наступления данной беременности. При этом использование протефлазида в лечении ГИ и ЦМВИ до наступления беременности способствовало тому, что в дальнейшем в основной группе имело место значительно меньшее

число беременных с многоводием. Так, в основной группе данное осложнение отмечено всего лишь в 2-х (18,2%) случаях у беременных с ЦМВИ в анамнезе, тогда как в группе сопоставления - у 3-х (50,0%). Угроза прерывания беременности как в ранние, так и поздние сроки гестации имела место только у 2-х беременных (10,5%), которые получали лечение ГИ и ЦМВИ в прошлом с использованием протефлазида, тогда как в группе сопоставления - у 3-х из 15 (20,0%). Генерализации ГИ на фоне беременности у пациенток основной группы нами не наблюдалось, тогда как в группе сопоставления у 2-х беременных в сроках гестации 14-15 и 23-24 недели данное заболевание имело место. Специфического проявления ЦМВИ у наблюдаемых пациенток как основной, так и группы сопоставления также не было отмечено. Однако, при проведении ультразвукового исследования фетоплацентарного комплекса установлено, что в группе сопоставления несколько чаще отмечались признаки хронической плацентарной недостаточности и хронической гипоксии плода в стадии компенсации и субкомпенсации, что явилось показанием к обязательной медикаментозной коррекции данных состояний у беременных.

Контрольные исследования крови на наличие специфических антител к ГИ и ЦМВ показали, что применение протефлазида у женщин в комплексе лечения ГИ и ЦМВИ накануне беременности способствовало стабилизации уровня антител к специфическим IgG на уровне нормы у преимущественного числа обследованных (у 8 беременных из 11 пациенток) на фоне отсутствия Ig M у всех 11 беременных. В то же время в группе сопоставления у 3-х из забеременевших 6-ти имело место некоторое возрастание титров IgG при ГИ и еще у 2-х - IgG при ЦМВИ ($P>0,05$). Относительно уровня IgM в группе сопоставления, то его появление на фоне беременности отмечено лишь в 1-м случае у беременной с ГИ в анамнезе, которая получала лечение накануне беременности с применением зовиракса.

У всех обследованных беременных женщин основной группы произошли роды в срок плодами средней массой 3340 ± 55 г при показателе в группе сопоставления 2096 ± 30 г. В группе сопоставления у 2-х пациенток беременность закончилась родами в сроке 37 недель незрелым плодом к сроку гестации. Оценка новорожденных по шкале Апгар из основной группы составила в среднем $8,8\pm 0,1$ балла и из группы сопоставления - $8,1\pm 0,2$ балла. Особых различий в состоянии новорожденных как от женщин, принимавших протефлазид до беременности, так и группы сопоставления, нами не отмечено. Врожденных проявлений герпетической и цитомегаловирусной инфекции у детей не было выявлено. Уровень титров IgG и IgM к ГИ и ЦМВИ у всех новорожденных основной группы соответствовал аналогичным показателям матерей, тогда как в группе сопоставления в 2-х случаях имело место их достоверное превышение.

Выводы

Таким образом, применение протефлазида в лечении вирусной инфекции у женщин с перинатальными потерями в анамнезе на фоне диагностированной ГИ и ЦМВИ оказывает хороший клинико-иммунологический эффект. При этом проявления данных заболеваний не манифестируют на протяжении лечения и в дальнейшем при наступлении беременности. Это подтверждается и результатами серологического исследования. При этом беременность протекала со значительно меньшим числом осложнений, в том числе развития фетоплацентарной недостаточности, и заканчивалась, как правило, срочными родами с рождением плодов в удовлетворительном состоянии. Вышеуказанное позволяет считать целесообразным применение протефлазида на этапе планирования беременности с целью профилактики манифестации вирусной инфекции и ее нежелательных последствий у беременных.

Л и т е р а т у р а

1. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. - М.: Авиценна, ЮНИТИ, 1995. - 317 с.
2. Кузьмин В.Н. Акушерская тактика у беременных с герпетической инфекцией. Пособие для врачей акушеров-гинекологов, неонатологов и студентов. - М.: Изд-во МГМСУ, 2000. - 32 с.
3. Макацария А.Д., Долгушина Н.В. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода. - М.: "Триада-X", 2002. - 80 с.
4. Макацария А.Д., Долгушина Н.В. Герпес и антифосфолипидный синдром у беременных // Акушерство и гинекология. - 2001. - № 5. - С. 53-56.
5. Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л. Цитомегаловирусная инфекция и беременность // Акушерство и гинекология. - 2002. - № 3. - С. 59-63.
6. Протефлазид: Информационные материалы по свойствам и методикам применения. - Киев, 2002. - 69 с.
7. Тютюнник В.Л., Орджоникидзе Н.В., Н.А. Зыряева Перинатальные аспекты цитомегаловирусной инфекции // Акушерство и гинекология. - 2002. - № 1. - С. 9-11.
8. Фролов В.М., Рычнев В.Е. Исследование циркулирующих иммунных комплексов: диагностическое и прогностическое значение // Лаборат. дело. - 1986. - № 3. - С. 159-161.
9. Фролов В.М., Бойченко П.К., Пересадин Н.А. Диагностическое и прогностическое значение уровня циркулирующих иммунных комплексов у больных // Врачебное дело. - 1990. - № 6. - С. 116-118.
10. Mertz G.J. Epidemiology of genital herpes infections // Infect Dis Clin North Am. - 1993. - № 7. - P.825-839.
11. Shormick J.K. Herpes gestations // Dermatologic Clinics. - 1993. - V.3, № 11. - P.527-533.