

Оценка эффективности препарата Протефлазид в схемах супрессивной терапии герпетической инфекции у пациенток с привычным невынашиванием беременности

В.Ф. Нагорная, С.В. Николаева

Одесский государственный медицинский университет
Центр планирования семьи Одесской областной клинической больницы

Невынашивание беременности, обусловленное герпетической инфекцией, является очень актуальной проблемой. В последние годы наметилась тенденция к увеличению частоты герпесвирусной инфекции у беременных. Широкое распространение герпесвирусной инфекции, ее важное значение в структуре перинатальной и детской заболеваемости и смертности, сложность детекции вируса диктуют необходимость исследований и поиска новых подходов к диагностике и лечению этой патологии. Проведено сравнительное изучение эффективности различных терапевтических схем лечения герпесвирусной инфекции у женщин с привычным невынашиванием беременности. Доказана терапевтическая эффективность Протефлазида в схемах супрессивной терапии таких пациенток. Сделан вывод, что применение Протефлазида у пациенток с привычным невынашиванием на фоне герпетической инфекции способствует снижению рецидивов и риска перинатальных потерь.

Ключевые слова: невынашивание беременности, герпетическая инфекция, Протефлазид.

Среди причин невынашивания на сегодняшний день вирусные инфекции герпетической группы относятся к числу самых распространенных заболеваний, вызывающих внутриутробное инфицирование плода, эмбрио- и фетопатии, ранние и поздние самопроизвольные аборт, антенатальную гипотрофию, гибель плода. Это делает проблему разработки новых методов лечения вирусных инфекций очень актуальной [1]. Важнейшими свойствами ЦМВ и ВПГ являются длительная персистенция в организме, рецидивы размножения вирусов с обострением хронических процессов, резко выраженное иммуносупрессивное действие с подавлением клеточного звена иммунитета, активация сопутствующих инфекций [4]. Классической моделью физиологической иммуносупрессии является беременность. Сочетание инфекции и беременности является особенно неблагоприятным. ВПГ выявляется у 35-50% беременных, а при невынашивании – до 67%. Впервые во время беременности инфицируются 1-12% женщин [5]. У женщин с привычным невынашиванием беременности ВПГ и ЦМВ обнаруживается в 1,9 раза чаще, чем у женщин с одним самопроизвольным аборт в анамнезе, и в 2,8 раза чаще, чем у здоровых [2]. В последние годы наметилась тенденция к увеличению частоты ГВИ у беременных и ее способность при определенных условиях к эпидемическому распространению [5]. Внутриутробное инфицирование плода ВПГ может оказывать тератогенное влияние, вызывать ранние и поздние самопроизвольные аборт, задержку развития плода, преждевременные роды, антенатальную гибель плода, врожденные формы герпеса у

новорожденных. Иммуносупрессия, сопровождающая беременность, может быть одним из благоприятных факторов реактивации латентной герпетической инфекции, способствовать диссеминации ВПГ в организме. [1]. Кроме того, во время беременности увеличивается продукция кортикостероидов, количество прогестерона и эстрогенов, в организме начинает циркулировать хорионический гонадотропин, что физиологически оказывает иммуносупрессивное действие [5]. Во II триместре беременности развивается состояние рефрактерности или гипореактивности системы интерфероногенеза. Результаты беременности у женщин с герпетической инфекцией, ЦМВ, как и характер патологических изменений у плода и новорожденного, несколько отличаются в различные сроки гестации, но имеют общую тенденцию – неблагоприятный прогноз.

В I триместре (в сроке до 12 недель) наблюдаются самопроизвольные аборт и анэмбриония, во II триместре (13-27 недель) – аномалии развития плода (3,6%), самопроизвольные аборт (10,1%), несостоявшиеся аборт (5,4%), в III триместре беременности (28-36 недель) – антенатальная гибель плода (10,9%), аномалии развития плода (7,6%), преждевременные роды (7,3%). Смерть новорожденного в первые 7 дней жизни обусловлена гипоксией (14,0%), асфиксией (4,2%), внутриутробной пневмонией (2,8%) [1].

Угроза прерывания беременности регистрируется у 57% беременных женщин с ГВИ, поздний гестоз – у 22% [5]. К сожалению, современная медицина не располагает методами лечения, позволяющими элиминировать ВПГ из организма. Лечение сводится к подавлению репродукции ВПГ в период обострения, формированию адекватного иммунного ответа и его длительному сохранению для блокирования реактивации ВПГ в очагах персистенции. В настоящее время существуют два основных направления в лечении герпетической инфекции: этиопатогенетическая противовирусная терапия; сочетание противовирусной терапии с иммунотерапией (специфической и неспецифической) [6].

Целью данного исследования является оценка эффективности современного противовирусного препарата Протефлазид в схемах супрессивной терапии герпетической инфекции у пациенток с привычным невынашиванием беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 60 небеременных пациенток в возрасте от 21 до 34 лет, страдающих привычным невынашиванием беременности, у которых верифицирован диагноз: герпетическая инфекция. В зависимости от проводимой терапии пациентки были разделены на две группы: 1-я

группа – 30 пациенток, которые получали следующую схему лечения: гевиран по 400 мг 3 раза в день 5 дней, гевиран в супрессивной дозе 400 мг 2 раза в день 3-4 месяца, циклоферон 12,5% раствор 2,0 мл в/м по схеме 3 курса, местное лечение 0,01% водным раствором мирамистина, витаминотерапию: тривиплюс, В – комплекс 1 таблетка 1 раз в день; 2-я группа – 30 пациенток, получающих такую же схему лечения, а в качестве супрессивной терапии Протефлазид. Протефлазид зарегистрирован в Украине как противовирусный препарат системного действия. Препарат обладает противовирусной активностью в отношении ДНК-содержащих вирусов (герпетическая инфекция), ретровирусов и вирусов гепатита В. Наряду с этим препарат увеличивает синтез эндогенных интерферонов, обладает антиоксидантными свойствами [3]. Механизм антивирусного действия обусловлен подавлением вирусспецифических ферментов ДНК-полимеразы и тимидинкиназы в вирусиндуцированных клетках, а также индукцией эндогенного альфа- и гамма-интерферона. Стимулирует защитные процессы макрофагальной системы, которые являются звеном неспецифической защиты организма. Для препарата характерно апоптозомодулирующее действие. Протефлазид назначали перорально по 3 капли 3 раза в сутки 3 дня, 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 3-4 месяца. Оценка эффективности лечения проводилась на основании клинических данных (улучшения общего состояния пациенток, длительности ремиссии, количества обострений, увеличения частоты благоприятных исходов последующих беременностей), данных специфических методов исследования. В каждом клиническом случае оценивали безопасность и переносимость препарата: хорошая, удовлетворительная, неудовлетворительная. Проводилась регистрация побочных действий.

Специфические методы исследования включали: *серологические методы* – определение специфических IgM и IgG-антител к ВПГ 1, 2 типа, ЦМВ в сыворотке крови иммуноферментным методом; *молекулярно-биологические методы*: ПЦР – определение фрагментов ДНК ВПГ и ЦМВ в эпителии шейки матки. Также проводился тщательный сбор анамнеза и общеклиническое обследование, УЗИ органов малого таза, ИФА для выявления IgM, IgG к токсоплазмозу, хламидиям, бактериологический посев содержимого цервикального канала, уретры, влагалища.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст обследуемых женщин составил $24,9 \pm 0,7$ года. У обследуемого контингента женщин из анамнеза выявлены сопутствующие соматические заболевания: частые ОРВИ, ОРЗ – у 41 (68,3%) женщины, воспалительные заболевания мочевыводящих путей – у 34 (56,6%), хронический гастрит, панкреатит – у 9 (15,0%), хронический холецистит – у 12 (20,0%), гепатит – у 3 (5,0%). Особенности акушерского анамнеза наших пациенток были: искусственный аборт – у 21 (35,0%) женщины, угроза прерывания беременности – у 49 (81,7%), самопроизвольный аборт до 12 недель беременности – у 23 (38,3%), с 12 до 22 недель – у 10 (16,7%), неразвивающаяся беременность – у 5 (8,3%), преждевременные роды – у 11 (18,3%), антенатальная гибель плода – у 3 (5,0%), многоводие – у 9 (15,0%), маловодие – у 7 (11,7%) женщин. Менструальная функция исследуемых женщин только в 11 (18,3%) случаях была нарушена по типу дисменореи. Гинекологические заболевания в исследуемых группах распределились следующим образом: воспалительные заболевания органов малого таза – 49 (81,6%), вагинит –

42 (70,0%), псевдоэрозии шейки матки – 37 (61,7%). По данным серологических исследований наличие хронической герпетической инфекции (ВПГ-II) выявлено у 9 (15,0%) пациенток с привычным невынашиванием в анамнезе, реактивация латентной герпесвирусной инфекции (по наличию IgM и IgG в парных сыворотках) обнаружена у 24 (40,0%) женщин. Наличие лабораторных признаков хронической цитомегаловирусной инфекции выявлено у 7 (11,64%) пациенток, а у 20 (33,36%) – сочетанное вирусносительство ВПГ и ЦМВ. Также ВПГ выявлен в ассоциациях с токсоплазмозом – у 19 (31,6%), хламидиозом – у 12 (20,0%). В исследуемых группах пациенток преобладали следующие жалобы: стойкий зуд, жжение вульвы, вагиниты, эрозии шейки матки, стойкие к традиционной терапии, высыпания на наружных гениталиях, нарушение общего состояния (слабость, раздражительность, плохой сон), повышение температуры тела, тазовый болевой синдром.

По результатам серологических исследований при первичном обследовании IgM к ВПГ обнаружено у 5 (8,3%) пациенток. Средний показатель оптической плотности (ОП) IgM составил $0,5322 \pm 0,102$.

У 19 (31,6%) обследуемых женщин обнаружен рост титра IgG в парных сыворотках в диапазоне от 1,041 до 2,822. Средний показатель оптической плотности IgG составил $1,791 \pm 0,12$. Наличие герпетической инфекции подтверждено методом ПЦР у 100% обследованных этим методом пациенток. После проведенного клинического обследования в исследуемых группах было начато лечение согласно вышеизложенным схемам. Показаниями к лечению были: рост титра IgG к ВПГ в парных сыворотках, наличие IgM к ВПГ, обнаружение ДНК ВПГ в ПЦР-исследованиях, наличие клинических проявлений ГВИ, привычное невынашивание, наличие IgG к ВПГ без роста в парных сыворотках, но с клиническими проявлениями и рецидивами. Стратегия лечения обсуждалась с пациентками и выбиралась в зависимости от частоты рецидивов, ориентировочной стоимости лечения, способа приема препарата. Следующая беременность планировалась только после проведения специфического лечения и достижения устойчивой ремиссии. Оценивая клинически положительный терапевтический эффект среди пациенток сравнимых групп, следует отметить, что он наблюдался у 21 (70,0%) пациентки, получающей базисную терапию и у 23 (76,6%) женщин 2-й группы. При проведении комплексной терапии с Протефлазидом в течение 1-2 недель приема препарата у 4 (13,3%) пациенток отмечалось обострение (повышение температуры тела до $37,5^{\circ}\text{C}$, увеличение количества выделений из половых путей, герпетические высыпания на коже наружных половых органов). Вышеуказанные признаки обострения исчезали в течение 2-3 дней на фоне терапии с Протефлазидом. Эффективность проведенной терапии оценивалась через 4 и 8 месяцев по результатам ПЦР и серологическим данным. В течение первых 4 месяцев наблюдения отмечено снижение содержания IgM, нарастание титров IgG в парных сыворотках в течение 3-4 месяцев (соответственно в 1- и 2-й группах $2,6525 \pm 0,152$ и $2,691 \pm 0,0616$). В последующем наблюдалось их снижение через 6-8 месяцев до $1,014 \pm 0,075$ в 1-й группе и $0,832 \pm 0,0753$ – во 2-й группе. Данные о содержании антигенов и фрагментов ДНК свидетельствуют, что в результате проведенного лечения происходит уменьшение количества антигенов и фрагментов ДНК вируса, особенно у пациенток 2-й группы. На фоне лечения препаратом Протефлазид во всех случаях был достигнут положительный серологический результат. Это проявлялось исчезновением IgM и снижением содержания IgG к ВПГ и ЦМВ. Такие результаты мы расценили как показатель сни-

ження антигенної навантаження, угнетення реплікації вірусу. Длительность рецидива скоротилась у більшості пацієнток в 1,6-2 рази, частота рецидивів знизилась до 1-2 випадків за 8 місяців.

Во время применения препарата Протефлазид побочных действий не зарегистрировано ни в одном случае. Протефлазид хорошо переносился всеми пациентками.

У 8 (72,7%) из 11 беременных пациенток после проведенной терапии с Протефлазидом беременность завершилась рождением доношенных здоровых детей.

Выводы

1. Проведение дифференцированной прегравидарной подготовки с включением Протефлазида у пациенток с привычным невынашиванием на фоне герпетической инфекции способствует снижению рецидивов герпетической инфекции и риска перинатальных потерь.

2. Эффективность супрессивной терапии ГВИ следует оценивать по повышению титра IgG в парных сыворотках с последующим его снижением в течение 6-8 месяцев.

Оцінка ефективності препарату Протефлазид в схемах супресивної терапії герпетичної інфекції у пацієнток зі звичним не виношуванням вагітності

В.Ф. Нагорна, С.В. Ніколаєва

Невиношування вагітності, зумовлене герпетичною інфекцією, є дуже актуальною проблемою. В останні роки намітилась тенденція до збільшення частоти герпесвірусної інфекції у вагітних. Значне поши-

рення герпесвірусної інфекції, її важливе значення в структурі перинатальної та дитячої захворюваності й смертності, складність детекції вірусу диктують необхідність досліджень та пошуку нових підходів до діагностики й лікування цієї патології. Проведено порівняльне вивчення ефективності різних терапевтичних схем лікування герпесвірусної інфекції у жінок зі звичним невиношуванням вагітності. Доведено терапевтичну ефективність Протефлазида в схемах супресивної терапії таких пацієнток. Зроблено висновок, що застосування Протефлазида у пацієнток зі звичним невиношуванням на фоні герпетичної інфекції сприяє зниженню рецидивів і ризику перинатальних втрат.

Ключові слова: не виношування вагітності, герпетична інфекція, Протефлазид.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерські і перинатальні проблеми TORCH-інфекції. Дубоссарська З.М., Сенчук А.Я. (ред.). К: Мета; 2003: 89–112.
2. Лубяная С.С. Алгоритм ведения пациенток с привычным невынашиванием беременности и генитальной вирусной инфекцией. Репродуктивное здоровье женщины 2002; 2 (11): 2–8.
3. Нагорная В.Ф., Краснова Ж.А. Диагностика и лечение инфекций половых органов у беременных: Метод. рекомендации. К; 2004.
4. Владимиров Н.Ю., Когут Е.П., Наговицина Е.Б. и др. Роль генитальной вирусной инфекции в привычном невынашивании беременности. Акушерство и гинекология 1997; 6: 23–25.
5. Писарева С.П., Толкач С.М. Герпетическая инфекция у беременных. Здоровье женщины 2003; 1 (13): 66–69.
6. Марков И.С. Комбинированная терапия хронической рецидивирующей герпетической (HSV) инфекции. Здоровье женщины 2001; 3 (7): 57–66.
7. Чайка В.К., Демина Т.Н., Коломийцева А.Г. и др. Невиношивание беременности: проблемы и тактика лечения. Демина Т.Н. (ред.). 2-е изд., испр. и доп. Севастополь: Вебер; 2003.