

## КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ У ЖІНОК З ГЕРПЕТИЧНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

О.М. Гопчук

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

В останні роки кількість хронічних запальних захворювань статевих органів у жінок залишається високою (60-70%), а кількість ускладнень у вигляді порушень нейрогуморальної регуляції менструального циклу постійно зростає. Все частіше збудником запальних процесів є вірусна герпетична інфекція (частота 17-40%). Ми вважали за доцільне розробити комплексну методику діагностичних, лікувальних та профілактичних заходів, які дозволили б значно зменшити глибину та ступінь порушень нейрогуморальної регуляції менструального циклу у жінок з герпетичною інфекцією.

*Ключові слова:* порушення менструального циклу, герпес, лікування, Протефлазид, Дивігель, дідрогестерон.

В останні роки незважаючи на суттєві досягнення у вивченні етіології, патогенезу, діагностики та лікування хронічних запальних захворювань статевих органів у жінок, частота цієї патології залишається високою (60-70%) [4], а кількість ускладнень у вигляді порушень нейрогуморальної регуляції менструального циклу постійно зростає. Зростанню захворюваності статевої системи сприяє значне пригнічення імуногенезу при інфікуванні вірусами, що первинно вражають епітелій слизових оболонок. На цьому фоні маніфестує герпетична інфекція, яка знаходилась в латентному стані (латентне герпесвірусоносійство має більше 90% населення) [3].

Все частіше збудником запальних процесів є вірусна герпетична інфекція (частота 17-40%) [4], яка за даними ВООЗ входить до «вісімки» основних захворювань, що передаються статевим шляхом. Саме вірусна інфекція є причиною розвитку хронічних, часто рецидивуючих запальних процесів з тривалим латентним перебігом. Однією з особливостей ВПГ

(віруса простого герпесу) є латентне носійство, що за певних умов проявляється активізацією віруса, причому тоді, як первинне розмноження здійснюється біля вхідних воріт, подальша персистенція відбувається в тілах нервових клітинах і супроводжується міграцією збудника по нервових стовбурах. В результаті цих процесів вражаються функціонально-активні тканини, в тому числі залозиста, порушується стероїдогенез, що призводить до зрушення нейрогуморальної регуляції менструальної функції, зриву адаптації.

Досить складно створити протокольне лікування станів, пов'язаних з ураженням ВПГ статевих органів, у зв'язку з тим, що взаємодія віруса і макроорганізму залежить від багатьох факторів, зокрема стану імунної, ендокринної, нервової системи та іншого.

Враховуючи ці обставини, ми вважали за доцільне розробити комплексну методику діагностичних, лікувальних та профілактичних заходів, які б дозволили значно зменшити глибину та ступінь порушень нейрогуморальної регуляції менструального циклу у жінок з герпетичною інфекцією.

Нами було обстежено жінок репродуктивного віку (18-35 років). Відповідно до завдань дослідження, жінок було розподілено на дві групи:

- I - 35 жінок репродуктивного віку з порушенням менструального циклу на фоні герпетичної інфекції, яким проводились загальноприйняті лікувальні заходи;

- II - 35 жінок репродуктивного віку з порушенням менструального циклу на фоні герпетичної інфекції (наявність ВПГ тип 1/2), яким проводилась корекція за запропонованою нами методикою.

Критеріями включення жінок в

дослідження були: вік від 18 до 35 років, принцип «копія-пара», наявність порушення менструального циклу; критеріями виключення - вагітність, наявність передпухлинних та пухлинних захворювань, наявність екстрагенітальної патології, в т.ч. ендокринної.

Було розроблено план обстеження жінок, сформовано індивідуальні реєстраційні форми. Обстеження включало загальноприйнятні та додаткові методи, зокрема: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічне дослідження крові, виділень, спеціальні методи обстеження - гінекологічне, УЗД органів малого таза, гормонограму, імунограму, визначення специфічних антитіл до вірусу простого герпесу тип 1/2 методом ІФА, ПЛР матеріалу із цервікального каналу на вірус простого герпесу, бактеріоскопію та бактеріальний посів вагінальних виділень.

За віком жінки розподілялися наступним чином (табл. 1).

За характером скарг, в обох групах переважною формою порушення

менструального циклу був гіпоменструальний синдром: в першій групі - 16 (45,0%), в другій групі - 18 (51,4%), причому переважно за гіпоестрогенним типом - 10 (62,5%) та 11 (61,1%) відповідно. Результати наведено в таблиці 2.

ВПГ <sup>1</sup>/<sub>2</sub> є слабкими індукторами інтерферону, у зв'язку з чим лише у частини хворих після перенесеної первинної інфекції виникає адекватна імунна відповідь. Аналіз отриманих результатів імунологічного обстеження показав, що в I та II групах спостерігалось зниження CD4+ лімфоцитів (28 і 27% відповідно) та NK-клітин (7 та 8% відповідно). Ці зміни відображують здатність вірусів герпесу пригнічувати імунну відповідь в результаті впливу на ГКГ (головний комплекс гістосумісності). Крім того, спостерігалось однакове для обох груп зниження рівнів продукції інтерферонів (ІФН-α та γ). Зниження продукції ІФН-α, який відіграє важливу роль в здійсненні противірусного захисту, може сприяти розвитку

Таблиця 1

Вік обстежених жінок

Група	n	Вік, років						M±m	P
		18-20	21-23	24-26	27-29	30-32	33-35		
I	35	5	8	9	6	4	3	24,1±0,02	<0,05
II	35	2	5	7	11	6	4	27,1±0,1	>0,05

Таблиця 2

Форми ПМЦ за характером скарг в досліджуваних групах

Форма порушення	Група I (n=35)	Група II (n=35)
Гіпоменструальний синдром, всього	16 (45,7%)	18 (51,4%)
- гіпоестрогенний	10 (62,5%)	11 (61,1%)
- гіпогестагенний	6 (37,7%)	7 (38,8%)
Аменорея II	5 (14,2%)	4 (11,4%)
ДМК	14 (40,0%)	13 (37,1%)

вірусної інфекції. Недостатня продукція «імунорегуляторного» ІФН-γ відображає порушення функціональної активності CD4+ клітин у хворих з генітальним герпесом.

Результати мікробіологічного дослідження показали, що у обстежених жінок спостерігався переважно II-III ступінь

чистоти вагінальних виділень з наявністю «ключових клітин», причому лейкоцитарна реакція при визначенні цих клітин була слабо вираженою (1-5-10 лейкоцитів в полі зору), що свідчило про тривалий, частіше хронічний процес, переважала кокова та грибкова мікрофлора.

При бактеріологічному дослідженні висівались як сапрофіти, так і умовнопатогенні мікроорганізми (E. coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp., G. vaginalis, M. hominis, U. urealyticum, Lactobacillus spp., Bifidobacterium spp., S. Epidermidis).

Вірусологічними методами, обраними нами для підтвердження наявності перенесеної інфекції, індукованої вірусом простого герпесу 1 або 2 типів у жінок обох груп, визначали специфічні антитіла - IgG та

IgM методом імуноферментного аналізу та досліджували матеріал із цервікального каналу на наявність вірусного генома методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Оскільки нашою метою було підтвердити перенесену герпетичну інфекцію, то найбільше нас цікавили титри IgG, а IgM досліджували на випадок первинного виявлення або можливого загострення процесу. Позитивні титри IgG спостерігались у всіх обстежених жінок. Позитивна ПЛР визначалась в однакової кількості досліджуваних жінок в I та II групах, зокрема у 21 (70,0%) жінки в кожній із груп, тоді як титри імуноглобулінів M було виявлено у 7 (20,0%) жінок I групи та у 9 (25,7%) - II групи.

Гормонограму виконували двічі протягом менструального циклу методом імуноферментного аналізу. Із гормональних показників (табл. 3) в сироватці крові імуноферментним методом ми визначали рівні ЛГ, ФСГ, естрадіолу, тестостерону, пролактину на 6-7-й день МЦ (менструального циклу) та рівні ЛГ, ФСГ, прогестерону на 17-19-й день МЦ, проводили аналіз як абсолютних показників рівня гормонів, так і коефіцієнтів співвідношення рівнів гонадотропних гормонів (ЛГ, ФСГ), гонадотропних і яєчникових гормонів, а саме: естрадіол/ФСГ, естрадіол/ЛГ, прогестерон/ЛГ, естрадіол/прогестерон, що дало можливість зробити висновок про напруження процесів стероїдогенезу, провести диференціацію між порушенням синтезу гормонів в функціонально-активних клітинах або втратою рецепторів, чутливих до гонадотропнів. Отримані дані зіставляли з результатами циклічного ультразвукового дослідження органів малого таза.

Крім того, для виключення патології щитовидної залози та пов'язаних з цим порушень МЦ, крім УЗД щитовидної залози, ми визначали рівні тиреотропного гормону, вільного T4 та рівень антитіл до щитовидної залози незалежно від фаз МЦ. Рівень гормонів щитовидної залози у всіх обстежених жінок відповідав нормі, що свідчило про відсутність функціональних порушень та відсутність взаємозв'язку з порушенням менструального циклу (ПМЦ).

Із таблиці 3 видно, що в I та II групах спостерігаються відносно високі рівні

центрального гормонів ЛГ та ФСГ в першій та другій фазах, що свідчить про напруження процесів стероїдогенезу, зниження рівнів естрадіолу та прогестерону сироватки крові -  $81,3 \pm 0,65$  та  $8,4 \pm 0,9$  відповідно, збільшення рівня тестостерону -  $0,98 \pm 0,5$ .

УЗД проводили двічі, в період з 10 по 14 та з 17 по 22-й дні циклу. Вивчали структуру матки, характер ендометрія, структуру яєчників, маткових труб.

В результаті проведеного обстеження нами було з'ясовано, що гормональний статус на фоні герпесвірусної інфекції значно змінюється, виникає естрогенна недостатність в зв'язку з ураженням специфічних рецепторів в тканині яєчників та в органах-мішенях. Крім того, зниження синтезу естрогенів також зумовлено гіперандрогенією, яка супроводжує вірусні інфекційні процеси в зв'язку з напруженням функції надниркових залоз. Однак порушується синтез не тільки естрогенів, а й гестагенів у 35-40% жінок. Гормональний дисбаланс, що розвивається на тлі вірусної інфекції, призводить до гіпоменструального синдрому та аменореї. Як наслідок імуно- та гормонодефіциту змінюється мікробіоценоз піхви, має місце бактеріальний вагіноз та кандидомікоз.

Жінкам I та II груп було проведено комплексне лікування. Жінки I групи отримували лікування за загально-прийнятою методикою - застосування противірусної терапії, що включала антигерпесвірусні препарати (валацикловір), антигістамінні препарати, вітаміни групи B, гепатопротектори, анальгетики, індуктори інтерферону (лаферон), протигрибкові засоби та місцеву противірусну терапію. Жінкам II групи лікування проводилось за запропонованою нами схемою. Схема полягає в тому, що на початку проводиться лікування, подібне до такого, що рекомендоване в гострій фазі герпетичної інфекції, оскільки клінічні дослідження показали, що переважний перебіг герпесвірусної інфекції є латентним, проходить як підгострий процес. Ми використовували фізіологічний фактор загострення запальних процесів - менструацію, лікування починали з 1-го дня менструального циклу, загальним курсом в 3-6 місяців. Наша схема включала наступні

препарати: Протефлазід, противірусний препарат вітчизняного походження, виготовлений з рослинної сировини, розроблений НВК «Екофарм». Протефлазід

індукує продукцію альфа- та гамма-інтерферонів, активує апоптоз інфікованих клітин, має антиоксидантну

Таблиця 3

Середні значення рівнів статевих гормонів крові для обстежуваних жінок в I і II фазах циклу, M±m

Група	n	ЛГ, iu/l		ФСГ, iu/l		Тестостерон, ng/ml		Естрадіол, pg/ml	
		I	II	I	II	I	II	I	II
Фаза циклу									
Норма, середні значення		4,75±0,34	6,79±0,5	7,44±0,7	5,66±0,67	0,57±0,4	0,59±0,87	199,5±0,16	23,5±0,44
Група I	35	8,36±0,5	8,44±0,6	9,78±0,4	8,56±0,56	0,99±0,6	0,86±0,8	80,5±0,44	7,3±1,2
Група II	35	8,56±0,59	9,4±0,4	9,23±0,5	9,66±0,5	0,98±0,5	0,91±0,43	81,3±0,65	8,4±0,9

Таблиця 4

Середні значення рівнів статевих гормонів сироватки крові у жінок в I і II груп після лікування в I і II фазах циклу, M±m

Група	n	ЛГ, iu/l		ФСГ, iu/l		Тестостерон, ng/ml		Естрадіол, pg/ml	
		I	II	I	II	I	II	I	II
Фаза циклу									
Норма, середні значення		4,75±0,34	6,79±0,5	7,44±0,7	5,66±0,67	0,57±0,4	0,59±0,87	199,5±0,16	23,5±0,44
Група I	35	8,36±0,5	8,44±0,6	9,78±0,4	8,56±0,56	0,99±0,6	0,86±0,8	80,5±0,44	7,3±1,2
Група II	35	8,56±0,59	9,4±0,4	9,23±0,5	9,66±0,5	0,98±0,5	0,91±0,43	81,3±0,65	8,4±0,9

активність та противірусну дію внаслідок блокування вірусспецифічних ферментів (тимідинкіназа, ДНК-полімераза). Препарат ми призначали за схемою, що рекомендована для гострого процесу. Крім того, застосовували специфічні протигерпетичні імуноглобуліни, місцеве лікування за наявності місцевих клінічних проявів, вітаміни групи В, гепатопротектори (глутаргін), а також антигістамінні та протигрибкові засоби (дифлюзол). З метою посилення місцевого імунітету слизових оболонок, активації імуногенезу та відновлення біотопів організму ми застосовували мультикомпонентний вітчизняний препарат Симбітер-2, розроблений спеціально для корекції вагінальних дисбіотичних порушень. Пробиотик містить широкий набір мікроорганізмів, найбільш фізіологічних для організму жінки. Симбітер-2 здатний одночасно ефективно відновлювати піхвовий та кишковий мікробіоценози, які є ключовими біотопами загальної мікроекологічної системи жіночого організму.

Досить складно проводити корекцію ПМЦ у жінок з герпетичною інфекцією, оскільки майже всі гормональні препарати (стероїди) викликають загострення. Тому ми ретельно аналізували дію всіх гормональних препаратів і зупинились на наступній схемі.

Для лікування і профілактики ПМЦ у

жінок з гіпоестрогенією ми застосовували Дивігель компанії «Orion», активним інгредієнтом якого є синтетичний 17p-

Таблиця 5

Показники імунограми до та після лікування

Показники імунограми	Норма	До лікування		Після лікування	
		група II	група I	група II	група I
CD4+, %	31-49	28,3±2,6	27,4±2,8	45,4±3,5*	30,7±2,6
NK, %	10-20	7,2±1,4	8,6±1,3	14,4±1,2*	9,3±1,3
ІФН-γ, пкг/мл	0-50	2,0±0,7	2,0±0,8	20,6±4,5"	12,4±4,8
ІФН-α, пкг/мл	5-Ю	5,4±1,2	4,2±1,4	13,4±2,1**	8,2±2,8

Примітка: \* - достовірно відрізняється від вихідного значення, p<0.01; \*\* - достовірно відрізняється від вихідного значення, p<0.05

естрадіол, хімічно та біологічно ідентичний людському естрадіолу. Дивігель призначали по 0,5 г з 7-го по 19-й день циклу. Трансдермальний шлях введення та відсутність первинного проходження препарату через печінку забезпечує швидке потрапляння його до периферичного кровоплину, завдяки чому концентрація гормону в плазмі наростає поступово, ближче до фізіологічного процесу. За таких умов співвідношення естрадіол/естрон є вищим, ніж при пероральному прийомі, а також меншою є кількість естрогензалежних побічних ефектів. Прийом Дивігелю не викликає функціонального навантаження органів, що беруть участь в обміні речовин, та не викликає імунодепресії.

Паралельно з естрогенами використовувались гестагени з 16-го по 25-й день циклу. Ми віддали перевагу препарату

дідрогестерону, який призначали 10 мг 1 раз на день з 16-го дня циклу протягом 10 днів.

При виключно прогестероновій недостатності ми застосовували дідрогестерон з 16- або 18-го дня циклу по 10-20 мг. Всі гормональні комплекси призначались на 3 менструальні цикли. Завдяки проводжуваній противірусній терапії використання індукторів інтерферону знижувалось напруження симпато-адреналової системи та стероїдогенезу, що призвело до нормалізації синтезу тестостерону.

Після закінчення курсу гормональної корекції протягом 3-х наступних місяців ми рекомендували фітотерапію препаратом, вибраним з групи ременс, мулімен, дісменорм та ін.

При виборі засобу корекції необхідно враховувати рівні ФСГ, ЛГ та їх співвідношення в I та II фазах циклу, а також їхнє співвідношення з естрогенами та гестагенами (при 2-фазному циклі).

Всі жінки добре переносили лікування, ускладнень та побічних ефектів не спостерігалось.

Повторне клінічне обстеження ми проводили через 3 місяці лікування. Критеріями оцінки ефективності лікування були наступні показники:

1. Клінічні - нормалізація менструального циклу (регулярність, обсяг крововтрати, безболісність), відсутність загострення герпетичного процесу протягом 1 року.

2. Гормональні - нормалізація показників гормонограми через 3 та 6 місяців лікування.

3. Імунологічні - нормалізація показників імунограми через 3 місяці лікування.

4. Негативні показники специфічних методів дослідження - ПЛР із цервікального каналу та відсутність приросту специфічних протигерпетичних антитіл.

5. Нормалізація мікробіоценозу піхви. Отримані результати наведено в таблицях 4 і 5.

В обох групах спостерігалось поліпшення показників гормонограми, причому в II групі ці показники наближались до норми.

При аналізі впливу терапії в групі II спостерігалось достовірне збільшення кількості CD4+ лімфоцитів і NK-клітин до нормальних величин, збільшення кількості ІФН- $\gamma$  та ІФН- $\alpha$ , більш виражені позитивні

показники спостерігаються в імунограмі жінок, які отримували запропоновану нами терапію.

Після повторного обстеження через 3 місяці лікування в обох групах спостерігались позитивні результати. Позитивний лікувальний ефект згідно з критеріями оцінки ефективності у жінок I групи спостерігався у 20 (66,6%) жінок (нормалізація менструального циклу, відсутність виявлення ВПГ-1, 2 при специфічних дослідженнях, нормалізація мікробіоценозу піхви), тоді як в II групі - у 29 (82,8%).

Отже, наведені вище результати динамічного аналізу клінічних, ехографічних та лабораторних даних дають підставу констатувати, що проведене лікування в обох групах дає позитивний ефект, який у II групі, де застосовувалась запропонована нами терапія, виявився більш вираженим та стійким.

## ВИСНОВКИ

1. Гормональний статус на фоні герпесвірусної інфекції значно змінюється, виникає естрогенна недостатність в зв'язку із ураженням специфічних рецепторів в тканині яєчників та в органах-мішенях. Гормональний дисбаланс, що розвивається на тлі вірусної інфекції, призводить до гіпоменструального синдрому та аменореї. Як наслідок імуно- та гормонодефіциту змінюється мікробіоценоз піхви, має місце бактеріальний вагіноз та кандидомікоз. З огляду на те, що жінки даної групи потребують корекції ПМЦ з метою збереження репродуктивного здоров'я.

2. Використання препарату Протекфлазид в комплексній терапії герпесвірусних уражень геніталій за наявності порушень менструального циклу патогенетично зумовлено та відрізняється більшою клінічною, мікробіологічною, імунологічною ефективністю порівняно з традиційними методами лікування даної патології і дозволяє знизити вартість лікування.

3. Найбільш ефективним для корекції гіпоестрогенії у жінок з герпетичною інфекцією є Дивігель у поєднанні з дідрогестероном у зв'язку з відсутністю імунодепресивної дії та наявністю

позитивних коригуючих ефектів на нейрогуморальну регуляцію.

4. Запропонована нами методика може бути рекомендована для практичного застосування з метою реабілітації репродуктивної функції жінок, які мають ПМЦ на фоні герпетичної інфекції.

### **Коррекция нарушений менструального цикла у женщин с герпетической инфекцией**

**О.М. Гопчук**

В последние годы количество хронических воспалительных заболеваний половых органов у женщин остается высоким (60-70%), а число осложнений в виде нарушений нейрогуморальной регуляции менструального цикла постоянно растет. Все чаще возбудителем воспалительных процессов является герпетическая инфекция (частота 17-40%). Мы считали необходимым разработать комплексную методику диагностических, лечебных и профилактических мероприятий, которая позволила бы значительно уменьшить глубину и степень нарушений нейрогуморальной регуляции менструального цикла у женщин с герпетической инфекцией.

**Ключевые слова:** нарушение менструального цикла, герпес, лечение, Протефлазид, Дивигель, дидрогестерон.

### **The treatment of disturbances of menstrual cycle for women with herpetic infection**

**O.M. Gopchuk**

Quantity of women in reproductive age with menstruation dysfunction has risen. It has happened on the background of inflammatory processes of virus etiology, mostly on herpetic. It's amount varies from 17% to 40% among inflammatory diseases. Our goal was to workout complex scheme of diagnostic, curative and preventive measures for women with herpetic infection and menstrual cycle disturbances.

**Key words:** menstrual cycle disturbances, herpes, treatment, Proteflazid, Divigel, didrogesteron.

### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Арто Урти. Факторы, определяющие возможность трансдермального применения лекарственных средств: Сб. статей по материалам научного симпозиума «Дивигель-видимые эффекты «невидимой» терапии». М; 1999: 15-20.
2. Дуфастон - 40 лет успеха. Еженедельник Аптека 2001; 40 (311).
3. Гранитов В.М. Герпесвирусная инфекция. Н.Новгород: НГМА; 2001.
4. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. М: Триада-Х; 2003.
5. Кира Е.Ф. Инфекции и репродуктивное здоровье. Журнал акушерства и женских болезней 1999; XVII (2): 71-78.
6. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М: МИА; 2001.
7. Отчеты о доклиническом и клиническом испытании препарата Протефлазид. К; 2000-2001.
8. Татарчук Т.Ф. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. К; 2003.
9. Татарчук Т.Ф. Принципы применения прогестагенов в гинекологии. Доктор 2001; 3 (7): 39-43.