

В.Ф. Нагорна, С. В. Ніколаєва

ЗМІНИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ПРИ НЕВИНОШУВАННІ ВАГІТНОСТІ НА ФОНІ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ ТА ШЛЯХИ ЇЇ КОРЕКЦІЇ

*Одеський державний медичний університет
Центр планування сім'ї Одеської обласної клінічної лікарні*

ЗМІНИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ПРИ НЕВИНОШУВАННІ ВАГІТНОСТІ НА ФОНІ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ ТА ШЛЯХИ ЇЇ КОРЕКЦІЇ. Визначено, що при невиношуванні вагітності на тлі герпесвірусної інфекції відзначалися зміни імунного статусу за типом вторинного імунодефіциту. Встановлено, що проведення диференційованої прегравідарної підготовки із включенням протезфлазиду й гевірану з корекцією під час вагітності протезфлазидом у пацієнток з невиношуванням вагітності на тлі герпесвірусної інфекції патогенетично обґрунтовано, сприяє корекції функції імунної системи: збільшенню загальної кількості Т- і В-лімфоцитів, збільшенню імунорегуляторного індексу CD4/CD8, зменшенню концентрації ЦИК, зменшенню інтенсивності реплікації вірусу й зниженню рівня антигенного навантаження, позитивно впливає на перебіг вагітності, сприяє зниженню рецидивів герпесвірусної інфекції та сумарних перинатальних втрат.

ИЗМЕНЕНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ НА ФОНЕ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И МЕТОДЫ ЕЕ КОРРЕКЦИИ. При невынашивании беременности на фоне герпесвирусной инфекции наблюдаются изменения в иммунном статусе по типу вторичного иммунодефицита. Установлено, что проведение дифференцированной прегравидарной подготовки с включением протезфлазида и гевирана, с коррекцией во время беременности протезфлазидом у пациенток с НБ на фоне герпесвирусной инфекции патогенетически обосновано, способствует коррекции функции иммунной системы: увеличению общего числа Т- и В-лимфоцитов, увеличению иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, уменьшению концентрации ЦИК, уменьшению интенсивности репликации вируса и снижению уровня антигенной нагрузки, положительно влияет на течение беременности и родов, способствует снижению рецидивов герпесвирусной инфекции и суммарных перинатальных потерь.

CHANGES OF IMMUNE SYSTEM DURING PREGNANCY AT PATIENTS WITH MISCARRIAGE ON BACKGROUND HERPETICAL INFECTIONS. On the basis of immunologic studies the author revealed that pregnant women with miscarriage against the background of herpes-viral infection are marked to have changes of the immune status by secondary immunodeficiency. It is established that carrying out of differentiated pregravid preparations with inclusion of protefazole and geviran with correction during pregnancy with protefazole in patients with miscarriage against the background of herpetic infection is pathogenetically proved, promotes correction of the function of the immune system: increase of the general number of T- and B-lymphocytes, increase of the immunoregulation index CD4/CD8, reduction of CIC concentration, reduction of intensity of virus replication and reduction of the level of antigenic loading, influences positively on the course of pregnancy, promotes reduction in recurrence of herpetic infection, frequencies of threatening miscarriage, placental dysfunction, premature birth and total perinatal losses.

Ключові слова: невиношування вагітності, герпесвірусна інфекція, імунний статус, протезфлазид.

Ключевые слова: невынашивание беременности, герпесвирусная инфекция, иммунный статус, протезфлазид.

Key words: miscarriage of pregnancy, herpetic infection, immune status, protefazole.

ВСТУП. Серед причин невиношування, останнім часом герпесвірусні інфекції належать до числа найпоширеніших захворювань, які викликають внутрішньо-оутробне інфікування плода, ембріо- та фетопатії, самовільні викидні, антенатальну гіпотрофію, загибель плода [1, 2, 4].

Причина тому – неповна елімінація збудника в зв'язку з наявністю вторинного імунодефіциту. Протягом вагітності змінюється ендокринний та імунний статус за типом фізіологічної імуносупресії. Тому поєднання інфекції та вагітності супроводжується різними ускладненнями вагітності, перинатальною захворюваністю й смертністю [2, 5, 6, 8]. Цим обумовлена необхідність розробки нових методів лікування вірусних інфекцій протягом вагітності. Порушення імунної системи відіграють значну роль в персистенції вірусу та патогенезі рецидивуючого герпесу. Тому, при порушеннях імунного статусу герпетична інфекція має тяжкий характер з частими та тривалими рецидивами, що зв'язано з

недостатністю імунітету або з надмірною імунною відповіддю [2, 3, 7]. Таким чином, виникає «замкнуте коло», коли на фоні імунодефіциту герпес придбає рецидивуючий характер, а потім вірус сам по собі підтримує цей стан шляхом персистенції та реплікації в імунітах [3, 5]. На цій підставі герпетичну HSV-інфекцію пропонують розглядати як інфекційну хворобу імунної системи [3]. Поширення ГВІ, її важливе місце в структурі перинатальної і дитячої захворюваності й смертності, складність детекції вірусу вимагають необхідності нових досліджень і пошуку ефективних підходів до діагностики і лікування цієї патології.

Метою дослідження було вивчення функції імунної системи у вагітних з герпесвірусною інфекцією і невиношуванням в анамнезі після прегравідарної підготовки та лікуванням препаратами протезфлазид та гевіран.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ. Під наглядом в Обласному центрі планування сім'ї знаходилось 80 вагітних, віком від 19 до 35 років. Пацієнтки були розподілені

на групи: I група – вагітні пацієнтки з герпесвірусною інфекцією та НВ в анамнезі з прегравідарною підготовкою (поєднаним застосуванням препаратів гевіран та протезфлазід) і лікуванням протягом вагітності протезфлазідом (20 пацієнток); II група - вагітні пацієнтки з ГВІ та невиношуванням в анамнезі без прегравідарної підготовки, але з лікуванням протезфлазідом протягом вагітності (20 пацієнток); III – група порівняння: вагітні пацієнтки з ГВІ та невиношуванням в анамнезі без прегравідарної підготовки та протівірусного лікування протягом вагітності, отримали загальноприйнятні лікувально-профілактичні заходи (місцеве лікування, метаболічну, вітамінотерапію) (20 пацієнток). Контрольну групу склали практично здорові вагітні з фізіологічним перебігом вагітності та благополучним акушерсько-гінекологічним анамнезом (20 пацієнток).

Пацієнтки I групи отримали лікування на прегравідарному етапі поєднаним застосуванням препаратів гевіран та протезфлазід, з наступною корекцією протезфлазідом протягом вагітності. Гевіран – протівірусний препарат для системного використання, має високу специфічність до ферментів герпесвірусів, перериває процес реплікації вірусів на всіх стадіях розвитку та попереджує утворення нових генерацій вірусів. Призначали по 400 мг 3 рази на добу перорально протягом 7-10 днів.

Протезфлазід зареєстрований в Україні як протівірусний фітопрепарат системної дії. Протезфлазід володіє протівірусною та імунокорегуючою дією, інгібує вірус-специфічні ферменти, індукуює ендogenous інтерферони, має антиоксидантні властивості. Протезфлазід призначали перорально по 3 краплі 3 рази на добу 3 дні, по 5 крапель 3 рази на добу 3 дні, по 8 крапель 3 рази на добу 3 дні, потім по 8-10 крапель 3 рази на добу 3-4 місяці. Протягом вагітності у пацієнток I групи протезфлазід призначали перорально терміном 1-1,5 місяця. Місцеве лікування протезфлазідом: вагінальні тампони, змочені розчином протезфлазиду (3 мл протезфлазиду та 20 мл фізіологічного розчину) з експозицією 40-60 хвилин 1 раз на добу 14 днів. Одним з критеріїв вибору протезфлазиду є відсутність у нього тератогенності та ембріотоксичності.

Пацієнтки II групи не отримали лікування на прегравідарному етапі, протягом вагітності отримали протезфлазід в термінах гестації 12-37 тижнів: по 5 крапель – 3 рази на добу, по 8 крапель – 3 рази на добу 2 дні, по 10 крапель – 3 рази на добу протягом 3 місяців.

Вибірково назначали препарати для корекції порушень матково-плацентарного кровообігу: кардонат - по 1 таблетці перорально 3 рази на добу протягом 30 днів; хофитол - по 2 таблетки 3 рази на добу протягом 20 днів; матерна по 1 таблетці 1 раз на добу протягом 1 місяця. Препарати системної дії поєднали з місцевим лікуванням: свічки «виферон» назначали по 500 000 МЕ на ніч вагінально, протягом 10 днів, 2 курси з інтервалом 3-4 тижні; гінофлор - назначали по 1 таблетці вагінально на ніч протягом 6 днів (для нормалізації мікробіоценозу статевих шляхів); свічки та крем «залаін» призначали при вагінальному кандидозі.

Дослідження імунного статусу проводили шляхом вивчення загальної кількості Т- і В-лімфоцитів способом непрямого варіанту імунофлюоресцентного методу за допомогою моноклональних антитіл до CD3, CD4, CD8, CD19 (лаксисем-мультискап МСС/340) з використанням люмінесцентного мікроскопа «Сейлер Н 6000 Series»; імунорегуляторного індекса (CD4/CD8); концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) – в одиницях оптичної щільності за допомогою спектрофотометра.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними імунологічних досліджень у вагітних з НВ на фоні герпесвірусної інфекції в крові відмічено зменшення загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3) порівняно з контрольною групою (68,02±0,257%): в I групі до 57,24 ±0,587% (p<0,001), в II групі до 54,46±0,368% (p<0,001), в III групі до 55,88±0,296% (p<0,001). У вагітних з НВ в анамнезі на фоні ГВІ також відмічено зменшення Т-хелперів-індукторів (CD4): в I групі до 37,19±0,38% (p<0,001), в II групі до 35,3±0,23% (p<0,001), в III групі до 35,94±0,21% (p<0,001) порівняно з показниками в контрольній групі - 43,18±0,29%. При цьому, в I групі (з прегравідарною підготовкою) показник CD4 достовірно більший, ніж в II групі (без прегравідарної підготовки) (p<0,001).

При аналізі імунограм виявлено збільшення Т-супресорів (CD8) порівняно з контрольною групою: в I групі до 26,1±0,3% (p<0,001), в II групі до 28,54±0,16%, в III групі до 29,14±0,23% (p<0,001). При цьому, в I групі (з прегравідарною підготовкою) показник CD8 достовірно менший, ніж в II групі (без прегравідарної підготовки) (p<0,001). Відмічено достовірне зниження імунорегуляторного індекса CD4/CD8 порівняно з показниками в контрольній групі (1,917±0,025): в I групі до 1,43±0,023, в II групі до 1,24±0,009, в III групі до 1,236±0,014 (p<0,001). Відмічено зменшення В-лімфоцитів (CD19): в I групі до 12,49±0,225% (p<0,001), в II групі до 11,24±0,179% (p<0,001), в III групі до 11,53±0,218% (p<0,001) порівняно з показниками в контрольній групі (15,85±0,182%).

При аналізі імунологічних досліджень спостерігається тенденція до підвищення кількості циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) в сировотці крові пацієнток з НВ на фоні ГВІ порівняно з контрольною групою - 4,24±0,138 у.е. (p<0,001). Однак в I групі (з прегравідарною підготовкою гевіраном і протезфлазідом) ЦІК (7,74±0,206 у.е.) достовірно знижені порівняно з показниками II групи (11,07±0,197 у.е.) і III групи – порівняння (11,06±0,185 у.е.), (p<0,001). Таким чином, в результаті проведених імунологічних досліджень встановлено, що у пацієнток з хронічною персистуючою ГВІ та невиношуванням в анамнезі спостерігається зменшення Т-лімфоцитів (CD3) та Т-хелперів-індукторів (CD4), на фоні збільшення Т-супресорів (CD8), зменшення В-лімфоцитів (CD19), відмічено достовірне зниження імунорегуляторного індекса CD4/CD8, спостерігається тенденція до підвищення кількості ЦІК, порівняно з показниками в контрольній групі. У обстежених вагітних жінок з невиношуванням на фоні ГВІ

виявлені зміни в імунному статусі за типом вторинного імунodefіциту, що співпадає з даними других авторів [2, 6].

Використання розробленої схеми лікування у вагітних з НВ на фоні ГВІ викликало значний імуномодулюючий ефект: відмічено збільшення відносного вмісту CD3-лімфоцитів від $57,24 \pm 0,587\%$ до лікування і $64,78 \pm 0,409\%$ після лікування в I групі, від $54,46 \pm 0,368\%$ до $64,39 \pm 0,198\%$ в II групі, $p < 0,001$. При цьому, достовірної різниці в показниках CD3-лімфоцитів після лікування в I і II групах не виявлено, $p > 0,05$. У вагітних групи порівняння (без протівірусного лікування) відносний вміст CD3-лімфоцитів не змінився після лікування і залишався достовірно зниженим порівняно з показниками в контрольній групі, $p < 0,001$.

За результатами імунологічних досліджень після лікування відмічено: збільшення імунорегуляторного індексу CD4/CD8 за рахунок збільшення кількості хелперних CD4-клітин: від $37,19 \pm 0,38$ до $39,91 \pm 0,22\%$, $p < 0,001$ в I групі; від $35,3 \pm 0,23$ до $39,5 \pm 0,25\%$, $p < 0,001$ в II групі; на фоні помірного зменшення CD8-клітин: від $26,1 \pm 0,3$ до $22,57 \pm 0,25\%$, $p < 0,001$ в I групі; від $28,54 \pm 0,16$ до $23,19 \pm 0,24\%$, $p < 0,001$ в II групі. В III

групі (порівняння) достовірної різниці при вивченні показників імунорегуляторного індексу CD4/CD8 до та після лікування не виявлено $p > 0,05$. Відносний вміст CD8-лімфоцитів у вагітних жінок I і II груп після лікування прирівнювався до практично здорових вагітних, $p > 0,05$. В групі порівняння (без протівірусного лікування) відносний вміст CD8-лімфоцитів ($28,33 \pm 0,22\%$) залишився достовірно вищим, порівняно з контрольною групою ($22,53 \pm 0,21\%$), $p < 0,001$ (табл.1).

Після лікування розробленим методом відмічено збільшення CD19: від $12,49 \pm 0,225\%$ до $13,49 \pm 0,219\%$ в I групі ($p < 0,05$), від $11,24 \pm 0,179\%$ до $13,57 \pm 0,14\%$ в II групі ($p < 0,001$). При цьому, достовірної різниці в показниках CD19 після лікування в I та II групах не виявлено, $p > 0,05$. В III групі (порівняння) достовірної різниці при вивченні показників CD19 до і після лікування не виявлено $p > 0,05$. Відмічено зменшення концентрації ЦІК: від $7,74 \pm 0,206$ до $6,195 \pm 0,173$ у.е., $p < 0,001$ в I групі; від $11,07 \pm 0,197$ до $6,665 \pm 0,153$ у.е., $p < 0,001$ в II групі. В III групі (порівняння) достовірної різниці в концентрації ЦІК до та після лікування не виявлено, $p > 0,05$.

Таблиця 1. Показники імунного статусу в обстежених вагітних з герпесвірусною інфекцією та НВ в анамнезі після лікування, %, М±м

Показники	Група обстежених жінок			Контрольна група n = 20
	I група n = 20	II група n = 20	III група n = 20	
CD3	$64,78 \pm 0,409^{**}$	$64,39 \pm 0,198^{**}$	$57,47 \pm 0,215$	$68,02 \pm 0,257$
CD4	$39,91 \pm 0,22^{**}$	$39,5 \pm 0,25^*$	$35,02 \pm 0,23$	$43,18 \pm 0,29$
CD8	$22,57 \pm 0,25^*$	$23,19 \pm 0,24^{**}$	$28,33 \pm 0,22$	$22,53 \pm 0,21$
CD19	$13,49 \pm 0,219^*$	$13,57 \pm 0,14^*$	$11,47 \pm 0,158$	$15,85 \pm 0,182$
ЦІК, у.о.	$6,19 \pm 0,173^*$	$6,67 \pm 0,153^*$	$10,84 \pm 0,157$	$4,24 \pm 0,138$
Імунорегуляторний індекс CD4/CD8	$1,775 \pm 0,020^{**}$	$1,706 \pm 0,021^{**}$	$1,237 \pm 0,012$	$1,917 \pm 0,025$

Примітки: 1. * - вірогідність результатів щодо показників до лікування, $p < 0,05$; 2. ** - вірогідність результатів щодо показників до лікування, $p < 0,001$.

Таким чином, в результаті прегравідарної підготовки та лікування за розробленою схемою в I та II групах відзначений значний імуномодулюючий ефект, що проявлявся збільшенням загальної кількості Т- і В-лімфоцитів. Одночасно нормалізувався популяційний склад Т-клітин, що визначався збільшенням кількості хелперних CD4-клітин на фоні помірного зменшення CD8-клітин, вміст яких в крові після лікування розробленим методом відповідав практично здоровим вагітним.

ВИСНОВОК. 1. Для вагітних жінок з НВ на фоні герпесвірусної інфекції характерні зміни імунного статусу за рахунок зменшення загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3) ($p < 0,001$), зменшення Т-хелперів-індукторів (CD4) та В-лімфоцитів (CD19), на фоні збільшення Т-супресорів (CD8), відмічено достовірне зниження імунорегуляторного індексу CD4/CD8 ($p < 0,001$), спостерігається тенденція до підвищення кількості ЦІК порівняно з практично здоровими вагітними ($p < 0,001$).

2. Розроблена схема поєданого застосування гевірану й протефлазиду для прегравідарної підготовки з корекцією під час вагітності протефлазидом у па-

цієнток із НВ на тлі хронічної персистуючої герпесвірусної інфекції сприяє корекції функції імунної системи: збільшенню загальної кількості Т- ($p < 0,001$) і В-лімфоцитів ($p < 0,05$), збільшенню імунорегуляторного індексу CD4/CD8 ($p < 0,001$), зменшенню концентрації ЦІК ($p < 0,001$), зниженню титрів IgG до ВПГ 1,2 типів ($p < 0,001$), зникненню IgM до ВПГ 1,2 типів, зменшенню інтенсивності реплікації вірусу та зниженню рівня антигенного навантаження ($s^2 = 10,02$, $p < 0,01$).

3. З метою зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з НВ на фоні герпесвірусної інфекції необхідно проводити лікування на прегравідарному етапі з наступною корекцією протягом вагітності.

ЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Подальше вивчення причин невиношування, зокрема неповна елімінація збудника у зв'язку з наявністю вторинного імунodefіциту, дасть можливість прогнозувати подальший перебіг вагітності, а також розглядати на цій підставі герпетичну HVS інфекцію, як інфекційну воробу імунної системи.

Література

1. Акушерські і перинатальні проблеми TORCH - інфекції. / За редакцією З.М. Дубоссарської, А.Я. Сенчука. - Київ: Мета, 2003. - С. 89-112.
2. Вдовиченко Ю.П., Глазков І.С., Кіяшко Г.П. Роль порушень імунної системи у формуванні акушерських та перинатальних ускладнень // Перинатологія та педіатрія. - 2000. - № 3. С. 14-18.
3. Марков И.С. Комбинированная терапия хронической рецидивирующей герпетической (HSV) инфекции // Здоровье женщины. - 2001. - № 3 (7) . - С. 57-66.
4. Писарева С.П., Толкач С.М. Герпетическая инфекция у беременных // Здоровье женщины . -2003. - № 1 (13) . - С. 66-69.
5. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. - М.: Триада-Х, 2005. - 304 с.
6. Чайка В.К., Дёмина Т.Н. Невынашивание беременности: Проблемы и тактика лечения / 3-е изд., переработанное и дополненное. - ООО «Норд Пресс», 2006. - 321 с.
7. Шемякина Н.Н. Дифференцированный подход к оценке общего иммунологического статуса у беременных с рецидивирующим генитальным герпесом // Збірник наукових праць. Асоціації акушер-гінекологів України. - К.: Інтермед, 2005. - С. 447-450.
8. Bijko M., Sulovic V., Zivanovic V. Herpes simplex virus infection in woman with previous spontaneous abortion. J. Perinat. Med. - 1990. - 16, 7, 193-196.

УДК 618.14 – 007.61 – 085.357

В.І. Пирогова, М.В. Гроховська

**ЗАПАЛЬНІ ЧИННИКИ У РОЗВИТКУ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ
ЕНДОМЕТРІЯ**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ЗАПАЛЬНІ ЧИННИКИ У РОЗВИТКУ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ. У роботі наведені дані обстеження 98 пацієнток з дифузною чи вогнищевою гіперплазією ендометрія. Усім хворим проводили загальноклінічні та гормональні обстеження, оцінювали стан мікробіоценозу піхви, патоморфологічні зміни в ендометрії. Виявлено ознаки ексудативного серозного ендометриту на ґрунті гіперплазії ендометрія. Порівняно спектр збудників ІПСШ при різних формах гіперплазій та встановлено значний відсоток їх асоціацій. Зроблено висновок про можливість впливу запальних чинників на розвиток гіперпроліферативних процесів ендометрія.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ В РАЗВИТИИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ. В работе представлены данные обследования 98 пациенток с диффузной или очаговой гиперплазией эндометрия. Всем больным проводили общеклинические и гормональные обследования, оценивали состояние микробиocenоза влагалища, патоморфологические изменения в эндометрии. Обнаружены признаки эксудативного серозного эндометрита на фоне гиперплазии эндометрия. Проведена сравнительная оценка спектра возбудителей ИППП при разных формах гиперплазий и установлено значительное количество их ассоциаций. Сделан вывод о возможном влиянии воспалительного фактора на развитие гиперпролиферативных процессов эндометрия.

THERE ARE INFLAMMATORY FACTORS IN DEVELOPMENT OF ENDOMETRIUM HYPERPLASTICS. In work the resulted information of inspection 98 patients which are parted on with diffuse or local endometrium hyperplasia. The clinical and hormonal inspections in general lines were conducted to all patients, the state of microbiocenosis of vagina, pathomorphological changes, was estimated in endometrium. The signs of exsudative serosis endometritis are exposed on soil of endometrium hyperplasia. The spectrum of the exciters sexually transmitted diseases is comparative at different forms of hyperplastics and set the considerable percent of their associations. A conclusion about possibility of influencing of inflammatory factors on development of hyperproliferative endometrium processes is done.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, піхвовий мікробіоценоз, інфекції, що передаються статевим шляхом.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, влагалищный микробиocenоз, заболевания, передающиеся половым путем.

Key words: endometrium hyperplasia, vaginal microbiocenosis, sexually transmitted diseases.

ВСТУП. Гіперпластичні процеси ендометрія – розповсюджена гінекологічна патологія, частота якої суттєво зростає до періоду вікових гормональних перебудов у жінок. Незважаючи на тривалу історію вивчен-

ня ендометріальних гіперплазій, низка положень про патогенетичні механізми їх виникнення і тепер залишаються дискусійними [3]. Патогенез гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ) прийнято розгляда-