

О.В. Усачова, М.А. Андрейчин

ДИНАМІКА КЛІНІКО-ГОРМОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ ВАГІТНИХ З АКТИВНИМИ ФОРМАМИ ГЕРПЕСВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ НА ТЛІ ТЕРАПІЇ СПЕЦИФІЧНИМИ ІМУНОГЛОБУЛІНАМИ ТА ХОФІТОЛОМ

Запорізький державний медичний університет,
Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

На підставі аналізу динаміки клініко-гормональних проявів активних форм герпетичних інфекцій (герпесвірусної 1-го, 2-го типів та цитомегаловірусної) у 121 вагітної на тлі комплексної етіопатогенетичної терапії специфічними імуноглобулінами та хофітолом показаний її вплив на стан фетоплацентарного комплексу (УЗ ознаки ураження та рівень хоріонічного гонадотропіну, плацентарного лактогену, естріолу та кортизолу).

Ключові слова: вагітні, герпесвірусні інфекції, лікування, ультразвукові ознаки материнсько-плодової інфекції, хоріонічний гонадотропін, плацентарний лактоген, естріол, кортизол.

Основними завданнями сучасної перинатології є збереження здоров'я вагітної, зниження репродуктивних втрат і забезпечення народження здорової дитини [1-3]. Переважна роль внутрішньо-утробних інфекцій серед причин негативних перинатальних наслідків визначає актуальність всебічного вивчення цієї проблеми [2-4]. В останні роки зростання значимості вроджених інфекцій у перинатології пов'язано як із появою сучасних інформативніших методів діагностики, так і з підвищенням рівня інфікованості жінок фертильного віку, перш за все, персистуючими збудниками, серед яких домінують віруси простого герпесу 1-го, 2-го типів (ВПГ) та цитомегаловіруси (ЦМВ) [3-5].

Плід розвивається у складних умовах взаємовідносин з організмом матері через систему вагітна-плацента-плід, тому наявність у жінки вогнищ хронічної інфекції, тим більше її реактивація, є фактором ризику для різних патологічних станів плоду через ураження фетоплацентарного комплексу [2, 6]. Ряд вчених домінуючим етіологічним чинником хронічного ендометриту називають віруси [6-8]. Крім того, вірусні інфекції як гострого, так

і латентного перебігу здатні спричиняти в організмі розвиток тромбофілічного стану внаслідок ураження ендотелію судин, вторинного антифосфоліпідного синдрому та/чи імунологічні патологічні зсуви [8-10]. Комплекс усіх цих змін порушує процес інвазії та розвиток трофобласту, чинить пряму та опосередковану ембріотоксичну дію, призводить до формування первинної та вторинної фетоплацентарної дисфункції [10, 11].

Враховуючи наведене вище, вагітність, яка перебігає в умовах активації герпесвірусних інфекцій, потребує проведення комплексного етіопатогенетичного лікування [3], яке повинне бути спрямованим як на етіологічний чинник, так і на покращення функції фетоплацентарного комплексу і не мати токсичного впливу на організм вагітної та плоду.

З метою припинення реплікації персистентних вірусів в останні роки використовується імунотерапія специфічними імуноглобулінами, які містять переважно IgG і дозволені для призначення у вагітних. Препарат має як прямий противірусний ефект за рахунок зв'язування антигену збудника, так і опосередкований через вплив на систему резистентності організму [12].

Одним з напрямків покращення функціонування фетоплацентарного комплексу є призначення препаратів рослинного походження, які мають антиоксидантну та цитопротективну дію. Таким препаратом є хофітол, що містить сухий водний екстракт із соку свіжого листа артишоку. Фармакологічна дія хофітолу обумовлена комплексом біологічно активних речовин, що входять до складу листа цієї рослини. Він має жовчогінну, цитопротективну, антиоксидантну дію. Аскорбінова кислота, каротин, вітаміни B₁ та B₂, інулін, які містить артишок, покращують обмінні процеси в організмі [13, 14].

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Мета роботи – оцінити вплив комплексної терапії специфічними імуноглобулінами та хофітолом на показники функціонування фетоплацентарного комплексу вагітних з активними формами герпесвірусних інфекцій.

Пацієнти і методи

Для реалізації мети ми провели динамічне клініко-лабораторне обстеження 121 вагітної, які звернулися до консультативного центру обласної інфекційної клінічної лікарні (м. Запоріжжя) з приводу герпесвірусних інфекцій. Жінки були віком від 19 до 39 років і їх середній вік склав (26,7±3,4) року. На час первинного обстеження в першому триместрі вагітності була 31 жінка (25,6 %), в другому – 67 (55,4 %), в третьому – 23 (19,0 %).

До комплексу обстеження, крім загальноклінічних методів та ультразвукового дослідження плоду і компонентів плодового яйця, було включено і додаткові. Так, у крові всіх вагітних за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) визначали рівні плацентарного лактогену, хоріонічного гонадотропіну та естріолу. Крім того, для підтвердження факту інфікування ЦМВ та/чи ВПГ і встановлення стадії хвороби в сироватці крові за допомогою ІФА визначали рівні антицитомегаловірусних (анти-ЦМВ) та протигерпетичних (анти-ВПГ) імуноглобулінів класу G (IgG) і наявність специфічних до відповідних вірусів IgM. За необхідності обстеження проводилося в динаміці спостереження – двічі з інтервалом не менше 2 тижнів.

За результатами такого специфічного імунологічного дослідження на підставі зареєстрованої сероконверсії (зміна IgG– на IgG+) за наявності специфічних IgM у 10 жінок було встановлено первинну цитомегаловірусну інфекцію, при тому що серед обстежених не було жодної з первинною ВПГ-інфекцією. Ще у 52 вагітних ми діагностували реактивацію хронічної цитомегаловірусної інфекції та у 19 – герпесвірусної 1-го, 2-го типів. Таким чином, у 62 жінок було діагностовано гострі форми цитомегаловірусної і у 19 – герпесвірусної 1-го, 2-го типів інфекції.

Серед вагітних, які не мали серологічних і клінічних ознак гострої форми ЦМВ чи ВПГ інфекції, не було жод-

ної з негативними протигерпетичними IgG, а у 17 можливо було діагностувати латентну форму герпесвірусної інфекції. Щодо ЦМВ, то до нього були серонегативними 17 жінок, а у 23 захворювання перебігало в латентній формі.

З урахуванням наведених вище даних щодо патогенезу герпесвірусних інфекцій вагітним, з яких 36 хворі на активні форми ЦМВ-інфекції та 18 – на ВПГ-інфекції, було призначено комплексну терапію специфічними імуноглобулінами (проти ЦМВ і анти-ВПГ) та хофітолом. Специфічні до виявленого вірусного чинника імуноглобуліни призначали у вигляді 5 внутрішньом'язових ін'єкцій по 1,5 мл один раз на три доби, хофітол – по 2 пігулки три рази на добу перед їдою впродовж 3 тижнів. З метою оцінки ефективності наведеної терапії та частоти побічної дії препаратів жінки, які її отримували, були під динамічним клінічним спостереженням і через 2 тижні після закінчення лікувального курсу в них визначали специфічний імунологічний профіль, рівень досліджуваних гормонів сироватки крові, проводили контрольне УЗД.

Статистична обробка отриманих результатів виконана методами варіаційної статистики, прийнятими в медицині, із застосуванням критеріїв Стьюдента та Фішера.

Результати досліджень та їх обговорення

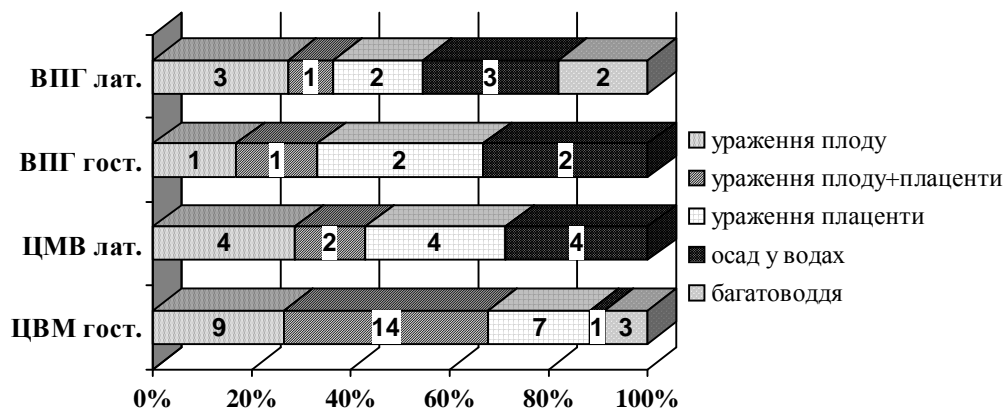
Першим етапом нашої роботи було вивчення частоти та тяжкості сонографічних проявів материнсько-плодової інфекції (МПІ) у вагітних залежно від форми герпесвірусних інфекцій – ЦМВ чи ВПГ (табл. 1, мал. 1). Як показав аналіз отриманих результатів, тільки у третини серонегативних до ЦМВ вагітних (у 5 з 15 – 33,3 %) були зареєстровані УЗ ознаки МПІ, які проявлялися компенсованим ураженням компонентів фетоплацентарного комплексу (ФПК). На тлі активних форм хвороби частота ураження ФПК та плоду була значно вищою, ніж у жінок, які переносили латентні форми інфекції (69,4 проти 50,0 %). В той же час у групі інфікованих ВПГ вагітних відповідні УЗ ознаки зустрічалися з однаковою частотою як на фоні латентного перебігу, так і при активації інфекції (по 50 % відповідно).

Таблиця 1

Частота реєстрації УЗ ознак материнсько-плодової інфекції у вагітних з різними формами герпесвірусних інфекцій

УЗ ознаки материнсько-плодової інфекції		ЦМВ-інфекція (n=92)			ВПГ-інфекція (n=34)	
		серонегативні (n=15)	латентна фаза (n=28)	активна фаза (n=49)	латентна фаза (n=22)	активна фаза (n=12)
Є	n	5	14	34	11	6
	%	33,3	50,0	69,4	50,0	50,0
Немає	n	10	14	15	11	6
	%	66,7	50,0	30,6	50,0	50,0

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 1. Частота реєстрації ультразвукових ознак материнсько-плодової інфекції у вагітних на тлі гострих і латентних форм цитомегаловірусної та герпесвірусної 1-го, 2-го типів інфекції.

Як видно з малюнку 1, ознаки тяжчих уражень, які стосуються не лише плацентарного комплексу, а й плоду, частіше реєструвалися при активних формах ЦМВ-інфекції (більш ніж в 60 % випадків), тоді як на тлі латентного перебігу цієї вірусної хвороби вони були зафіксовані у 42,8 % (6 з 14) вагітних з ознаками МПІ. У групах обстежених жінок, які були інфіковані ВПГ та мали УЗ прояви МПІ, переважали ознаки ураження плацентарного комплексу як при активних, так і латентних формах хвороби.

У таблиці 2 наведені статистичні дані щодо рівнів кортизолу і гормонів ФПК (плацентарного лактогену, хоріонічного гонадотропіну та естріолу) в обстежених пацієнток. Рівень хоріонічного гонадотропіну зазнає найбільших фізіологічних коливань протягом вагітності, із суттєвим зростанням на тлі збільшення терміну вагітності. На його продукцію, перш за все, впливає площа хоріонічної поверхні плаценти, тому його середні показники є менш чутливими до наявності помірної фетоплацентарної дисфункції.

Статистично значущі відхилення рівня плацентарного лактогену, які, перш за все, характеризують стан плацентарного комплексу, були отримані у вагітних з активними формами герпетичної інфекції 1-го, 2-го типу – він був зниженим відносно відповідного показника жінок всіх інших груп обстеження. Щодо естріолу, вміст якого переважно характеризує стан плоду, то у групах вагітних з активними формами різних герпесвірусних інфекцій його рівень у крові відрізнявся. На тлі активних форм ЦМВ-інфекції (табл. 2) був зареєстрований високий вміст естріолу крові – $(6,4 \pm 1,0)$ проти $(4,1 \pm 1,9)$ pg/ml при латентному перебігу

($p < 0,05$), а при ВПГ – відзначено тенденцію до його зниження – $(3,4 \pm 1,4)$ проти $(4,7 \pm 3,1)$ pg/ml відповідно. Такий дисбаланс «плацентарних гормонів», на нашу думку, вказує на напруження фізіологічних механізмів функціонування ФПК на тлі активних форм герпесвірусних інфекцій. Слід також звернути увагу на тенденцію до зростання рівня «стресового» гормону кортизолу крові вагітних з активними формами ЦМВ-інфекції – $(270,9 \pm 72,2)$ проти $(201,2 \pm 58,2)$ ng/ml при латентному перебігу.

Аналіз кореляції між УЗ проявами материнсько-плодової інфекції та рівнем гормонів крові вагітних на тлі активної фази герпесвірусних інфекцій (мал. 2) показав, що найтяжчі ураження плоду і плацентарного комплексу асоціювалися з високими рівнями кортизолу та естріолу, які були зареєстровані при ЦМВ-інфекції.

Таким чином, при активації цитомегаловірусної та герпесвірусної інфекції 1-го, 2-го типів у вагітних на фоні тенденції до зростання рівня «стресового» гормону кортизолу відмічається напруження функціонування фетоплацентарного комплексу. Це проявляється як дисбалансом продукції плацентарного лактогену і естріолу, так і формуванням УЗ ознак ураження плаценти та плоду. Найбільш суттєві ознаки цих процесів були відмічені в групі жінок, які переносили активні форми ЦМВ-інфекції.

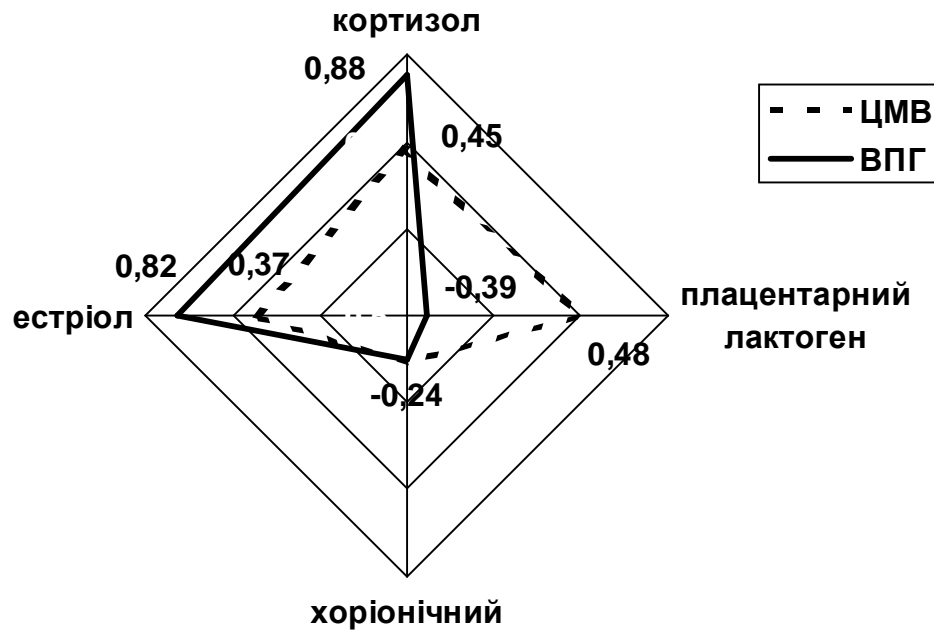
Наступним етапом нашої роботи було вивчення специфічного імунного профілю та клініко-гормональних зсувів, що відбувалися у вагітних з активними формами ЦМВ- і ВПГ-інфекцій на тлі комбінованої етіопатогенетичної терапії специфічними імуноглобулінами та хофітолом. Результати

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Гормональний статус вагітних залежно від форми інфікування герпесвірусами (M±m)

Вірус	Форма інфікування	Кортизол (ng/ml)	Плацентарний лактоген (mg/l)	Хоріонічний гонадотропін (mIU/ml)	Естріол (pg/ml)
ЦМВ	Серонегативні (n=17)	247,1±89,1	4,6±2,4	3923,8±932,4	5,9±3,1
	Латентна інфекція (n=19)	201,2±58,2	4,2±1,9	4803,5±1536,4	4,1±1,9
	Активна форма (n=30)	270,9±72,2	4,5±1,9	4416,1±1420,1	6,4±1,0
ВПГ 1/2	Латентна інфекція (n=18)	242,2±99,7	3,1±1,2	4968,2±1098,8	4,7±3,1
	Активна форма (n=17)	210,1±55,8	1,9±0,9	5027,2±1497,5	3,4±1,4



Мал. 2. Сила кореляції (r) між УЗ проявами материнсько-плодової інфекції та рівнем гормонів крові вагітних з активними формами герпесвірусних інфекцій.

порівняльного аналізу специфічного до вірусного чинника хвороби імунологічного профілю, визначення якого проводилося до початку лікування та через 2 тижні після його припинення, вказують на позитивний вплив такої терапії. Так, у більш ніж третини вагітних (36,4 %) з гострими формами ЦМВ- та у половини з ВПГ-інфекцією відмічено поступове зниження рівня специфічного IgG і сероінверсію IgM. Крім того, майже у третини пролікованих обох груп (27,3 % інфікованих ЦМВ та 33,3 % – ВПГ) було зареєстровано зниження рівня антивірусного IgG на тлі персистенції позитивних IgM і ще в 1/4 сероінверсія IgM супроводжувалася поступовим зростанням концентрації IgG. Усі

зазначені зміни специфічного імуного профілю є серологічними маркерами припинення реплікації вірусів і переходу хвороби в латентну фазу, при якій зменшується вірогідність ураження ФПК з трансмісією вірусу до плоду.

Як показав аналіз контрольного УЗ обстеження, проведеного після курсу лікування (табл. 3), в обох групах вагітних мали місце позитивні зсуви. Перш за все, в жодному випадку спостереження не виникло нових УЗ ознак ураження фетоплацентарного комплексу та плоду. Крім того, після курсу лікування у 19 з 34 вагітних з активними формами ЦМВ-інфекції, які мали прояви МПІ, було відмічено позитивну динаміку. Це проявлялося у

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

9 ліквідацією патологічних змін з боку плаценти, у 3 – багатоводдям та ще у 3 – розсмоктуванням кіст судинних сплетінь плоду. Таким чином, результатом проведеного комплексного етіопатогенетичного лікування вагітних з цитомегалією стало нівелювання патологічного впливу вірусу на компоненти ФПК, і кількість вагітних без УЗ ознак МПІ

збільшилася до 24 (проти 15 з 49 до лікування), а ще у 10 – вони стали легшими. Лише в одному випадку гострої маніфестної форми цитомегаловірусної інфекції з моновірусноподібним синдромом було відмічено поглиблення проявів МПІ у вигляді ураження плаценти.

Таблиця 3

Динаміка УЗ ознак материнсько-плодової інфекції у вагітних з активними формами герпесвірусних інфекцій на тлі комбінованої терапії специфічними імуноглобулінами та хофітолом

Термін обстеження	Ознаки МПІ	ЦМВ (n=49)		ВПГ (n=12)	
		n	%	n	%
Перед лікуванням	Є	34	69,4	6	50,0
	Немає	15	30,6	6	50,0
Після лікування	Зникли	9	18,4	1	8,4
	Зменшилися	10	20,4	2	16,6
	Без динаміки	14	28,6	3	25,0
	Посилилися	1	2,0	0	0
	Не з'явилися	15	30,6	6	50,0

Відповідний позитивний вплив терапії на функціонування ФПК був зареєстрований і при активних формах ВПГ-інфекції, результатом якої стало зникнення ознак МПІ в 1 та їх зменшення ще у 2 з 6 вагітних цієї групи, які до лікування мали такі прояви.

Результати дослідження рівнів гормонів (табл. 4) свідчать про те, що на тлі комплексної етіопатогенетичної терапії відбулася стабілізація рівнів естріюлу у хворих на активну форму ЦМВ-інфекції та плацентарного лактогену – у вагітних з гостри-

ми формами герпесвірусних інфекцій 1-го, 2-го типу. Концентрація саме цих гормонів була суттєво змінена до лікування у жінок відповідних груп і відмічені після лікування зміни фактично повернули ці показники до рівнів таких, що були зареєстровані на фоні латентного перебігу хвороби. Про напруження фізіологічних компенсаторних антистресових механізмів, які залишалися і після курсу терапії, свідчать високі концентрації кортизолу в крові вагітних обох груп.

Таблиця 4

Гормональний статус вагітних з активними формами герпесвірусних інфекцій на тлі комплексної етіопатогенетичної терапії

Збудник	Термін дослідження	Кортизол (ng/ml)	Плацентарний лактоген (mg/l)	Хоріонічний гонадотропін (mIU/ml)	Естріол (pg/ml)
ЦМВ	До лікування (n=30)	270,9±72,2	3,5±1,4	4277,8±1313,5	6,4±4,0
	Після лікування (n=13)	278,1±87,2	4,7±2,1	4507,6±1112,5	4,9±1,7
ВПГ 1/2	До лікування (n=17)	210,1±55,8	1,9±0,9	5027,2±1497,5	3,4±1,4
	Після лікування (n=12)	334,8±98,1	4,5±2,8	4740,2±1633,9	6,3±3,1

Слід зазначити, що під час спостереження за жінками, які отримували терапію, лише у двох па-

цієнток було зареєстровано підвищення температури тіла до субфебрильних цифр (після перших

2-3 введень специфічного імуноглобуліну) та у трьох – короткочасна нудота. В жодному випадку не виникло необхідності для припинення терапії.

Висновки

1. Активні форми герпесвірусних інфекцій у вагітних супроводжуються ураженням фетоплацентарного комплексу та плоду, що проявляється як ультразвуковими ознаками, так і змінами у гормональному профілі.

2. Ультразвукові прояви материнсько-плодової інфекції частіше реєструвалися при активних формах ЦМВ-, ніж ВПГ-інфекції (69,4 проти 50,0 %), і були тяжчими з високою частотою ураження плоду.

3. На напруження фізіологічних механізмів функціонування фетоплацентарного комплексу на фоні активних форм герпесвірусних інфекцій вказує дисбаланс продукції плацентарного лактогену (зниження концентрації при ВПГ-інфекції) та естріолу (високий вміст гормону крові при ЦМВ-інфекції), що корелює з тяжчими УЗ ознаками МПІ.

4. Комплексне етіопатогенетичне лікування специфічними імуноглобулінами та хофітолом вагітних з активними формами герпесвірусних інфекцій приводить до зниження вірусного навантаження та позитивно впливає на функціонування фетоплацентарного комплексу. Це проявляється як зменшенням кількості УЗ ознак МПІ, так і стабілізацією рівнів естріолу у хворих на активну форму ЦМВ-інфекції і плацентарного лактогену у вагітних з гострими формами герпесвірусних інфекцій 1-го, 2-го типу.

Література

1. Синдром потери плода / Шакина И.А., Пилипенко М.А., Полторако Е.А., Любавина А.Е. // Новости медицины и фармации. – 2010. – №16. – С. 20-22.
2. Возианова Ж.И. TORCH-инфекции // Сучасні інфекції. – 2008. – № 4. – С. 4-10.
3. Сидорова И.С., Макаров И.О., Матвиенко Н.А. Внутриутробная инфекция: ведение беременности, родов и послеродового периода. – М.: МЕД пресс-информ, 2008. – 160 с.
4. Фризе К., Кахель В. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных: пер.с нем. А.В. Розанова. – М.: Медицина, 2003. – 424 с.
5. Pattern of Epitipe – Specific IgG Response Against CMV in PCR Positive and Negative Samples / Obridina A., Ulanova T., Sviridova N. et al. // The 2nd IAS Conference on Pathogenesis and Treatment. – Paris, 2003.
6. Левкович М.А., Дударева М.В. Иммунологические аспекты плацентарной недостаточности при урогенитальной инфекции // Актуальные проблемы педиатрии: Сб. матер. XI Конгресса педиатров России (5-8 февраля 2007 года). – Москва: ГЭОТАР-медиа, 2007. – С. 393.
7. Poma P.A. Effects of obstetrician characteristics on cesarean delivery rate: A community hospital experience // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 1999. – Vol. 180, N 6. – P. 89-94.
8. Корчинська О.О. Особливості формування фетоплацентарної недостаточності у вагітних, інфікованих цитомегаловірусом // Наук. віс. Ужгород. ун-ту. Сер. медицина. – 2003. – Вип. 19. – С. 74-77.
9. Preconceptional primary human cytomegalovirus infection and risk of congenital infection / Revello M. et al. // J. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 193, N 6. – P. 783-787.
10. Киш Е.И., Бурмистрова Т.И., Пилясова А.А. Ультразвуковые и морфологические маркеры внутриутробного инфицирования // Актуальные проблемы педиатрии: Сб. матер. XI Конгресса педиатров России (5-8 февраля 2007 года). – Москва: ГЭОТАР-медиа, 2007. – С. 302.
11. Revello M.G., Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus and newborn infant // Clin. Microbiol. Rev. – 2002. – Vol. 15, N 4. – P. 680-715.
12. Teeling J., Bleeker W., Hack C. History, biological mechanisms of action and clinical indication of intravenous immunoglobulin preparation // Rev. Med. Microbiol. – 2002. – Vol. 13. – P. 91-100.
13. Коломийцева А.Г., Павловская Т.Л., Лысакова И.В. Применение препарата Хофитол для лечения фетоплацентарной недостаточности // Вісник Асоціації акушерів-гінекологів України. – 1999. – № 5-6. – С. 25-29.
14. Juzyzyn Z., Czerny B., Pavlik A. The effect artishoke (Cynara Scolymus L.) extract on ROS generation in HUVEC cell // Phytother. Res. – 2008. – Vol. 22, N 9. – P. 1159-1161.

DYNAMICS OF CLINICAL AND HORMONAL CHARACTERISTICS IN PREGNANT WITH ACTIVE FORMS OF HERPES INFECTIOUS ON THE BACKGROUND OF THERAPY BY SPECIFIC IMMUNOGLOBULIN AND HOFITOL

O.V. Usachova, M.A. Andreychyn

SUMMARY. On the basis of dynamic analysis of clinical and hormonal signs of active forms of herpes viral infectious (herpesviral of the 1st, 2nd types and cytomegaloviral) in 121 pregnant on the background of complex etiopathogenetic therapy by specific immunoglobulin and hofitol it has been shown its influence on the state of feto-placental complex (ultrasonic signs of lesion and a level of chorial honadotropin, placental lactogen, oestriol, cortisole).
Key words: pregnant, herpes viral infections, treatment, ultrasonic signs of mother-fetus infectious, chorial honadotropin, placental lactogen, oestriol, cortisole.

Отримано 22.04.2011 р.