

# Программа профилактики перинатальной патологии при инфекционных заболеваниях урогенитального тракта у супружеских пар

**З.М. Дубоссарская**

ФПО ГУ «ДМА МЗ Украины», г. Днепропетровск

Вирусные инфекции, часто ассоциированные с хламидиозом, несмотря на достижения современной медицины, остаются одной из основных причин заболеваемости и перинатальной патологии [2, 3].

Вирусы вызывают различные болезни человека (от местных поражений до генерализованных инфекций), причем не менее половины из них убиквитарны, т.е. распространены практически повсеместно.

Многочисленные представители семейств миксовирусов, парамиксовирусов, аденовирусов, риновирусов, энтеровирусов, реовирусов, ротавирусов, герпесвирусов и ретровирусов являются причиной таких наиболее распространенных инфекций, как герпес, гепатиты, грипп и другие многочисленные респираторные инфекции, определяющие «лицо» перинатальных осложнений (таблица).

В последнее время происходит пересмотр традиционно отношения к вирусам как к инфекционным агентам. Доказана их роль в этиологии и патогенезе ряда аутоиммунных (системная красная волчанка, рассеянный склероз), аллергических (сенная лихорадка, отек Квинке), онкологических и других заболеваний, а также материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Именно в структуре материнской смертности (МС) экстрагенитальная патология, а именно – осложнения гриппозной инфекции занимали в 2010 году первое место среди причин МС.

Благодаря использованию вакцин и антибиотиков количество бактериальных заболеваний заметно уменьшилось. В то же время абсолютное число вирусных инфекций продолжает увеличиваться, поскольку наиболее массовые заболевания (грипп, ОРВИ, герпес, гепатиты) остаются до сих пор плохо контролируруемыми. Кроме того, за последние 40 лет открыто около 20 ранее неизвестных вирусов, часть из которых вызывают смертельно опасные заболевания [1, 5].

К настоящему времени вирусологами изучено более 500 вирусов, способных вызывать различные заболевания у людей.

Инфекция, обусловленная вирусом простого герпеса (ВПГ), занимает одно из ведущих мест среди всех вирусных заболеваний, что определяется повсеместным распространением вируса, 90% инфицированием им человеческой популяции по данным ВОЗ, пожизненной персистенцией вируса в организме инфицированных, значительным полиморфизмом клинических проявлений герпетической инфекции (ГИ), торпидностью к существующим методам лечения.

Различают две основные антигенные группы ВПГ – 1-го и 2-го типов. При этом штаммы, относящиеся к одному и тому же антигенному типу, могут отличаться по иммуногенности, вирулентности, устойчивости к воздействию различных химических и физических факторов, что в конечном счете, определяет особенности клинических проявлений болезни.

Генитальный герпес (ГГ), являясь разновидностью ВПГ-инфекции, относится к наиболее распространенным заболеваниям, передающимся половым путем, и отличается от других болезней этой группы пожизненным носительством возбудителя в организме человека, что определяет высокий процент формирования рецидивов.

Передача ВПГ обычно осуществляется при тесном контакте с больным или с вирусоносителем. Вирус проникает через слизистые оболочки половых органов, мочепускающего канала, прямой кишки или микротрещины кожи. В парах, где один из партнеров инфицирован, вероятность заражения второго партнера в течение года составляет 10%. В большинстве случаев заражение происходит, когда инфицированный партнер не имел клинически выраженного рецидива ГГ. Важную роль в распространении ГГ играют бессимптомные и нераспознанные формы инфекции. ВПГ может выделяться со спермой, описаны случаи заражения женщин при искусственном оплодотворении. Говоря о путях передачи ВПГ при ГГ, следует отметить важное эпидемиологическое значение орогенитальных контактов, с которыми связывают повышение частоты выделения ВПГ-1 из органов мочеполовой системы [4].

Исторически возникновение ГГ ассоциировалось с ВПГ-2. Именно по частоте выявления антител к этому серотипу вируса при эпидемиологических исследованиях делают выводы о распространенности генитальной инфекции в популяции. Антитела к ВПГ-2 выявляются во всех группах населения. Частота их выявления зависит от изучаемой популяции, социально-экономического статуса обследуемых и повышается с возрастом, коррелирует с числом половых партнеров. Женщины инфицируются чаще, чем мужчины, при одинаковом количестве половых партнеров в течение жизни.

Сероэпидемиологические исследования показали значительное различие между распространенностью серопозитивности и собственно заболеваемостью ГГ, частота которой в странах Западной Европы на 100 тыс. жителей превышает 80 случаев, а в США приближается к 200. По данным американских исследователей, около 30 млн взрослых в США имеют рецидивирующий ГГ, и каждый год регистрируются еще примерно 500 тыс. новых случаев заболевания. Считается, что в развитых странах ГГ может страдать 20–30% взрослого населения [7].

В ходе многочисленных исследований на общей популяции установлено, что уровень заболеваемости ГГ увеличивается с возрастом. Так, в группе больных в возрасте 0–14 лет выявляются единичные случаи инфекции; в возрастной группе 20–29 лет регистрируется самая высокая заболеваемость ГГ, а на пациентов 35–40 лет приходится второй пик заболеваемости [6].

Основными факторами риска развития ГГ являются:

- большое количество сексуальных партнеров на протяжении жизни;
- раннее начало половой жизни;
- гомосексуализм у мужчин;
- принадлежность к черной расе;
- женский пол;
- наличие в анамнезе инфекций, передаваемых половым путем, особенно хронического хламидиоза.

Патогенез ГГ не отличается от механизма развития любой другой формы простого герпеса, возбудителем которой является ВПГ 1-го или 2-го типа. Штаммы ВПГ-1 чаще удается выделить при поражении кожи лица и верхних конечностей, а

## ТОРСН - ИНФЕКЦИИ И ЗППП

### Вирусы, вызывающие заболевания у людей (по Ф.И. Ершову, 2006)

Семейство и род вирусов	Патогенные вирусы	Заболевания
Аденовирусы	Аденовирусы (серотипы 1-49)	ОРВИ, кератиты, кератоконъюнктивиты
Ареновирусы	Лихорадки Ласа, Лимфоцитарного хориоменингита	Лихорадка Ласа, Лимфоцитарный хориоменингит
Буньявирусы	Хантан	Лихорадка, отек легких
Гепадновирусы	Гепатита В Желтой лихорадки	Острый и хронический гепатит В Желтая лихорадка
Герпесвирусы	Простого герпеса (ВПГ-1, ВПГ-2) Герпеса Зостер Цитомегаловирус Эпштейна-Барр	Поражения кожи и слизистых оболочек Опоясывающий лишай Цитомегаловирусная инфекция Инфекционный мононуклеоз, рак гортани
Ортомиксовирусы	Гриппа (А, В, С)	Грипп, пневмония
Парамиксовирусы	Парагриппа Кори Паротита	ОРВИ Корь Паротит, менингоэнцефалиты
Пикорнавирусы: энтеровирусы гепатовирусы риновирусы	Полиомиелита (серотипы 1-3) Гепатита А Риновирусы (серотип 1-100)	Полиомиелит Гепатит А ОРВИ
Полиомавирусы	Папилломавирусы	Папилломы
Поксвирусы	Оспы Эктромелии Контагиозного моллюска Миксомы	Оспа
Рабдовирусы	Лиссавирусы	Бешенство, желтая лихорадка
Реовирусы	Ротавирусы А, В, С	Кишечные инфекции
Ретровирусы	Лимфотропные вирусы человека	ВИЧ-инфекция
Тоговирусы	Рубелла	Краснуха
Филовирусы	Эбола, Марбург	Лихорадка Эбола и Марбург
Флавивирусы	Флавивирусы Гепатита С	Лихорадка Денге, лихорадка Западного Нила Гепатит С

штаммы ВПГ-2 – при генитальной локализации очагов, хотя прямой связи между антигенной специфичностью и локализацией клинических проявлений герпеса не наблюдается.

Вирус начинает размножаться в месте инокуляции – «входных воротах» инфекции, где появляются типичные пузырьковые высыпания, а затем проникает в кровяное русло и лимфатическую систему. На ранних этапах герпетической инфекции вирусные частицы внедряются также в нервные окончания кожи или слизистых оболочек, продвигаясь центростремительно по аксоплазме, достигают периферических, затем сегментарных и регионарных чувствительных ганглиев центральной нервной системы, где они пожизненно находятся в латентном состоянии в нервных клетках. Инфицирование сенсорных ганглиев является одним из важных этапов в патогенезе ГИ. При герпесе половых органов – это ганглии люмбосакрального отдела позвоночника, служащие резервуаром вируса для его половой передачи. Распространение ВПГ в центробежном направлении во время рецидива определяет анатомическую фиксацию очагов поражения при рецидивах простого герпеса [9].

ВПГ является одним из наиболее распространенных возбудителей, играющих важную роль в патологии беременности и в структуре перинатальной смертности. Частота встречаемости ГГ среди женщин репродуктивного возраста составляет приблизительно 25% и неуклонно повышается с каждым годом. ВПГ – второй по частоте после вируса краснухи тератогенный вирусный агент, способствующий развитию различной внутриутробной патологии и неонатальной инфекции. Велика роль ВПГ (30–50%) и в генезе самопроизвольных выкидышей, неразвивающихся беременностей, преждевременных родов и внутриутробной гибели плода [5, 10].

Кроме того, ВПГ благодаря своей способности встраиваться в клеточный геном человека, пожизненно персистировать в нейронах и поражать клетки-иммуноциты вызывает развитие онкологических заболеваний половых органов, иммунодефицитных состояний и, как стало известно в последнее время, аутоиммунных состояний и тромбоэмболических осложнений. Исследования последних лет доказали этиологическую роль ВПГ в генезе развития таких заболеваний, как болезнь Альцгеймера, реакции «трансплантат против хозяина», иммуноглобулиновой нефропатии (вызванной гиперпродукцией иммуноглобулина А) и атеросклероза [8].

Как известно, препараты, применяемые для терапии вирусных инфекций, должны выполнять одну из трех функций:

- подавление возбудителя;
- стимуляцию защитных сил организма;
- коррекцию возникающих в процессе болезни функциональных нарушений.

К антивирусным средствам относятся препараты первого типа, действующие на возбудителя инфекции (вирус) и обладающие этиотропным эффектом.

Этиотропный контроль вирусных инфекций может быть:

- специфическим, получаемым с помощью вакцин;
- неспецифическим, когда стимуляция естественной резистентности достигается с помощью интерферона (ИФН) и других иммуномодуляторов (ИМ);
- химическим, при котором используются химиопрепараты, избирательно подавляющие репродукцию вирусов.

Проблема заключается в том, что уровень современной медицины не позволяет окончательно справиться с ВПГ и элиминировать эту инфекцию из организма. Современные противовирусные и иммуностимулирующие средства помогают лишь затормозить развитие герпеса при его активации или предотвратить рецидив инфекции. Кроме того, резистентность ВПГ к самым современным антигерпетическим препаратам с каждым годом неуклонно растет. Учитывая все это, а также появившиеся недавно данные о способности ВПГ встраиваться в генетический код человека, проблема герпеса становится поистине всеобъемлющей и позволяет назвать герпетическую инфекцию эпидемией нашего времени [7, 11].

Разработку программы прогнозирования и профилактики перинатальной патологии осложняет тот факт, что вирусная инфекция часто сочетается с хламидийной инфекцией (в 65–70% случаев).

Глобальный рост заболеваемости хламидиозом в основном обусловлен особенностями патогенеза инфекционного агента. Данные ультраструктурного анализа свидетельствуют о том, что при хламидиозной инфекции фагоцитарная реакция является неполноценной. Этим объясняется возможность возникновения зон резервирования инфекционных агентов, которые могут располагаться не только на поверхности клетки, но и проникать в цитоплазму клетки, способствуя тем самым хронизации и рецидивированию процесса. Обязательное внутриклеточное паразитирование, L-подобная трансформация и персистенция микроорганизмов, «антигенная маскировка» приводят к неполноценности иммунного ответа. Это проявляется снижением фагоцитарной активности полиморфноядерных лейкоцитов, изменением соотношения хелперов/супрессоров и другими иммунологическими отклонениями. Закономерным следствием патогенетического развития хламидиоза является длительное рецидивирующее течение заболевания и низкая чувствительность к антибиотикотерапии [12].

Тем не менее, существуют возможности для направленного усиления иммунного ответа организма при терапии сочетанных вирусно-бактериальных инфекций. С этой целью мы применяли низкомолекулярный синтетический индуктор интерферона Неовир, который, по мнению многих авторов, является препаратом выбора в комплексной (с антибактериальными препаратами) терапии сексуально-трансмиссивных инфекций смешанной этиологии.

Фармакологические свойства препарата основаны на противовирусном действии в отношении ДНК и РНК-геномных вирусов, а также выраженном антихламидийном действии. Активность препарата связана с его способностью вызывать повышение концентрации эндогенных интерферонов, особенно альфа-интерферона. Введение 250 мг Неовира внутримышечно по выявляемому сывороточным концентрациям интерферона эквивалентно введению 6–9 млн МЕ рекомбинантного альфа-интерферона. При этом Неовир активирует стволовые клетки костного мозга, Т-лимфоциты и макрофаги. Неовир проявляет иммуномодулирующую активность, нормализует баланс между субпопуляциями Т-хелперных и Т-супрессорных клеток, обладает антипролиферативным эффектом. Таким образом, Неовир – не только противовирусный препарат, а и эффективный модулятор клеточного иммунитета.

**Цель исследования:** обоснование включения в комплекс терапии вирусной и хламидийной инфекций препарата Неовир для иммунореабилитации и последующим критерием его эффективности в качестве профилактики перинатальных осложнений до планирования беременности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Продолжительность исследования составила 6 мес. В исследование были включены 75 пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями матки и ее придатков вирусной и хламидийной этиологии. По топическому диагнозу женщины распределились следующим образом: хронический односторонний сальпингит у 62%, двусторонний у 37%, сальпингит, оофорит в сочетании с эндометритом у 11%, сальпингит, оофорит в сочетании с гипоплазией матки у 5%. У всех 75 женщин до включения в исследование отмечалось нарушение функционирования интерфероновой системы: способность к выработке альфа-интерферона клетками крови была ниже нормы на  $3,4 \log_2$  МЕ (норма  $8,8 \log_2$  МЕ), гамма-интерферона – на  $2,7 \log_2$  МЕ (норма  $7,5 \log_2$  МЕ).

Основные критерии включения в исследование: верифицированный диагноз хронического воспалительного заболевания матки и/или ее придатков вирусной и хламидийной этиологии; длительность заболевания не менее 1,5 года; предшествующее неэффективное лечение антибиотиками и другими препаратами.

Важную роль для диагностики стадии герпетической инфекции имело определение классов IgG, IgA, IgM противовирусных антител, выявляемых методом иммуноферментного анализа (ИФА). Обнаружение антител класса IgM является признаком первичного инфицирования или обострения латентно протекающей инфекции. Большая проблема возникает при изучении типоспецифических антител при герпесе; это обусловлено общностью многих антигенов ВПГ 1 и ВПГ 2.

Цитологический метод исследования патологического материала является доступным и технически несложным. Он позволял обнаружить морфологические изменения в клетках, инфицированных ВПГ, при окраске мазков по методу Романовского–Гимзе. При наличии вируса обнаруживались многоядерные гигантские клетки с внутриядерными включениями. Эффективность метода достигала 75%.

Особенно удобно использовать этот метод при бессимптомном течении герпетической инфекции нижнего отдела половых органов. Недостатком цитологического метода диагностики является невозможность дифференцирования первичной инфекции от рецидивирующей, а также невозможность уточнения типа ВПГ, являющегося причиной заболевания. Эффективность цитологических методов диагностики герпеса в пораженных тканях во многом зависит от получения достаточного количества клеток для исследования, т.е. правильного забора материала.

Метод расширенной кольпоскопии позволяет выявить изменения на слизистых оболочках нижнего отдела половых органов, патогномичные для герпетического поражения вне периода манифестных проявлений. Его диагностическая значимость подтверждена выявлением вируса в 85% случаев по отношению к культуральному методу диагностики. Характерным для герпеса являются мелкие просовидные высыпания белого цвета на слизистой оболочке эктоцервикса и сводах влагалища, выявляемые при кольпоскопии после обработки 3% раствором уксусной кислоты. При проведении пробы Шиллера (обработка 2% водным раствором Люголя) описанные изменения визуализировались более отчетливо в виде множественных мелких йод-негативных участков – феномен «снежной бури». Метод расширенной кольпоскопии прост, экономичен и информативен в качестве скринингового диагностического теста, а также для контроля за эффективностью терапии и уточнения критерия излеченности. Кроме того, кольпоскопия позволяла диагностировать сопутствующие вирусной инфекции патологические влагалищные контаминации, такие, как хламидийные, протозойные и прочие. Это позволяло быстро и соответствующим образом обосновать подходы к лечению.

Для обнаружения вируса герпеса мы использовали также полимеразную цепную реакцию (ДНК-метод). Результат анализа получали в течение 1–2 сут.

После проведенного обследования все пациентки были разделены на 2 группы: опытная группа – 50 женщин и контрольная группа – 25 женщин.

Пациенткам опытной группы назначался препарат Неовир, который вводили внутримышечно по 250 мг с интервалом 48 ч (курс лечения – 10 инъекций). Со 2-й инъекции Неовира на фоне наступившей стимуляции интерферонового статуса начинали курс антибактериальной терапии. Препаратом выбора явился нетоксичный 16-членный макролид – ровамидин (суточная доза 9 млн МЕ, курс лечения – 10 дней). Следующим этапом лечения было применение антимикотических препаратов, при условии наличия кандидоза и вагиноза (тержинан).

Заключительный этап лечения – реабилитация микробиотенноза пищеварительного тракта и влагалища, достигаемая энтеральным приемом эубиотиков.

Пациенткам контрольной группы препарат Неовир не назначали, в остальном – лечение было идентичным.

С целью предотвращения реинфицирования параллельно проводили обследование и лечение половых партнеров женщин, входящих в обе группы.

Терапия, проведенная в основной группе позволила снизить выявляемость хламидийной инфекции с 50% до лечения до 2,7% после лечения, в то время как в группе сравнения эти показатели составили соответственно 36% и 26,7%. Показательной является динамика в частоте выявления вирусных инфекций (ВПГ), в основной группе: до лечения – 93%, после лечения – 26%. При традиционном лечении тенденции к снижению вирусного обсеменения не отмечено.

Контроль эффективности иммунореабилитации, на фоне которой проводили лечение в основной группе, осуществлялся по данным НСТ-теста, уровню секреторного иммуноглобулина А (SigA) в цервикальной слизи и ее лизоцимной активности. До лечения в обеих исследуемых группах все три параметра свидетельствовали о вялотекущем хроническом воспалительном процессе. После лечения показатели состояния иммунного статуса и неспецифической резистентности организма следующие: НСТ-тест в основной группе приближен к норме, в то время как в группе сравнения он соответствует категории высокой степени риска по развитию инфекционной патологии. Уровень SigA в цервикальной слизи после проведения комплексного лечения в основной группе стабильно возрастал на протяжении лечения, что сопровождалось нормализацией ее лизоцимной активности. В группе сравнения напротив до лечения отмечено критическое снижение уровня SigA, а показатель активности лизоцима соответствовал декомпенсированному состоянию систем неспецифической резистентности организма.

Данное исследование показало клиническую и иммунологическую эффективность препарата Неовир, что патогенетически обоснованно и проявлялось снижением частоты рецидивов воспаления половых органов, восстановлением до нормального уровня титров сывороточного ИФН, показателей клеточного и гуморального иммунитета к концу 3-го, но особенно 6-го месяца после окончания лечения, что было статистически достоверно.

Стратегия профилактики перинатальных инфекций у женщин, в анамнезе страдавших ГТ, подробно изложена в приказе Министерства здравоохранения Украины № 906 от 27.12.2006 г., поэтому лечение этих инфекций является одной из важнейших задач прегравидарной подготовки.

## ВЫВОДЫ

При прегравидарной подготовке женщин с хроническими воспалительными заболеваниями урогенитального тракта необходимо руководствоваться следующими принципами:

1. Лечение смешанных вирусно-бактериальных инфекций должно быть патогенетически обоснованным (терапия должна начинаться только после адекватного и грамотного обследования, включающего выявление максимально возможного количества возбудителей)

2. При выявлении у пациенток смешанных вирусно-бактериальных инфекций необходима комплексная терапия, включающая этиотропные препараты и препараты, нормализующие показатели иммунной системы.

3. Применение препарата «Неовир» в комплексной терапии смешанных инфекций показало его высокую противовирусную активность, способствовало нормализации иммунного статуса и проявилось уменьшением частоты рецидивов воспаления гениталий, поэтому мы считаем его препаратом выбора в лечении данных состояний и в целях профилактики перинатальных осложнений до планируемой беременности.

4. Обследование и лечение сексуальных партнеров является обязательным и требует использования барьерных методов контрацепции на период лечения.

Таким образом, применение информативных методов диагностики, внедрение в практику оптимальных схем комплексного лечения и профилактики генитального герпеса, а также хламидийной инфекции, использование современных препаратов позволяют добиться стойкой клинической ремиссии у больных и максимально уменьшить формирование резистентных штаммов ВПГ, что позволяет качественно провести прекоцепционную подготовку к беременности и снизить риск перинатальной патологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерські і перинатальні проблеми TORCH-інфекції / За ред. З.М. Дубоссарської, А.Я. Сенчука. – К.: Мета, 2003. – 133 с.
2. Дубоссарская З.М., Дубоссарская Ю.А. Герпетическая инфекция у женщин: сложности в решении проблемы. – Мед. аспекты здоровья женщин. – 2007. – № 5 (8). – С. 38–40.
3. Козлова В.М., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: Руководство для врачей. Изд. 6-е, обновл. и доп. – М.: Триада-Х, 2003. – 440 с.
4. Малиновская В.В., Делекторский. Клинико-лабораторная эффективность неовира при лечении урогенитальных хламидиозов // Акуш. и гин. – 2010. – № 7. – С. 24–26.
5. Перинатальные инфекции / Под ред. А.Я. Сенчука, З.М. Дубоссарской – М.: МИА. – 2005. – 315 с.
6. Перинатология. Посібник для акушерів, неонатологів та сімейних лікарів. – Кіровоград: Поліум. – 2009. – С. 140–153.
7. Наказ МОЗ України № 906 від 27.12.2006 р. «Перинатальні інфекції».
8. Сафронникова Н.Р., Мерабишвили В.М. Профилактика вирусозависимых онкологических заболеваний. Диагностика и лечение папилломавирусной инфекции, СПб., 2005. – 34 с.
9. Chernysh S.I., Kim S.I., Bekker G. et al. Antiviral and antitumor peptides from insects // Proceedings of National academy of science of USA. – 2002. – Vol. 9, № 20. – P. 12628–12632.
10. Черныш С.И. Аллокины (циткиноподобные пептиды насекомых) как модуляторы иммунного ответа человека и других млекопитающих // Russian Journal of Immunology. – 2004. – Vol. 9, S. 1. – P. 36.
11. Bosch F.X., Manos M.M., Munoz N. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: A worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group // J. Nat. Cancer Inst. – 1995. – Vol. 87. – P. 796–802.
12. Einstein M.H., Goldberg G.L. Human papillomavirus and cervical neoplasia. // Cancer Invest. – 2002. – Vol. 20. – P. 1080–1085.