

УДК 618.3-022:616.988:578.828.6:616.523:576

Каминский В.В., Аношина Т.Н., Коломийченко Т.В.
Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика,
Киев, Украина

Kaminskii V., Anoshina T., Kolomiichenko T.
Shupik National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv, Ukraine

Ведение беременных при ассоциации ВИЧ и герпесвирусной инфекции

Management of pregnancy in the association of HIV and herpes virus infection

Резюме

Рекомендуемый комплекс ведения ВИЧ-инфицированных беременных с герпесвирусной инфекцией заключается в проведении необходимых обследований, 2-этапном прогнозировании риска акушерских и перинатальных осложнений и дифференцированного патогенетически обоснованного лечения. Доказана высокая эффективность применения рекомендуемого комплекса.

После рекомендованного лечения отмечено улучшение показателей течения ВИЧ, снижается интоксикация организма, улучшается микроэкология кишечника и микробный пейзаж влагалища. Частота осложнений беременности снижается на 23,3%: почти в 2 раза – плацентарной недостаточности, преэклампсии, а, соответственно, и дистресса плода. Существенно улучшается состояние детей при рождении: в удовлетворительном состоянии родились 60,0% детей, в 1,5–2 раза ниже частота желтухи, геморрагического и гастроинтестинального синдрома, снижается в 2 раза частота опасных для жизни ребенка синдромов: неврологического и СДР. Благодаря применению специфических иммуноглобулинов в 3 раза снижается частота внутриутробного инфицирования герпесвирусами.

Ключевые слова: ВИЧ, герпесвирусная инфекция, беременность, новорожденный, лечение, иммуноглобулины.

Abstract

The recommended complex for management of HIV-infected pregnant women with herpes infection includes conducting the necessary studies, 2-stage prediction of the risk of obstetric and perinatal complications, and differential pathogenetically grounded treatment. There was proved the high effectiveness of the recommended complex.

After the recommended treatment, there was observed the improvement of the indices of HIV course, reduction of toxicity of the body, improvement of bowel microecology and vaginal microbial landscape. The frequency of complications of pregnancy is reduced by 23.3%; placental insufficiency, preeclampsia, and fetal distress reduced by almost two times. The condition of children at birth significantly improves: 60.0% of children were born in satisfactory condition; the frequency of jaundice, hemorrhagic syndrome, and gastrointestinal syndrome is lower by 1.5–2 times; the frequency of life-threatening syndromes (neurological syndrome and SDRs) reduces by two times. The

incidence of intrauterine infection with herpes viruses reduces by three times due to the use of specific immunoglobulins.

Keywords: HIV, herpes virus infection, pregnancy, newborn, treatment, immunoglobulins.

■ ВВЕДЕНИЕ

Герпес является одним из наиболее распространенных заболеваний, передающихся половым путем, и входит в специальную программу исследований, проведенных ВОЗ [1]. Среди ВИЧ-положительных лиц распространенность герпесвирусной инфекции значительно выше [2], поэтому особенно возросла актуальность этой инфекции в период эпидемии ВИЧ в Украине, на фоне которой герпесвирусная инфекция (ГВИ) является оппортунистической и СПИД-индикаторной, считается частой причиной поражения ЦНС и внутренних органов. Особо опасное клиническое значение герпесвирусы имеют при беременности. Герпетическая и цитомегаловирусная инфекция относятся к TORCH-комплексу болезней, которые вызывают внутриутробную патологию [3, 4].

Терапия герпесвирусной инфекции, которая пожизненно персистирует в организме хозяина, до сих пор неоднозначна и малоэффективна. Современная медицина не располагает методами лечения, которые обеспечивали бы элиминацию герпесвирусов из организма человека, поэтому целью лечения является подавление репродукции вирусов в период обострения, формирование адекватного иммунного ответа и его длительное сохранение с целью блокирования реактивации вируса в очагах персистенции [1].

К основным направлениям в лечении ГВИ относят этиопатогенетическую противовирусную терапию аналогами природных нуклеозидов (ацикловир, валацикловир, фамцикловир и др.) и комплексный подход, включающий иммунотерапию (специфическую и неспецифическую) в сочетании с противовирусной терапией [4, 7].

Особенно актуальным является выбор терапии при беременности, что обусловлено, с одной стороны, особой опасностью самой ГВИ для плода, высоким риском внутриутробного инфицирования, а, с другой, токсическим действием, не доказанным отсутствием тератогенного и эмбриотоксического эффектов противовирусных препаратов. Применение препаратов группы ацикловира у беременных ограничено и возможно лишь при особых показаниях: первичная ГВИ; рецидив ГВИ в стадии репликации с тяжелой клинической симптоматикой [5].

Еще более сложным и малоисследованным вопросом является терапия ГВИ у беременных с ВИЧ, что обусловлено иммунодефицитом и взаимоусиливающим влиянием инфекций, способностью ГВИ активировать ВИЧ и увеличивать вирусную нагрузку. ГВИ при ВИЧ характеризуются тяжелым клиническим течением, выраженной склонностью к рецидивам, высокой частотой ацикловиррезистенции и abortивных форм [2].

По литературным данным и результатам собственных исследований, ГВИ у ВИЧ-инфицированных женщин повышает риск акушерских и перинатальных осложнений и вертикальной трансмиссии ВИЧ от ма-

тери к ребенку [1, 6]. У пациентов с иммуносупрессией терапия только в период обострения не будет оказывать существенного влияния на течение ГВИ и снижение отмеченных рисков.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности комплекса ведения беременных при ассоциации ВИЧ и герпесвирусной инфекции.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Комплекс проведенных исследований позволил выделить основные звенья патогенеза акушерских и перинатальных осложнений у ВИЧ-инфицированных беременных с ГВИ, представленные на рис.1, что создало теоретические предпосылки для разработки патогенетически направленного лечебно-профилактического комплекса ведения таких пациенток.

Комплексная терапия ВИЧ-инфицированных беременных с ГВИ должна быть направлена на снижение активности, ингибирование репродукции вирусов и ускорение их элиминации, нормализацию факторов специфического и неспецифического иммунитета, детоксикацию организма, улучшение состояния сосудистой регуляции и устранение эндотелиальной дисфункции, нормализацию состояния микробиоты.

Схема лечения заключается в следующем (рис. 2).

Учитывая особую опасность ГВИ у ВИЧ-инфицированных беременных, мы рекомендуем к базовому комплексу лечения таких женщин

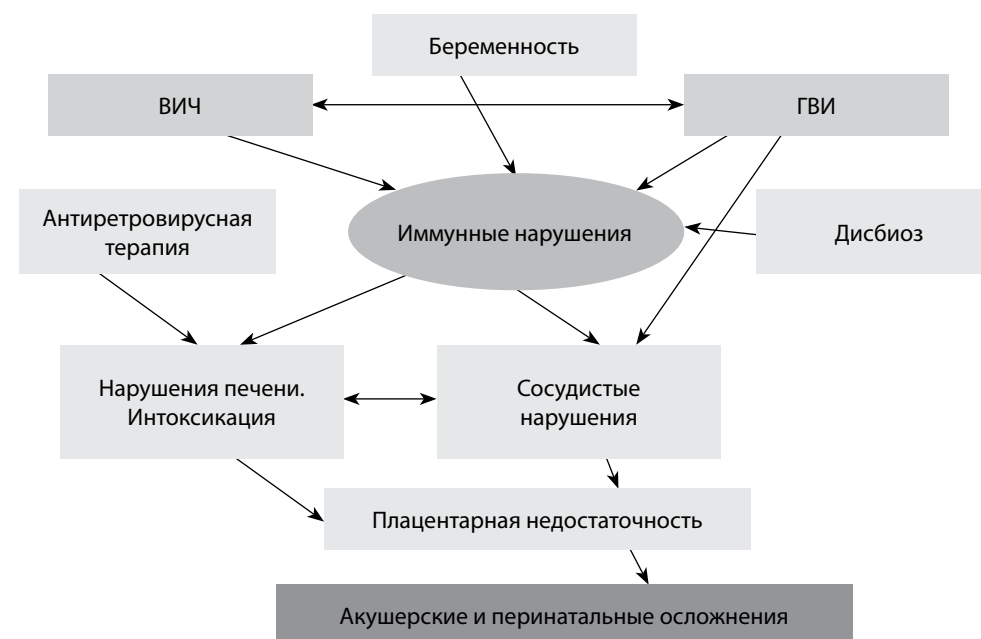


Рис. 1. Основные звенья патогенеза акушерских и перинатальных осложнений у ВИЧ-инфицированных беременных с ГВИ

Базовый комплекс	При высоком риске	Тяжелые клинические проявления
<p>протефлазид в каплях, имеющий противовирусное и иммуномодулирующее действие, 4 недели</p> <p>для устранения системного дисбиоза и восстановления местного иммунитета слизистых пробиотик Лактостар Плюс – 1 капс./сутки 2 нед.</p> <p>глутаргин, учитывая детоксикационные и эндотелийпротекторные свойства – 1 табл./2 сутки 2 нед.</p>	<p>специфический иммуноглобулин против ВПГ-2 или ЦМВ – 1 амп. в/м 1 раз в 3 дня, 5 инъекций (при смешанной инфекции лечение 2-мя иммуноглобулинами</p> <p>протефлазид в каплях по схеме 3 месяца, при клинических проявлениях ГГ – протефлазид суппозитории 7–10 дней</p> <p>Лактостар плюс 1 капс./ 2 сутки 2 нед.</p> <p>глутаргин – 1 табл./ 3 сутки 3 нед.</p>	<p>в/в иммуноглобулин Биовен (высокие концентрации специфических IgG) – 8 мл (0,4 г)/кг/сут в течение 2–3 суток</p> <p>Виферон 500000 МЕ по 1 свече 2 р. в сутки 10 суток</p> <p>протефлазид в каплях, при клинических проявлениях ГГ – протефлазид суппозитории 7–10 дней</p> <p>Лактостар Плюс</p> <p>глутаргин</p>

Рис. 2. Схема лечения ВИЧ-инфицированных беременных с ГВИ

включать 2 терапевтических курса: протефлазид в каплях, оказывающий противовирусное и иммуномодулирующее действие, по базовой схеме для взрослых, курс лечения 4 недели; пробиотик Лактостар Плюс для устранения системного дисбиоза и восстановления местного иммунитета слизистых по 1 капсуле 1 раз в сутки 2 недели; глутаргин, учитывая детоксикационные и эндотелийпротекторные свойства, по 1 таблетке (250 мг) 2 раза в сутки в течение 2 недель.

Для женщин, у которых по результатам I этапа прогнозирования установлен высокий риск перинатальных и акушерских осложнений, предлагается усиленный комплекс лечебно-профилактических мероприятий с 14 недель беременности:

1. Специфический иммуноглобулин человека соответственно против вируса герпеса 2-го типа (ВПГ2) или антицитомегаловирусный. При сочетании герпетической и цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) применяются оба иммуноглобулина. Специфический иммуноглобулин человека назначается по схеме: 1,5 мл препарата (содержимое 1 ампулы) внутримышечно 1 раз в 3 дня, всего 5 инъекций тремя курсами. При сочетании герпетической и цитомегаловирусной инфекции проводилось лечение одним иммуноглобулином по той же схеме (1,5 мл препарата внутримышечно 1 раз в 3 дня, всего 5 инъекций) и после перерыва на 2 суток – лечение другим.

2. Протефлазид в каплях (по 7 капель 2 раза в сутки в течение 3 суток, по 10 капель 2 раза в сутки в течение последующих 3 суток, по 12–15 капель 2 раза в сутки в течение 3 месяцев без перерыва). При выраженных местных клинических проявлениях генитального герпеса (ГГ) дополнительно – протефлазид суппозитории (по 1 свече 1 раз в сутки в течение 7–10 дней и более до исчезновения симптомов заболевания).
 3. Лактостар плюс по 1 капсуле 2 раза в сутки (утром и вечером) 2 недели.
 4. Глутаргин по 1 таблетке (250 мг) 3 раза в сутки в течение 3 недель.
- В случаях тяжелых клинических проявлений ГВИ вместо специфического иммуноглобулина используют внутривенный иммуноглобулин человека нормальный Биовен в связи тем, что он содержит высокие концентрации специфических IgG, по 8 мл (0,4 г) / кг/сут. в течение 2–3 суток. Дополнительно назначается Виферон 500 000 МЕ по 1 ректальному суппозиторию через 12 ч (2 раза в сутки) в течение 10 суток, затем по 1 свече через 12 ч (2 раза в сутки) дважды в неделю – 10 суток.

В сроке беременности 30–31 неделя проводится повторный терапевтический курс для всех беременных с ВИЧ и ГВИ, а в случае высокого риска перинатальных и акушерских осложнений по результатам второго этапа прогнозирования – усиленный комплекс лечебно-профилактических мероприятий.

Для проверки эффективности рекомендуемого комплекса лечебно-профилактических мероприятий были отобраны 60 ВИЧ-инфицированных беременных с ГВИ, у которых на основе разработанного алгоритма прогнозирования установлен высокий риск акушерских и перинатальных осложнений. Методом рандомизации 60 женщин разделены на 2 группы: основная группа – 30 беременных с применением рекомендованного комплекса профилактики, группа сравнения – 30 беременных с ведением беременности согласно протоколов МЗ Украины.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В динамике проведенного рекомендованного лечения с включением препаратов с противогерпесвирусным и иммуномодулирующим действием установлена тенденция к улучшению показателей течения ВИЧ: в 2 раза уменьшилась доля пациенток с количеством CD4 + менее 350 клеток/мкл (с 26,7% до 13,7%), на 13,3% – с CD4 + менее 40%, чего не наблюдалось в группе сравнения. Увеличилась доля женщин с вирусной нагрузкой (ВН) менее 10 000 копий/мл с 36,7 до 60% (p<0,05), что существенно выше части таких женщин в группе сравнения – 26,7% (p<0,05).

По результатам биохимического исследования крови установлено достоверное снижение уровня билирубина и показателей цитолиза: АСТ с 51,2±3,4 до 35,3±4,5 МЕ/л (p<0,05), АЛТ с 39,7±3,5 до 30,3±2,5 МЕ/л (p<0,05), что наряду со снижением уровня креатинина и мочевины свидетельствует в пользу детоксикационного влияния рекомендованного комплексного лечения за счет улучшения функции печени и нормализации биоциноза кишечника.

После проведения лечения с использованием пробиотиков у женщин основной группы улучшилась микроэкология кишечника, на что указывает уменьшение частоты высевания патогенной микрофлоры. По анализу лабораторных и клинических показателей доля женщин основной группы с дисбиозом кишечника различной выраженности снизилась с 66,7 до 46,7%. Улучшился и микробный пейзаж влагалища. Лактобактерии, наличие которых является определяющим для диагностики нарушений биоценоза влагалища, до лечения отмечались у 13,3 и 16,7% женщин, после лечения – у 46,7% ($p < 0,05$) и 20,0%. Соответственно, уменьшилась частота высевания значимых уровней патогенной и условно патогенной флоры (стафилококка, гарднерелл, хламидий, уреаплазмы, микоплазмы и грибов рода Кандида).

Улучшение общего состояния женщин, показателей течения ВИЧ, сосудистой регуляции и микробиоты организма позволило улучшить условия развития гестационного процесса. Течение беременности было осложнено у 50,0% женщин основной группы против 73,3% женщин группы сравнения. Почти в 2 раза снизилась частота плацентарной недостаточности – с 46,7 до 26,7% и преэклампсии (рис. 3), а, соответственно, и дистресса плода с 36,7 до 20,0%. случаев материнской смертности не отмечено, перинатальная – в 1 случае в группе сравнения (30,3%).

Родилось живыми 30 детей у женщин основной группы и 29 – в группе сравнения. При рождении состояние детей основной группы было существенно лучше: в удовлетворительном состоянии (без асфиксии) родились 60,0 против 37,9% детей ($p < 0,05$). Доля детей с тяжелой асфиксией в 2 раза меньше. В 1,5–2 раза ниже была частота желтухи, геморрагического и гастроинтестинального синдрома. Следует отметить достоверное снижение таких опасных для жизни и дальнейшего развития ребенка синдромов, как неврологический (до 23,3% против 44,8%, $p < 0,05$) и СДР (до 16,7% против 37,9% соответственно, $p < 0,05$).

У 3 (10,3%) детей группы сравнения в конце первых суток диагностирована внутриутробная пневмония.

Проведение исследования ПЦР показали наличие ГВИ у 11 (37,9%) детей группы сравнения и всего у 4 (13,3%) – в основной группе, что обусловлено применением специфических иммуноглобулинов.

Благодаря проведенной всем женщинам в полном объеме АРТ-профилактике случаев вертикальной трансмиссии ВИЧ от матери к ребенку не отмечено.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рекомендуемый комплекс ведения ВИЧ-инфицированных беременных с герпесвирусной инфекцией заключается в проведении необходимых обследований, результаты которых учитываются при 2-этапном прогнозировании риска акушерских и перинатальных осложнений, и дифференцированного относительно степени риска и клинического состояния женщины патогенетически обоснованного лечения. Доказана высокая эффективность применения рекомендуемого комплекса.

После рекомендованного лечения отмечено улучшение показателей течения ВИЧ. О детотоксикационном влиянии терапии свидетельствует снижение уровня билирубина и показателей цитолиза. Улучшается микроэкология кишечника и микробный пейзаж влагалища. Частота осложнений беременности снижается на 23,3%: почти в 2 раза – плацентарной недостаточности, преэклампсии, а, соответственно, и дистресса плода до 20,0%. Существенно улучшается состояние детей при рождении: в удовлетворительном состоянии (без асфиксии) родились 60,0% детей, в 1,5–2 раза ниже частота желтухи, геморрагического и гастроинтестинального синдрома, снижается в 2 раза частота опасных для жизни ребенка синдромов: неврологического (до 23,3%) и СДР (до 16,7%). Благодаря применению специфических иммуноглобулинов в 3 раза снижается частота внутриутробного инфицирования герпесвирусами.

Безопасность и высокая эффективность предложенного комплекса ведения ВИЧ-инфицированных беременных с герпесвирусной инфекцией позволяет рекомендовать его для внедрения в женских консультациях и родовспомогательных учреждениях.

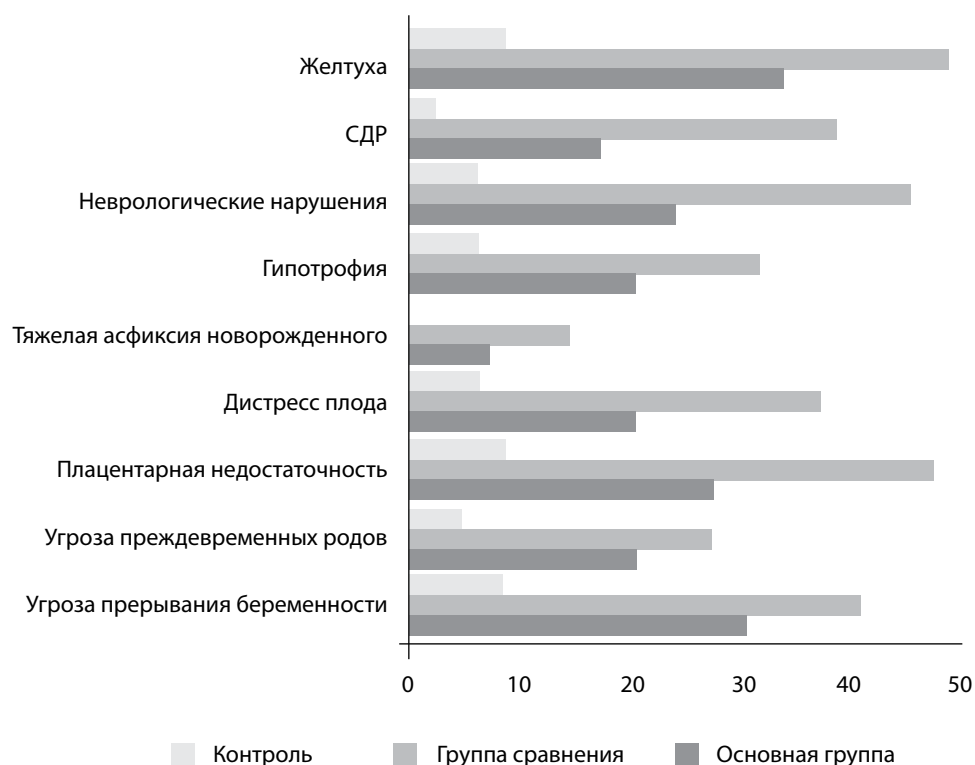


Рис. 3. Частота акушерских и перинатальных осложнений в зависимости от проводимой терапии

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Borak V.P., Romaniuk L.B., Borak V.T., Kravets N.Ia. (2016). Do pytannya pro herpetychnu infektsiyu yak aktual'nu problemu s'ohodennya [On the herpes infection by topical issue today]. *Aktualna infektolohiia*, no. 2 (11), pp. 53–58.
2. Holokhvastova E., Tsarenko S., Lytvynova N., Perehudova A., Leonova T., Shakhyldian V., Olshanskyi A., Mazus A. (2012). Spektr i chastota oportunisticheskikh zabolevaniy u bolnykh VICH-infektsiy [The range and frequency of opportunistic infections in HIV-infected patients]. *Vrach*, no. 6, pp. 26–30.
3. Vasil'ev V.V. (2013). Vrozhdenyie infektsii v praktike semeynogo vracha [Congenital infection in the practice of family doctors]. *Rossiyskiy semeynyy vrach*. 17 (1): 16–27.
4. Popova A.F., Pastushenkov V.L. (2010). Klinicheskie i laboratornye aspekty gerpeticheskoy infektsii u patsientok s nevyinashivaniem beremennosti [Clinical and laboratory aspects of herpes infection in patients with miscarriage]. *Zhurnal akusherstva y zhenskykh boleznei*, no. 6, pp. 58–68.
5. Isakov V.A., Isakov D.V. (2014). Patogenez i lechenie sotsialno znachimyykh virusnykh urogenitalnykh infektsiy (gerpesa i papillomavirusnoy infektsii) [Pathogenesis and treatment of socially significant viral urogenital infections (herpes and papillomavirus infection)]. *Klin. farmakologiya i terapiya*, no. 23 (1), pp. 7–13.
6. Nigro G., Adler S.P., Parruti G. (2012). Immunoglobulin therapy of fetal cytomegalovirus infection occurring in the first half of pregnancy – a case-control study of the outcome in children. *J. Infect. Dis*, no. 205(2), pp. 215–227.
7. Kuz'min V.N. (2014). Sovremennyiy vzglyad na klinicheskoe techenie, diagnostiku i terapiyu genitalnogo gerpesa u zhenshin [The modern view of the clinical course, diagnosis and treatment of genital herpes in women]. *Consilium Medicum*, no. 06, pp. 55–60.
8. VICH-infektsiya, vtorichnyie i soputstvuyushchie zabolevaniya [HIV infection, secondary and comorbidities]. Ed. N.A. Belyakov, V.V. Rassokhin, E.V. Stepanova. *Tematicheskii arkhiv*. (2014). Saint Petersburg, Baltiyskiy meditsinskiy obrazovatel'nyy tsentr, p. 368.
9. Anoshyna T.M. (2015) Perinatalni nasl'dki u VIL-Inflkovanikh vagltnih z gerpesvirusnoy Infektsiyu [Perinatal outcomes in HIV-infected pregnant women with herpes virus infection]. *Sovremennaya pedyatriya*, no. 6 (70), pp. 110–112.
10. Yatsenko D.S. (2015). Techenie beremennosti, rodov i sostoyanie novorozhdennykh u zhenshin, infitsirovannykh VICH infektsiy [The course of pregnancy, childbirth and neonatal status in women with HIV infection]. *BMIK*, no. 5, p. 48.

Поступила / Received: 23.11.2016

Контакты / Contacts: rz@recipe.by