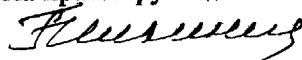


На правах рукописи



**Ильтинская Галина Юрьевна**

**БЕРЕМЕННОСТЬ И ВИРУС ПРОСТОГО ГЕРПЕСА  
(ИММУННЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)**

14.00.01. – акушерство и гинекология

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Краснодар - 2003

Работа выполнена в Ставропольской Государственной медицинской Академии.

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ: доктор медицинских наук профессор  
**Аксененко Виктор Алексеевич**

НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ: доктор медицинских наук профессор  
**Пожарская Виктория Олеговна**

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ: доктор медицинских наук профессор  
**Федорович Олег Казимирович**

доктор медицинских наук профессор  
**Крыжановская Ирина Олеговна**

Ведущая организация: Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии.

Защита состоится «28» июня 2003г. в 10 час. На заседании диссертационного совета К 208. 038. 02 Кубанской государственной медицинской академии (350063, Краснодар, ул. Седина, 4).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке медицинской академии.

Автореферат разослан «28» июня 2003г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
профессор

**И.И. Куценко**

2003-А  
11535

### Актуальность проблемы.

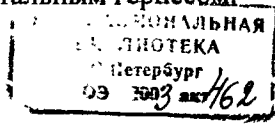
Вирусным инфекциям в настоящее время отводится значительное место в патологии человека. Заболеваемость герпетической инфекцией, в том числе и генитальным герпесом, во всем мире и России постоянно растет, что в значительной мере связано с распространением бессимптомных и не диагностированных форм болезни (Хахалин Л.Н., Соловьева Е.В, 1998, Keersmakers K., Brugha R. 1996). Герпесвирусы вызывают до 30% спонтанных абортов на ранних сроках беременности и свыше 50% поздних выкидышей, занимают второе место после вируса краснухи по тератогенности. При инфицировании матери после 20 недель гестации повышается частота преждевременных родов и опасность прямой передачи вируса простого герпеса новорожденному (Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И. 1997, Stanberry L.R. 1997, Roger V. 1996). Активация латентной герпетической инфекции во время беременности увеличивает потенциальную опасность передачи ее плоду, и решающим условием для этого является состояние иммунной системы матери (Самгин М.А., Халдин А.А. 2002). Не менее важной проблемой является оценка состояния плода в период реактивации и персистенции латентных вирусов в организме женщины, что определило появление работ, посвященных изучению степени компенсации основных функций плаценты при данной патологии (Милованов А.П. 1999, Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. 2002).

Несмотря на постоянно пополняющийся арсенал специфических и неспецифических противогерпетических препаратов, лечение ВПГ-инфекции во время беременности остается малоизученной и сложной задачей (Серов В.Н., Гуртовой Б.Л. 1997, Roger V. 1996). В связи с этим, весьма актуальной является разработка новых эффективных подходов к лечению герпесвирусной инфекции у беременных.

**Цель исследования:** Повышение эффективности лечения герпесвирусной инфекции у беременных в результате патогенетически обоснованной оптимизации лечебной тактики.

**Задачи исследования:**

1. Изучить частоту распространения герпесвирусной инфекции у беременных, а также структуру осложнений беременности и родов, перинатальные исходы у беременных с генитальным герпесом.



2. Определить особенности иммунного статуса у беременных, инфицированных вирусом простого герпеса; оценить его изменения в процессе лечения.

3. Определить характер гистологических и гистохимических изменений в плаценте при генитальном герпесе.

4. Разработать научно обоснованное комплексное лечение беременных с генитальным герпесом. Оценить эффективность предложенного нами комплексного лечения, выработать оптимальную тактику ведения беременных при данной патологии.

#### **Научная новизна исследования.**

Впервые представлены эпидемиологические данные о распространении герпесвирусной инфекции среди беременных в Ставропольском крае. Впервые представлена гистохимическая характеристика плацент при инфицировании беременных вирусом простого герпеса, а именно: определение кислых мукополисахаридов и изучение областей ядрышковых организаторов (ОЯОР) при герпетическом поражении плаценты. Разработана и впервые применена схема комплексного лечения беременных с генитальным герпесом с использованием ацикловира и КИПФЕРОНА. Впервые изучено состояние иммунной системы в динамике проводимой терапии.

#### **Практическая значимость.**

На основании результатов данного исследования выработан научно обоснованный подход к комплексному лечению герпетической инфекции, позволивший увеличить количество благоприятных исходов беременности, снизить перинатальную заболеваемость и смертность.

#### **Внедрение результатов работы в практику.**

Результаты научных исследований внедрены в практику работы женских консультаций и родильного дома города Ставрополя и городов Ставропольского края, используются в учебных программах кафедры акушерства и гинекологии для студентов 4, 5, 6 курсов лечебного и педиатрического факультетов Ставропольской государственной медицинской академии, курсантов факультета последипломного обучения.

## **Основные положения диссертации, выносимые на защиту.**

1. Герпесвирусная инфекция широко распространена среди беременных. Беременность у пациенток с генитальным герпесом, как правило принимает патологическое течение, характеризуется высокой частотой преждевременных родов и перинатальной патологии.

2. При герпесвирусной инфекции у беременных возникают определенные изменения в иммунологическом статусе, проявляющиеся в увеличении активности макрофагального и гуморального звеньев иммунитета при одновременном снижении активности клеточного звена, что необходимо учитывать при лечении беременных с генитальным герпесом.

3. При гистологическом исследовании плацент родильниц с генитальным герпесом определяется множественное поражение базальной децидуальной пластинки, эпителия амниона, трофобласта и сосудов, признаки патологической незрелости плаценты, обуславливающих развитие плацентарной недостаточности.

4. Лечение беременных с генитальным герпесом должно влиять на все звенья патологического процесса: воздействие на вирус, коррекция изменений иммунной системы, терапия фетоплацентарной недостаточности. Предложенное нами комплексное лечение ВИГ-инфекции позволяет снизить частоту осложнений во время беременности и перинатальную заболеваемость.

### **Апробация работы.**

Материалы диссертации доложены на заседании проблемной комиссии Ставропольской государственной медицинской академии, на научно-практических конференциях Ассоциации акушеров гинекологов Ставропольского края, на заседании кафедры акушерства и гинекологии СГМА (30. 01. 03).

### **Объем и структура работы.**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, приложения, указателя литературы. Работа изложена на 140 страницах компьютерного текста, содержит 22 таблицы, 27 рисунков. Указатель литературы состоит из 174 работ отечественных и зарубежных авторов.

### **Материал и методы исследования.**

С целью изучения эпидемиологии нами проведено скрининговое

обследование 550 женщин в третьем триместре беременности и родильниц находившихся на стационарном лечении в Ставропольском краевом клиническом родильном доме за период 1998-2001г. В это же время было обследовано 100 беременных группы высокого риска по внутриутробному инфицированию (с отягощенным акушерским и гинекологическим анамнезом: наличие неразвивающихся беременностей, самопроизвольных аборт, преждевременных родов, антенатальной гибели плода).

Для выявления вируса простого герпеса у беременных и новорожденных нами были использованы следующие методы: 1. Иммуноферментный анализ (ИФА); 2. Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Основным критерием отбора в группы служило выявление ДНК ВПГ 1-2 в уретре или цервикальном канале по данным ПЦР, определение Ig M к ВПГ 1-2 в сыворотке крови с последующим подтверждением диагноза обнаружением ДНК вируса простого герпеса методом ПЦР, отсутствие других вирусных инфекций.

Наряду с выявлением вируса простого герпеса (ВПГ) 1-2 серотипов мы определяли и другие виды инфекций: ЦМВ – методом ПЦР и ИФА; хламидиоз – ПЦР и ПИФ. Всего проведено 1640 исследований.

Обследованные женщины были разделены на следующие группы:

1 группа (основная) – 30 беременных с генитальным герпесом, получивших комплексное лечение с применением ацикловира и КИПФЕРОНА; 2 группа (контрольная) – 38 беременных с генитальным герпесом, в лечение которых не входили ациклоvir и КИПФЕРОН; 3 группу составили 72 неинфицированные беременные.

*Комплексное иммунологическое* обследование проводили на базе Ставропольского СПИД-центра. Объем исследований включал:

1. Изучение абсолютного количества основных субпопуляций иммунокомпетентных клеток (лимфоциты, мононуклеарные фагоциты, нейтрофилы, общие Т-лимфоциты, Т-хелперы, Т-супрессоры, В-лимфоциты, нулевыхклеток(Нк) в периферической крови; 2. Определение уровня Ig A, M и G и ЦИК в сыворотке крови; 3. Изучение спонтанной и стимулированной фагоцитарной активности иммуноцитов (ФГА). Оценены 119 иммуннограмм.

Для определения количества Т-лимфоцитов и их субпопуляций использовали метод розеткообразования с эритроцитами барана, для определения количества В-лимфоцитов использовались эритроциты барана с зимозаном. Уровень IgA, M, G определяли в сыворотки крови

по методике радиальной иммунодиффузии в геле, описанной Mancini (1965). Определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) производили по методу, предложенному В. Г. Галактионовым (1998).

*Гистологическое, гистохимическое исследования плацент* проводили на базе лаборатории кафедры акушерства и гинекологии и кафедры патологической анатомии Ставропольской государственной медицинской академии. Объем исследования включал: 1. Общеморфологическое исследование плацент; 2. Гистохимическое исследование плацент: мы выявляли углеводсодержащие биополимеры и активность областей ядрышковых организаторов (ОЯОР) (среднее количество и суммарная площадь) в ядрах. Проведено 113 исследований.

*Статистическую обработку полученных данных* проводили на компьютере PENTIUM III с использованием программы «Primer Biostatistic 4.03. for Windows». Проспективному анализу была подвергнута следующая документация: истории родов, обменные карты, истории развития новорожденных. В каждом случае была составлена индивидуальная карта наблюдения.

### **Результаты исследования и их обсуждение.**

Полученные нами эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что за последние годы не отмечается тенденции к снижению заболеваемости ВПГ 1-2. Так, серопозитивными к вирусу простого герпеса оказались 48% обследованных нами беременных, что выше данных литературы, согласно которым серопозитивными к ВПГ 1-2 являются от 7 до 33% беременных в зависимости от национальности и принадлежности к определенной социоэкономической группе (Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И. 1997, Stanberry L.R.1997). Частота же обнаружения вируса в цервикальном канале и уретре составила 6%. Проведенное обследование в выделенной нами группе риска по внутриутробному инфицированию выявило наличие ДНК вируса простого герпеса в цервикальном канале и уретре у 32% пациенток этой группы.

Вирус простого герпеса, как моноинфекция нами был выявлен у 68(80%) пациенток. Ассоциация вируса простого герпеса с цитомегаловирусом была определена у 5 (5,9%) беременных, с хламидиями – у 9 (10,6%) беременных, с цитомегаловирусом и хламидиями одновременно у 3 (3,5%) пациенток.

В основной и контрольной группах, наиболее частой формой являлся хронически рецидивирующий генитальный герпес, проявляющийся типичными герпетическими высыпаниями (табл. № 1).

Таблица 1

*Клинические формы генитального герпеса у обследованных беременных, (P±m).*

Клиническая форма	Контрольная группа (n=38)		Основная группа (n=30)	
	n	%	n	%
Типичная форма	21	55,3±8,1	20	66,7±8,6
Латентное течение:	17	44,7±8,1	10	33,3±8,6
Атипичная форма	6	15,8±5,9	6	20,0±7,3
БВВ	11	28,9±7,4	4	13,3±6,2

*Примечание: БВВ – бессимптомное вирусовыделение.*

Учитывая, что до начала лечения основная и контрольная группы не отличались, для анализа репродуктивной функции, соматической патологии, они были нами объединены в одну группу – беременные с генитальным герпесом. Возраст обследованных женщин колебался в широком диапазоне - от 16 до 40 лет. Средний возраст беременных с генитальным герпесом составил 31,2±8,6 года, в группе неинфицированных женщин – 32,4±7,2 года (p>0,05). Как показывают эпидемиологические наблюдения, существенное значение при формировании очагов генитальной герпетической инфекции имеет сексуальная активность пациентов. На наличие от 3 до 6 половых партнеров до наступления настоящей беременности указали 31 (45,6%) женщина, более 6 половых партнеров – 9 (13,2%). Более половины пациенток с генитальным герпесом – 38 (55,9% ± 6,0) начали половую жизнь до 18-ти летнего возраста, а 10 (14,7% ± 4,3) в возрасте до 16 лет. В группе неинфицированных беременных половую жизнь до 16 лет начали 4 (5,6%±2,7) женщины, до 18 лет – 21 (29,2% ± 5,4) пациентка (p<0,05).

Гинекологические заболевания в анамнезе имели 43 (63,2%±5,8) беременные с генитальным герпесом и 25 (34,7%±5,6) неинфицированных женщин (p<0,001). В структуре гинекологической патологии у пациенток с генитальным герпесом на первом месте были заболевания воспалительного характера – 17 (25,0%±5,2), (p<0,05). В этой же группе достоверно чаще в анамнезе имели место эрозия шейки матки – 25 (36,8%±5,8), бесплодие, которое встречалось у инфицированных бере-



менных в 12 раз чаще, чем у неинфицированных - 12 (17,6%±4,6), ( $p < 0,001$ ). В группе беременных с генитальным герпесом по сравнению с неинфицированными беременными в 2,4 чаще в анамнезе отмечались самопроизвольные аборт - 16 (23,5%±5,1), ( $p < 0,05$ ), что подтверждает роль герпесвирусной инфекции в генезе невынашивания беременности.

Течение беременности у женщин с генитальным герпесом в 3,5 раза чаще по сравнению с неинфицированными беременными осложнилась угрозой невынашивания ( $p < 0,001$ )(рис. 1).



Рис. 1. Течение настоящей беременности у обследованных женщин.

**Примечание:**\* - Различия между группами беременных с генитальным герпесом и неинфицированных беременных: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ .

Береженным этой группы в три раза чаще был выставлен диагноз плацентарной недостаточности, синдрома задержки развития плода ( $p < 0,05$ ), в два раза чаще была выявлена хроническая гипоксия плода ( $p < 0,05$ ).

В дальнейшем нами были проанализированы исход беременности, течение родов и состояние здоровья новорожденных в контрольной группе и группе неинфицированных беременных. Преждевременные роды развились у 5 (13,2%±5,5) инфицированных беременных и у 2 (2,8%±1,9) неинфицированных женщин ( $p<0,05$ ). В контрольной группе отмечен высокий процент родоразрешения путем операции кесарева сечения – 8 (21,1%±6,6). В выборе метода родоразрешения большую роль сыграли обострение генитального герпеса или же выявление ДНК вируса простого герпеса в цервикальном канале перед родами. Роды у беременных контрольной группы достоверно чаще осложнились преждевременным излитием околоплодных вод – 21 (55,3%± 8,1) ( $p<0,05$ ). Значительных же различий в общей продолжительности родов, величине кровопотери между группами не было ( $p>0,05$ ). У родильниц контрольной группы в послеродовом периоде достоверно выше отмечена частота послеродовых воспалительных заболеваний по сравнению с неинфицированными беременными (26,3%±7,1 и 8,3%±3,3 соответственно группам), ( $p<0,05$ ). Эндометрит развился у 7 (18,4%±6,3) родильниц контрольной группы, что в три раза выше показателей в группе неинфицированных женщин – 4 (5,6%±2,7). Непосредственной связи с ВПГ нами выявлено не было (ни в одном случае методом ПЦР ДНК вируса простого герпеса не обнаружена).

Большинство авторов ведущую роль в противовирусной защите организма при герпесвирусной инфекции отводят клеточному иммунитету, опосредованному Т-лимфоцитами. Нами было определено достоверное снижение абсолютного содержания лимфоцитов и нейтрофилов и увеличение количества моноцитов периферической крови у беременных с генитальным герпесом по сравнению с неинфицированными пациентками ( $p<0,05$ ). Снижение абсолютного количества нейтрофилов сопровождалось достоверным увеличением их фагоцитарной активности (45,01%±2,01 и 59,47%±1,18 соответственно изучаемым группам,  $p<0,05$ ). Однако обращает на себя внимание недостаточная активация макрофагов в данной группе, что подтверждается их способностью к дополнительной активации в ответ на неспецифическую стимуляцию до 68,45%±2,51, ( $p<0,05$ ). При этом стимулированная фагоцитарная активность в группах достоверно не отличалась.

Анализ субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови беременных, инфицированных вирусом простого герпеса, выявил достоверное снижение абсолютного количества общих Т-

лимфоцитов ( $p < 0,05$ ) по сравнению с данными неинфицированных, как за счет Т-хелперов ( $p < 0,05$ ), так и за счет Т-супрессоров ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

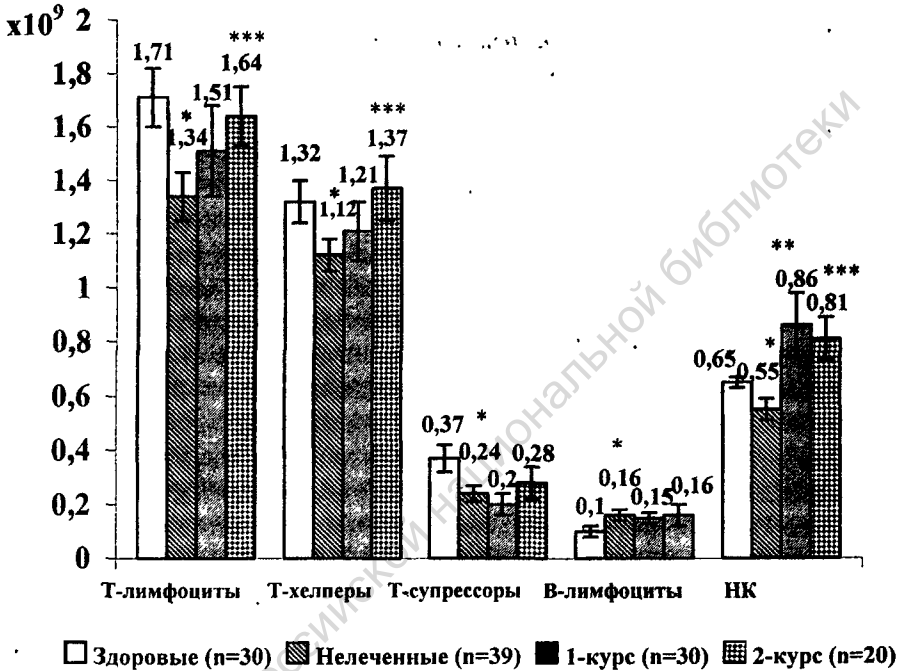


Рис. 2. Содержание мононуклеарных клеток в 1 л крови беременных изучаемых групп.

Примечание: \* -  $p < 0,05$  между здоровыми и больными, \*\* -  $p < 0,05$  между не леченными и получившими 1 курс терапии, \*\*\* -  $p < 0,05$  между не леченными и получившими 2 курса терапии

У беременных, инфицированных вирусом простого герпеса, отмечается достоверное увеличение абсолютного содержания В-лимфоцитов и снижение уровня нулевых клеток (Нк), включающих в себя популяцию клеток с киллерными свойствами и свойствами естественных или нормальных (натуральных) киллеров ( $p < 0,05$ ).

Исследование иммуноглобулинов основных классов показало, что у беременных с генитальным герпесом концентрация сывороточных иммуноглобулинов класса М достоверно выше, чем в группе неинфицированных беременных ( $p < 0,05$ ) (таб. №2). Достоверное увеличение

уровня ЦИК у беременных с генитальным герпесом подтверждает незавершенность характера иммунного ответа у беременных этой группы.

**Таблица 2**  
**Уровень сывороточных иммуноглобулинов и ЦИК у беременных изучаемых групп, ( $M \pm m$ ).**

Показатель	Неинфицированные беременные (n=30)	Беременные с генитальным герпесом (n=39)	1 курс (n=30)	2 курс (n=20)
Группа	1	2	3	4
Ig A г/л	<b>1,77±0,08</b> P1-4 <0,001	<b>1,88±0,08</b> P2-4 <0,01	<b>1,92±0,12</b> P3-4 <0,05	<b>2,35±0,17</b>
Ig M г/л	<b>1,68±0,08</b> P1-2 <0,05 P1-3 <0,005 P1-4 <0,05	<b>1,98±0,11</b> P2-3 <0,001 P2-4 <0,001	<b>1,32±0,07</b>	<b>1,39±0,0</b>
Ig G г/л	<b>10,5±0,58</b> P1-3 <0,05 P1-4 <0,005	<b>10,96±0,33</b> P2-3 <0,05 P2-4 <0,001	<b>12,23±0,43</b>	<b>13,09±0,31</b>
ЦИК	<b>2,05±0,33</b> P1-2 <0,05	<b>2,73±0,12</b> P2-3 <0,001 P2-4 <0,001	<b>1,62±0,21</b>	<b>1,85±0,25</b>

Таким образом, проведенное нами иммунологическое обследование беременных с генитальным герпесом выявило увеличение активности макрофагального и гуморального звеньев иммунитета при одновременном снижении активности клеточного звена иммунитета за счет специфической и неспецифической клеточной цитотоксичности, что обосновывает необходимость иммунокорректирующей терапии у беременных с генитальным герпесом.

При гистологическом исследовании плацент нами были выявлены изменения, характерные для вируса простого герпеса, подтверждающие, что патологические процессы в плаценте обусловлены именно повреждающим действием вируса (гигантоклеточная трансформация клеток, наличие телец Коудри, Липшютца). Проведенное исследование показало, что в плацентах женщин с генитальным герпесом имеет место множественное поражение базальной децидуальной пластинки,

эпителиа амниона, трофобласта и сосудов. В клетках плаценты обнаруживаются выраженные дистрофические изменения. Нами выявлены очаги коагуляционного некроза с лейко-лимфоцитарной инфильтрацией в базальной децидуальной пластинке, выраженные нарушения кровообращения, проявляющиеся в полнокровии сосудов плаценты, наличием кровоизлияний, васкулитов. В большинстве плацент были обнаружены очаговые склеротические изменения, являющиеся, "исходом острого или хронического воспаления" (Милованов А.П., 1999). В большинстве случаев в плацентах выявлено нарушение созревания ворсин. При окраске альциановым синим нами было отмечено четкое усиление окраски, свидетельствующее о повышенном содержании кислых мукополисахаридов, что более характерно для плацент на ранних сроках беременности и еще раз подтверждает данные о патологической незрелости плаценты при генитальном герпесе (Цинзерлинг А.В., 2002). При изучении параметров активности ОЯОР, позволяющих судить об активности генов организаторов ядрышек, и как следствие, о белково - синтетической и пролиферативной активности клеток плаценты, мы получили следующие закономерности: в клетках плацент родильниц с генитальным герпесом выявлено увеличение количества ОЯОР в 1,2 раза и суммарной площади ОЯОР более чем в 2 раза по сравнению с клетками плацент неинфицированных родильниц (табл. № 3).

Таблица 3

Показатели активности ОЯОР в ядрах клеток, ( $M \pm m$ )

Показатель	Неинфицированные беременные (n=10)	Контрольная группа (n=12)
Количество ОЯОР, число	$1,69 \pm 0,08$ p<0,001	$2,08 \pm 0,05$
Площадь ОЯОР, мкм <sup>2</sup>	$0,39 \pm 0,02$ p<0,001	$0,79 \pm 0,02$

*Примечание: количество и площадь ОЯОР оценивались в 10 клетках каждого из 10 полей зрения.*

Данные изменения можно рассматривать как компенсаторную реакцию в плаценте или же началом апоптоза. В доступной нам литературе мы не обнаружили данных об ОЯОР в плацентарной ткани. Как правило, в литературе освещены изменения в клетках, касающиеся

ОЯОР при опухолевых процессах. Проведенное исследование подтверждает развитие хронической плацентарной недостаточности, обусловленной повреждающим действием вируса, у беременных с генитальным герпесом и доказывает необходимость специфической противовирусной терапии и лечения плацентарной недостаточности у пациенток этой группы.

Учитывая полученные данные об изменениях в иммунном статусе, гистологических изменениях в плаценте нами была разработана комплексная терапия. С целью непосредственного воздействия на иммунную систему мы применяли иммуностропный препарат нового поколения - комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП) с рекомбинатным альфа-2-интерфероном (КИПФЕРОН). Для специфической противовирусной терапии беременных, инфицированных вирусом простого герпеса, мы использовали ацикловир. С целью нормализации маточно-плацентарного кровообращения всем беременными назначали гинипрал. Для улучшения метаболических процессов в плаценте применяли актовегин 80 – 160 мг в/в 1 раз в сутки. Лечение начинали с супрессивной терапии ацикловиром по 200 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней с одновременным назначением гинипрала и актовегина (14 дней). После окончания приема ацикловира начинали иммунотерапию КИП с рекомбинатным альфа-2-интерфероном по 1 свече в день ректально в течении 10 дней. Первый курс лечения проводили в сроке 30-34 недели беременности. Второй курс терапии проводили перед родоразрешением (плановая госпитализация с 36-37 недель). Независимо от активности вирусного процесса обязательным являлось сочетание супрессивной и иммунокорректирующей терапии на фоне лечения, улучшающего маточно-плацентарный кровоток и метаболические процессы в плаценте.

После проведенного первого курса лечения, при повторной госпитализации у всех беременных основной группы методом ПЦР в материале из цервикального канала и уретры вирус простого герпеса не был выявлен ни в одном случае. Преждевременные роды развились у 2(6,6%±4,5) пациенток основной группы, что в 2 раза ниже по сравнению с данными контрольной группы. Все роды в основной группе проведены через естественные родовые пути.

В процессе лечения нами установлено достоверное увеличение абсолютного количества общих лимфоцитов за счет возрастания абсолютного количества Т-лимфоцитов, субпопуляции Т-хелперов ( $p < 0,05$ ); их количество существенно возрастает после второго курса

терапии и достигает уровня группы неинфицированных беременных ( $p < 0,05$ ). Уровень же Т-супрессоров практически не претерпевал изменений в процессе терапии и оставался достоверно ниже значений группы неинфицированных ( $p < 0,05$ ). После первого курса терапии достоверно возросло количество Нк по сравнению с данными беременных с генитальным герпесом, ( $p < 0,05$ ), однако повторный курс терапии не привел к их увеличению по сравнению с первым (табл. № 2, рис. 2). В процессе лечения на фоне сохраняющегося количества В-лимфоцитов, происходит достоверное увеличение содержания в крови Ig A и Ig G и постепенное снижение уровня Ig M. После первого курса терапии происходит достоверное снижение циркулирующих иммунных комплексов ( $p < 0,001$ ) и остается на этом же уровне после второго курса.

Таким образом, в процессе лечения отмечается достоверное увеличение активности гуморального и клеточного иммунитета за счет специфической и неспецифической цитотоксичности. Активация иммунитета достоверно подтверждается снижением уровня ЦИК. Следует еще раз подчеркнуть, что достоверные изменения в Т-клеточном звене иммунитета (Т-хелперы) нами были определены после второго курса лечения, что говорит о необходимости проведения повторного курса иммунотерапии.

Проведенное лечение способствовало более полной реализации компенсаторно-приспособительных возможностей плаценты. В плацентах родильниц этой группы обнаружены остаточные явления воспаления в виде единичных мелкоочаговых воспалительных инфильтратов из лимфоцитов, плазматических клеток. При окраске альциановым синим отмечается резкое уменьшение содержания кислых мукополисахаридов в базальной децидуальной пластинке. При изучении показателей ОЯОР в 10 плацентах родильниц, прошедших лечение нами было отмечено достоверное уменьшение количества ОЯОР в одном ядре  $-1,73 \pm 0,02$  и их суммарной площади  $-0,52 \pm 0,08$  мкм<sup>2</sup>, ( $p < 0,001$ ), по сравнению с аналогичными показателями плацент родильниц контрольной группы.

Основным критерием эффективности проведенного нами лечения явилось состояние здоровья новорожденных. Течение раннего неонатального периода нами было оценено у 36 новорожденных от матерей контрольной группы и у всех детей основной группы и неинфицированных матерей. В контрольной группе диагноз неонатального герпеса

был выставлен в шести случаях (15,8%), пять из которых приходится на латентное течение герпесвирусной инфекции у матерей. Результатом внутриутробного инфицирования (как правило, результат материнской виремии) явились два случая антенатальной гибели плодов и рождение трех недоношенных детей; интранатального инфицирования – рождение ребенка с кожной формой герпетической инфекции.

Вес новорожденных от матерей контрольной группы составил  $3021 \pm 128$  г., рост  $49,3 \pm 0,7$  см., окружность головки  $33,4 \pm 0,5$  см., что достоверно ниже соответствующих показателей у новорожденных от неинфицированных матерей (вес  $3390 \pm 49,7$  г., рост  $52,3 \pm 0,3$  см., окружность головки  $35,5 \pm 0,1$  см.,  $p < 0,05$ ).

В группе неинфицированных матерей у 52 (72,2%  $\pm$  5,3) новорожденных был выставлен диагноз «Здоров», тогда как в контрольной группе – менее чем у половины – 15 (41,7%  $\pm$  8,2) ( $p < 0,01$ ). Данные представлены на рисунке 3. У новорожденных от матерей контрольной группы в 5 раз чаще, по сравнению с 3 группой, при рождении зафиксирована острая гипоксия ( $p < 0,05$ ). Обращает внимание высокая частота патологии со стороны центральной нервной системы (синдром угнетения ЦНС, гипертензионный синдром, нарушение мозгового кровообращения). Данная патология встречалась у каждого 4 новорожденного этой группы ( $p < 0,05$ ). Диагноз «синдрома задержки развития плода» выставлялся в 2,7 раза чаще по сравнению с группой неинфицированных беременных.



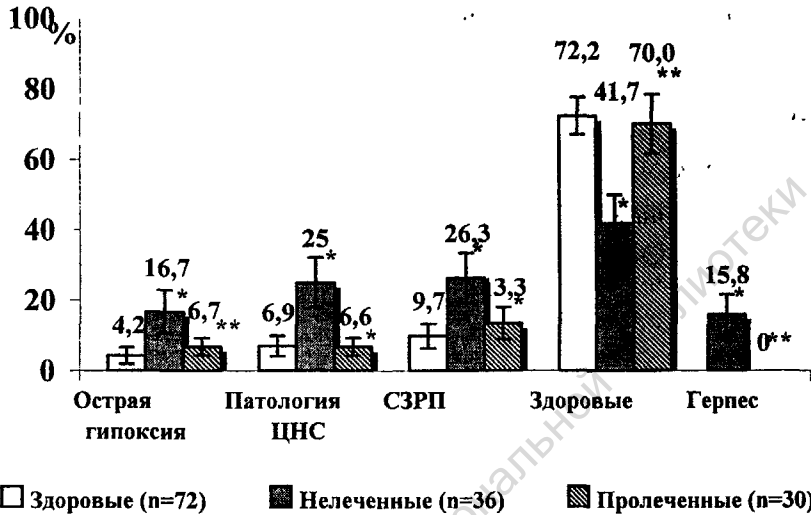


Рис. 3. Состояние здоровья новорожденных у обследованных женщин.

Примечание: \* - Различия между группами \* -  $p < 0,05$  между больными и здоровыми; \*\* -  $p < 0,05$  между больными герпесом получившими и не получившими лечение

Вес новорожденных от матерей основной группы составил  $3322 \pm 101$  г., рост  $51,3 \pm 0,6$  см., окружность головки  $34,3 \pm 0,5$  см., что достоверно выше соответствующих показателей у новорожденных от матерей контрольной группы ( $p < 0,05$ ). После проведенного лечения отмечено достоверное снижение острой гипоксии в 2,5 раза, патологии ЦНС в 3,8 раза ( $p < 0,05$ ). Синдром задержки развития плода был выставлен в 2 раза реже по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Диагноз «Здоров» был выставлен у 70 % новорожденных от матерей основной группы. Проведенные исследования методом ПЦР на наличие ДНК вируса простого герпеса у всех новорожденных данной группы были отрицательны.

**Выводы.**

1. Проведенные эпидемиологические исследования показали высокую частоту выявления ВПГ в цервикальном канале и уретре (6%) и серологических признаков герпесвирусной инфекции у беременных (48%). У женщин, инфицированных вирусом простого герпеса, течение беременности, как правило, носит патологический характер. Наиболее частыми осложнениями в данной группе беременных являлись невынашивание (13,2%), развитие хронической фетоплацентарной недостаточности (29,4%), синдрома задержки развития плода 1-2 степени (23,5%).

2. У беременных с генитальным герпесом наблюдается развитие иммунологической дисфункции, обусловленной снижением активности клеточного звена иммунитета, обеспечивающего финальные этапы элиминации вируса. Применение КИПФЕРОНА в комплексе с ацикловиром ведет к активации именно Т-клеточного звена иммунной системы.

3. При генитальном герпесе развивается плацентарная недостаточность, обусловленная воздействием вируса простого герпеса, подтверждаемая при общеморфологическом и гистохимическом исследованиях. При этом выявлены существенные морфологические изменения практически во всех структурно-функциональных элементах плаценты: базальной децидуальной оболочке, сосудах и строме ворсин, амниотическом эпителии.

4. Лечение беременных с генитальным герпесом должно быть комплексным, направленным на все звенья патологического процесса (воздействие на репликацию вируса, направленная коррекция иммун-

ной системы, лечение фетоплацентарной недостаточности). Проведенное лечение по предложенной нами схеме существенно улучшает исходы беременности у пациенток данной группы, снижая частоту преждевременных родов в 2 раза, острой гипоксии плода в 2,5 раза, нарушений со стороны центральной нервной системы в 3,8 раза, синдрома задержки развития плода в 2 раза.

### Практические рекомендации

1. Скрининговое обследование с целью выявления герпетической инфекции необходимо проводить на этапе женской консультации при взятии беременных на учет с использованием двух методов (ИФА, ПЦР).

2. Принцип рационального ведения беременных с генитальным герпесом основывается на своевременной диагностики и применении комплексного лечения с использованием препаратов различного механизма действия: супрессивная терапия (ацикловир), иммунотерапия (КИПФЕРОН), лечение плацентарной недостаточности (гинипрал, актовегин).

3. Комплексный подход к лечению беременных, инфицированных вирусом простого герпеса включает использование вышеперечисленных препаратов в виде двухнедельных курсов. Лечение целесообразно начинать с супрессивной терапии ацикловиром по 200 мг 5 раз в день (5 дней) с одновременным назначением гинипрала согласно инструкции по применению в зависимости от цели (острый токолиз, длительный токолиз, таблетированный прием препарата) и актовегина 80 – 160 мг в/в 1 раз в сутки (14 дней). После окончания приема ацикловира назначают КИПФЕРОН по 1 свече в день ректально (10 дней) на

фоне продолжающегося приема гинипрала и актовегина. Лечение надо проводить с момента выявления инфекции с повторным курсом перед родоразрешением (плановая госпитализация с 36-37 недель).

4. При отрицательных результатах ПЦР применение второго курса терапии ацикловиром перед родоразрешением нецелесообразно. Назначение ацикловира оправдано только при выявлении ДНК вируса в цервикальном канале и (или) клиническом проявлении инфекции.

#### **Список опубликованных работ по теме диссертации.**

1. Эпидемиология и современные аспекты лечения герпесвирусной инфекции // Рукопись депонирована в ГЦНМБ.- № Д-26541 от 15. 09. 2000 (соавт. В.А. Аксененко, Е.И. Еременко)

2. Способ лечения воспалительных заболеваний органов малого таза хламидийно-герпетической этиологии //Патент на изобретение № 2180569, 6 июня 2000г. (соавт. В.А. Аксененко, И.В.Жихарева).

3. Выявление антител класса IgM к вирусу простого герпеса у беременных // Материалы IV итоговой научной конференции молодых ученых и студентов. – Ставрополь, 1996. – С.131-132 (соавт. О.О. Ерошенко, Е.В. Герасимова, Т.А. Радченко, С.В. Титов, Л.Н. Ворсин).

4. Результаты обследования беременных на наличие антител к ВПГ класса М // Материалы V научной итоговой конференции молодых ученых и студентов.– Ставрополь, 1997. – С.226-227 (соавт. Е.Н. Воронкина, Н.И. Моисеенко)

5. Распространение ДНК вируса простого герпеса в цервикальном канале у родильниц в г. Ставрополе // Материалы научно-практической конференции. Здоровые города. Ставрополь, 1998. – С. 55-56 (соавт. В.А. Аксененко, Ю.И. Зубков, Е.Н. Воронкина).

Из фондов Российской национальной библиотеки

Из фондов Российской национальной библиотеки

Из фондов Российской национальной библиотеки

**Ильтинская Галина Юрьевна**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**ЛР № 020326 от 20 января 1997 г.**

Сдано в набор 27.05.03. Подписано в печать 27.05.03. Формат 60×84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>  
Бумага типогр. № 2. Печать офсетная. Гарнитура офсетная. Усл. печ. 1,3.  
Уч.-изд. л. 1.5. Заказ 1669. Тираж 100 экз.

**Ставропольская государственная медицинская академия,  
355024, г. Ставрополь, ул. Мира, 310.**

2003-A

11535

1535

Из фондов Российской национальной библиотеки