

Комплекс перинатальної охорони плода при асоціації ВІЛ та герпесвірусної інфекції

В.В. Камінський¹, Т.М. Аношина¹, О.І. Жданович²

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Складним і недостатньо дослідженим питанням є терапія герпесвірусної інфекції (ГВІ) у вагітних з ВІЛ.

Мета дослідження: оцінювання ефективності комплексу перинатальної охорони плода при асоціації ВІЛ та ГВІ.

Матеріали та методи. Обстежені 60 ВІЛ-інфікованих вагітних з ГВІ, яких розподілено на дві групи: основна – 30 вагітних із застосуванням рекомендованого комплексу профілактики (специфічні імуноглобуліни, інтерферон альфа-2β, флавоноїди, пробіотики, аргініну глутамат); група порівняння – 30 вагітних з веденням вагітності згідно з протоколами МОЗ.

Результати. У динаміці рекомендованої терапії частота ускладнень вагітності знижується на 23,3%: майже у 2 рази знижується частота плацентарної недостатності, преєклампсії, відповідно і дистресу плода – з 36,7% до 20,0%. Частота патологічної крововтрати склала 10,0% проти 20,0%, дистресу плода в пологах – 16,7% проти 30,0%. Суттєво покращується стан дітей при народженні: у задовільному стані (без асфіксії) народилось 60,0% проти 37,9% ($p < 0,05$). Відносно кращий і перебіг періоду ранньої неонатальної адаптації: у 1,5–2 рази нижча частота виникнення жовтяниці, геморагічного та гастроінтестинального синдрому. Достовірно знижується частота таких небезпечних для життя і подальшого розвитку дитини синдромів, як неврологічний (до 23,3% проти 44,8%; $p < 0,05$) та СДР (до 16,7% проти 37,9%; $p < 0,05$).

Заключення. Безпечність та висока ефективність запропонованого комплексу перинатальної охорони плода для ВІЛ-інфікованих вагітних з герпесвірусною інфекцією дозволяє рекомендувати його для впровадження у жіночих консультаціях та родопомічних закладах.

Ключові слова: вагітність, плід, новонароджений, ВІЛ, герпесвірусна інфекція, терапія.

Терапія герпесвірусної інфекції (ГВІ), яка пожиттєво персистує в організмі хазяїна, і досі неоднозначна і малоефективна. Сучасна медицина не має в своєму розпорядженні методів лікування, які б забезпечували елімінацію герпесвірусів з організму людини, тому метою лікування є пригнічення репродукції вірусів у період загострення, формування адекватної імунної відповіді та її тривале збереження з метою блокування реактивації вірусу у вогнищах персистенції [3].

До основних напрямків у лікуванні ГВІ належать етіопатогенетична протівірусна терапія аналогами природних нуклеозидів (ацикловір, валацикловір, фармцикловір та ін.) та комплексний підхід, який включає імунотерапію (специфічну і неспецифічну) у поєднанні з протівірусною терапією [4, 7].

Особливо актуальним є вибір терапії під час вагітності, що зумовлено, з одного боку, особливою небезпечністю самої ГВІ для плода, високим ризиком внутрішньоутробного інфікування, а з іншого, токсичною дією, не доведеною

відсутністю тератогенного і ембріотоксичного ефектів протівірусних препаратів. Застосування препаратів групи ацикловіру вагітним обмежено, їх призначають тільки за наявності первинної ГВІ; рецидиву ГВІ у стадії реплікації з тяжкою клінічною симптоматикою [5].

Ще більш складним і малодослідженим питанням є терапія ГВІ у вагітних з ВІЛ, що зумовлено імунодефіцитом та взаємопідсилювальним впливом інфекцій, здатністю ГВІ активувати ВІЛ та збільшувати вірусне навантаження. ГВІ при ВІЛ характеризуються тяжким клінічним перебігом, вираженою схильністю до рецидивів, високою частотою ацикловіррезистентності та абортівних форм [2].

За літературними даними та результатами власних досліджень, ГВІ у ВІЛ-інфікованих жінок підвищує ризик акушерських і перинатальних ускладнень та вертикальної трансмісії ВІЛ від матері до дитини [1, 6]. У пацієнтів з імуносупресією терапія лише в період загострення не матиме суттєвого впливу на перебіг ГВІ та зниження відзначених ризиків.

Мета дослідження: оцінювання ефективності комплексу перинатальної охорони плода при асоціації ВІЛ та ГВІ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для перевірки ефективності рекомендованого комплексу лікувально-профілактичних заходів були відібрані 60 ВІЛ-інфікованих вагітних з ГВІ (ВІЛ-2 та ЦМВ), у яких на основі розробленого алгоритму прогнозування встановлений високий ризик акушерських і перинатальних ускладнень. Методом рандомізації 60 жінок розподілено на дві групи: основна група – 30 вагітних, у яких застосовано рекомендований комплекс профілактики, група порівняння – 30 вагітних з веденням вагітності згідно з протоколами МОЗ. У контрольну групу увійшли 50 здорових вагітних.

Комплекс диференційованого патогенетичного лікування ГВІ у ВІЛ-інфікованих вагітних включає: специфічні імуноглобуліни, що володіють віруснейтралізуючою дією, підвищують неспецифічну резистентність організму; інтерферон альфа-2β, що володіє протівірусними, протимікробними та протикандидозними та імуномодулювальними властивостями; флавоноїди у краплях, що мають протівірусну (зниження та блокування реплікації вірусів) та імуномодулювальну дію; пробіотики для усунення системного дисбіозу і відновлення місцевого імунітету слизових оболонок; аргініну глутамат, який має ендотеліпротекторні, детоксикаційні та гепатопротекторні властивості.

Схема лікування полягає у наступному. Ураховуючи особливу небезпечність ГВІ у ВІЛ-інфікованих вагітних, ми рекомендуємо до базового комплексу лікування таких жінок включати два терапевтичних курси (14–16-й, 30–31-й тижень вагітності): флавоноїди у краплях, пробіотик, аргініну глутамат.

Для жінок, у яких встановлено високий ризик перинатальних і акушерських ускладнень, пропонується посилене

Ускладнення перебігу вагітності в обстежених жінок залежно від проведеного лікування, абс. число (%)

Ускладнення	Група вагітних		
	Основна, n=30	Порівняння, n=30	Контроль, n=50
Ранній токсикоз	5 (16,7)	4 (13,0)	4 (8,0)
Загроза переривання вагітності	9 (30,0)*	12 (40,0)*	4 (8,0)
Загроза передчасних пологів	6 (20,0)*	8 (26,7)*	2 (4,0)
Плацентарна недостатність	8 (26,7)*	14 (46,7)*	4 (8,0)
Анемія	15 (50,0)*	20 (66,7)*	9 (18,0)
Дистрес плода	6 (20,0)*	11 (36,7)	3 (6,0)
Преeklampsія	3 (10,0)	6 (20,0)*	2 (4,0)
Патологія навколоплідних вод	5 (16,7)*	8 (26,7)*	2 (4,0)

Примітка. * – Різниця достовірна щодо показника здорових вагітних (p<0,05).

ний комплекс лікувально-профілактичних заходів з додатковим включенням специфічного імуноглобуліну людини відповідно проти ВІП-2 або антицитомегаловірусного (при сполученні герпетичної та цитомегаловірусної інфекції застосовували обидва імуноглобуліни).

У випадках тяжких клінічних проявів ГВІ замість специфічного імуноглобуліну використовують внутрішньовенний імуноглобулін людини нормальний у зв'язку тим, що він містить вищі концентрації специфічних IgG, протягом 2–3 діб. Додатково призначають інтерферон альфа-2β.

Отримані дані оброблені статистичними методами, прийнятими в біології та медицині.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У динаміці проведеного рекомендованого лікування з включенням препаратів з протигерпесвірусною та імуномодулювальною дією встановлена тенденція до покращення показників перебігу ВІЛ: у 2 рази зменшилась частка пацієнток з кількістю CD4+ менше 350 клітин/мкл (з 26,7% до 13,7%), на 13,3% – з CD4+ менше 40%, чого не спостерігалось у групі порівняння. Достовірно збільшилась частка жінок з ВН менше 10 000 копій/мл – з 36,7% до 60% (p<0,05), що достовірно перевищує відсоток таких жінок у групі порівняння – 26,7% (p<0,05).

За результатами біохімічного дослідження крові встановлено достовірне зниження рівня білірубину та показників цитолізу: АсТ – з 51,2±3,4 до 35,3±4,5 ОД/л (p<0,05), АлТ – з 39,7±3,5 до 30,3±2,5 ОД/л (p<0,05), що поряд зі зниженням рівня креатиніну та сечовини свідчить на користь детоксикаційного впливу рекомендованого комплексного лікування за рахунок покращання функції печінки та нормалізації біоценозу кишечника.

Після проведення лікування з використанням пробіотиків у жінок основної групи покращилась мікроекологія кишечника, про що свідчить зниження частоти висівання патогенної мікрофлори. За аналізом лабораторних та клінічних показників частка жінок основної групи з дисбіозом кишечника різної вираженості зменшилась з 66,7% до 46,7%. Покращився і мікробний пейзаж піхви. Лактобактерії, наявність яких є визначальною для діагностики порушень біоценозу піхви, до лікування відзначено у 13,3% та 16,7% жінок відповідно, після лікування – у 46,7% (p<0,05) та 20,0%. Відповідно знизилась частота висівання значущих рівнів патогенної і умовно-патогенної флори (стафілококу, гарднерел, хламідій, уреоплазми, мікоплазми та грибів роду Кандида).

Покращання загального стану жінок, показників перебігу ВІЛ, судинної регуляції та мікробіоти організму дозволило покращити умови розвитку гестаційного процесу. Перебіг даної вагітності був обтяжений у 50,0% вагітних

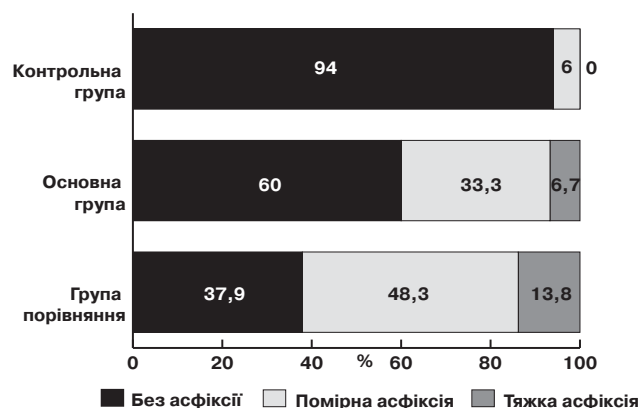
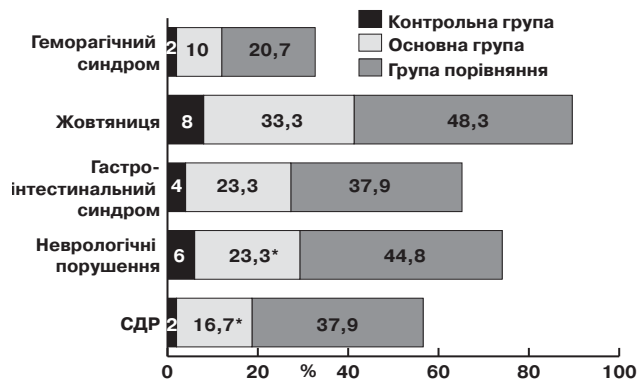


Рис. 1. Розподіл дітей за станом при народженні залежно від проведеного лікування матері, %



Примітка. * – Різниця достовірна щодо показника дітей жінок групи порівняння (p<0,05).

Мал. 2. Частота дизадаптаційних синдромів у дітей ВІЛ-інфікованих матерів з ГВІ залежно від проведеного лікування матері, %

основної групи проти 73,3% жінок групи порівняння. Майже у 2 рази знизилась частота плацентарної недостатності – з 46,7% до 26,7% та преeklampsії, відповідно і дистресу плода – з 36,7% до 20,0% (таблиця).

Відносно кращим у жінок основної групи був і перебіг пологів. Так, частота передчасних пологів становила 10,0% проти 16,7% у жінок групи порівняння, патологічної крововтрати – 10,0% проти 20,0%, дистресу плода в пологах – 16,7% проти 30,0% відповідно. Частота кесарева розтину становила 16,7% проти 23,3% відповідно.

Материнської смертності не відзначено, перинатальної – 1 випадок у групі порівняння (30,3%).

Народилися живими 30 дітей у жінок основної групи і 29 – у групі порівняння. Як видно з мал. 1, при народженні стан дітей основної групи був суттєво кращий, ніж у дітей жінок групи порівняння: у задовільному стані (без асфіксії) народилось 60,0% проти 37,9% дітей відповідно ($p < 0,05$).

Відносно кращим у дітей основної групи був і перебіг періоду ранньої неонатальної адаптації (мал. 2). У 1,5–2 рази нижчою була частота виникнення жовтяниці, геморагічного та гастроінтестинального синдрому. Слід відзначити достовірне зниження таких небезпечних для життя і подальшого розвитку дитини синдромів, як неврологічний (до 23,3% проти 44,8%; $p < 0,05$) та СДР (до 16,7% проти 37,9% відповідно; $p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

Рекомендований комплекс перинатальної охорони плода для ВІЛ-інфікованих вагітних з ГВІ полягав у проведенні необхідних обстежень, результати яких враховують при двоетапному прогнозуванні ризику акушерських і перинатальних ускладнень, та диференційованого відносно ступеня ризику і клінічного стану жінки патогенетично обґрунтованого лікування.

Терапевтичний комплекс включає: специфічні імуноглобуліни, що володіють віруснейтралізуючою дією, підвищують неспецифічну резистентність організму; інтерферон альфа-2 β , що володіє протівірусними, протимікробними і протикандидозними та імунотулювальними властивостями; флавоноїди у краплях, що мають протівірусну (зниження та блокування реплікації вірусу) та імунотулювальну дію, для усунення системного

дисбіозу і відновлення місцевого імунітету слизових оболонок; пробіотик; аргініну глутамат, який має ендотеліпротекторні, детоксикаційні та гепатопротекторні властивості.

Доведена висока ефективність застосування рекомендованого комплексу перинатальної охорони плода у ВІЛ-інфікованих вагітних з ГВІ. Після рекомендованого лікування відзначено покращання показників перебігу ВІЛ. Про детоксикаційний вплив терапії свідчить зниження рівня білірубіну та показників цитолізу. Покращується мікроекологія кишечника і мікробний пейзаж піхви (на тлі зростання домінантної флори і зниження умовно-патогенної та патогенної).

Частота ускладнень вагітності знижується на 23,3%: майже у 2 рази знижується частота плацентарної недостатності, преєклампсії, відповідно і дистресу плода – з 36,7% до 20,0%. Частота патологічної крововтрати становила 10,0% проти 20,0%, дистресу плода в пологах – 16,7% проти 30,0%.

Суттєво покращується стан дітей при народженні в основній групі: у задовільному стані (без асфіксії) народилось 60,0% проти 37,9% дітей у групі порівняння ($p < 0,05$). Відносно кращий і перебіг періоду ранньої неонатальної адаптації: у 1,5–2 рази нижча частота виникнення та жовтяниці, геморагічного та гастроінтестинального синдрому. Достовірно знижується частота таких небезпечних для життя і подальшого розвитку дитини синдромів, як неврологічний (до 23,3% проти 44,8%; $p < 0,05$) та СДР (до 16,7% проти 37,9%; $p < 0,05$).

Безпечність та висока ефективність запропонованого комплексу перинатальної охорони плода для ВІЛ-інфікованих вагітних з ГВІ дозволяє рекомендувати його для впровадження у жіночих консультаціях та рододомічних закладах.

Комплекс перинатальної охорони плода при асоціації ВІЧ і герпесвірусної інфекції В.В. Каминский, Т.М. Аношина, О.И. Жданович

Сложным и малоисследованным вопросом является терапия герпесвирусной инфекции (ГВИ) у беременных с ВИЧ.

Цель исследования: оценка эффективности комплекса перинатальной охраны плода при ассоциации ВИЧ и ГВИ.

Материалы и методы. Обследованы 60 ВИЧ-инфицированных беременных с ГВИ, которые были распределены на две группы: основная – 30 беременных с применением рекомендованного комплекса профилактики (специфические иммуноглобулины, интерферон альфа-2 β , флавоноиды, пробиотики, аргинина глутамат); группа сравнения – 30 беременных с ведением беременности согласно протоколам МЗ.

Результаты. В динамике рекомендованной терапии частота осложненной беременности снижается на 23,3%: почти в 2 раза снижается частота плацентарной недостаточности, преэклампсии, соответственно и дистресса плода – с 36,7% до 20,0%. Частота патологической кровопотери составила 10,0% против 20,0%, дистресса плода в родах – 16,7% против 30,0%. Существенно улучшается состояние детей при рождении: в удовлетворительном состоянии (без асфиксии) родилось 60,0% против 37,9% детей ($p < 0,05$). Относительно лучше и течение периода ранней неонатальной адаптации: в 1,5–2 раза ниже частота возникновения желтухи, геморагического и гастроинтестинального синдрома. Достоверно снижается частота 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%; $p < 0,05$).

Заключение. Безопасность и высокая эффективность предложенного комплекса перинатальной охраны плода для ВИЧ-инфицированных беременных с герпесвирусной инфекцией позволяет рекомендовать его для внедрения в женских консультациях и родо-вспомогательных учреждениях.

Ключевые слова: беременность, плод, новорожденный, ВИЧ, герпесвирусная инфекция, терапия.

Complex perinatal care in pregnancy at the association of HIV and herpes virus infection V.V. Kaminskiy, T.M. Anoshyna, O.I. Zhdanovich

Complicated and little studied issue is the treatment of herpes virus infections (GI) in pregnant women with HIV.

The objective: to evaluate the effectiveness of the system of perinatal protection of the fetus during the association of HIV and herpes infection.

Patients and methods. Selected 60 HIV-infected pregnant women with the GI, which divided into 2 groups: primary - 30 pregnant women with the use of recommended prophylaxis complex (specific immunoglobulins, interferon α -2 β , flavonoids, probiotics, arginine glutamate), the comparison group - 30 pregnant women with the knowledge of the pregnancy according to the Ministry of Health reports.

Results. The recommended treatment course of pregnancy complication rates decreased by 23.3%: almost 2-fold reduces the incidence of placental insufficiency, preeclampsia, and, respectively, and fetal distress – from 36.7 to 20.0%. The frequency of abnormal blood loss was 10.0 vs. 20.0%, fetal distress in labor – 16.7 against 30.0%. Significantly improving the condition of children at birth: in satisfactory condition (without asphyxia) was born 60.0 against 37.9% of children ($p < 0,05$). Relatively better and during the period of early neonatal adaptation: 1.5–2 times lower than the frequency of jaundice, hemorrhagic syndrome, and gastrointestinal. Significantly reduces the incidence of life-threatening syndromes and further development of the child as neurological (up 23.3% vs. 44.8%, $p < 0,05$) and RDS (up 16.7% vs. 37.9%, $p < 0,05$).

Conclusions. Security and high efficiency of the proposed complex of perinatal fetal protection for HIV-infected pregnant women with herpes infection can be recommended for implementation in antenatal clinics and maternity homes.

Key words: pregnancy, fetus, newborn, HIV, herpes virus infection, therapy.

Сведения об авторах

Каминский Вячеслав Владимирович – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, пр-т Героев Сталинграда, 16; тел.: (044)411-92-33. E-mail: kagir@ukr.net,

Аношина Татьяна Николаевна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика; тел.: (044)411-92-33. E-mail:kagir@ukr.net

Жданович Алексей Игоревич – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аношина Т.М. Перинатальні наслідки у ВІЛ-інфікованих вагітних з герпесвірусною інфекцією / Т.М. Аношина // Современная педиатрия. – 2015. – № 6 (70). – С. 110–112.
2. ВИЧ-инфекция, вторичные и сопутствующие заболевания / Под ред. Н.А. Белякова, В.В. Рассохина, Е.В. Степановой. Тематический архив. – СПб: Балтийский медицинский образовательный центр, 2014. – 368 с.
3. До питання про герпетичну інфекцію як актуальну проблему сьогодення / В.П. Борок, Л.Б. Романюк, В.Т. Борок, Н.Я. Кравець // Актуальна інфектологія. – 2016. – № 2 (11). – С. 53–58.
4. Исаков В.А. Патогенез и лечение социально значимых вирусных урогенитальных инфекций (герпеса и папилломавирусной инфекции) / В.А. Исаков, Д.В. Исаков // Клини. фармакология и терапия. – 2014. – № 23 (1). – С. 7–13.
5. Кузьмин В.Н. Современный взгляд на клиническое течение, диагностику и терапию генитального герпеса у женщин / В.Н. Кузьмин // Consilium Medicum. – 2014. – № 6. – С. 55–60.
6. Яценко Д.С. Течение беременности, родов и состояние новорожденных у женщин, инфицированных ВИЧ-инфекцией / Д.С. Яценко // БМИК. – 2015. – № 5. – С. 448.
7. Nigro G. Immunoglobulin therapy of fetal cytomegalovirus infection occurring in the first half of pregnancy – a case-control study of the outcome in children / G. Nigro, S.P. Adler, G. Parruti // J. Infect. Dis. – 2012. – № 205 (2). – С. 215–227.

Статья поступила в редакцию 08.11.16

ДО УВАГИ АВТОРІВ! АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

Open Researcher and Contributor ID (ORCID) – міжнародний ідентифікатор науковця

Створення єдиного реєстру науковців та дослідників на міжнародному рівні є найбільш прогресивною та своєчасною ініціативою світового наукового товариства. Ця ініціатива була реалізована через створення в 2012 році проекту Open Researcher and Contributor ID (ORCID). ORCID - це реєстр унікальних ідентифікаторів вчених та дослідників, авторів наукових праць та наукових організацій, який забезпечує ефективний зв'язок між науковцями та результатами їхньої дослідницької діяльності, вирішуючи при цьому проблему отримання повної і достовірної інформації про особу вченого в науковій комунікації.

Для того щоб зареєструватися в ORCID через посилання <https://orcid.org/> необхідно зайти у розділ «For researchers» і там натиснути на посилання «Register for an ORCID iD».

У реєстраційній формі послідовно заповнюються обов'язкові поля: «First name», «Last name», «E-mail», «Re-enter E-mail», «Password2 (Пароль)», «Confirm password».

У перше поле вводиться ім'я, яке надане при народженні, по-батькові не вводиться. **Персональна** електронна адреса вводиться двічі для підтвердження. Вона буде використовуватися як Login або ім'я користувача. Якщо раніше вже була використана електронна адреса, яка пропонується для реєстрації, з'явиться попередження червоного кольору. **Не можна створювати нового профілю з тією самою електронною адресою.** Пароль повинен мати не менше 8 знаків, при цьому містити як цифри, так і літери або символи. Пароль, який визначається словами «Good» або «Strong», приймається системою.

Нижче визначається «Default privacy for new works», тобто налаштування конфіденційності або доступності до

персональних даних, серед яких «Public», «Limited», «Private».

Далі визначається частота повідомлень, які надсилає ORCID на персональну електронну адресу, а саме – новини або події, які можуть представляти інтерес, зміни в обліковому записі, тощо: «Daily summery», «Weekly summery», «Quarterly summery», «Never». Необхідно поставити позначку в полі «I'm not a robot» (Я не робот).

Останньою дією процесу реєстрації є узгодження з політикою конфіденційності та умовами користування. Для реєстрації необхідно прийняти умови використання, натиснувши на позначку «I consent to the privacy policy and conditions of use, including public access and use of all my data that are marked Public».

Заповнивши поля реєстраційної форми, необхідно натиснути кнопку «Register», після цього відкривається сторінка профілю учасника в ORCID з особистим ідентифікатором ORCID ID. Номер ідентифікатора ORCID знаходиться у лівій панелі під ім'ям учасника ORCID.

Структура ідентифікатора ORCID являє собою номер з 16 цифр. Ідентифікатор ORCID – це URL, тому запис виглядає як <http://orcid.org/xxxx-xxxx-xxxxxxxx>.

Наприклад: <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Інформацію про ідентифікатор ORCID необхідно додавати при подачі публікацій, документів на гранти і в інших науково-дослідницьких процесах, вносити його в різні пошукові системи, наукометричні бази даних та соціальні мережі.

Подальша робота в ORCID полягає у заповненні персонального профілю згідно із інформацією, яку необхідно надавати.