

УДК 618.2-022:615.281/.282

ФАРМАКОТЕРАПІЯ ВІРУСНИХ І ЗМІШАНИХ ІНФЕКЦІЙ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

Н. М. Рожковська, Я. В. Рожковський

Одеський державний медичний університет

Ключові слова: вагітність, внутрішньоутробне інфікування, флемоксин, пімафуцин.

Протягом останнього десятиліття зріс інтерес дослідників до ролі інфекційних агентів у внутрішньоутробному ураженні плода. Частота внутрішньоутробного інфікування (ВУІ) у структурі перинатальної смертності коливається від 11 до 45% [1, 2]. Механізм розвитку ВУІ досить складний, питання переходу інфекції в інфекційний процес залишаються дискусійними, субклінічний чи латентний перебіг ускладнюють діагностику цієї патології, а наявність вагітності обмежує спектр медикаментозних препаратів, потрібних для лікування [2, 3].

Інфекційний процес спричиняє редукцію судинного русла ворсинчастого хоріона і плаценти, що є однією з основних причин розвитку плацентарної недостатності. Інфекція зумовлює некротичні зміни амніотичної оболонки, що порушує процеси утворення й усмоктування навколоплідних вод і може призвести до передчасного розриву плодових оболонок.

У новонароджених ВУІ може виявлятися у вигляді так званих «малих» форм (кон'юнктивіт, везикулопустульоз), а також як пневмонії, гепатоспленомегалії, транзиторні внутрішньочерепні зміни (субепендимальна кіста, кіста судинних сплетень бічних шлуночків), транзиторні неврологічні порушення (синдром гіперзбудливості, синдром пригнічення, синдром м'язової дистонії) і у вигляді генералізованих форм [4, 5].

До групи високого ризику інфекційної патології фетоплацентарного комплексу включали вагітних як з гострими інфекціями, так і з вогнищами хронічної екстрагенітальної і генітальної інфекції.

Ми обстежили 110 вагітних групи високого ризику внутрішньоутробного інфікування плода. Середній вік хворих становив 24,6 року. Кількість жінок, які народжують вперше, і тих, хто народжує вдруге, була однаковою. У них відзначалася висока частота загострень інфекції сечових шляхів, зокрема гестаційного пієлонефриту — у 12 (10,9%) пацієнток; безсимптомної бактеріурії у 20 (18,2%) вагітних, гострих респіраторних вірусних

інфекцій у 26 (23,6%) жінок, загострення герпесвірусної інфекції в 19 (17,3%) пацієнток.

У кожній третій вагітній діагностовано синдром загрози переривання вагітності з ранніх термінів гестації, анемія. Маловоддя діагностовано у 18 (16,4%), багатоводдя — у 16 (14,5%) пацієнток.

У більшості вагітних, 72 (65,5%), діагностували змішані вірусно-бактеріальні інфекції. Урогенітальний хламідіоз виявили у 65 (59,1%), атипову форму генітального герпесу — у 19 (17,3%) жінок. У 32 (29,1%) вагітних виявлено бактеріальний вагіноз, у 64 (58,2%) — кандидоз, у 29 (26,4%) — хронічну цитомегаловірусну інфекцію. Більш як у 80% вагітних у піхвовому й цервікальному секреті виявили високе обсіменіння умовно-патогенною та патогенною флорою. Латентний перебіг вірусних інфекцій найчастіше поєднувався з першою маніфестацією урогенітальних бактеріальних захворювань (хламідіоз, мікоплазмоз, уреаплазмоз, бактеріальний вагіноз). У вагітних з інфекцією сечовивідних шляхів збудником найчастіше (52,7%) були кишкова паличка й ентерокок, стафілококи (36,5%) та стрептококи (18,7%). У кожній третій пацієнтки з пієлонефритом діагностовано урогенітальну хламідійну інфекцію.

З метою визначення вірусної інфекції та її активності застосовували метод полімеразної ланцюгової реакції та імуноферментний аналіз (динаміку титру специфічних IgG- і IgM-антитіл). Імунний та інтерфероновий статус оцінювали стандартними методами із застосуванням моноклональних антитіл.

Усім пацієнткам проводили посиндромне лікування екстрагенітальної патології та ускладнень вагітності. Зміни в імунному й інтерфероновому статусі інфікованих вагітних виявлялися зниженням відносного вмісту Т-лімфоцитів (CD3+), переважно за рахунок Т-хелперів (CD4+), зниженням імунорегуляторного індексу (CD4+/CD8+) проти контролю; інтерферонодефіцитним станом (підвищення рівня сироваткового інтерферону та зниження продукції альфа- й гамма-інтерферонів клітинами крові).

Наявність порушень в імунному й інтерфероновому статусі дала підставу рекомендувати включення до комплексу лікувальних заходів антигіпоксантив, засобів, що поліпшують матковий кровотік, дезагрегантів, метаболічно активних препаратів, імунокоригувальних засобів: нормального людського імуноглобуліну і людського рекомбінантного інтерферону альфа-2b (віферону). Нормальний людський імуноглобулін призначали внутрішньовенно краплинно, 25 мл — 250 мг/кг (1,25 г IgG) чи сандоглобулін (0,2–0,8 г/кг, у середньому 0,4 г/кг внутрішньовенно краплинно на фізіологічному розчині чи 5% розчині глюкози), через день, 3 рази. Проводили 3 курси імуноглобулінотерапії у I, II і III триместрах вагітності (за 10–14 днів до гаданого терміну пологів).

Від 28 до 34-го тижнів вагітності застосовували віферон, що містить 150 000 МО інтерферону альфа-2b, по 2 ректальні свічки на добу через день протягом 5 днів (10 свічок на курс лікування), а також мембраностабілізуювальні препарати (альфа-токоферол та аскорбінову кислоту). Від 35 до 40-го тижнів вагітності призначали віферон по 500 000 МО, по 2 свічки на добу щодня протягом 5 днів. Віферон, зумовлюючи вироблення власних інтерферонів в організмі, має високу активність до вірусів, що містять ДНК і РНК. Загалом проводили до 7 курсів протягом 12 тижнів, перерва між курсами 7 днів.

За наявності активної герпесвірусної інфекції, обтяженому акушерському анамнезі за 2 тижні до пологів призначали ацикловір (віролекс) по 0,2 г 4–5 разів на добу до терміну розродження. Пологи природними родовими шляхами проводили у разі відсутності антигенів вірусу простого герпесу у слизу цервікального каналу за два-три тижні до терміну пологів, стадії стійкої ремісії генітального герпесу.

Фраксипарин застосовували за наявності супровідної гіперкоагуляції, антифосфоліпідного синдрому — по 0,3–0,6 мл (залежно від маси тіла вагітної) 1 раз на добу, в припупкову ділянку, 10–14 ін'єкцій 1 раз на триместр.

Визначаючи шляхи раціональної фармакотерапії інфекцій під час вагітності, слід пам'ятати, що антибактеріальні препарати в більшості випадків проникають через плаценту й екскретуються через грудне молоко. Найбільш безпечна й широко застосовувана група антибактеріальних препаратів — пеніциліни. У разі їхнього використання, починаючи з I триместру вагітності, не відзначені несприятливі впливи на плід чи збільшення частоти природжених аномалій у новонароджених.

З метою профілактики внутрішньоутробного інфікування та з огляду на низьку токсичність і

високу ефективність проти бактеріальних і змішаних інфекцій уrogenітального тракту (хламідії, кишкова паличка, ентерококи, стрептококи, стафілококи, гарднерели), 55 вагітним (основна група) ми призначали амоксицилін (флемоксин солютаб) по 500 мг 2–3 рази на добу протягом 7–14 днів.

Для вагітних жінок, інфікованих хламідіями, за потреби, після курсу лікування флемоксином, додатково призначали однократну дозу азитроміцину (1 г). Лікування починали в термін понад 12 тижнів гестаційного віку.

Пацієнти групи порівняння (55 вагітних) одержували лікування ампіциліном (2 г на добу) та еритроміцином (1 г на добу) протягом 7–14 днів. Жодних сторонніх реакцій, пов'язаних із прийомом флемоксину солютаб, ми не спостерігали. У групі порівняння 12 (21,8%) пацієнток пред'являли скарги на нудоту.

Зміна гормонального балансу (гіперестрогенія, гіперпрогестеронемія) та імунодефіцитний стан під час вагітності в 40–80% випадків провокують кандидозну суперінфекцію, причому рівень захворюваності пропорційний до гестаційного терміну. З метою профілактики та лікування кандидозу у вагітних застосовували препарат пімафуцину.

Активною субстанцією пімафуцину є полієновий антибіотик групи макролідів натаміцин. Пімафуцин справляє фунгіцидну дію, оскільки порушує цілісність і функцію дріжджових грибів на рівні мембран клітин. Натаміцин не всмоктується у системний кровотік при будь-якому способі застосування, він не токсичний, не справляє тератогенного впливу на плід, його можна використовувати протягом усього періоду вагітності і в період лактації.

Ми застосовували таку схему прийому: по 1 вагінальній свічці «Пімафуцин» 1 раз на добу протягом 6–9 днів з одночасним прийомом кишковорозчинних таблеток (по 1 таблетці 2–4 рази на добу протягом 10–20 днів). Курс лікування починали після 12 тижнів вагітності й підбирали так, щоб тривалість прийому таблеток перевищувала тривалість терапії свічками на 10–14 днів. У разі рецидивних і хронічних форм кандидозу проводили лікування статевого партнера (крем, таблетки пімафуцину).

Застосування флемоксину солютаб з метою профілактики внутрішньоутробного інфікування зумовило регресію клінічних симптомів ускладнення вагітності, нормалізацію імунного й інтерферонового статусу, зниження частоти мимовільного переривання вагітності — у 2 рази порівняно з традиційним лікуванням, частоти передчасного розриву плодових оболонок і передчасних

пологів — в 1,5 разу, асфіксії плода — в 2,2 разу, синдрому перинатального інфікування — у 2,5 разу і післяпологових інфекційних ускладнень — у 2,3 разу проти групи порівняння.

Таким чином, застосування флемоксину солютаб у комбінації з пімафуцином у комплексній терапії вагітних групи ризику стосовно внутрішньоутробного інфікування є ефективним, безпеч-

ним, патогенетично обґрунтованим та економічно доцільним.

Планування та підготовка наступної вагітності можливі тільки за умови стійкої і тривалої (понад 6 місяців) ремісії урогенітальної інфекції, а також після усунення порушень у репродуктивній системі (метаболічна терапія, корекція імунного й інтерферонового статусу).

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. *Клинические, морфологические и цитологические критерии диагностики врожденной инфекции* / О. А. Пустотина, Н. И. Бубнова, Б. Л. Гуртовой, Т. Б. Младковская // *Акушерство и гинекология.*— 2002.— № 1.— С. 13–16.
2. *Тютюнник В. Л., Орджоникидзе Н. В., Зыряева Н. А.* Перинатальные аспекты цитомегаловирусной инфекции // *Акушерство и гинекология.*— 2002.— № 1.— С. 9–12.
3. *Цитомегаловирусная инфекция у пациенток с привычным невынашиванием беременности* /
- В. М. Сидельникова, Л. Г. Дадалян, Л. В. Ванько, Г. Т. Сухих // *Акушерство и гинекология.*— 1996.— № 4.— С. 21–24.
4. *Congenital cytomegalovirus infection: A long-standing problem still seeking a solution* / Z. H. Hagay, G. Biran, A. Ornoy, E. A. Reece // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 1996.—Vol. 174, N 1, Part 1.— P. 241–245.
5. *Asymptomatic Maternal Shedding of Herpes Simplex Virus at the Onset of Labor: Relationship to Preterm Labor* / Brown Z. A., Benedetti J., Selke S. et al. // *Obstetrics & Gynecology.*— 1996.— Vol. 86, N 4.— P. 483–488.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ВИРУСНЫХ И СМЕШАННЫХ ИНФЕКЦИЙ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Н. Н. Рожковская, Я. В. Рожковский

С целью профилактики внутриутробного инфицирования у 55 беременных (основная группа) использовали флемоксин по 500 мг 2–3 раза в сутки в течение 7–14 дней в комбинации с пимафуцином. Группа сравнения (55 беременных) получали лечение ампициллином (2 г в сутки) и эритромицином (1 г в сутки) в течение 7–14 дней. Лечение больных флемоксином в комбинации с пимафуцином привело к регрессии клинических симптомов осложнений беременности, нормализации иммунного и интерферонового статуса, снижению частоты самопроизвольного прерывания беременности в 2 раза по сравнению с традиционным лечением, частоты преждевременного разрыва плодных оболочек и преждевременных родов в 1,5 раза, асфиксии плода в 2,2 раза, синдрома перинатального инфицирования в 2,5 раза и послеродовых инфекционных осложнений в 2,3 раза в отличие от группы сравнения.

PHARMACOTHERAPY OF VIRAL AND MIXED INFECTIONS IN PREGNANCY

N. M. Rozhkovska, Ya. V. Rozhkovsky

For prevention in utero infection in 55 pregnant women (the 1st group) we used Flemoxin 500 mg 2 times a day for 7–14 days with Pimafucin. The 2nd group (55 pregnant women) had ampicillin (2 g a day) and erythromycin (1 g a day) for 7–14 days. Using Flemoxin with Pimafucin led to clinical symptoms regression, immune and interferon systems normalization, 2 times decreasing the frequency of pregnancy loss, 1,5 times — preterm ruptured of membranes and preterm deliveries, 2,2 times — fetal distress, 2,5 times — perinatal infection syndrome, 2,3 times — postpartum infection diseases comparing to 2nd group with traditional treatment.