

© Коллектив авторов, 2020

И.С. ЛИПАТОВ, Ю.В. ТЕЗИКОВ, М.А. ОВЧИННИКОВА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ GESTАЦИОННОЙ И ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ЧАСТО РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ ГЕРПЕСЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЦИТОКИНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА НА ПРЕГРАВИДАРНОМ ЭТАПЕ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

Цель. Оценить эффективность противовирусной иммуномодулирующей терапии на прегравидарном и антенатальном этапах при рецидивирующем герпесе средней и тяжелой степени в отношении реализации гестационных и перинатальных осложнений.

Материалы и методы. Были распределены на три группы 414 женщин с рецидивирующей герпетической инфекцией (ГИ) согласно методу профилактики. Эффективность противорецидивной терапии объективизировалась показателями размера эффекта лечебного вмешательства с учетом результатов контроля показателей иммунитета, течения беременности, состояния фетоплацентарного кровотока (ФПК) и здоровья новорожденных.

Результаты. Этапное профилактическое лечение по разработанному методу способствует нормализации показателей адаптивного и врожденного иммунитета, достоверному снижению частоты рецидивов ГИ, осложнений беременности, внутриутробного инфицирования и реализации ГИ у новорожденных (среднее число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ), – 3 (95% доверительный интервал (ДИ) 2–4; $p=0,004$); отношение шансов (ОШ) – 0,03 (95% ДИ 0,004–0,18; $p<0,001$)).

Заключение. Применение цитокиноподобного пептида с противогерпетической активностью в догестационном периоде оптимизирует гестационные и перинатальные исходы, реализацию врожденного герпеса.

Ключевые слова: рецидивирующая герпетическая инфекция, адаптивный и врожденный иммунитет, этапная противорецидивная профилактика, доказательная медицина.

Вклад авторов: Липатов И.С., Овчинникова М.А.: концепция и дизайн исследования; Липатов И.С., Овчинникова М.А., Тезиков Ю.В.: сбор и обработка материала; Овчинникова М.А., Тезиков Ю.В.: статистическая обработка данных; Липатов И.С., Овчинникова М.А.: написание текста; Тезиков Ю.В.: редактирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможного конфликта интересов.

Финансирование. Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Бренд-Фарм».

Для цитирования: Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Овчинникова М.А. Эффективность профилактики гестационной и перинатальной патологии при часто рецидивирующем герпесе с применением цитокиноподобного пептида на прегравидарном этапе. *Акушерство и гинекология*. 2020; 1: 94–102. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.1.94-102>

I.S. LIPATOV, YU.V. TEZIKOV, M.A. OVCHINNIKOVA

EFFICIENCY OF GESTATIONAL AND PERINATAL PATHOLOGY PREVENTION WITH A CYTOKINE-LIKE PEPTIDE IN FREQUENTLY RECURRING HERPES AT THE PREGRAVID STAGE

Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia

Objective. To evaluate the efficiency of pregravid and antenatal antiviral immunomodulatory therapy for moderate and severe recurrent herpes in preventing gestational and perinatal complications.

Subjects and methods. According to the prevention method, 414 women with recurrent herpes infection (HI) were divided into three groups. The efficiency of anti-relapse therapy was objectified by the effect size for therapy intervention in terms of the results of monitoring the indicators of immunity, the course of pregnancy, the status of fetoplacental blood flow and the health of newborn infants.

Results. Step-by-step prophylactic treatment according to the developed method contributes to the normalization of adaptive and innate immunity indicators, to a significant decrease in the frequency of recurrent HI, pregnancy complications, intrauterine infection and the prevention of HI in newborn infants (the average number of patients needed to treat was 3 [95% confidence interval (CI), 2–4, $p = 0.004$]; odds ratio (OR) 0.03 [95% CI, 0.004–0.18, $p < 0.001$].

Conclusion. The pre-gestational use of a cytokine-like peptide with antiherpetic activity optimizes gestational and perinatal outcomes and prevents congenital herpes.

Keywords: recurrent herpetic infection, adaptive and innate immunity, staged anti-relapse prevention, evidence-based medicine.

Author contributions. Lipatov I.S., Ovchinnikova M.A.: concept and design of the investigation; Lipatov I.S., Ovchinnikova M.A., Tezikov Yu.V.: material collection and processing; Ovchinnikova M.A., Tezikov Yu.V.: statistical data processing; Lipatov I.S., Ovchinnikova M.A.: writing the text; Tezikov Yu.V.: editing.

Conflict of interests. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Financing. This article was prepared with the support of Brend-Pharm Ltd.

For citation: Lipatov I.S., Tezikov Yu.V., Ovchinnikova M.A. Efficiency of gestational and perinatal pathology prevention with a cytokine-like peptide in frequently recurring herpes at the pregravid stage. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and gynecology. 2020; 1: 94-102 (In Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.1.94-102>

По данным ВОЗ, вклад герпетической инфекции (ГИ) в формирование здоровья населения постоянно нарастает [1]. Это связано с высоким уровнем инфицированности вирусом простого герпеса (ВПГ) 1, 2 типов, вирусами герпесгруппы, в том числе ростом рецидивирующих форм ГИ (РГИ) и разнообразием клинических проявлений, способностью вызывать патологию беременности, плода и тяжелые заболевания новорожденных [2–4].

Рецидивы ГИ во время беременности сопровождаются провоспалительным состоянием, напряжением адаптивного и супрессией врожденного иммунитета, патологической альтерацией цитокинами, активированными иммунными комплексами эмбрио(фето)плацентарной системы с ранних сроков беременности [5–7]. Учитывая патогенетические механизмы, связанные с РГИ, актуальным является поиск высокоэффективных методов профилактики рецидивов герпеса, отвечающих принципам перинатальной фармакологии [8–10].

Механизм действия отечественного препарата цитокиноподобного пептида с противогерпетической активностью «Аллокин-альфа» (Аллоферон) обусловлен стимулирующим воздействием на систему естественных киллеров, интерфероновый статус и систему Т-клеточного иммунитета, усилением распознавания вирусных антигенов и инфицированных клеток натуральными киллерами, нейтрофилами и другими эффекторными системами естественного иммунитета, ответственными за элиминацию вируса [11]. Именно такой механизм действия особенно актуален при лечении РГИ. В отличие от известных индукторов интерферонов (ИНФ), длительное применение которых при постоянно рецидивирующих инфекциях может приводить к формированию вторичных иммунодефицитов, негативным отдаленным онкопоследствиям, препарат «Аллокин-альфа» выступает в качестве кофактора, позволяя продуцирующим ИНФ лейкоцитам эффективно реагировать на вирусный антиген [12]. Это дает возможность сфокусировать эффект препарата в месте размножения вируса и избежать избыточной реакции лейкоцитов за пределами очага инфекции [13]. Препарат, за счет своего механизма действия, обеспечивает эффективное иммуноопосредованное подавление вирусной инфекции, в том числе герпетической, доступен для населения.

Цель исследования – оценить эффективность противовирусной иммуномодулирующей терапии на прегравидарном и антенатальном этапах при РГИ средней и тяжелой степени в отношении реализации гестационных и перинатальных осложнений.

Материалы и методы

В проспективное исследование были включены 414 женщин с РГИ средней и тяжелой степени тяжести с высоким риском внутриутробного инфицирования (ВУИ) плода ВПГ, планирующих беременность, и их новорожденные. В 1-ю группу (основную) вошли 112 женщин, которым профилактика рецидивов осуществлялась в два этапа по схеме: на прегравидарном этапе за 4–6 месяцев до планируемой беременности в период рецидива ГИ назначали препарат «Аллокин-альфа» (ООО «Аллоферон», Россия, рег. № Р N002829/01 от 16.01.2009) п/к 1 мг 1 раз в 48 ч № 6 и препарат «Ацикловир» (ООО «Кировская Фармацевтическая Компания», Россия, рег. № ЛС-002612 от 23.03.2012) по 200 мг 5 раз в день *per os* 10 дней; через 1 месяц после первого курса лечения аллофероном проводили клинико-лабораторный контроль – при необходимости препарат «Аллокин-альфа» назначался повторно (с 1-го дня цикла) п/к 1 мг 1 раз в 48 ч, № 6; на антенатальном этапе в 24–26 недель беременности применялся препарат человеческого рекомбинантный «Интерферон альфа-2b» (ООО «Ферон», Россия, рег. № Р N000017/01 от 06.10.2010) по 1 свече – 500 000 МЕ 2 раза в день каждые 12 ч *per rectum*, курс 5 дней; в 32–34 недели беременности проводили контроль показателей неспецифического и специфического иммунитета – при отклонении лабораторных показателей назначали повторный курс. Во 2-ю группу (сравнения) включили 164 женщины, которым в прегравидарном периоде и во время беременности проводили только местную и/или эпизодическую системную химиотерапию препаратом «Ацикловир» в период рецидива герпеса. В 3-ю группу (сравнения) были включены 138 женщин, которые отказались от проведения каких-либо лечебно-профилактических мероприятий во время беременности, при этом до беременности в период рецидива ГИ проводилась местная и/или эпизодическая системная противовирусная химиотерапия препаратом «Ацикловир».

Группу контроля составили 30 здоровых женщин с физиологическим течением гестации.

Критерием включения в группы исследования являлось наличие у женщин РГИ средней и тяжелой степени тяжести, диагностированной с учетом анамнеза рецидивов ГИ и подтвержденной клинически и лабораторно с исследованием крови, мазка из цервикального канала методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуноферментного анализа (ИФА). Критерии исключения: тяжелая экстрагенитальная патология, врожденные и генетические заболевания, специфические инфекции и инфекции, передающиеся половым путем, вследствие их схожего с ГИ влияния на течение беременности и плод. В связи с потерями беременности на ранних сроках, на фоне рецидивов ГИ, из исследования после I триместра были: во 2-й группе – 38 (23,1%) женщин и в 3-й группе – 34 (24,6%) женщины. Следовательно, под наблюдением во II и III триместрах находились 342 беременные с РГИ (1-я группа – 112 женщин, 2-я – 126, 3-я – 104). Результаты оценки медико-социальных факторов показали, что характеристика акушерского анамнеза, менструальной функции, частота экстрагенитальной и гинекологической патологий, возраст, профессиональная принадлежность, социальный статус и тяжесть клинического течения РГИ у женщин трех групп сравнения были сходными. Это позволило считать группы сравнения сопоставимыми.

Эффективность противорецидивной терапии оценивали путем контроля частоты рецидивов ГИ, течения беременности, состояния фетоплацентарного кровотока (ФПК), оценки соматического здоровья новорожденных. Для диагностики плацентарной недостаточности (ПН) и степени ее тяжести применяли комплексную балльную шкалу оценки степени тяжести ПН с расчетом итогового показателя [14]. Комплексную оценку специфического (иммуноглобулины (Ig) IgM, IgG к предранним белкам (IgGp), IgG к поздним белкам (IgGп) и их авидность), неспецифического (сыв. ИНФ, спон. ИНФ, индуц. ИНФ- α , индуц. ИНФ- γ , фактор некроза опухоли альфа (ФНО α), ИЛ-10) иммунитета у женщин групп сравнения осуществляли на прегравидарном этапе и в III триместре беременности (32–34 недели). Используются тест-системы «Вектор ВПГ-IgG, ВПГ-IgM» (АО «Вектор-Бест», РФ), ООО «Цитокин» (РФ), «Диатех-ЭМ» (РФ), «МедБиоСпектр» (РФ).

Все дети, родившиеся от женщин групп сравнения, по результатам исследования специфического иммунитета (ПЦР, ИФА), были распределены на пять групп: 1-ю группу составили 111 новорожденных без ВУИ от матерей, получавших противовирусную иммуномодулирующую терапию; 2-ю – 101 новорожденный без ВУИ от матерей, получавших местную и эпизодическую системную терапию препаратом «Ацикловир»; 3-ю – 67 новорожденных без ВУИ от матерей, отказавшихся от проведения антенатальных профилактических мероприятий; 4-ю – 46 новорожденных с ВУИ ВПГ; 5-ю – 17 новорожденных с внутриутробной реализацией ГИ. Состояние здоровья новорожденных оценивали путем анализа историй развития новорожденно-го (форма N 097/у).

Статистический учет собранного материала проводили с помощью электронной таблицы Microsoft Office Excel. Обработку результатов осуществляли с применением программы IBM SPSS Statistics 25 (USA, лицензия № 5725-A54). Изучаемые в работе количественные признаки (частота рецидивов, показатели неспецифического иммунитета) имели распределение, отличающееся от нормального, поэтому описательные статистики представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала [25–75 квартиль]. Для сравнения независимых групп использовали дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса с последующими межгрупповыми сравнениями по критерию Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Для сравнения зависимых групп (до и после лечения) применяли парный критерий Вилкоксона. Для исследования взаимосвязей применяли корреляционный анализ Спирмена. Качественные показатели представлены как в абсолютных, так и относительных величинах. Для расчета статистической значимости различий качественных признаков применяли критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2), в случае четырехпольной таблицы – с поправкой Йетса. Оценку результативности профилактических мероприятий проводили путем расчета показателей размера эффекта: ЧИЛ – частота исходов в группе превентивного лечения (A/A+B); ЧИК – частота исходов в группе сравнения (C/C+D); ОР – относительный риск (ЧИЛ/ЧИК); СОР – снижение относительного риска ((ЧИЛ–ЧИК)/ЧИК); САР – снижение абсолютного риска (ЧИЛ–ЧИК); ЧБНЛ – число больных, которым необходимо проводить превентивное лечение, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одного пациента (1/САР). Рассчитывался 95% доверительный интервал (95% ДИ). Во всех случаях результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [15].

Дизайн исследования, проводимые превентивные мероприятия, статистическая обработка данных одобрены биоэтическим комитетом и центром доказательной медицины при ГБОУ ВПО СамГМУ МЗ РФ (протокол № 126 от 21.11.2012 г.).

Результаты и обсуждение

Под наблюдением в периконцепционном периоде находились 414 женщин с часто рецидивирующей ГИ. По данным анамнеза установлено, что у всех 414 обследованных женщин наблюдалась рецидивирующая форма ГИ в течение последнего года до включения в исследование (от 4 до 12 эпизодов обострений), что соответствует среднетяжелой (от 4 до 6 рецидивов в год) и тяжелой (свыше 6 рецидивов в год) ГИ – соответственно у 43 (38,4%) и 69 (61,6%) женщин в 1-й группе, 67 (40,9%) и 97 (59,1%) женщин во 2-й группе, 59 (42,8%) и 79 (57,2%) женщин в 3-й группе.

Результаты обследования женщин на маркеры ГИ за 4–6 месяцев до беременности и через 1 месяц после первого курса превентивной терапии препаратами «Аллокин-альфа» и «Ацикловир» представлены в табл. 1.

Из табл. 1 следует, что рецидивирующее течение ГИ до беременности наблюдалось у 100% обследованных

женщин, о чем свидетельствует выявление IgG к пред-ранним белкам (IgGp). Лабораторно подтвержденный рецидив ГИ на момент обследования (обнаружение ДНК ВПГ и IgM, высокие (1:1600) титры поздних IgGp) наблюдался у 112 (100%) женщин в 1-й группе до лечения, у 104 (63,4%) женщин во 2-й группе и у 97 (70,3%) женщин в 3-й группе. Индекс авидности у всех женщин был более 60%, что свидетельствовало о хроническом течении ГИ. В 1-й группе после первого курса превентивной терапии препаратами «Аллокин-альфа» и «Ацикловир» уровень титров поздних IgG (IgGp) снизился ($\leq 1:800$), показатель IgM был отрицательным, ДНК вируса не определялась.

Ретроспективно, по результатам наблюдения за весь период беременности, было выявлено, что рецидивы ГИ в 1-й группе наблюдались только у 3 (2,7%) женщин, во 2-й – у 126 (100%) женщин, в 3-й – у 104 (100%) женщин. При этом частота рецидивов в 1-й группе не превышала одного случая за весь период беременности и характеризовалась быстрым купированием клинических проявлений. Во 2-й и 3-й группах частота рецидивов за весь период беременности составила 4 (3–6) и 4 (3–7) эпизода соответственно (статистическая значимость различий с 1-й группой по критерию Манна–Уитни $p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$), с наиболее частым обострением ГИ в I триместре (во

Таблица 1. Результаты обследования женщин на маркеры ГИ за 4–6 месяцев до беременности и через 1 месяц после первого курса противорецидивной терапии, абс. (%)

Группа сравнения	Показатель							
	ПЦР крови (+)	ПЦР мазок (+)	IgM (+)	IgGp (+)	IgGp (+)			
					1:200	1:400	1:800	$\geq 1:1600$
1-я группа до лечения (n=112)	34,8 (39)	58,0 (65)	34,8 (39)	100 (112)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	100 (112)
1-я группа через 1 месяц после лечения (n=112)	0 ^у (0)	0 ^у (0)	0 ^у (0)	100 (112)	21,4 ^у (24)	41,1 ^у (46)	37,5 ^у (42)	0 ^у (0)
2-я группа (n=164)	28,7 (47)	51,2 (84)	28,7 (47)	100 (164)	0 (0)	0 (0)	36,6 [*] (60)	63,4 [*] (104)
3-я группа (n=138)	23,2 (32)	52,9 (73)	23,2 (32)	100 (138)	0 (0)	0 (0)	29,7 [*] (41)	70,3 [*] (97)

Примечание: * – соответствует статистически значимому различию показателей по критерию χ^2 Пирсона в группах сравнения до лечения; ^у – соответствует статистически значимому различию показателей по парному критерию Вилкоксона в 1-й группе до и после лечения.

Таблица 2. Частота осложнений гестации на ранних и поздних сроках у женщин 1-й (основной) группы и групп сравнения, абс. (%)

Осложнение	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Ранние сроки гестации			
Количество женщин, наблюдаемых в периконцепционном периоде, n	112	164	138
Ранний токсикоз, в том числе среднетяжелой степени	4,5 (5) 0,9 (1)	77,4 [*] (127) 22,6 [*] (37)	78,3 [*] (108) 24,6 [*] (34)
Угроза прерывания беременности	9,8 (11)	47,6 [*] (78)	48,6 [*] (67)
Репродуктивные потери	0 (0)	23,1 [*] (38)	24,6 [*] (34)
Поздние сроки гестации			
Количество женщин, наблюдаемых во II и III триместрах, n	112	126	104
Плацентарная недостаточность	11,6 (13)	80,9 [*] (102)	98,1 [*] (102)
Задержка роста плода	1,8 (2)	12,7 ^у (16)	16,8 [*] (17)
Хроническая гипоксия плода	0 (0)	26,2 [*] (33)	40,5 [*] (40)
Сочетание задержки роста плода и хронической гипоксии плода	0 (0)	19 [*] (24)	26,5 [*] (30)
Патология амниона			
маловодие	0 (0)	23,8 [*] (30)	22,2 [*] (23)
многоводие	0 (0)	12,7 [*] (16)	13,5 [*] (14)
	0 (0)	11,1 [*] (14)	8,7 ^{уу} (9)
Преэклампсия			
умеренная	0,9 (1)	14,3 [*] (18)	21,1 [*] (22)
тяжелая	0,9 (1)	11,9 ^{хх} (15)	17,3 [*] (18)
	0 (0)	2,4 (3)	3,8 (4)
Предлежание плаценты	0,9 (1)	3,2 (4)	2,9 (3)
ПОНРП	0 (0)	2,4 (3)	2,9 (3)
Дородовое излитие околоплодных вод	2,7 (3)	15,9 ^{хх} (20)	35,6 [*] (37)
Преждевременные роды	1,8 (2)	30,9 [*] (39)	34,6 [*] (36)

Примечание. Статистическая значимость различий по критерию χ^2 Пирсона по сравнению с 1-й группой: ^{*} – $p < 0,001$; ^{хх} – $p = 0,002$; ^у – $p = 0,004$; ^{уу} – $p = 0,005$.

2-й группе – 2 (1–2) и в 3-й группе – 2 (1–2) эпизода и в III триместре (во 2-й группе – 2 (1–3) и в 3-й группе – 2 (2–3) эпизода) беременности.

Частота осложнений гестации на ранних и поздних сроках у женщин основной группы и групп сравнения представлена в табл. 2.

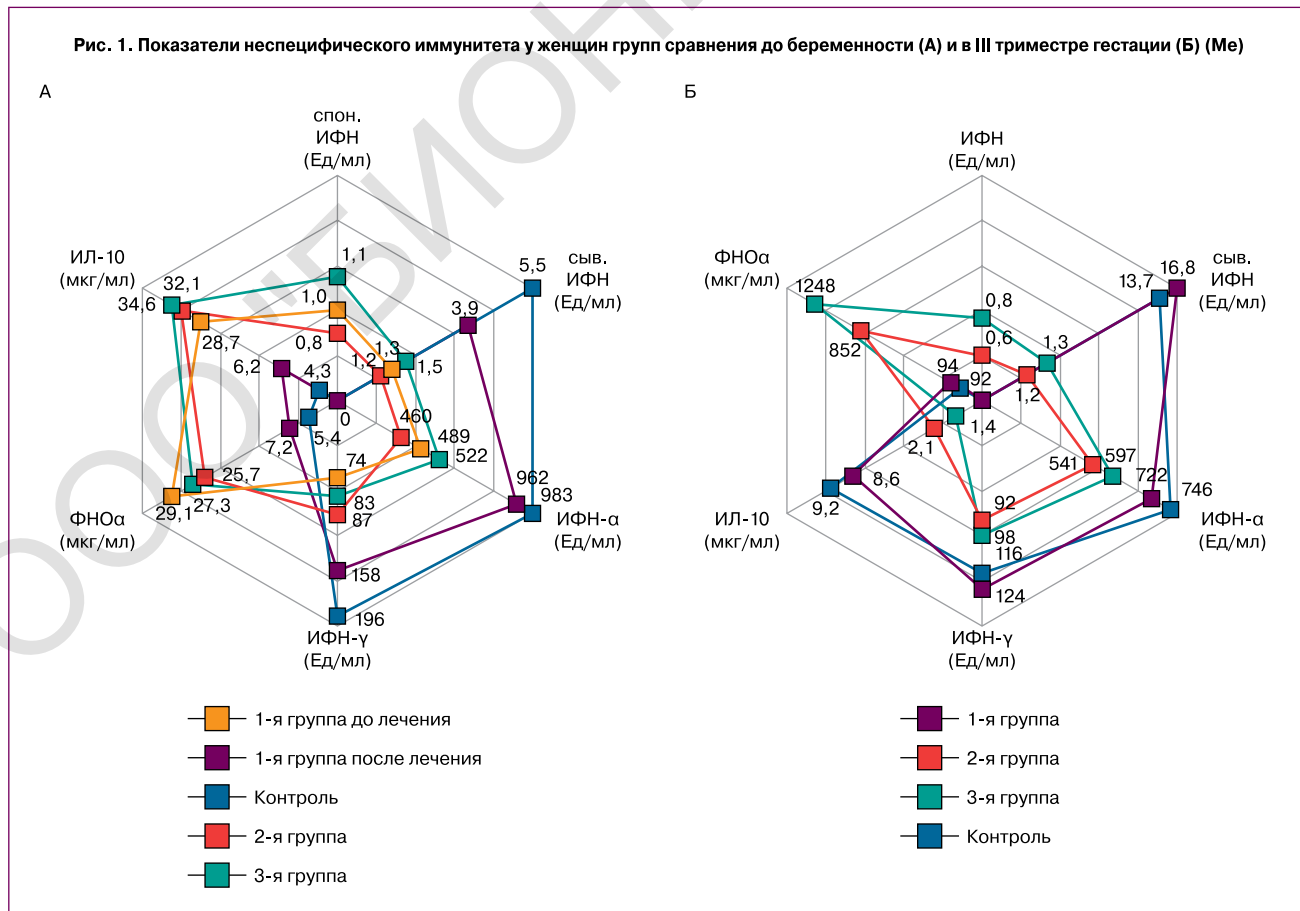
У беременных 2-й и 3-й групп в 10,3% (13/126) и 11,5% (12/104) наблюдений имел место антифосфолипидный синдром (АФС), сопровождающийся клинической картиной тяжелой преэклампсии (ПЭ) – у 23,1% (3/13) и 33,3% (4/12), прогрессирующей декомпенсированной (III степени тяжести) и критической формой (IV степени тяжести) ПН – у 53,8% (7/13) и 41,7% (5/12), преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (ПОНРП) – 23,1% (3/13) и 25% (3/12) соответственно.

Анализ гестационных осложнений показал отсутствие в 1-й группе такой патологии, как самопроизвольный аборт, тяжелая ПЭ, хроническая гипоксия плода, маловодие, многоводие, ПОНРП, статистически значимое снижение частоты раннего токсикоза среднетяжелой степени, угрозы прерывания беременности, умеренной ПЭ, ПН, задержки роста плода (ЗРП), преждевременных родов, предлежания плаценты, преждевременного излития околоплодных вод, что подтверждает благоприятное влияние этапной противовирусной иммуномодулирующей терапии на эмбрио(фето)плацентарный комплекс и организм беременной в целом. Низкая частота акушерской патологии у женщин

1-й (основной) группы объясняет статистически значимое снижение оперативного родоразрешения путем операции кесарева сечения (КС; 17,9% против 75,4% ($\chi^2_{1-2}=78,61; p_{1-2}<0,001$) и 73,1% ($\chi^2_{1-3}=66,6; p_{1-3}<0,001$)). Осложнения беременности во 2-й и 3-й группах, на наш взгляд, связаны с рецидивирующим течением ГИ средней и тяжелой степени тяжести и напряжением адаптивного иммунитета, несостоятельностью интерферонового звена, высокой активностью провоспалительных цитокинов до и во время беременности (рис. 1).

На рис. 1 в сравнительном аспекте представлены изменения ИФН-статуса у женщин групп сравнения на прегравидарном этапе и в III триместре беременности в зависимости от подходов к профилактике рецидивов ГИ. В 1-й (основной) группе отмечена положительная динамика после применения противовирусной иммуномодулирующей терапии на прегравидарном этапе – значения показателей ИФН- α (962 [741–1182] Ед/мл), ИФН- γ (158 [104–268] Ед/мл), сыв. ИФН (3,9 [3,1–6,2] Ед/мл) повысились относительно данных, зафиксированных до лечения (ИФН- α (489 [317–587] Ед/мл; $p=0,002$), ИФН- γ (74 [46–92] Ед/мл; $p=0,003$), сыв. ИФН (1,3 [0,8–1,7] Ед/мл; $p<0,001$), в III триместре уровни ИФН- α (772 [654–948] Ед/мл), ИФН- γ (124 [92–215] Ед/мл), сыв. ИФН (16,8 [8,4–19,7] Ед/мл) статистически значимо не различались с контрольными значениями (ИФН- α (746 [654–1016] Ед/мл; $p_{1-к}=0,54$), ИФН- γ (116 [98–201] Ед/мл;

Рис. 1. Показатели неспецифического иммунитета у женщин групп сравнения до беременности (А) и в III триместре гестации (Б) (Ме)



$p_{1-k}=0,69$), сыв. ИФН (13,7 [6,2–17,9] Ед/мл; $p_{1-k}=0,97$), что свидетельствует о нормализации показателей неспецифического иммунитета при проведении этапной превентивной терапии по разработанному методу. Во 2-й и 3-й группах в прегравидарном периоде регистрировались более низкие значения показателей интерферонового статуса, по сравнению с контролем: ИФН- α (460 [312–580] Ед/мл и 522 [394–637] Ед/мл соответственно 2-й и 3-й группам против 983 [743–1125] Ед/мл в контрольной группе – $p_{2-k}<0,001$; $p_{3-k}=0,002$), ИФН- γ (87 [62–114] Ед/мл и 83 [58–108] Ед/мл соответственно против 196 [116–237] Ед/мл; $p_{2-k}<0,001$; $p_{3-k}<0,0010,03$) и сыв. ИФН (1,2 [0,6–2,1] Ед/мл и 1,5 [0,8–1,9] Ед/мл соответственно против 5,5 [2,5–7,4] Ед/мл; $p_{2-k}<0,001$; $p_{3-k}<0,001$), при этом в крови обнаруживался спон. ИФН (0,8 [0,4–1,1] Ед/мл и 1,1 [0,8–1,7] Ед/мл соответственно 2-й и 3-м группам), который в норме не определяется. В III триместре гестации уровни исследованных ИФН были значительно ниже, чем в 1-й группе и группе контроля: ИФН- α (541 [443–638] Ед/мл и 597 [478–682] Ед/мл соответственно 2-й и 3-м группам; $p_{1-2}=0,004$, $p_{1-3}=0,005$; $p_{2-k}=0,007$; $p_{3-k}=0,008$), ИФН- γ (92 [76–128] Ед/мл и 98 [79–124] Ед/мл соответственно; $p_{1-2}=0,01$; $p_{1-3}=0,01$; $p_{2-k}=0,03$; $p_{3-k}=0,03$) и сыв. ИФН (1,2 [0,7–2,1] Ед/мл и 1,3 [0,9–2,4] Ед/мл соответственно; $p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-k}<0,001$; $p_{3-k}<0,001$), при этом в крови обнаруживался спон. ИФН (0,6 [0,2–0,9] Ед/мл и 0,9 [0,4–1,6] Ед/мл соответственно 2-й и 3-й группам). Полученные данные по 2-й и 3-й группам свидетельствуют об исходной дефектности системы ИФН при наличии персистирующей инфекции и нарастании иммунодефицита у беременных женщин с рецидивирующим течением ГИ к концу беременности. Высокие показатели про- и противовоспалительных цитокинов до беременности напрямую влияют на развитие ранних гестационных осложнений, а их дисбаланс в III триместре беременности способствует формированию поздних осложнений.

Обследование новорожденных на предмет ВУИ ВПГ показало, что в 1-й группе инфицирование без клинической реализации врожденного герпеса имело место в 1 (0,9%) наблюдении, во 2-й группе – в 19 (15,1%), в 3-й группе – в 26 (25%): $\chi^2_{1-2}=13,72$; $p_{1-2}<0,001$; $\chi^2_{1-3}=26,49$; $p_{1-3}<0,001$; $\chi^2_{2-3}=3,56$; $p_{2-3}=0,06$. Клиническая картина неонатального герпеса наблюдалась во 2-й группе у 6 (4,8%) новорожденных, в 3-й группе – у 11 (10,6%), в 1-й группе – ни в одном из наблюдений ($\chi^2_{1-2}=3,7$; $p_{1-2}=0,055$; $\chi^2_{1-3}=10,39$; $p_{1-3}=0,002$; $\chi^2_{2-3}=2,03$, $p_{2-3}=0,16$). Высокая частота инфицирования плода во 2-й (25/126 – 19,9%) и 3-й (37/104 – 35,6%) группах связана с частыми рецидивами герпеса во время беременности (положительная сильная корреляционная связь: r от 0,81 до 0,94, при $p<0,001$) и повреждающим действием вируса на плаценту, что способствует снижению ее защитных свойств, а следовательно, ВУИ и, в ряде случаев, внутриутробной реализации ГИ. Распределение новорожденных с ВУИ ВПГ во время беремен-

ности у женщин групп сравнения представлено на рис. 2.

Интересные результаты получены при ретроспективном анализе течения беременности, состояния ФПК у наблюдаемых женщин, дети которых были распределены на 5 групп сравнения в зависимости от результатов этапной противорецидивной профилактики в прегравидарном и антенатальном периодах. Данные о частоте осложнений беременности и патологии ФПК у матерей новорожденных групп сравнения представлены в табл. 3.

Анализ данных табл. 3 показывает высокую частоту поздних гестационных осложнений, ПН, в том числе ассоциированной с тяжелыми формами ПН патологии плода, во 2-й, 3-й, 4-й и 5-й группах новорожденных. В 1-й группе наблюдались единичные случаи ПН – 10,8% (в основном дисфункция плаценты – 9,9%, 1 (0,9%) наблюдение – ЗРП I степени), преждевременных родов – 0,9%, что связано с благоприятным течением гестации на фоне этапной противорецидивной терапии. Все 3 наблюдения дородового излития околоплодных вод в 1-й группе беременных с РГИ не сопровождалась ВУИ плода и реализацией ГИ.

Исходя из данных табл. 3, очевидна связь ВУИ новорожденных 4-й группы и врожденного герпеса у новорожденных 5-й группы с тяжелыми формами гестационной патологии, развившейся на фоне частых рецидивов ГИ среднетяжелой степени тяжести. По сравнению с неинфицированными новорожденными 1-й, 2-й, 3-й групп, у беременных, дети которых пострадали от ВУИ и врожденной ГИ, тяжелые формы ПН диагностированы чаще в 2,8 (100% против 35,5%; $p<0,001$) раза, ЗРП в сочетании с ХГП – в 4,3 (71,4% против 16,8%; $p<0,001$) раза, патология функции амниона – в 11,2 (60,3% против 5,4%; $p<0,001$) раза, аномалии положения и прикрепления плаценты – в 15,9 (17,5% против 1,1%; $p<0,001$) раза, ПЭ – в 9,4 (44,4% против 4,7%; $p<0,001$) раза, преждевременные роды – в 3,6 (54,0% против 15,1%; $p<0,001$) раза, дородовое излитие

Рис. 2. Распределение новорожденных с ВУИ ВПГ во время беременности у женщин групп сравнения (%)

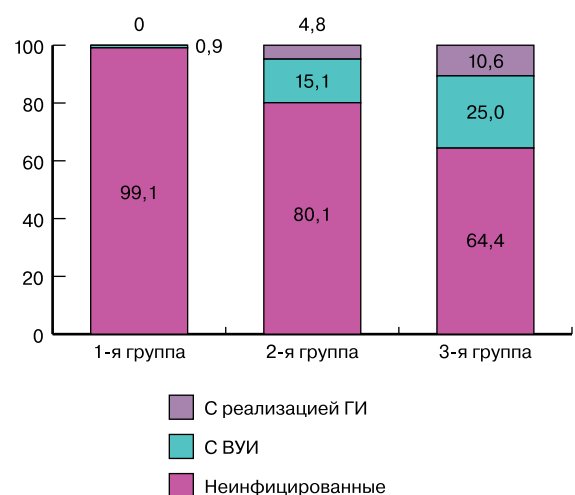


Таблица 3. Частота осложнений беременности и патологии ФПК у матерей новорожденных групп сравнения, абс. (%)

Осложнение беременности	Группа				
	1-я (n=111)	2-я (n=101)	3-я (n=67)	4-я (n=46)	5-я (n=17)
ПН	10,8 (12)	76,2* (77)	97* (65)	100* (46)	100* (17)
I степени	9,9 (11)	28,7* (29)	22,4* (15)	0 (0)	0 (0)
II степени	0,9 (1)	36,6* (37)	58,2* (39)	41,3* (19)	29,4* (5)
III степени	0 (0)	10,9** (11)	16,4* (11)	54,4* (25)	35,3* (6)
IV степени	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4,3 (2)	35,3* (6)
ЗРП	0,9 (1)	5,0 (5)	17,9* (12)	15,2* (7)	0 (0)
Хроническая гипоксия плода	0 (0)	15,8* (16)	26,9* (18)	23,9* (11)	0 (0)
Сочетание ЗРП и хронической гипоксии	0 (0)	26,7* (27)	29,8* (20)	60,9* (28)	100* (17)
Маловодие	0 (0)	4,0 (4)	7,5* (5)	26,1* (12)	52,9* (9)
Многоводие	0 (0)	3,0 (3)	4,5 (3)	19,6* (9)	47,1* (8)
Преэклампсия	0 (0)	5,9 (6) ^{yyy}	10,4 ^{xxx} (7)	34,8* (16)	70,6* (12)
Предлежание плаценты	0 (0)	1,0 (1)	1,5 (1)	4,3 (2)	23,5* (4)
ПОНРП	0 (0)	0 (0)	1,5 (1)	4,3 (2)	17,6* (3)
Дородовое излитие околоплодных вод	2,7 (3)	15,8** (16)	34,3* (23)	39,1* (18)	41,2* (7)
Преждевременные роды	0,9 (1)	23,8* (24)	25,4* (17)	47,8* (22)	70,6* (12)

Примечание. Статистическая значимость различий по критерию χ^2 Пирсона по сравнению с 1-й группой: * – $p < 0,001$; ** – $p = 0,002$; *** – $p = 0,003$; ^y – $p = 0,01$; ^{yy} – $p = 0,02$; ^{yyy} – $p = 0,03$.

околоплодных вод – в 2,6 (39,7% против 15,1%; $p < 0,001$) раза. Полученные данные подтверждают патогенетические механизмы реализации гестационной патологии при РГИ средней и тяжелой степени тяжести (иммунный, системный и внутриклеточный воспалительный ответ, оксидативный и эндоплазматический ретикулярный стресс, метаболические, эндотелиально-гемостазиологические, гемодинамические, нарушение апоптоза и пролиферативной активности, плацентарного энергообмена, альтерация ФПК) и позволяют рассматривать тяжелые осложнения беременности и патологию плода в качестве факторов риска ВУИ плода ВПГ.

У новорожденных, матери которых получали этапную профилактическую терапию по разработанному методу, отмечалось снижение частоты развития такой патологии, как нарушение адаптации (10,8% против 78,2%, 95,5%, 100%, 100% соответственно 2-й, 3-й, 4-й, 5-й группам; $p < 0,001$), гипотрофия (0,9% против 14,9%, 14,9%, 100%, 100% соответственно; $p < 0,001$), перинатальное поражение ЦНС (0,9% против 45,5%, 58,2%, 100%, 100%; $p < 0,001$), анемия (8,1% против 36,7%, 31,1%, 100%, 100%; $p < 0,001$). Доказана высокая положительная корреляционная связь между частотой осложнений гестации у герпес-инфицированных женщин и развитием соматической патологии у новорожденных (r от 0,74 до 0,89, при $p < 0,05$). Такие патологии, как кисты сосудистых сплетений, кальцинаты головного мозга, энцефалит, гидроцефалия, хориоретинит, герпетическая экзема, отмечались у детей с подтвержденным ВУИ и отнесены к герпес-ассоциированной патологии в связи с высокой специфичностью в отношении ГИ (более 90%).

Для оценки результативности превентивного лечения рассчитывали показатели размера

эффекта с применением четырехпольной таблицы, где сравнивались 1-я и 3-я группы в отношении развития ПН, как наиболее частого гестационного осложнения: А – 13 женщин 1-й группы с ПН, В – 99 женщин без ПН, С – 102 женщины 3-й группы с ПН, D – 2 женщины без ПН; в отношении ВУИ ВПГ: А – 1 ребенок из 1-й группы с ВУИ, В – 111 детей без ВУИ, С – 37 детей 3-й группы с ВУИ, D – 67 детей без ВУИ. При сравнении 2-й и 3-й групп в отношении развития ПН: А – 102 женщины 2-й группы с ПН, В – 24 женщины без ПН, С – 102 женщины 3-й группы с ПН, D – 2 женщины без ПН; в отношении ВУИ ВПГ: А – 25 детей из 2-й группы с ВУИ, В – 101 ребенок без ВУИ, С – 37 детей 3-й группы с ВУИ, D – 67 детей без ВУИ.

Показатели размера эффекта разработанного метода профилактики в отношении реализации ПН и ВУИ плода представлены в табл. 4.

Размер эффекта профилактического лечения в 1-й группе по сравнению со 2-й группой в отношении ПН выше по показателю ЧБНЛ в 6 раз, по показателю ОР – в 6,9 раза; в отношении внутриутробного инфицирования – выше по показателю ЧБНЛ в 2 раза, по показателю ОР – в 18,7 раза. Ключевые показатели размера эффекта объективизируют преимущества метода этапной профилактики с применением противовирусной иммуномодулирующей терапии по снижению гестационной и перинатальной патологии при часто рецидивирующем герпесе, по сравнению с противовирусной эпизодической системной химиотерапией.

Заключение

Таким образом, рецидивирующее течение ГИ во время беременности способствует структурно-

Таблица 4. Показатели размера эффекта превентивного лечения в отношении реализации плацентарной недостаточности и внутриутробного инфицирования плода

Группы сравнения	Показатель размера эффекта						Z	p
	ЧИЛ, %	ЧИК, %	ОР, % 95% ДИ	СОР, % [95% ДИ]	САР, % [95% ДИ]	ЧБНЛ, % [95% ДИ]		
Оценка эффекта в отношении ПН								
1-я и 3-я	12	98	0,12 [0,07–0,2]	88 [80–93]	87 [78–91]	1 [1–1]	158,51	<0,001
2-я и 3-я	81	98	0,83 [0,76–0,9]	18 [10–25]	17 [10–25]	6 [4–11]	15	<0,001
Оценка эффекта в отношении ВУИ								
1-я и 3-я	0,9	36	0,03 [0,004–0,18]	98 [82–99]	35 [25–44]	3 [2–4]	42,39	<0,001
2-я и 3-я	20	36	0,56 [0,36–0,86]	44 [14–64]	16 [4–27]	6 [4–24]	6,39	0,011

функциональным нарушениям в эмбрио(фето)плацентарной системе с ранних сроков беременности, развитию поздних гестационных и фетальных осложнений, что предопределяет характер течения постнатального периода.

Периконцепционное противорецидивное действие препарата «Аллокин-альфа» за счет нивелирования клинико-лабораторного обострения герпеса на прегравидарном этапе нормализует ключевые гестационные процессы (нидация, инвазия, плацентация), что подтверждается отсутствием ранних репродуктивных потерь и снижением частоты ранних гестационных осложнений, определяя последующее течение беременности; дополнительная антенатальная коррекция активности ГИ усиливает эффективность по снижению реализации поздних гестационных и перинатальных осложнений, что подтверждает механизмы фетопротекции предлагаемого этапного метода профилактики.

На основании полученных результатов можно констатировать, что разработанный этапный метод профилактики гестационной и перинатальной патологий, ВУИ плода ВПГ у женщин с часто рецидивирующей ГИ, предусматривающий прегравидарные и антенатальные курсы превентивного лечения, показал высокую эффективность по сравнению со стандартным способом противогерпетической химиотерапии. Представленные подходы к предикции и превенции у беременных с рецидивирующим течением ГИ отвечают требованиям модели «4П-медицины».

Литература/References

1. Всемирная организация здравоохранения. Центр СМИ. Информационный бюллетень. Вирус простого герпеса. [World health organisation. Media center. Fact sheets. Herpes simplex virus. (in Russian)] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs400/en>.
2. Freedman E., Mindel A., Jones C.I. Epidemiological, clinical and laboratory aids for the diagnosis of neonatal herpes an Australian perspective. *Herpes*. 2014; 11(2): 38–40. PMID: 15955266
3. Greenough A. Neonatal infections. *Current Opinion in Pediatrics*. 2016; 8(1): 6–10.
4. Drumm C.M., Caufield M.C., De Klotz C.M., Pasiaka H.B., Abubakar K.M. Intrauterine Herpes Simplex Virus Infection Presenting as a Zosteriform

Eruption in a Newborn. *AJP Rep*. 2018; 8(1): 33–36. doi: 10.1055/s-0038-1635100

5. Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Михайлова О.И. Патогенетические аспекты герпетической инфекции и ее влияние на течение беременности. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2016; 2: 39–43. [Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Mikhailova O.I. Pathogenetic aspects of herpes infection and its influence on pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie/Obstetrics and gynecology: news, opinions, training*. 2016; 2: 39–43. (in Russian)]
6. Кузьмин В.Н., Адамян Л.В. Проблема внутриутробной инфекции в современном акушерстве. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2017; 3(20): 32–6. [Kuzmin V.N., Adamyan L.V. The problem of intrauterine infection in modern obstetrics. *Infekcionny'e bolezni: novosti, mneniya, obuchenie/Infectious diseases: news, opinions, education*. 2017; 3(20): 32–6. (in Russian)]. eLIBRARY ID: 29426068
7. Picone O. Genital herpes and pregnancy: Epidemiology, clinical manifestations, prevention and screening. Guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists and Obstetrician (CNGOF). *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2017; 45(12): 642–54. doi: 10.1016/j.gofs.2017.10.002
8. Адамян Л.В., Кузьмин В.Н., Арслanian К.Н., Казначеева Т.В., Харченко Э.И. Современные подходы к диагностике и лечению внутриутробных инфекций. *Проблемы репродукции*. 2015; 21(5): 115–9. [Adamyan L.V., Kuzmin V.N., arslanian K.N., Kaznacheeva T.V., Kharchenko E.I. Modern approaches to the diagnosis and treatment of intrauterine infections. *Problemy' reprodukcii/ Reproduction problems*. 2015; 21(5): 115–9. (in Russian)]
9. Sénat M.V., Anselem O., Picone O., Renesme L., Sananes N., Vauloup-Fellous Ch. et.al. Prevention and management of genital herpes simplex infection during pregnancy and delivery: Guidelines from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018; 224: 93–101. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.03.011.
10. Овчинникова М.А. Влияние рецидивирующего течения герпетической инфекции у беременных на фетоплацентарный комплекс и состояние здоровья новорожденных детей. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2014; 1–2: 123–7. [Ovchinnikova M.A. Influence of recurrent course of herpes infection in pregnant women on fetoplacental complex and health status of newborn children. *Aspirantskij vestnik Povolzh'ya/Postgraduate Bulletin of the Volga region*. 2014; 1–2: 123–7. (in Russian)]
11. Еришов Ф.И., Наровлянский А.Н. Использование индукторов интерферона при вирусных инфекциях. *Вопросы вирусологии*. 2015; 60(2): 5–10. [Ershov F.I., Narovlyansky A.N. Use of interferon inducers in viral infections. *Voprosy' virusologii/Issues of Virology*. 2015; 60(2): 5–10. (in Russian)]
12. Бобрицкая В.В., Грищенко О.В., Черняк О.Л. Природные механизмы иммунитета в процессе элиминации вирусной инфекции. *Здоровье женщины*. 2017; 1(117): 119–25. [Bobritskaya V.V., Grishchenko O.V., Chernyak O.L. Natural mechanisms of immunity in the process of elimination of viral infection. *Zdorov'e zhenshhiny'/Women's health*. 2017; 1(117): 119–25. (in Russian)]

13. *Роговская С.И., Бибнева Т.Н., Некрасов П.И., Полонская Н.Ю.* Эффективность терапии заболеваний гениталий при сочетании папилломавирусной и герпесвирусной инфекции. *Акушерство и гинекология.* 2014; 9: 90–7. [Rogovskaya S.I., Bibneva T.N., Nekrasov P.I., Polonskaya N.Yu. Effectiveness of therapy of genital diseases in combination of papillomavirus and herpesvirus infection. *Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and gynecology.* 2014; 9: 90–7. (in Russian)]
14. *Стрижак А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В.* Комплексная оценка степени тяжести хронической плацентарной недостаточности. *Акушерство и гинекология.* 2012; 3: 20–5. [Strizhakov A.N., Lipatov I.S., Tezikov Yu.V. Comprehensive assessment of the severity of chronic placental insufficiency. *Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and gynecology.* 2012; 3: 20–5. (in Russian)]
15. *Котельников Г.П., Шпигель А.С.* Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика: монография. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 242 с. [Kotelnikov G.P., Spiegel A.S. Evidence-based medicine. Evidence-based medical practice: monograph. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. 242 p. (in Russian)]

Поступила 25.09.2019

Принята в печать 04.10.2019

Received 25.09.2019

Accepted 04.10.2019

Сведения об авторах:

Липатов Игорь Станиславович, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Тел.: +7 (846)958-24-18. E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru. ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7277-7431.

Адрес: 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89.

Тезиков Юрий Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Тел.: +7 (846) 958-24-18. E-mail: yu.75@inbox.ru. ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8946-501X.

Адрес: 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89.

Овчинникова Марина Алексеевна, к.м.н., ассистент кафедры детских инфекций ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Тел.: +7 (846)994-75-38.

E-mail: marinasharypova@yandex.ru.

Адрес: 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89.

About the authors:

Igor S. Lipatov, doctor of medicine, Professor, Professor, Department of obstetrics and gynecology №1 of the Samara state medical University of Minzdrav of Russia.

Address: 89 Chapaevskaya street, Samara, 443099, Russia. Phone: +7 (846) 9-58-24-18. E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru. ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7277-7431

Address: 89 Chapaevskaya street, Samara, 443099, Russia.

Yuri V. Tezikov, doctor of medical Sciences, Professor, head of Department of obstetrics and gynecology №1 of the Samara state medical University of Minzdrav of Russia.

Phone 8 (846) 9-58-24-18. E-mail: yu.75@inbox.ru. ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8946-501X.

Address: 89 Chapaevskaya street, Samara, 443099, Russia.

Marina A. Ovchinnikova, candidate of medical sciences, assistant of the Department of Pediatric Infections, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia.

Phone 8 (846) 9-58-24-18. E-mail: marinasharypova @yandex.ru

Address: 89 Chapaevskaya street, Samara, 443099, Russia.

инновационный
подход
в лечении
вирусных инфекций

АЛЛОКИН-АЛЬФА®

противовирусный препарат с локальным
иммуномодулирующим действием



Аллоферон - официально утвержденный
синоним группировочного наименования
действующего вещества препарата
Аллокин-альфа



применяется для элиминации всех типов ВПЧ,
лечения герпесвирусной инфекции 1 и 2 типа
эффективен на всех стадиях заболевания
удобная схема лечения
не формируется резистентность

www.allokin.ru