

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА ПАНАВИР ПРИ ЛЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННЫХ С ГЕНИТАЛЬНЫМИ ГЕРПЕСВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

И.Н. Кононова^{1*}, д.м.н. Т.А. Обоскалова², Т.В. Кузина³

¹ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» (дир. – проф. Н.В. Башмакова) Минздрава России, Екатеринбург, Россия; ²кафедра акушерства и гинекологии (зав. – д.м.н. Т.А. Обоскалова) ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия; ³МБУ «Центральная городская больница №7», женская консультация №1, Екатеринбург, Россия.

Цель исследования – оценка применения противовирусного препарата ПАНАВИР при лечении больных с генитальными герпесвирусными инфекциями во время беременности. **Материал и методы.** Проведены обследование и лечение 50 беременных с герпесвирусными инфекциями, 25 пациенток получили противовирусную системную терапию ПАНАВИРОМ (1-я группа), 25 – стандартное лечение вифероном (2-я группа). **Результаты.** Выявлено, что применение противовирусного препарата ПАНАВИР способствует значительному повышению клинической эффективности лечения и снижению частоты рецидивов по сравнению со стандартной терапией, что имеет значение в профилактике акушерской патологии и перинатальных потерь. **Заключение.** Результаты исследования позволяют рекомендовать метод для лечения беременных с герпесвирусными инфекциями.

Ключевые слова: герпесвирусные инфекции, противовирусная терапия, ПАНАВИР, беременность.

EXPERIENCE WITH THE ANTIVIRAL DRUG PANA VIR USED TO TREAT PREGNANT WOMEN WITH GENITAL HERPESVIRUS INFECTIONS

I.N. Kononova^{1*}, T.A. Oboskalova, MD²; T.V. Kuzina³

¹Ural Research Institute of Maternal and Infant Care, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia; ²Department of Obstetrics and Gynecology, Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia; ³Women's Consultation Clinic One, Central City Hospital Seven, Yekaterinburg, Russia

Objective – to assess of the use of the antiviral drug Panavir to treat patients with genital herpesvirus infections during pregnancy. **Subject and methods.** 50 patients with herpesvirus infections were examined; 25 patients received antiviral systemic therapy with Panavir (Group 1); 25 had standard treatment with viferon (Group 2). **Results.** The use of the antiviral drug Panavir was found to promote lower recurrence rates than that of the standard therapy, which is important in preventing obstetrical diseases and perinatal losses. **Conclusion.** The study results allow this method to be recommended for the treatment of herpesvirus infections during pregnancy.

Key words: herpesvirus infections, antiviral therapy, Panavir, pregnancy.

Герпесвирусные инфекции – это группа инфекционных заболеваний, вызываемых представителями семейства герпесвирусов (Herpesviridae), широко распространенными в природе и способными индуцировать различные осложнения во время беременности и после родов [1–7].

Основным возбудителем генитального герпеса является вирус простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2, HSH-2), вызывающий поражение слизистых оболочек гениталий (первичная инфекция – 2,3% среди беременных, инфицированных ВПГ-2, реактивация инфекции – 37%) [8, 9]. Инкубационный период составляет 3–12 дней. Вирус герпеса убиквитарен – повсеместно распространен [10]. В последние 5 лет отмечается рост заболеваемости генитальным герпесом (на 100 000 населения на Урале – с 5,9 до 17,3) [11]. Рядом исследователей [5, 12–14] отмечается рост ацикловирустойчивых штаммов вирусов простого герпеса – до 11%, увеличение удельного веса ассоциаций герпесвирусов – до 33%. Герпесвирусы обладают способностью к инфицированию, суперинфицированию и аутоинфицированию, пожизненной персистенции в нервных клетках, способностью переходить из латентного состояния в форму, заразную для окружающих, независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений [5, 12, 15, 16]. Вирионы обладают полиморфизмом и антигенной вариабельностью, обусловленными особенностями механизмов репликации ДНК и особенностями иммунного ответа хозяина [14, 17, 18].

Наиболее частая патология беременности, ассоциированная с герпесвирусной инфекцией – невынашивание и недонашивание беременности [3, 9, 14, 19]. Являются доказанными тромбофилические нарушения у пациенток с герпетической инфекцией и угрозой прерывания беременности в 79,23% наблюдений, из них в 100% наблюдений данные изменения регистрируются в активной стадии [6]. Вирусы простого герпеса обладают прямым повреждающим действием на эндотелий сосудов, приводят к запуску цитокинового каскада с преобладанием медиаторов провоспалительного действия, которые также вызывают повреждение эндотелия [6, 13, 20, 21]. Именно герпетическая инфекция, тромбофилические нарушения, неполноценная имплантация являются основными патогенетическими механизмами угрожающего выкидыша в ранние сроки беременности [3, 13, 22].

Генитальные вирусные инфекции относятся к репродуктивно значимым, поскольку могут сопровождаться тяжелым поражением плода и новорожденного. Клиническая картина неонатального герпеса характеризуется синдромными патогномичными поражениями центральной нервной системы (повышение внутричерепного давления, гипотония, гипорефлексия, апноэ, судорожный синдром), легких (цианоз, одышка, пневмония), печени (гепатоспленомегалия, желтуха, повышение уровня трансаминаз, гипербилирубинемия), кожи и слизистых оболочек. При этом может быть локальная форма с поражением кожи и слизистых оболочек (глаза, полость рта), локальная форма с поражением ЦНС (энцефалит) с летальностью до 50% и диссеминированная форма (гепатит, энцефалит, пневмония) с летальностью до 90% [12].

Проблема лечения обусловлена их ростом и упорным рецидивирующим течением. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные проблеме оптимизации противовирусной терапии во время беременности, частота рецидивирования заболеваний остается достаточно высокой и составляет, по данным разных авторов, от 15 до 22%, поэтому актуальным является поиск дополнительных методов терапии, безопасных, удобных и эффективных в применении для этиопатогенетического лечения беременных. Убедительным по эффективности и клинической доказательности является поливалентный противовирусный препарат – ПАНАВИР, разрешенный к применению во время беременности, способный потенцировать выработку внутреннего интерферона и подавлять активность вирусной инфекции как местно, так и системно. Этот препарат привлекает еще и тем, что обладает не только противовирусной активностью, но и комплексным воздействием на иммунитет, которое может быть использовано при терапии заболеваний, вызванных широким спектром инфекционных агентов как вирусного, так и бактериального происхождения [5].

Цель исследования – оценка применения противовирусного препарата ПАНАВИР при лечении больных с генитальными герпесвирусными инфекциями во время беременности.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе женской консультации Центральной городской больницы №7 Екатеринбурга. Лабораторная диагностика: бактериоскопическое исследование мазка на флору, полимеразная цепная реакция (ПЦР) на бактериальные и вирусные инфекции (ВПГ 1-го и 2-го типов, ВПЧ), цитологический скрининг, гистологическое исследование биоптатов перед применением терапии, ПЦР на ВПГ после лечебных мероприятий. Распределение пациенток по группам проводилось рандомизированно – методом случайной выборки. При распределении пациенток по группам проводилась стратификация по риску развития осложнений. В 1-ю группу (основную) вошли 25 беременных, которым после установления диагноза «генитальная герпесвирусная инфекция» назначался препарат ПАНАВИР в дозе 5мл внутривенно по схеме. Во 2-ю группу (сравнения) вошли 25 пациенток, которым после установления диагноза «генитальная герпесвирусная инфекция» была назначена традиционная терапия: виферон, ректальные свечи по 500 000 МЕ 2 раза в день №10. Использовался метод параллельных групп. На протяжении всего исследования не разрешался прием антибактериальных, других противовирусных препаратов. Критерии включения: нозологическая форма заболевания – «генитальная герпесвирусная инфекция», острое течение, длительность заболевания – 1–5 дней; важные лабораторные характеристики: наличие ВПГ; отсутствие терапии до отбора в исследование; возраст 18–45 лет; рост, масса тела – без ограничений, раса, национальность, профессия, регион – без ограничений; добровольное информированное согласие пациентки на участие в исследовании. Критерии исключения: проводимая ранее противовирусная терапия у данной пациентки в течение последних 3 мес; серьезное нарушение протокола, несоблюдение пациенткой требований протокола и потеря субъекта для наблюдения; при пропуске более 1 дня введения препарата пациентка исключалась из исследования; пациентка считалась «завершившей исследование», если она завершала все процедуры и оценки исследования.

Результаты и обсуждение

Обследованные пациентки основной группы и группы сравнения были сопоставимы по возрасту, числу беременностей и родов. Средний возраст всех обследованных женщин составил $28,4 \pm 3,2$ года. По возрасту наступления менархе, становлению менструальной функции, акушерскому и гинекологическому анамнезу пациентки основной и контрольной группы были идентичны.

Перед началом лечения 66% всех обследованных пациенток имели жалобы на обильные выделения с неприятным запахом; дискомфорт в области вульвы и влагалища, зуд, жжение и соответствующие клинические проявления. Остальные 34% беременных имели клинические проявления в виде высыпаний, но не отмечали запаха и обильных выделений. Беременность у всех обследованных протекала без существенных отклонений. Микроскопические исследования перед началом лечения показали, что в вагинальном содержимом преобладала смешанная флора, лейкоциты – 3–5 в поле зрения, обнаружены «ключевые клетки» в большом количестве – у 27 (54%)

пациенток. Бактериологические исследования перед началом терапии указывали на дисбиотический процесс во влагалище: лактобациллярная микрофлора высевалась в количестве 10^2 КОЕ/мл у 43 пациенток, отсутствие лактобациллярной микрофлоры было отмечено у 17 беременных. При осмотре клинические проявления герпесвирусных инфекций присутствовали в виде высыпаний, при этом патологический характер белей выявлен у 31 (62%), гиперемия слизистой оболочки влагалища – у 15 (30%) пациенток.

В процессе проведения терапии с 7-х суток выделения и неприятный запах уменьшились у 22 (88%) пациенток 1-й группы и у 17 (68%) пациенток группы сравнения. После курса системной противовирусной терапии в 1-й группе пациентки активно жалоб не предъявляли. При вагинальном осмотре отмечены исчезновение высыпаний, скудные выделения у 24 (96%) пациенток. У пациенток 2-й группы клиническая эффективность отмечалась лишь у 15 (60%) пациенток, что значительно отличалось от результата в 1-й группе ($p=0,001$).

После проведенной терапии в 1-й группе отмечалось рецидивирование герпесвирусной инфекции через 2 мес в 1 (4%) наблюдении, при этом во 2-й группе наблюдалось рецидивирование у 9 (36%) пациенток.

Выводы

Применение противовирусного препарата – ПАНАВИРа способствует снижению частоты рецидивов по сравнению с таковыми при стандартной терапии, что имеет значение в профилактике акушерской патологии и перинатальных потерь, и позволяет рекомендовать метод для лечения герпесвирусных инфекций при беременности.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аминодова И.П., Посисеева Л.В. Оптимизация лечения вирусных заболеваний гениталий. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15:6:104-109. [Aminodova IP, Posiseeva LV. Optimization of treatment for genital viral infections. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2015;15:6:104-109. (In Russ.)].
2. Башмакова Н.В., Моторнюк Ю.И., Зильбер Н.А. Проблемы диагностики и терапии генитального герпеса при беременности (предварительное сообщение). *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2007;7:5:64-67. [Bashmakova NV, Motorniyuk Yul, Zil'ber NA. Problems in the diagnosis and treatment of genital herpes during pregnancy (preliminary communication). *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2007;7:5:64-67. (In Russ.)].
3. Долгушина В.Ф., Долгушин И.И., Первушина Е.В., Гафурова Д.Н. Влияние дипиридамола на цитокиновый профиль и интерфероны крови у женщин с герпесвирусной (ВПГ 1-го и 2-го типов) инфекцией и угрозой прерывания беременности в I триместре. *Уральский медицинский журнал*. 2009;3:12-17. [Dolgushina VF, Dolgushin II, Peruvshina EV, Gafurova DN. The influence of dipiridamol on the cytokine profile and blood interferons in women with herpes virus infection (HVI and threat of miscarriage in the first trimester of pregnancy). *Ural'skii meditsinskii zhurnal*. 2009;3:12-17. (In Russ.)].
4. Краснополяский В.И., Тареева Т.Г., Малиновская В.В. *Мониторинг беременных с вирусными инфекциями семейства герпеса: учебно-методическое пособие*. М. 2012;35. [Krasnopol'skii VI, Tareeva TG, Malinovskaya VV. *Monitoring of pregnant women with herpes virus infections. Uchebno-metodicheskoe posobie*. Moscow. 2012;35. (In Russ.)].
5. Обоскалова Т.А., Кононова И.Н., Ворошилина Е.С., Кузина Т.В., Стовбун С.В., Сафронов Д.Ю., Кучеров В.А., Багаева М.И. Эффективность противовирусной терапии при комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных цервикальных неоплазий. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013;13:1:70-72. [Oboskalova TA, Kononova IN, Voroshilina ES, Kuzina TV, Stovbun SV, Safronov DYu, Kucherov VA, Bagaeva MI. Efficiency of antiviral therapy in the combination treatment of patients with HPV-associated cervical neoplasias. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2013;13:1:70-72. (In Russ.)].
6. *Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии*. Под ред. Радзинского В.Е. М.: ГЭО-ТАР-Медиа. 2014;516. [Guide to the outpatient and polyclinic help in obstetrics and gynecology. Ed. Radzinskii VE. Moscow: GEOTAR-Media. 2014;516. (In Russ.)].
7. Тирская Ю.И., Рудакова Е.Б., Шакина М.А., Пилипенко М.А., Полторака Е.А., Любавина А.Е. Синдром потери плода. *Лечащий врач*. 2009;11:15-19. [Tirskaya Yul, Rudakova EB, Shakina MA, Pilipenko MA, Poltoraka EA, Lyubavina AE. The fetal loss syndrome. *Lechashchii vrach*. 2009;11:15-19. (In Russ.)].
8. Кузьмин В.Н., Адамян Л.В. *Вирусные инфекции и беременность*. М. 2005;176. [Kuz'min VN, Adamyan LV. *Viral infections and pregnancy*. Moscow. 2005;176. (In Russ.)].
9. Саразитдинова В.Ф. Наиболее распространенные вирусные инфекции, передаваемые половым путем (герпетическая, папилломавирусная, цитомегаловирусная) *Клиническая дерматология и венерология*. 2011;3:82-87. [Sirazitdinova VF. The most widespread sexually-transmitted viral infections (herpetic, papillomaviral, cytomegaloviral). *Klinicheskaya dermatologia i venerologia*. 2011;3:82-87. (In Russ.)].
10. Перламутров Ю.Н. *Герпетическая инфекция: клиника, диагностика, лечение. Методические рекомендации №38*. М. 2009;20. [Perlamutrov YuN. *Herpesvirus infection: clinic, diagnostics, treatment. Metodicheskie rekomendatsii №38*. Moscow. 2009;20. (In Russ.)].

11. Кононова И.Н. Эпидемиология папилломавирусной инфекции в крупном промышленном городе. *Охрана материнства и детства*. 2015;1:25:9-13. [Kononova IN. Epidemiology of human papilloma virus infection in a large industrial city. *Okhrana materinstva i detstva*. 2015;1:25:9-13. (In Russ.)].
12. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии. Под ред. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. М.: Триада-Х. 2008;152. [Prevention of recurrent complications in pregnant with thrombophilia. Eds. Makatsariya AD, Bitsadze VO. Moscow: Triada-Kh. 2008;152. (In Russ.)].
13. European (IUSTI/WHO) Guideline on the management of vaginal discharge. 2011; Available at: <http://www.iusti.org>. The link is active on: 29.09.2017.
14. Oku K, Atsumi T, Sakai Y. Hypocomplementemia in primary antiphospholipid syndrome: a correlation to elevated plasma tumor necrosis factor Alfa levels. *Autoimmunity Reviews. Abstracts of 5-th International congress of Autoimmunity*. London. 2006;329-334.
15. Кузьмин В.Н. Современный взгляд на клиническое течение, диагностику и терапию генитального герпеса у женщин. *Лечащий врач*. 2009;3:42-47. [Kuz'min VN. The modern view of the clinical treatment, diagnostics and therapy of genital herpes in women. *Lechashchii vrach*. 2009;3:42-47. (In Russ.)].
16. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Санталова Г.В., Валеева Г.Р., Дремлюга Н.М., Козлова И.В. Прикладные аспекты иммунологической толерантности в системе «мать-плод». *Уральский медицинский журнал*. 2009;64:10:121-127. [Tezikov YuV, Lipatov IS, Santalova GV, Valeeva GR, Dremlyuga NM, Kozlova IV. Applied aspects of immunological tolerance in the system «mother-fetus». *Ural'skii meditsinskii zhurnal*. 2009;64:10:121-128. (In Russ.)].
17. Кузьмин В.Н., Адамян Л.В., Музыкантова В.С. Плацентарная недостаточность при вирусных инфекциях. Учебное пособие. М. 2005;54. [Kuz'min VN, Adamyan LV, Muzykantova VS. *Placental insufficiency in virus infections*. Uchebnoe posobie. Moscow. 2005;54. (In Russ.)].
18. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей. Под ред. Роговской С.И., Липовой Е.В. М.: StatusPraesens. 2014;832. [Neck of uterus, vagina, vulva. *Physiology, pathology, colposcopy, estetical correction: Guide for physicians*. Eds. Rogovskaya SI, Lipova EV. Moscow: StatusPraesens. 2014;832. (In Russ.)].
19. Макаров И.О., Боровкова Е.И. Бактериальные и вирусные инфекции в акушерстве и гинекологии. М.: Медпресс-информ. 2013;256. [Makarov IO, Borovkova EI. *Germinal and viral infections in obstetrics and gynecology*. Moscow: Medpress-inform. 2013;256. (In Russ.)].
20. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Тарбаева Д.А., Глотова Е.Ю., Золотарева А.А., Мальцева Т.В. Ассоциации генитальных инфекций и вируса папилломы человека как конфаундинг-факторы цервикальной интраэпителиальной неоплазии. *Doctor.Ru*. 2015;2:12:14-17. [Belokrinitckaya TE, Frolova NI, Tarbaeva DA, Glotova EYu, Zolotaryova AA, Maltseva TV. Genital infections associated with human papillomavirus infection as confounding factor in cervical intraepithelial neoplasia. *Doctor.Ru*. 2015;2:12:14-17. (In Russ.)].
21. Полукчи А.К. Герпесвирусная инфекция. М.: Эксмо. 2009;304. [Polukchi AK. *Herpes virus infection*. Moscow: Eksmo. 2009;304. (In Russ.)].
22. Тупиков В.А., Гафурова Д.Н., Эрлихман Н.М., Первушина Е.В. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у беременных с хронической герпетической (ВПГ 1, 2) инфекцией. *Уральский медицинский журнал*. 2008;2:60-64. [Tupikov VA, Gafurova DN, Erlikhman NM, Pervushina EV. Indexes of cellular and humoral immunity in pregnant with chronic herpesviral infection. *Ural'skii meditsinskii zhurnal*. 2008;2:60-64. (In Russ.)].