

ПРЕКОНЦЕПЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТОК С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ГЕРПЕСОМ

Боровиков И.О., Холина Л.А., Булгакова В.П., Авакимян В.А.

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, e-mail: bio2302@gmail.com

Проведен сравнительный анализ результатов лечения и прекоцепционной подготовки 120 больных женщин с рецидивирующей генитальной герпетической инфекцией. Установлено, что топическое использование геля «Кольпоцид», в состав которого входят глицирризиновая и липотейхосовая кислоты, являющиеся стимуляторами выработки дефензинов, в комплексной (совместно с противовирусными препаратами) терапии герпетической инфекции увеличивает клинико-микробиологическую эффективность лечения генитального герпеса, уменьшает частоту рецидивов, также способствует уменьшению инфекционных осложнений во время беременности и родов, и количество новорожденных с внутриутробной инфекцией. Выявлено, что применение геля «Кольпоцид» у больных рецидивирующим генитальным герпесом индуцирует временную фазную активацию системного и местного иммунитета слизистой цервиковагинальной зоны, что обуславливает активацию противовирусных саногенетических механизмов и более полноценную элиминацию вируса простого герпеса.

Ключевые слова: рецидивирующий генитальный герпес, прекоцепционная подготовка, глицирризиновая кислота.

PREKONCEPTION CARE OF PATIENTS WITH RECURRENT GENITAL HERPES

Borovikov I.O., Kholina L.A., Bulgakova V.P., Avakimyan V.A.

Kuban state medical university, Krasnodar, e-mail: bio2302@gmail.com

The comparative analysis of treatment results and preconceptioncare of 120 patients with recurrent genital herpes infection. It has been established that the topical use of «Colpocid-gel», composed Lipoteichoicand Glycyrrhizinic acid, are stimulants defensins formulation, in complex (jointly with antiviral drugs) therapy of herpes infection increases clinical and microbiological efficacy of treatment of genital herpes, and decreases the frequency of relapses, also helps to reduce infection complications during pregnancy and childbirth, and the number of newborns with intrauterine infection. It was revealed that application of «Colpocid-gel» in patients with recurrent genital herpes induces temporary phase system and activation of local immunity of mucous cervikovaginal zone, resulting in the activation of antiviral sanogenetic mechanisms and more full elimination of the herpes simplex virus.

Keywords: recurrent genital herpes, preconception care, Glycyrrhizinic acid.

В сложившейся в настоящее время тенденции изменения структуры инфекционных болезней урогенитальной сферы, всё большее значение приобретают микроорганизмы, патогенные потенции которых слабо учитывались здравоохранением [2,3,10]. К таким заболеваниям относится герпесвирусная инфекция (ГВИ). По данным сероэпидемиологических исследований антитела к вирусам простого герпеса выявляются у 70–100 % населения [4, 6]. Заболеваемость генитальным герпесом в России за период с 1993 по 2013 год выросла с 8,5 до 18,4 случаев на 100000 населения. Установлено, что 20–50 % взрослых, обращающихся в венерологические клиники, имеют антитела к вирусу простого герпеса [1, 3]. 90 % населения земного шара инфицировано герпесвирусами, 2–12 % – страдает рецидивирующими герпесвирусными заболеваниями [2]. Особую опасность представляет заражение ВПГ у беременных, что нередко приводит к инфицированию

плодных оболочек и плода. Результатом данного процесса является хроническое невынашивание беременности, раннее отхождение околоплодных вод, внутриутробная инфекция плода [4].

Необычайно широкая распространенность заболевания, разнообразные варианты ВПГ, его устойчивость к терапии традиционными противовирусными препаратами и длительное течение заставляют многих исследователей обращать внимание на причины, приводящие к развитию герпесвирусной инфекции и обуславливающие ее персистенцию [7, 8]. Определенные трудности связаны с лечением больных часто рецидивирующим генитальным герпесом (РГГ), что обусловлено большим разнообразием ВПГ и их пантропизмом, сложностью механизмов развития и течения заболевания, формированием резистентных к базовым препаратам штаммов вирусов герпеса. Известно, что классические противовирусные вещества (ацикловир, бромвинилдиоксиуредин и др.), являясь нуклеоаналогами, взаимодействуют с ДНК вируса и блокируют синтез новых вирусных частиц. Однако в последние годы выявлены новые мутантные штаммы вирусов, нечувствительные к нуклеоаналогам. В то же время они оказались чувствительны к дефензинам и глицирризиновой кислоте (ГК), являющейся активным компонентом препарата "Кольпоцид" (UPL). Основными действующими веществами препарата являются пептидогликаны (PTG) и липотейхоевая кислота (LTA), полученные из продуктов ферментации лактобактерий, а также глицирризиновая кислота (ГК). Липотейхоевая кислота в комплексе с протеогликанами стимулирует выработку дефензинов, которые являются естественными защитными пептидами организма человека, стимулируя репаративные процессы, активируя локальный противовирусный иммунитет. Катионные антимикробные играют ключевую роль в обеспечении первой линии защиты макроорганизма от инфекции. Дефензины составляют большое семейство низкомолекулярных катионных пептидов, которые способны к киллингу широкого спектра патогенов. Они эффективны в отношении ДНК- и РНК-вирусов, ингибируя их репликацию [2, 10]. Противовирусная активность ГК была обнаружена в последние годы. Было показано, что ГК способна ингибировать ДНК и РНК вирусы. В исследованиях на культуре клеток, зараженных различными вирусами, выявлено, что ГК в концентрациях, хорошо переносимых неинфицированными клетками, ингибирует рост и цитопатическую активность указанных вирусов [7]. Как было показано в последних исследованиях, молекулярный механизм противовирусного действия ГК заключается в ингибировании киназы Р, что приводит к подавлению фосфорилирования клеточных и кодируемых вирусом белков в инфицированных клетках. Таким образом, ГК относится к классу киназных ингибиторов, развитие толерантности вирусов к которым затруднено [7]. Кроме того, активированная глицирризиновая кислота является выраженным

иммуностимулятором, влияя как на гуморальные, так и клеточные факторы иммунитета. Иммуностимулирующий эффект проявляется индукцией выработки собственных интерферонов, повышением активности Т-лимфоцитов, уменьшением концентрации иммуноглобулинов класса Gi увеличением концентрации иммуноглобулинов класса AiM [4].

Исходя из вышеизложенного, целью настоящей работы явилось: усовершенствование метода преконцепционной подготовки женщин, больных рецидивирующим генитальным герпесом, путем разработки нового этиологически и патогенетически обоснованного комплекса терапии с сочетанием системной традиционной противовирусной терапии в комплексе с препаратом липотейхоевой и глицирризиновой кислот («Кольпоцид-гель»).

Материалы и методы

В период нашей работы наблюдалось 150 женщин в возрасте от 17 до 34 лет – 120 больных рецидивирующим генитальным герпесом, у которых, после окончания курса предложенной терапии, в течение 12 месяцев произошло оплодотворение с последующим успешным вынашиванием плода и рождением ребенка. Исследования проводились на базе кафедр акушерства, гинекологии и перинатологии Кубанского государственного медицинского университета, в ООО "ВИП КлиникГрупп", г. Краснодар. Всем женщинам проведено клиничко-лабораторное, общесоматическое, гинекологическое обследование, ультразвуковое исследование органов малого таза, по показаниям мазки на онкоцитологию, кольпоскопия. Для оценки эффективности современного традиционного и предлагаемого способа терапии методом случайной выборки все больные с обострением РГГ (120 пациенток) были разделены на две репрезентативные группы:

I группа (60 пациенток) – получавших традиционную противовирусную терапию **ацикловиром** в дозе 200 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней;

II (основная) группа (60 пациенток) – которой в комплексное лечение, кроме этиотропной, была добавлена топическая терапия препаратом активированной глицирризиновой кислоты – «Кольпоцид» в виде геля, который применялся 1 раз в сутки на область наружных половых органов и интравагинально в течение 10 дней. Противовирусную терапию начинали одновременно с применением спрея. Кроме того, Кольпоцид назначали профилактически во время беременности 1 раз в сутки по 5 дней каждый месяц (начиная с 22 недель гестации). Непараметрический анализ данных (Mann – Whitney U-Test, Kolmogorov – Smirnov Test) не обнаружил различий в возрасте пациенток I и II групп ($P > 0,05$).

Диагноз РГГ устанавливался на основании клиничко-микробиологического обследования. Диагностику инфицированности различными вирусами простого герпеса проводили комплексно: 1) прямая микроскопия; 2) реакция прямой иммунофлуоресценции;

3) метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), который обладает 95 % чувствительностью, 100 % специфичностью; 4) серологическая диагностика с определением иммуноглобулинов (Ig) класса М, Аи G. Концентрацию цитокинов (IL-1 β , IL-8, TNF α , IFN γ , IL-4 и IL-10) в сыворотке крови и в цервикальной слизи определяли твердофазным иммуоферментным методом с использованием наборов по прилагаемым методикам (CaltagLaboratories, USA).

Обследование беременных проводилось согласно приказу № 572н от 12. 11. 2012 г. Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ввиду того, что группы по всем исследованным параметрам были однородными, нами без определения достоверной массовой доли каждого исследуемого признака, для суждения о клиническом состоянии больной была предложена интегральная субъективно-объективная балльная оценка (0 баллов – отсутствие симптома, 1 балл – средняя степень выраженности симптома, 2 балла – выраженная симптоматика). Это позволяет в динамике оценивать, как интенсивность каждого симптома, так и суммарную интегральную балльную оценку клинической картины. Результаты исследований были обработаны методом вариационной статистики с определением критерия Фишера (F) для оценки непараметрических показателей групп малых выборок и критерием Стьюдента (t) для независимых групп [М.Б. Славин, 1989; В.М. Зайцев и соавт., 2003]. Анализ проводился с использованием программы "STATISTICA" 6,0.

Результаты и обсуждение

Клиническая эффективность. До лечения суммарная балльная оценка клинических проявлений ВПГ инфекции в обеих клинических группах была одинаковой, что еще раз подтверждает репрезентативность выборки (рис. 1).

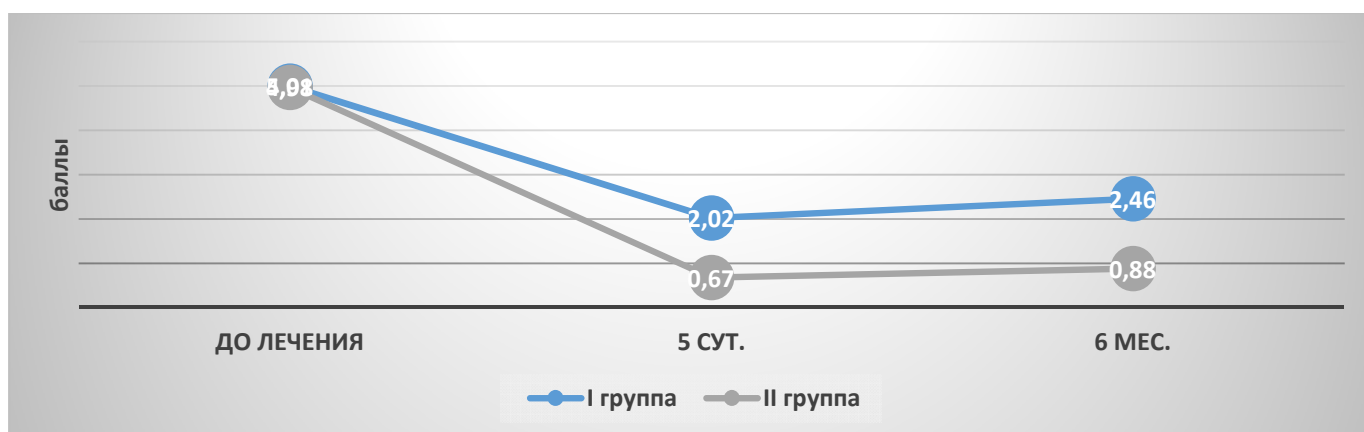


Рис. 1. Динамика клинической эффективности у больных сравниваемых групп

Через 5 дней после окончания проводимой терапии в обеих группах отмечено достоверное ($P < 0,001$) снижение суммы баллов клинической оценки, что свидетельствует о правильности выбора комплексного лечения, но, если в I группе, пациенты которой

получали только противовирусную терапию, данный показатель снизился в 3,2 раза, то во II группе больных, получавших предлагаемую комплексную терапию с локальным введением препарата «Кольпоцид», сумма балльной оценки снизилась в 7,5 раза. Данный факт можно объяснить, с одной стороны, более эффективной, как было показано ранее, микробиологической санацией вульвовагинальной зоны на фоне сочетанного применения местной терапии гелем «Кольпоцид», с другой, достоверной тенденцией к нормализации параметров местного иммунитета с восстановлением естественного микробиоценоза влагалища и повышением противовирусной резистентности, как в микробиологическом, так и в клиническом аспектах. Подтверждением этого являются результаты динамического наблюдения пациентов исследуемых групп в течение полугода. При этом обнаружено, что рецидивирование заболевания с возвращением прежней симптоматики по сумме баллов в 2,5 раза чаще ($2,36 \pm 0,19$ против $0,83 \pm 0,11$ баллов соответственно; $P < 0,001$) происходило в группе, которой не проводилось лечение гелем «Кольпоцид». Более того, основной рост обнаружения ВПГ в I группе зарегистрирован на месячном сроке мониторинга при значительном снижении его интенсивности в последующие 5 месяцев. Аналогичная закономерность проявляется и при анализе клинических проявлений заболевания.

Таким образом, в клиническом аспекте отмечалась достоверно более высокая эффективность предлагаемого метода терапии по сравнению с традиционным.

Микробиологическая эффективность. Молекулярно-биологическое исследование в обеих группах было проведено через 1 и 6 месяцев после окончания терапии. В настоящее время считается, что полной элиминации данного возбудителя (ВПГ) достичь практически невозможно [2, 6]. Тем более интересно было увидеть, что на фоне предложенной терапии с применением препарата «Кольпоцид» (II группа) через 1 месяц у 68,7 % больных обнаружена ПЦР-негативация ДНК ВПГ. Через 6 месяцев отсутствие вируса простого герпеса при проведении ПЦР-теста выявлено у 73,0 % исследуемых II группы (рис. 2).

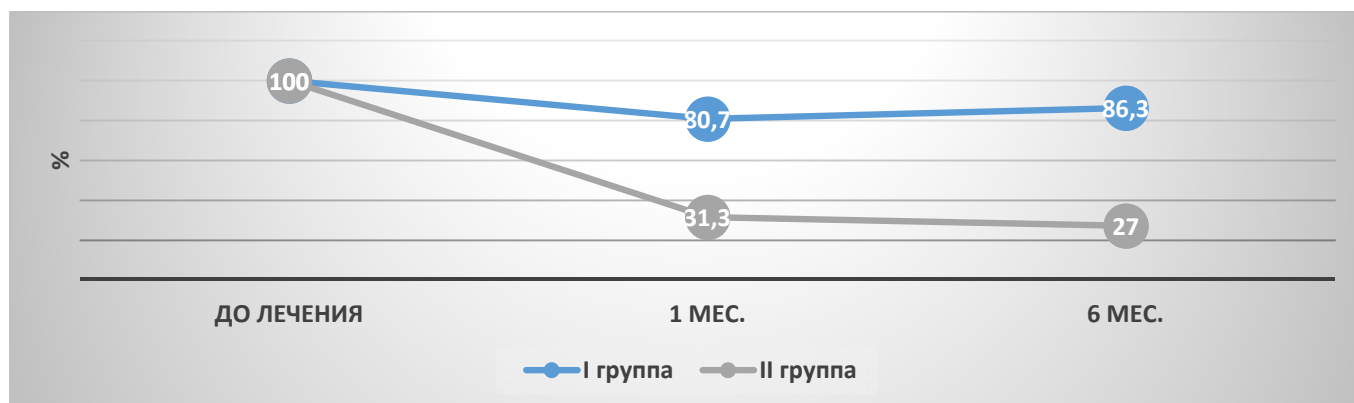


Рис. 2. Динамика ВПГ ПЦР-теста у больных исследуемых групп

В I группе через 1 месяц от начала терапии ПЦР-негативация выявлена у 19,3 % женщин, а через 6 месяцев – у 14,7 % пациенток. По-видимому, ПЦР-негативация вируса простого герпеса произошла за счет малых, не регистрируемых данным методом, концентраций ДНК ВПГ в исследуемом материале.

До начала терапии наличие IgM было выявлено у 100 % пациенток I и II исследуемых групп. В ходе мониторинга через 1 месяц от начала терапии во II группе выявлено 21,5 % пациентов с обнаруженными клинически значимыми титрами IgM. Через 6 месяцев эта цифра достигла 33,1 %. Во II группе динамика результатов серологического исследования была следующая: 1 месяц от начала терапии – 7,1 % клинически значимых IgM-положительных пациентов, 6 месяцев – 11,4 % женщин с обнаруженным IgM (рис. 3).

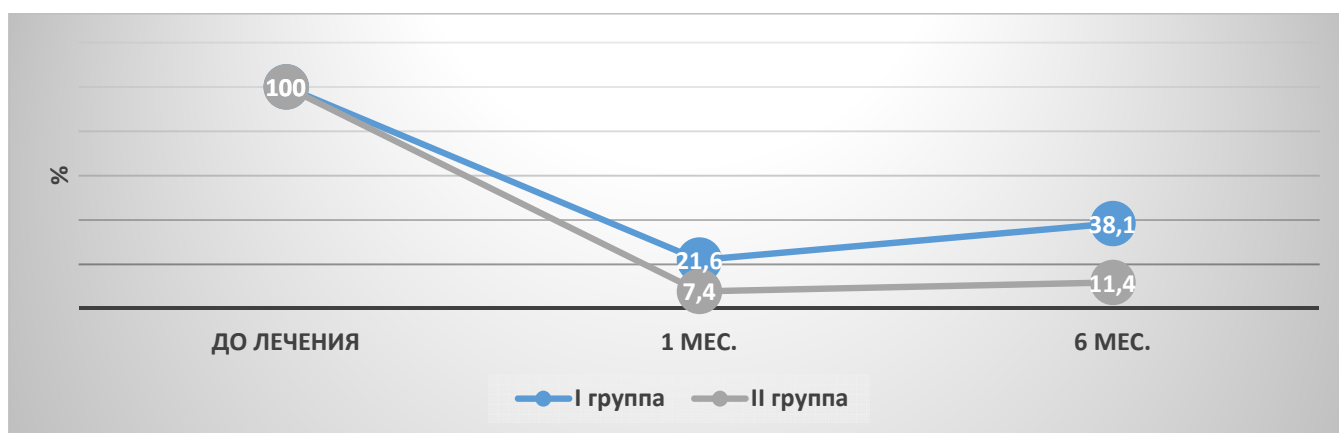


Рис. 3. Динамика обнаружения ВПГ IgM у больных исследуемых групп

Таким образом, микробиологическая эффективность лечения с системным применением ацикловира (I группа) была достаточно высокой, но, при использовании предлагаемого метода, она достигла практически максимально возможных результатов.

Иммунологическая эффективность. После окончания курса предлагаемой терапии во II группе отмечено значительное повышение концентраций всех исследованных цитокинов цервикальной слизи, за исключением TNF α и IL-4, которые также несколько повысились, но данная динамика была недостоверной (рис. 4). В исследовании, проведенном через 1 месяц мониторинга в основной группе, все исследованные параметры, за исключением достоверного снижения концентрации IL-4, возвратились, с теми или иными колебаниями, к исходным значениям.

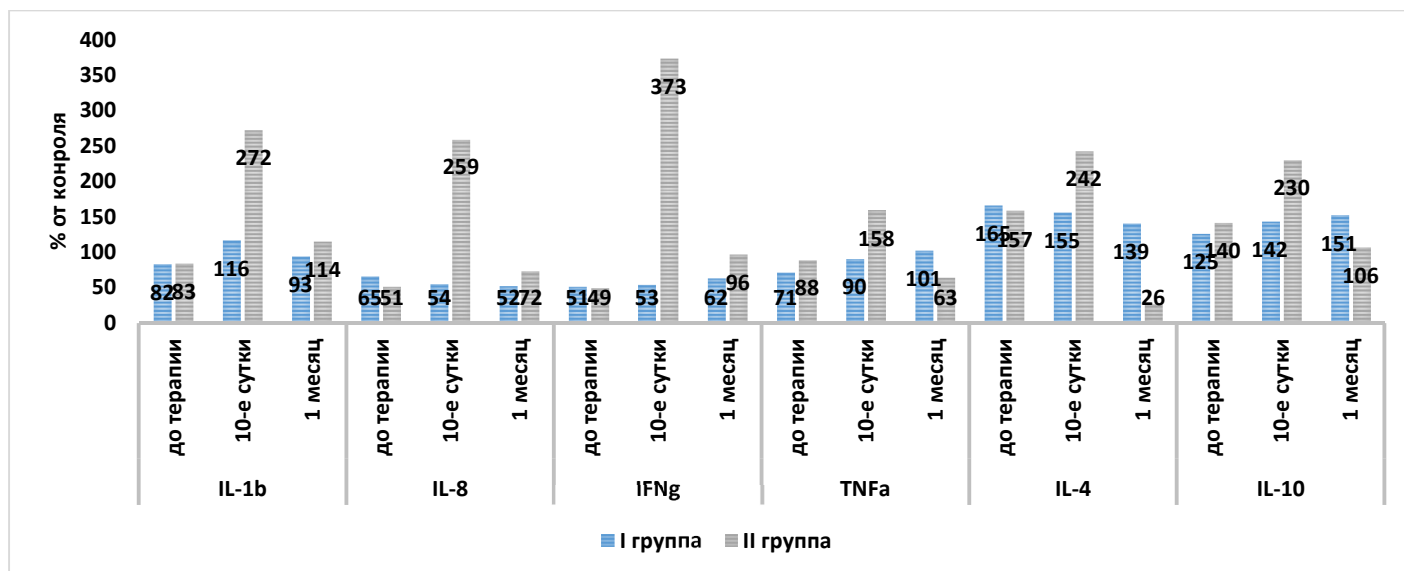


Рис. 4. Концентрация цитокинов цервикальной слизи больных РГГ в процессе мониторинга

В I группе достоверной динамики сывороточной концентрации данных цитокинов не выявлено. Таким образом, при исследовании параметров системного иммунитета у больных РГГ, во-первых, выявлены определенные, но находящиеся в пределах физиологических норм изменения, и, во-вторых, показано, что при применении комплексной терапии наблюдается выраженная временная активация ее как антиген-специфических, так и антиген-неспецифических эффекторных структур с преимущественной временной Th1 девиацией. На 10-е сутки лечения в цервико-вагинальной слизи женщин II группы, в комплексную терапию которых был включен препарат «Кольпоцид», концентрация IL-1 β увеличилась в 12 раз (рис. 4). Особенно интересной является динамика IFN γ . Введение в комплексную терапию дефензинов и глицирризиновой кислоты индуцировало временное повышение синтеза IFN γ с подъемом его концентрации в цервикальной слизи более чем в 37 раз по сравнению с исходной. Чрезвычайно интересной находкой явилось выявленное на месячном сроке мониторинга достоверное ($P < 0,05$) повышение в цервико-вагинальной слизи женщин основной группы концентрации IL-1 β и снижение - IL-4.

Все вышеперечисленное свидетельствует о высокой клинико-иммунологической эффективности предлагаемой терапии рецидивирующего генитального герпеса с применением липотейхоевой и глицирризиновой кислот («Кольпоцид») в комплексе с современным системным противовирусным препаратом, что позволяет рекомендовать ее к широкому клиническому применению.

Беременность и роды. В наше исследование были включены только те пациентки, у которых в течение 12 месяцев после лечения рецидивирующего генитального герпеса наступила беременность. Нами проведено динамическое наблюдение за всеми пациентками, прошедшими предложенную прекоцепционную подготовку. Выявлено, что в I группе, во время беременности, обострения генитального герпеса наблюдались у 61,7 % женщин, а во

Пгруппе, в которой с целью прегравидарной подготовки в комплексе с противовирусной терапией применялся препарат «Кольпоцид-гель», обострение генитального герпеса зарегистрировано только у 9 (15,0 %) беременных. При этом у 6,7 % пациенток симптоматика генитального герпеса купировалась после дополнительного применения препарата «Кольпоцид» 1 раз в день в течение 5 дней без дополнительного назначения противовирусной терапии. Наличие УЗ маркеров внутриутробной инфекции выявлено у 61,6 % беременных I группы и у 12,3 % – II группы. Осложненные роды с преждевременным излитием околоплодных вод, аномалиями родовой деятельности в группе сравнения зарегистрированы в 33,1 % случаев, в основной группе – в 18,3 %. Наличие признаков реализации внутриутробной инфекции было отмечено у 58,3 % новорожденных I группы и у 11,5 % – II группы.

Таким образом, применение этиологически обоснованной системной противовирусной терапии на фоне патогенетически обоснованной терапии липотейхоевой и глицерризиновой кислотами («Кольпоцид») позволяет повысить клинико-микробиологическую и иммунологическую эффективность лечения больных рецидивирующим генитальным герпесом и провести более успешную прекоцепционную подготовку.

Список литературы

1. Баринский И.Ф. Герпесвирусные инфекции – иммунодефицитные заболевания XXI века // Актуальные проблемы герпесвирусных инфекций. – М., 2014. – С.5-7.
2. Будихина А.С., Пинегин Б.В. Дефензины – мультифункциональные катионные пептиды человека // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2011. – № 2. – С. 31-40.
3. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. – СПб.: СпецЛит., 2009. – 303 с.
4. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. Руководство для врачей. – М.: Триада-Х, 2013. – 439 с.
5. Молочков В.А. Генитальный герпес (клиника, диагностика, лечение и профилактика). – М., 2013. – 66 с.
6. Тищенко М.С., Серебряков М.Ю., Воронов А.В., Серебряков Д.Ю. Лечение больных
7. Coen D., Schaffer P. Antih herpes virus drugs: a promising spectrum of new drugs and drug targets // Reviews. – 2013, april. – Vol.2. – P.278-288.

8. Corey L., Handsfield H. Genital herpes and public health; addressing a global problem. *JAMA*. 2010; 283:791-794.
9. Gottlieb S., Douglas J., Schmid D. et al; Project RESPECT Study Group. Seroprevalence and correlates of herpes simplex virus type 2 infection in five sexually transmitted-disease clinics. *J Infect Dis*. 2012; 186:1381-1389.
10. Peretti S., Shaw J. et al. Immunomodulatory effects of HSV-2 infection on immature. Macaque dendritic cells modify innate and adaptiv responses // *Blood*. – 2015. – Vol. 106. – No.4. – P. 1305–1313.
11. Van't Hof W., Veermann E. C. I, Helmerhorst E. J., NieuwAmerongen A.V. Antimicrobial. Peptides: properties and applicability. *J. Biochem*. 2011; 382: 597-619.