

**М.А. ОВЧИННИКОВА, Г.В. САНТАЛОВА, И.С. ЛИПАТОВ,
Ю.В. ТЕЗИКОВ**

Самарский государственный медицинский университет

**МОНИТОРИНГ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН
С ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ПОДХОДОВ К ПРОФИЛАКТИКЕ РЕЦИДИВОВ**

В статье представлена комплексная оценка течения беременности у женщин с рецидивирующим течением герпетической инфекции в зависимости от подходов к профилактике рецидивов. Проведено клиническое и лабораторно-инструментальное исследование состояния фетоплацентарного комплекса. Доказана ассоциативная связь между частотой рецидивов и формированием патологических состояний у беременных. Результаты исследования подтверждают благоприятное влияние догестационной и антенатальной профилактики рецидивов заболевания по разработанному методу на состояние плодово-плацентарного комплекса, течение беременности, механизмы фетопroteкции в отношении внутриутробного инфицирования вирусом простого герпеса.

Ключевые слова: *герпетическая инфекция, течение беременности, фетоплацентарный комплекс, аллоферон, человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b*

Овчинникова Марина Алексеевна – заочный аспирант кафедры факультетской педиатрии. E-mail: marinasbarypova@yandex.ru

Санталова Галина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии. E-mail: galina.santalova@mail.ru

Липатов Игорь Станиславович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1. E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru

Тезиков Юрий Владимирович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1. E-mail: yra.75@inbox.ru

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

Samara State Medical University

**MONITORING OF PREGNANCY IN WOMEN WITH HERPES
INFECTION, DEPENDING ON THE APPROACHES
TO THE RELAPSE PREVENTION**

The article presents a comprehensive assessment of pregnancy in women with relapsing herpetic infection taking into consideration approaches to relapse prevention. Clinical and laboratory-instrumental examination of the state of fetoplacental complex was performed. An association between the relapse rate and the formation of pathological conditions in pregnant women was revealed and proved. The results of the study confirm the benefit of pregestation and antenatal relapse prevention by means of the developed method. It is also favourable for the condition of the fetoplacental complex, gestation course, mechanisms of phetoprotection in case of intrauterine infection with herpes simplex virus.

Key words: *herpes infection, pregnancy, the fetoplacental complex, alloferon, human recombinant interferon alfa-2b*

Ovchinnikova Marina Alekseevna – Post-graduate Student, Faculty of Pediatrics. E-mail: marinasbarypova@yandex.ru

Santalova Galina Vladimirovna – Doctor of Medicine, Professor, Head of Departmental Pediatrics Chair. E-mail: galina.santalova@mail.ru

Lipatov Igor Stanislavovich – Doctor of Medicine, Professor, Obstetrics and Gynecology Department № 1. E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru

Tezikov Yuri Vladimirovich – Doctor of Medicine, Professor, Head of Obstetrics and Gynecology Department № 1. E-mail: yra.75@inbox.ru

Проблема «персистирующие инфекции и беременность» напрямую связана с состоянием иммунитета у беременных и наличием таких отягощающих факторов

как экстрагенитальная патология, вредные привычки, острые инфекции, возраст [4, 11].

Герпетическая инфекция (ГИ) у беременных приводит к таким осложнениям

ям как угроза прерывания беременности, спонтанный аборт, в том числе неразвивающаяся беременность, привычное невынашивание, преждевременные роды, плацентарная недостаточность (ПН), многоводие, маловодие, задержка роста плода (ЗРП), хроническая гипоксия плода (ХГП), внутриутробная гибель плода, внутриутробное инфицирование плода [6, 7]. В период рецидива вирус может проникать в плаценту и размножаться в ней в больших количествах, это связано с особенностью структуры самой плаценты. Быстрая репликация вируса простого герпеса приводит к формированию воспалительной реакции и развитию деструктивных процессов в плаценте [14, 15]. На современном этапе ПН представляет собой клинический синдром, вызванный нарушениями функций плаценты: трофической, метаболической, эндокринной. Это приводит к ее неспособности поддерживать между матерью и плодом достаточный и адекватный обмен [10, 13]. Обострение ГИ во время беременности влияет на гормональный фон женщины. Снижение синтеза гормонов беременности приводит к развитию таких патологических состояний как замершая беременность, спонтанный аборт, преждевременные роды, нарушение состояния плода [1, 2]. Увеличение частоты рецидивов ГИ прямо пропорционально увеличению срока гестации, это связано с нарастающей иммуносупрессией во время беременности [3, 8].

Таким образом, актуальным является разработка профилактических мероприятий, направленных на снижение частоты рецидивов ГИ во время беременности, безопасных для матери и ребенка.

Цель исследования: оценить особенности течения беременности у женщин с рецидивирующим течением герпетической инфекции, получавших профилактическое лечение на прегравидарном и антенатальном этапах.

Материалы и методы исследования

Женщин, планирующих беременность, обследовали на наличие ГИ с применением методов ПЦР (набор для ПЦР-диагностики АО «Литекс» (Москва)) и ИФА (наборы реактивов Вектор ВПГ-IgG, -IgM, ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск)). При выявлении факта инфицирования ВПГ-1,2 оценивали клиническое течение ГИ: латентное, рецидивирующее. Женщин с рецидивирующим течением ГИ выделяли в группу высокого риска по ВУИ плода.

Критериями исключения являлись: экстрагенитальная патология (сахар-

ный диабет, тяжелые заболевания щитовидной железы, заболевания сердечно-сосудистой системы, печени, почек), врожденные заболевания, инфекции специфические и передающиеся половым путем (в связи с их схожим с ГИ влиянием на течение беременности и развитие плода).

Эффективность противорецидивной терапии оценивалась путем контроля течения беременности, состояния фетоплацентарного комплекса (ФПК) и диагностики внутриутробного инфицирования плода.

Под наблюдением находились 342 женщины с рецидивирующим течением ГИ: I группу (основную) составили 112 женщин, которым профилактика рецидивов осуществлялась по схеме: на прегравидарном этапе за 3-6 мес. до предполагаемой беременности в период рецидива назначался препарат Аллоферон (Аллокин-альфа, ООО «Аллоферон», Россия, рег. № Р N002829/01 от 16.01.2009) п/к 1 мг, 1 раз в 48 часов, № 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; за 1-2 мес. до планируемой беременности проводился анализ показателей неспецифического и специфического иммунитета – при наличии изменений лабораторных показателей, характерных для рецидивирующего течения ГИ, препарат Аллоферон назначался повторно (с 1-го дня цикла) п/к 1 мг, 1 раз в 48 часов, № 6, при нормализации лабораторных показателей – лечение не проводилось; на антенатальном этапе в 24-26 нед. беременности применялся препарат человеческого рекомбинантный интерферон альфа-2b (Виферон, ООО «Ферон», Россия, рег. № Р N000017/01 от 06.10.2010) по 1 свече – 500000 МЕ, 2 раза в день каждые 12 часов, per rectum, курс 5 дней; в 32-34 нед. беременности проводился контроль показателей неспецифического и специфического иммунитета – при изменении лабораторных показателей назначался повторный курс препаратом человеческого рекомбинантный интерферон альфа-2b по 1 свече – 500000 МЕ, 2 раза в день каждые 12 часов, per rectum, 5 дней; при рецидиве ГИ проводилась системная эпизодическая терапия препаратом Ацикловир по 200 мг, 5 раз в день, per os, 10 дней и/или местная терапия препаратом Ацикловир; II группу (сравнения) составили 126 женщин, которым во время беременности проводилась только местная и/или эпизодическая системная химиотерапия

Ацикловиром в период рецидива ГИ; III группу (сравнения) составили 104 женщины, которые отказались от проведения каких-либо лечебно-профилактических мероприятий. Контрольную группу составили 30 женщин с неосложненным течением гестации.

Оценка состояния ФПК проводилась с применением ультразвукового исследования и ультразвуковой доплерографии (ультразвуковая система экспертного класса «Voluson E6» GE Healthcare (Австрия)), кардиотокографии (автоматизированный компьютерный кардиотокограф АУСП «УНИКОС-02» (Россия)), путем определения содержания маркеров апоптоза (лимфоциты с фенотипом CD95+ (Л CD95+), фактора некроза опухоли α (ФНО α)), клеточной пролиферации и энергообеспечения (фактор роста плаценты (ФРП), плацентарная щелочная фосфатаза (ПЩФ)) и маркера децидуализации (плацентарный α -1 микроглобулин (ПАМГ)) в крови беременных женщин. Идентификацию Л CD95+ осуществляли методом иммунофлюоресцентного анализа с использованием моноклональных антител к поверхностным антигенам лимфоцитов человека, меченных FITS fragment antigen binding (Fab-фрагментами) антимышиных иммуноглобулинов (НПЦ «МедБиоСпектор»,

Россия). Относительное количество Л CD95+ определяли на проточном цитофлуориметра FACSCALIBUR (BD Biosciences, США). Уровни ФНО α , ФРП и ПАМГ в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с применением наборов реагентов (ООО «Протеиновый контур» (Россия); «Диатех-ЭМ» (Россия); «P/D systems» (Великобритания)). ПЩФ в сыворотке крови определялась с использованием биохимического анализатора «ULTRA» и реагентов, выпускаемых фирмой «Коhe» (Финляндия) [16].

Для прогнозирования патологии ФПК разработаны предикторные индексы (ПИ) [11]:

ФРП/ФНО α x 100 (ПИ 1) – служит для оценки васкуло- и ангиогенеза и связанного с ними воспалительного ответа;

ПАМГ/ФРП x 100 (ПИ 2) – интегральный индекс, характеризующий состояние материнской и плодовой частей плаценты;

Л CD95+/ПЩФ x 100 (ПИ 3) – отражает степень компенсаторных процессов в трофобласте и степень повреждения трофобластического эпителия.

Для диагностики степени тяжести ПН применялись комплексная балльная шкала с расчетом итогового показателя (таблица 1) и клиническая классификация А.Н. Стрижакова с соавт. (2014) [9].

Таблица 1

Комплексная балльная шкала оценки степени тяжести хронической плацентарной недостаточности

Параметры	Баллы			
	0	1	2	3
Несоответствие данных УЗ-фетометрии гестационному возрасту плода (нед).	Нет	На 1-2	На 3	На 4 и более
Оценка по диагностической шкале ПН (в баллах)	5 – 4,6	4,5 -3,6	3,5– 2,1	2,0 – 0
Степень нарушения кровотоков	Нет	IA,IB	II	III
Интегральный показатель состояния плода	Менее 1	1-2	2-3	3 и более
Реакция сердечно-сосудистой системы плода	5	4-3	2	1-0

Согласно комплексной балльной шкале: при итоговом показателе 0 баллов констатировали отсутствие плацентарной недостаточности; от 1 до 3 баллов – I степень тяжести ПН (дисфункция плаценты); от 4 до 9 баллов – II степень тяжести ПН (декомпенсированная ПН (ДПН)); от 10 до 13 баллов – III степень тяжести ПН (прогрессирующая ДПН); от 14 баллов и более – IV степень тяжести ПН (критическая ПН). Сте-

пень тяжести ПН подтверждалась морфологическим исследованием последа. В исследовании использовались критерии диагностики ПН, разработанные академиком РАН А.П. Миловановым [12].

Обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере Acer (Тайвань) в среде Windows 7 с использованием статистической программы SPSS Statistica версия 21 (лицен-

зия № 20130626-3). Для расчета статистической значимости качественных различий применялся хи-квадрат (χ^2) для четырехпольной таблицы. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Если значение χ^2 больше критического (критическое значение $\chi^2 = 3,8$ при $p < 0,05$), то распределение полученных результатов считали не случайным при 5%-м уровне значимости. Значения лабораторных показателей представлены медианой и межквартильным интервалом (25 квартиль – 75 квартиль), статистические различия рассчитывались с применением критерия U Манна-Уитни, корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Эффективность разработанного метода профилактики оценивалась стандартами доказательной медицины (ЧБНЛ – число больных, которым необходимо проводить превентивное ле-

чение, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одного пациента (1/САР); ОШ – отношение шансов (А/В)/(С/Д)) [5].

**Результаты исследования
и их обсуждение**

Основные характеристики анамнеза, соматической и гинекологической патологии, клинического течения ГИ у женщин групп сравнения до начала лечения представлены в таблице 2.

Из данных таблицы 2 следует, что характеристика акушерского анамнеза, экстрагенитальной и гинекологической патологии, возраста женщин трех групп сравнения сходна, в этом отношении группы сопоставимы. Клиническое течение ГИ во всех группах идентично.

Полученные показатели маркеров апоптоза, клеточной пролиферации, децidualизации и энергообеспечения на разных сроках беременности представлены в таблице 3.

Таблица 2

Основные характеристики групп сравнения (% (абс.ч))

Характеристики	I группа (n=112)	II группа (n = 126)	III группа (n=104)
Спонтанные абортыв анамнезе	12,5 (14)	9,5 (12)	11,5 (12)
Медицинские абортыв анамнезе	16,1 (18)	15,1 (19)	13,5 (14)
Мертворождения в анамнезе	0,9 (1)	0,8 (1)	1,0 (1)
Гинекологические заболевания	56,3 (63)	65 (82)	71,2 (74)
Экстрагенитальная патология	69,6 (78)	59,5 (75)	85,6 (89)
Возраст, лет (M±s)	25,4 ± 3,6	25,9 ± 3,1	26,1 ± 3,5
Рецидивирующее течение ГИ	100 (112)	100 (126)	100 (104)

Таблица 3

**Содержание маркеров апоптоза, клеточной пролиферации и децidualизации
у беременных групп сравнения (Me [Q₁-Q₃])**

Группы сравнения	Лабораторные показатели				
	Л CD95+, %	ФНОα, пкг/мл	ФРП, пкг/мл	ПАМГ, нг/мл	ПЩФ, Ед/л
18-24 недель гестации					
I группа (n=112)	21,1 [17,4-29,6]	44 [34-61]	379 [362-394]	15,8 [11,4-19,8]	-
II группа (n=126)	40,5*,** [32,8-51,3]	149*,** [133-167]	265*,** [248-289]	66,2*,** [54,8-79,4]	-
III группа (n=104)	44,6*,** [36,1-58,2]	196*,** [182-214]	254*,** [239-275]	62,7*,** [51,6-74,3]	-
Контроль (n=30)	19,1 [14,2-26,5]	36 [25-53]	382 [361-406]	14,6 [9,7-19,2]	-
28-38 недель гестации					
I группа (n=112)	23,8 [14,2-32,1]	94 [79-131]	357 [329-382]	28,1 [22,6-41,3]	135 [121-157]
II группа (n=126)	58,6*,** [44,6-72,3]	852*,** [776-834]	168*,** [155-184]	134,7*,** [121,4-148,3]	98*,** [84-106]

III группа (n=104)	65,7*,** [49,4-83,9]	1248*,** [1055-1437]	142*,** [129-174]	149,6*,** [132,1-163,8]	91*,** [76-101]
Контроль (n=30)	21,9 [12,1-36,5]	92 [76-118]	353 [332-374]	23,7 [18,4-36,7]	140 [126-162]

* - разница статистически значима по сравнению с I группой (p<0,05);
** - разница статистически значима по сравнению с контролем (p<0,05).

Полученные данные свидетельствуют о выраженном дисбалансе показателей, характеризующих индуцированную трофобластом готовность лимфоцитов к запрограммированной клеточной гибели, ангиогенез плодовой и децидуализацию материнской части плаценты во II и III группах. При этом снижение уровня ПЩФ свидетельствует об истощении

биосинтетических процессов в плаценте и является неблагоприятным прогностическим признаком нарушенного развития плода и новорожденного. В I группе показатели были приближены к значениям контрольной группы.
Средние значения ПИ во II и III триместрах у беременных групп сравнения и контрольной группы представлены в таблице 4.

Таблица 4
Средние значения ПИ во II и III триместрах у беременных групп сравнения и контрольной группы (Me [Q₁-Q₃])

Группы сравнения	Предикторные индексы		
	ПИ 1	ПИ 2	ПИ 3
II триместр			
I группа (n=112)	861,4 [796,4-1021,7]	4,2 [3,4-5,6]	-
II группа (n=126)	177,9*,** [118,3-325,7]	25*,** [18,6-34,1]	-
III группа (n=104)	129,6*,** [84,1-204,3]	24,7*,** [16,8-36,1]	-
Контроль (n=30)	1061,1 [897,3-1126,9]	3,8 [2,9-5,2]	-
III триместр			
I группа (n=112)	379,8 [286,4-457,5]	7,9 [5,6-9,8]	17,6 [11,8-26,3]
II группа (n=126)	19,7*,** [8,6-43,1]	80,2*,** [70,4-89,3]	59,8*,** [43,7-71,9]
III группа (n=104)	11,4*,** [7,2- 38,1]	105,4*,** [73,9-156,2]	72,2*,** [55,8-92,6]
Контроль (n=30)	383,7 [298,9 -456,8]	6,7 [4,1-9,5]	15,6 [8,6-24,7]

* - разница статистически значима по сравнению с I группой (p<0,05);
** - разница статистически значима по сравнению с контролем (p<0,05).

ПИ отражают состояние основных биологических систем, которые участвуют в формировании ПН. Диагностика их изменений позволяет прогнозировать со II триместра беременности развитие ПН и степень ее тяжести. Полученные данные по ПИ1 и ПИ2 у беременных с рецидивирующим течением ГИ II и III групп сравнения во II триместре гестации были характерны для высокой вероятности реализации тяжелых форм ПН и нарушений развития плода. Снижение показателя ПИ1 и повышение ПИ2 во II и III триместрах свидетельствует о начале формиро-

вания ПН. У беременных основной группы данные по ПИ1, ПИ2 и ПИ3 статистически не отличались от показателей ПИ группы контроля.
Результаты обследования ФПК с применением комплексной балльной шкалы оценки степени тяжести ПН представлены в таблице 5.
Из данных таблицы 5 следует, что ПН в основной группе диагностирована в 11,6% наблюдений, преимущественно (84,6% – 11/13) – I степени тяжести (дисфункция плаценты); в 15,4% (2/13) наблюдений имела место ПН II степени

Частота ПН и степень ее тяжести у беременных с рецидивирующим течением ГИ % (абс.ч)

Степень тяжести ПН	I группа (n = 112)	II группа (n = 126)	III группа (n = 104)
I степень	9,8 (11)	23 (29)	14,4 (15)
II степень: ПА – ЗРП 1-2 ст. ПБ – ХГП ПВ – ХГП+ ЗРП	1,8 (2)	35,7* (45) 9,5 (12) 15,1 (19) 11,1 (14)	51,9* (54) 10,6 (11) 25* (26) 16,3 (17)
III степень	-	19* (24)	27,9* (29)
IV степень	-	3,2 (4)	3,8 (4)
Всего	11,6 (13)	80,9* (102)	98,1* (102)

* - разница статистически значима по сравнению с I группой ($p < 0,05$).

(ДПН с преимущественным нарушением трофической функции – ЗРП I степени). В группах сравнения без превентивных мероприятий реализация ПН имела место в 80,9% и 98,1% (соответственно II и III клиническим группам), преимущественно II (ДПН), III (прогрессирующая ДПН) и IV (критическая ПН) степеней тяжести. Следует отметить, что изолированное нарушение трофической функции плаценты (ПН ПА ст.) во II группе наблюдалось в 26,7% (12/45 – от числа беременных II группы с ПН II степени) и в III группе – 20,4% (11/54 – от числа беременных III группы с ПН II степени). У беременных данных групп диагностирована ЗРП 1, 2 степени тяжести. Изолированное нарушение газообменной функции плаценты (ПН ПБ ст.) наблюдалось в 42,2% (19/45) и в 48,1% (26/54) – соответственно II и III группам сравнения, при рождении ди-

агностировалась асфиксия преимущественно средней степени тяжести. Сочетанное нарушение трофической и газообменной функций (ПН ПВ ст.) было отмечено в 31,1% (14/45) наблюдений во II группе и в 31,5% (17/54) наблюдений в III группе беременных с ПН II степени. Прогрессирующая ДПН и критическая форма ПН были диагностированы только во II (19% и 3,2% соответственно) и III (27,9% и 3,8% соответственно) группах сравнения.

Результаты анализа клинических и лабораторно-инструментальных данных обследования ФПК показали достоверно более высокую частоту альтерации системы «плацента-плод» у беременных с рецидивирующим течением ГИ при отсутствии лечебно-профилактических мероприятий.

Частота осложнений беременности у женщин основной группы и групп сравнения представлена в таблице 6.

Таблица 6

Частота осложнений беременности у женщин основной группы и групп сравнения (% (абс.ч.))

Осложнения беременности	I группа (n = 112)	II группа (n = 126)	III группа (n = 104)
Рецидив ГИ	2,7 (3)	100* (126)	100* (104)
Ранний токсикоз	4,5 (5)	70,6* (89)	71,2* (74)
Угроза прерывания беременности	9,8 (11)	61,9* (78)	64,4* (67)
Преэклампсия умеренная	0,9 (1)	11,9 (15)	17,3 (18)
Преэклампсия тяжелая	-	2,4 (3)	3,8 (4)
Плацентарная недостаточность	11,6 (13)	80,9* (102)	98,1* (102)
Маловодие	-	12,7 (16)	13,5 (14)
Многоводие	-	11,1 (14)	8,7 (9)
Предлежание плаценты	-	3,2 (4)	2,9 (3)
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	-	2,4 (3)	2,9 (3)
Задержка роста плода	1,8 (2)	12,7 (16)	16,8 (17)
Хроническая гипоксия плода	-	26,2* (33)	40,5* (40)
Сочетание ЗРП и ХГП	-	19* (24)	26,5* (30)

Дородовое излитие околоплод. вод	-	15,9 (20)	35,6* (37)
Преждевременные роды	1,8 (2)	30,9* (39)	34,6* (36)
Нарушение адаптации новорожденного	10,7 (12)	82,5* (104)	97,1* (101)

* - разница статистически значима по сравнению с I группой ($p < 0,05$).

Клинико-лабораторный анализ течения ГИ и реализации осложнений беременности у женщин I, II и III групп показал достоверное снижение ($p < 0,05$) частоты рецидивов ГИ (в I группе не превышала одного случая за весь период беременности у 2,7% женщин, во II и III группах рецидивы наблюдались у 100% беременных, медиана частоты которых составила 4 [3-5], достигая в отдельных наблюдениях до 8 эпизодов).

Частота наблюдений раннего токсикоза, ПН, ЗРП, ХГП преждевременных родов и нарушения адаптации новорожденных в раннем постнатальном периоде в основной клинической группе диагностирована достоверно ниже. Эти данные подтверждают благоприятное влияние прегравидарной и антенатальной профилактики ГИ разработанным методом. В I группе преобладали осложнения гестации легкой степени (ранний токсикоз легкой степени, дисфункция плаценты, ЗРП I ст., преждевременные роды после 34 нед. гестации). Во II и III группах доказана значимая положительная корреляционная связь между частотой рецидивов ГИ и развитием осложнений беременности (r от 0,62 до 0,71, при $p < 0,05$). Все женщины были благополучно родоразрешены, без перинатальных потерь.

Обследование новорожденных на предмет внутриутробного инфицирования и реализации ГИ показало, что в I группе внутриутробное инфицирование без реализации ГИ имело место в 1 наблюдении (0,9%), во II группе – в 19 (15,1%), в III группе – в 26 (25%) наблюдениях. Реализация ГИ отмечалась во II группе в 6 (4,8%) наблюдениях, в III группе – в 11 (10,6%), в I группе ни в одном из наблюдений.

Стандарты эффективности доказательной медицины в отношении внутриутробного инфицирования плода вирусом простого герпеса при сравнении I и III групп составили: ЧБНЛ 3 (95% ДИ 2-4); ОШ 0,02 (95% ДИ 0,002-0,12); при сравнении II и III групп составили: ЧБНЛ 6 (95% ДИ 4-25); ОШ 0,45 (95% ДИ 0,25-0,81). Следовательно, эффект в I группе по сравнению со II группой по показателю ЧБНЛ выше в 2 раза, по показателю ОШ – в 22,5 раза.

Обсуждение

результатов исследования

Анализ клинических и лабораторно-инструментальных данных обследования ФПК у беременных с рецидивирующим течением ГИ при отсутствии лечебно-профилактических мероприятий показал достоверно более высокую частоту альтерации системы «плацента–плод», что обусловлено перманентной активацией системного воспалительного ответа при данном клиническом варианте течения ГИ, нарастающим иммунодефицитом на фоне длительной антигенной стимуляции иммунной системы, гормональным сбоем, связанным с персистенцией ВПГ. Патогенетическая связь рецидивирующего течения ГИ с плацентоассоциированными осложнениями беременности подтверждена значимой положительной корреляционной связью между частотой рецидивов ГИ и реализацией патологии гестации (r от 0,62 до 0,71, при $p < 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о негативном влиянии ВПГ на состояние здоровья женщины в период гестации, ФПК, внутриутробное развитие плода и высоком риске внутриутробного инфицирования с последующей реализацией ГИ. Ряд выявленных закономерностей согласуется с работами И.В. Довжиковой (2009), В.Л. Тютюнник, Н.Е. Кан, О.И. Михайловой (2016), S.S. Morelli et al. (2015).

Проведение этапной прегравидарной и антенатальной профилактики рецидивирующего течения ГИ по разработанному методу значительно снижает риск развития осложнений гестации, детерминированных патологией ФПК, и внутриутробного инфицирования ВПГ, подтверждает фетопротективное действие превентивной терапии препаратами Аллоферон и человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b с противовирусными и иммуномодулирующими свойствами. Аллоферон на догестационном этапе, за счет способности усиливать распознавание инфицированных клеток и антигенов системами естественного иммунитета, ответственных за элиминацию вируса, способствует снижению инфекционной активности ВПГ и нормализации показателей неспецифической за-

щиты. Применение человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b в антенатальном периоде препятствует реактивации ГИ, благодаря способности препарата активировать иммунное распознавание антигенов и подавлять репликацию вируса, что способствует более выраженным компенсаторным возможностям ФПК. Высокая результативность разработанного метода этапной профилактики внутриутробного инфицирования плода ВПГ доказана нами впервые с применением комплексного подхода, включающего клинические и лабораторные методы обследования с расчетом ключевых показателей эффективности превентивного вмешательства.

Выводы:

Проведение профилактических мероприятий на прегравидарном и антенатальном этапах по разработанному методу способствует более благоприятному течению беременности за счет снижения негативного влияния рецидивов ГИ на организм женщины и ФПК.

Комплексный метод этапной профилактики рецидивов ГИ с применением препарата Аллоферон на догестационном этапе и препарата человеческого рекомбинантный интерферон альфа-2b в период беременности оказывает выраженное фетопротекторное действие, снижает риск внутриутробного инфицирования плода и реализации ГИ в 20 раз по сравнению с группой, где применялась только эпизодическая системная химиотерапия, и в 40 раз по сравнению с группой, где профилактика рецидивов ГИ не проводилась (ЧБНЛ 3 (95% ДИ 2-4); ОШ 0,02 (95% ДИ 0,002-0,12)).

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Боровиков И.О., Холина Л.А., Булгакова В.П., Авакимян В.А. Преконцепционная подготовка пациенток с рецидивирующим генитальным герпесом // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 3. С. 95.
2. Довжикова И.В. Нарушение гормонообразовательных процессов в плаценте при беременности, осложненной обострением герпетической инфекции // Якутский медицинский журнал. 2009. № 1 (25). С. 41-44.
3. Исаков В.А., Исаков Д.В. Патогенез и лечение социально значимых вирусных урогенитальных инфекций (герпеса и папилломавирусной инфекции) // Клиническая фармакология и терапия. 2014. Т. 23, № 1. С. 68-74.

4. Каминский В.В., Шипко И.Н. Профилактика акушерских и перинатальных осложнений у беременных на фоне генитального герпеса и цитомегаловирусной инфекции после использования вспомогательных репродуктивных технологий // Здоровье женщины. 2013. № 1 (77). С. 72.
5. Котельников Г.П., Шпигель А.С. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика: монография. – изд. 2-е перераб и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 242 с.
6. Кузьмин В.Н., Адамян Л.В. Проблема внутриутробной инфекции в современном акушерстве // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2017. № 3 (20). С. 32-36.
7. Луценко М.Т., Колосов В.П., Гориков И.Н. и соавт. Значение неблагоприятных факторов постнатального онтогенеза в развитии угрозы невынашивания во втором триместре беременности у женщин, инфицированных вирусом простого герпеса // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. № 61. С. 59-65.
8. Любошенко Т.М. Клинико-иммунологическая характеристика и лечение пациентов с герпетической инфекцией // Забайкальский медицинский вестник. 2015. № 1. С. 17-23.
9. Овчинникова М.А. Влияние рецидивирующего течения герпетической инфекции у беременных на фетоплацентарный комплекс и состояние здоровья детей // Аспирантский вестник Поволжья. 2014. № 1-2. С. 123-127.
10. Петрова М.Б., Харитонов Е.А., Павлова Н.В., Костюк Н.В. Морфологические изменения плаценты при фетоплацентарной недостаточности и урогенитальных инфекциях в анамнезе // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 3. С. 33.
11. 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. С. 39-43.
12. Франк Г.А., Ковальский Г.Б., Зайратьянц О. В. с соавт. Правила проведения патологоанатомических исследований плаценты Класс XV и XVI МКБ-10. Клинические рекомендации / Российское общество патологоанатомов. М., 2017. 74 с.
13. Morelli S.S., Mandal M., Goldsmith L.T. et al. The maternal immune system during pregnancy and its influence on fetal development // Research and Reports in Biology. 2015. Vol. 6. P. 171-189.
14. Nigro G., Carta G., Mazzocco M. et al. Role of the infections in recurrent spontaneous abortion // Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2011. T. 24. № 8. С. 983-989.
15. Nomura R.M.Y., Ortigosa C., Fiorelli L.R. et al. Gender-specific differences in fetal cardiac troponin T in pregnancies complicated by placental insufficiency // Gender Medicine. 2011. Vol. 8. № 3. P. 202-208.
16. Okada H., Tsuzuki T., Shindoh H. et al. Regulation of decidualization and angiogenesis in the human endometrium: mini review // J. of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2014. – Vol. 40, № 5. – P. 1180-1187.