

# Решение проблемы микст-инфекций репродуктивной системы в сочетании с вирусом папилломы человека

В.В. Бобрицкая<sup>1</sup>, О.В. Назар<sup>2</sup>, Т.Н. Бондаренко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Харьковский национальный медицинский университет

<sup>2</sup>Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика

**Цель исследования:** определение эффективности лечения микст-инфекций женской репродуктивной системы преимущественно хламидийной этиологии в сочетании с вирусом папилломы человека (ВПЧ) и вирусом простого герпеса (ВПГ) путем использования оксодигидроакридинилацетата натрия (Оверин®).

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 60 пациенток с лабораторно подтвержденной микст-инфекцией репродуктивной системы: хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, ВПЧ, ВПГ. Основная группа – 35 пациенток – получала комплекс этиотропной терапии с оксодигидроакридинилацетатом натрия (Оверин®). Группа сравнения – 25 пациенток – получила курс этиотропной терапии без применения иммуномодулирующих препаратов.

**Результаты.** В основной группе после курса терапии: контрольные результаты по хламидийной инфекции отрицательные у 94,3% пациенток, микоплазменной – у 100%, уреаплазменной – в 100% случаев. Отрицательные результаты наличия ВПЧ – у 91,5% пациенток, ВПГ – у 82,9% пациенток. В группе сравнения: отрицательные результаты по хламидийной инфекции у 80,0% пациенток, микоплазменной – у 96,0%, уреаплазменной – у 92,0%, ВПЧ – у 42,0% пациенток, ВПГ – у 36,0% пациенток. Пациенткам группы сравнения в дальнейшем был проведен дополнительный курс терапии.

**Заключение.** Препарат Оверин® демонстрирует высокую эффективность терапии хронических инфекций женской репродуктивной системы, в том числе хламидиоза как отдельного заболевания, так и при наличии вирусных ассоциаций. В случаях сочетания хламидийной инфекции с ВПЧ и ВПГ, в том числе ВПЧ высокоонкогенных штаммов, препарат Оверин® может быть средством выбора в комплексе с антибактериальной терапией.

**Ключевые слова:** микст-инфекция, хламидии, вирус папилломы человека, вирус простого герпеса, Оверин®.

Отличительным признаком инфекционных процессов, наблюдаемых клиницистами в настоящее время, является хроническое течение, развитие устойчивых форм возбудителей, в том числе внутриклеточной инфекции, не поддающихся лечению с помощью традиционных схем терапии.

Постоянно повторяющиеся попытки разработки новых подходов приводят к изменению длительности и кратности антибактериальной, фунгицидной, противовирусной терапии. Предлагаются новые формы и сочетания лекарственных средств. В комплекс терапии вводятся как отдельные препараты иммуномодулирующего действия, так и сочетание лекарственных средств различного направления [1, 2, 3].

Поэтому поиск оптимальных схем терапии, предполагающих уменьшение лекарственной нагрузки, сокращение количества применяемых препаратов, является на сегодня чрезвычайно актуальным.

Персистирующая хламидийная инфекция, особенно в сочетании с вирусным инфицированием, характеризуется разнообразными нарушениями в иммунном статусе, что может приводить к развитию иммунопатологических процессов, таких, как синдром Рейтера, реактивный артрит, формирование иммунологических форм бесплодия. Учитывая данные процессы, перед клиницистами стоит задача выбора адекватной иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении данной патологии.

Одним из наиболее длительных курсов терапии инфекций репродуктивной системы является курс лечения хламидийной инфекции (*S. trachomatis*). Это связано с особенностями цикла развития данного вида внутриклеточной инфекции, образования антибиотикорезистентных форм [16]. В результате многочисленных исследований определено, что у 70–80% женщин хламидийная инфекция протекает бессимптомно, а у 15–40% процесс распространяется восходящим путем, что приводит к серьезным осложнениям, включая воспалительные заболевания таза, бесплодие и внематочную беременность. Инфекция с *S. trachomatis* облегчает передачу ВИЧ, ее наличие также связывают с развитием рака шейки матки, поскольку внутриклеточный возбудитель потенцирует диспластическое влияние вируса папилломы человека (ВПЧ) [17]. В случаях генерализованной инфекции хламидии признаны одним из этиологических факторов подострого тиреоидита [5]. Хотя хламидийная инфекция поддается лечению антибиотиками, многие препараты не являются достаточно эффективными в случаях монотерапии, и курс лечения зачастую удлиняется. Вакцинация при данном типе инфекции на сегодня не разработана [16, 17, 18].

Поэтому представляется необходимым поиск патогенетических вариантов лечения с учетом возможного влияния на процессы защиты и элиминации данного возбудителя, дополнения иммунологического звена терапии.

Известно, что в процессе элиминации хронической хламидийной инфекции, вирусных ассоциаций, в том числе ВПЧ, вируса простого герпеса (ВПГ) ведущую роль играет система выработки эндогенного интерферона [1, 2, 4, 5, 6, 11].

Процесс подавления вирусов и внутриклеточных инфекций описан еще в 1937 году, а механизм действия получил четкое объяснение после открытия А. Айзексом и Ж. Линдemanом в 1957 г. интерферона (ИФ). Исследования последующих лет были направлены на изучение роли ИФ, а также препаратов и средств, влияющих на выработку данной субстанции эндогенной защиты.

ИФ – специфический вид белка, который обладает противовирусными, противоопухолевыми и иммуномодулирующими свойствами. Известно более 20 видов ИФ, различающихся по структуре и биологическим свойствам и представляющих три основных вида:  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ . По механизму действия ИФ принципиально отличаются от антител: они не специфичны по отношению к вирусным инфекциям, но в то же время препятствуют репликации различных видов вирусов, а также внутриклеточных форм возбудителей. ИФ угнетают репликацию

вирусов в организме, оказывая влияние на инфицированные клетки и подавляя синтез вирусных нуклеиновых кислот [5, 6, 9, 10]. В случаях хламидийной, микоплазменной, уреаплазменной инфекций ИФ действуют на репликацию возбудителей, а также препятствуют реинфицированию.

Также особенностью ИФ является иммуномодулирующее и антипролиферативное действие, которое проявляется в снижении продукции антител (IgM, IgG), инсулиноподобных факторов роста и повышении цитотоксической активности клеточного звена иммунитета (NK – клеток-киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов). Это делает его незаменимым препаратом в комплексной терапии инфекций, вызванных внутриклеточными агентами. Особенностью ИФ является его универсальность, проявляющаяся в действии на любые типы вирусов, как ДНК-, так и РНК-содержащих.

Поэтому от уровня синтеза эндогенного ИФ зависят основные защитные реакции макроорганизма, а также процессы элиминации хламидий, вирусной инфекции, сочетаний вирусной инфекции с прочими видами патогенных форм, вызывающих хронические воспалительные процессы [6, 7].

Интерфероновый статус организма может поддерживаться специфическими медикаментозными препаратами, направленными на дополнительную выработку ИФ иммунокомпетентными клетками. При стимуляции клеток индуктором ИФ происходит активация генов, кодирующих белки ИФ, а также продукция и трансляция этих белков. В результате связывания ИФ с рецепторами индуцируется процесс синтеза протеинов, повышающих резистентность клетки к чужеродному агенту [7, 8, 11]. Интересен факт о возможности переноса подобных протеинов на соседние клетки, не контактирующие ни с индуктором, ни с самим ИФ. То есть формируется защитная белковая «панель» клеток, препятствующая персистенции инфекции, а также реинфицированию новыми агентами [9, 10].

К разряду медикаментозных препаратов, отвечающих требованиям универсальной иммуномодуляции, относится оксидигидроакридинилацетат натрия (Оверин®). Препарат (также под торговой маркой Неовир) хорошо зарекомендовал себя в зарубежной и отечественной практике, поскольку в большинстве клинических случаев элиминация возбудителей, в том числе и вирусной инфекции, происходила уже после одного курса препарата.

Препарат имеет выраженное антихламидийное действие, также оказывает противовирусное действие в отношении ДНК- и РНК-геномных вирусов и применяется для лечения и профилактики вирусных инфекций. Активность препарата связана с его способностью вызывать повышение концентрации эндогенных интерферонов, особенно ИФ-α.

Инъекция 250 мг препарата Оверин® по сывороточным титрам ИФ эквивалентна введению 6–9 млн МЕ рекомбинантного ИФ-α. Оверин® активизирует стволовые клетки костного мозга, Т-лимфоциты и макрофаги, проявляет иммуномодулирующую активность, нормализует баланс между субпопуляциями Т-хелперных и Т-супрессорных клеток. При ряде заболеваний Оверин® способен снизить продуцирование в организме фактора некроза опухолей (ВИЧ-инфекция, сепсис) и активизировать естественные киллерные клетки (при опухолевых заболеваниях). Имеет выраженный стимулирующий эффект на активность системы полиморфноядерных лейкоцитов [12].

Пик активности ИФ в крови и тканях наблюдается через несколько часов после внутримышечного введения препарата Оверин® и поддерживается в течение 16–20 ч после введения. Действующее вещество – оксидигидроакридинилацетат натрия – выделяется из организма в неизменном виде почками.

Показания к применению Оверина® – в соответствии с инструкцией он показан при широком спектре различных за-

болеваний, манифестирующих при относительном либо абсолютном иммунодефиците, таких, как:

- инфекции, вызванные вирусом Herpes simplex, Varicella zoster, Herpes simplex genitalis, в том числе у лиц с нарушениями иммунной системы;
- цитомегаловирусная инфекция у лиц с иммунодефицитом;
- радиационный иммунодефицит;
- ВИЧ-инфекции;
- энцефалиты и энцефаломиелиты вирусной этиологии;
- уретриты, эпидидимиты, простатиты, цервициты и сальпингиты хламидийной этиологии;
- венерическая лимфогранулема;
- онкологические заболевания;
- рассеянный склероз;
- кандидозные поражения кожи и слизистых оболочек;
- папилломавирусная инфекция.

Противопоказанием к применению является повышенная чувствительность к препарату. Оверин®, так же, как и прочие индукторы ИФ, не применяют в период беременности и лактации, а также данные препараты ограничены к применению в детском возрасте.

В случае локальной боли при введении препарата рекомендуется введение вместе с раствором местного анестетика, на который должна быть проведена предварительная аллергопроба (анестетик необходимо вводить с помощью отдельного шприца).

Оверин® вводят внутримышечно по 250 мг (1 ампула) или 4–6 мг на 1 кг массы тела. При необходимости разовая доза препарата Оверин® может быть увеличена до 500 мг. Стандартный курс лечения состоит из 5–7 инъекций Оверина® в дозе 250 мг с интервалом 48 ч, курсовая доза зависит от клинической ситуации и характера заболевания.

Профилактическая доза составляет 250 мг (1 ампула). При длительном применении (от 3 до 12 мес) рекомендованный интервал между введениями препарата Оверин® 3–7 сут. Длительное применение препарата может быть рекомендовано при выраженном иммунодефицитном состоянии, рассеянном склерозе, онкологических заболеваниях [12].

Учитывая широкий спектр применения данного индуктора ИФ в сочетании с универсальностью действия, нами было проведено исследование клинической эффективности препарата в комплексе лечения микст-инфекций малого таза с высокими титрами хламидийной инфекции, в том числе ассоциированной с ВПЧ и ВПГ.

**Цель исследования:** повышение эффективности лечения микст-инфекций женской репродуктивной системы преимущественно хламидийной этиологии в сочетании с ВПЧ и ВПГ путем использования иммуностропной терапии – оксидигидроакридинилацетата натрия (Оверин®).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 60 пациенток 26–35 лет с лабораторно подтвержденной хронической инфекцией репродуктивной системы, с наличием хламидийной инфекции.

В соответствии с проводимой терапией пациентки были разделены на две группы наблюдения:

I (основная) группа – 35 женщин, которые в соответствии с выделенными возбудителями получали комплекс антибиотиков, местную санацию в сочетании с курсом иммуномодулирующей терапии с использованием оксидигидроакридинилацетата натрия (Оверин®);

II группа (сравнения) – 25 женщин, получавших только антибактериальную и специфическую противовирусную (валацикловир) терапию: сочетание антибиотиков с местными санационными препаратами. Иммуномодулирующую терапию в данной группе не проводили.

Среди пациенток групп наблюдения обратились по поводу первичного бесплодия 26 (74,2%) человек I группы и

18 (72,0%) – II группы. Хронический аднексит с частыми рецидивами наблюдался у 10 (28,5%) пациенток I группы и 9 (36,0%) – II группы. Среди предъявляемых жалоб преобладали хроническая тазовая боль умеренной интенсивности: у 17 (48,5%) пациенток I группы и 11 (44,0%) пациенток II группы. Диагноз хронического сальпингоофорита верифицирован у 24 (68,5%) пациенток основной группы и 19 (76,0%) – из группы сравнения. Дисплазия шейки матки 1-й степени диагностирована у 9 (25,7%) пациенток основной группы и 7 (28,0%) – группы сравнения, цервицит соответственно у 7 (20,0%) и 4 (16,0%), дисплазия шейки матки 2-й степени – у 4 (11,4%) – основной группы и 2 (8,0%) – группы сравнения.

Паритет – одни роды в анамнезе имели всего 8 (22,8%) пациенток I группы, искусственные аборт – 12 (34,2%) женщин. Во II клинической группе одни роды зафиксированы у 6 (24,0%) человек, двое родов – у 1 (4,0%) пациентки, искусственные аборты в анамнезе – у 9 (36,0%) женщин.

Всем пациенткам проводили исследование на наличие возбудителей хронических инфекций – хламидий, уреаплазм, микоплазм, ВПЧ 1-го и 2-го типов – путем иммунофлюоресцентного анализа, а также полимеразной цепной реакции (ПЦР). Диагностику типов ВПЧ-инфекции проводили с помощью исследования Квант-21: определение 6, 11, 9, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 58, 59, 67-го типов ВПЧ; с определением вирусной нагрузки (количество ВПЧ: Lg-копий в расчете на 100 000 эпителиальных клеток, Lg-копий на образец).

Иммунологические методы исследования включали традиционную иммунограмму с определением субпопуляционного состава лимфоцитов, неспецифических факторов защиты и уровня цитокинов.

Всем пациенткам проводили бактериологическое исследование с определением бактериологической и микотической составляющей микст-инфекции.

Также в комплексе клинического обследования проводили ультразвуковое исследование органов малого таза с выполнением доплерографии сосудов репродуктивной системы до и после проводимой терапии.

Пациентки получали комплексную терапию в соответствии с выделенными возбудителями: хламидиями (*Chlamidia trachomatis*), микоплазмами (*Mycoplasma genitalium*), уреаплазмами (*Ureaplasma urealiticum*), ВПЧ (*Human Papilloma Virus*) – 6–67-й типы, ВПГ (*Herpes Simplex Virus*) 1-го, 2-го типов, бактериальной инфекцией.

Проводимая антибиотикотерапия: макролиды в дозе 500 мг 2 раза в сутки – 10 дней, в случаях наличия хламидийной инфекции – повторный курс до общей продолжительности лечения 21 день. С учетом чувствительности выделенных возбудителей применяли также ципрофлоксацин 400 мг 2 раза в сутки либо левофлоксацин 500 мг в сутки. Антимикотическая терапия – флуконазол, итраконазол (с учетом результатов лабораторного исследования). Местную санацию проводили с помощью комплексных суппозиториев широкого спектра действия.

Пациентки основной группы получали Оверин® по 250 мг (2 мл) 1 раз в сутки, через день, 5 инъекций.

Инфектологическое, ультразвуковое обследование проводили до начала и после проведенной терапии. Учитывали также субъективную оценку состояния самими пациентками и переносимость терапии, наличие неблагоприятных побочных эффектов, аллергических реакций.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате обследования у пациенток обеих групп выделены сочетания различных видов возбудителей: хламидийной инфекции (*Chlamidia trachomatis*) – 54,2% и 48,0% в I и II группе соответственно; микоплазменной (*M.genitalium*) –

48,5% и 36,0% в I и II группах и уреаплазменной (*Ureaplasma urealiticum*) – 45,7% и 44,0% соответственно по группам. ВПЧ (*Human Papilloma Virus*) – 6–67-й типы, ВПГ (*Herpes Simplex Virus*) – 1-й, 2-й типы – в I группе у 27 (77,1%) человек, во II – у 20 (80,0%) человек. ВПЧ онкогенных типов диагностированы у 15 (42,8%) пациенток основной группы и 10 (40,0%) человек группы сравнения. Сочетание ВПГ 1-го и 2-го типов обнаружены у 14 (40,0%) пациенток основной группы, и 10 (40,0%) – группы сравнения.

По результатам инфектологического исследования очевидно преобладание хламидийной инфекции у пациенток групп наблюдения (таблица).

По результатам исследования иммунологических показателей у пациентов с хламидийной инфекцией отмечается активация субпопуляций Th2-типа на основании повышения содержания ИЛ-4 (на 28%), ИЛ-5 (на 24%), ИЛ-10 (на 67%), ИЛ-13 (на 20%). Одновременно в этой группе были выраженные признаки иммуносупрессии: снижение количества лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофильных гранулоцитов (на 31%), снижение уровня Т-лимфоцитов и их основных субпопуляций (CD3 на 32%, CD4 на 24%, CD8 на 46%). Наблюдалось снижение функциональной активности Т-лимфоцитов (РБТЛ спонтанный – на 70%, РБТЛ индуцированный – на 57%). Также повышение уровня моноцитов (на 77%), IgA (на 82%) свидетельствует про хронизацию процесса. Значительное повышение уровня всех фракций циркулирующих иммунных комплексов на фоне снижения показателей фагоцитарной активности свидетельствует про чрезмерное формирование ЦИК и неэффективную их элиминацию, что приводит к формированию аутоиммунных процессов, болезни иммунных комплексов.

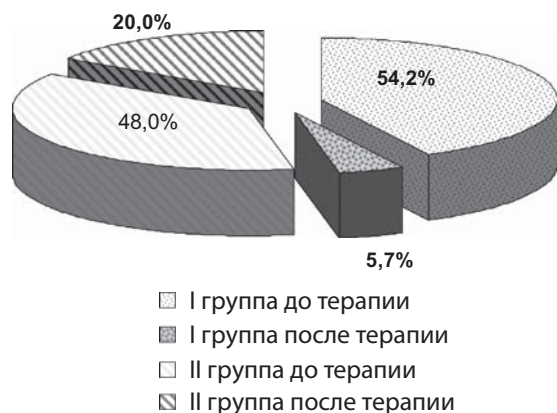
Таким образом, полученные данные свидетельствуют о формировании выраженной иммунологической недостаточности и неадекватности иммунного ответа при хламидийной инфекции. Интересным остается тот факт, что данные нарушения иммунитета патогномоничны для всей группы внутриклеточных возбудителей. Так, описаны случаи формирования антифосфолипидного синдрома при персистирующей вирусной инфекции, а также повышение содержания антигуклеарных антител.

Особенность формирования реакций иммунопатологии объясняется недостаточной активностью клеточного звена иммунной системы. Внутриклеточный инфекционный агент продуцирует белки, обладающие ингибирующей способностью на синтез эндогенного ИФ, таким образом стимулируя синтез специфических антител (преимущественно IgG). Такой механизм препятствует генерализации инфекции и срывает на ранних стадиях инфекции, но не способствует полной элиминации возбудителя. Мало того, в группе иммуноглобулинов возможно появление аутоантител, вызывающих реакции аутоагрессии (синдром Рейтера, реактивный артрит).

Учитывая изложенное выше, необходим поиск иммуномодулирующих средств для коррекции этих нарушений.

Интересным представляется применение препаратов из группы гормонов и медиаторов иммунной системы, к которым относятся ИФ и их индукторы. Патогенетически применение ИФ оправдано преимущественно на ранних стадиях инфекционного процесса, когда наблюдается снижение содержания эндогенного ИФ. Однако применение готовых форм ИФ ограничено следующими факторами:

- высомолекулярная белковая структура, вызывающая аллергические реакции;
- гриппоподобный синдром при введении ИФ в терапевтических дозах;
- возможная продукция антител против препарата (снижение эффективности лечения);
- ограничение длительности терапии.



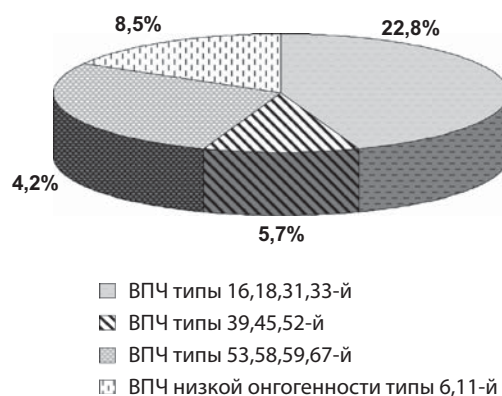
**Рис. 1. Результаты терапии хламидийной инфекции в основной группе (с применением препарата Оверин®) и группе сравнения (терапия антибиотиками без применения иммуномодулирующих препаратов)**

В то же время большинство случаев обращения пациентов связаны с хроническим течением инфекции или наличием микст-инфекции, при которых стоит проблема выбора адекватной и эффективной терапии с применением иммуномодулирующих препаратов. Отмечено также, что после разового эпизода вирусной или внутриклеточной бактериальной инфекции восстановление активности иммунной системы наблюдается только через 28 дней.

Таким образом, при хроническом течении инфекции был бы оправдан длительный прием препаратов ИФ, однако это ограничено их побочными эффектами.

Поэтому для терапии хламидийной инфекции и особенно микст-инфекции преимущественно используются индукторы ИФ.

В результате проведенной терапии с применением Оверина® в основной группе отмечено значительное снижение процента диагностируемой инфекции, в том числе хламидийной (рис. 1). Следует подчеркнуть, что микоплазменной, уреоплазменной инфекции в основной группе уже после одного курса терапии с применением оксидигидроакридинилацетата натрия (Оверин®) диагностировано не было. В то время как среди пациенток группы сравнения



**Рис. 2. Распределение высокоонкогенных типов ВПЧ (16,18,31,33-го), типов средней онкогенности (39–52-го, 58–67-го) и низкой онкогенности (6,11-го) у пациенток основной группы до начала терапии**

положительные результаты наличия данных инфекционных факторов все же наблюдались.

Наиболее показательными были результаты снижения вирусной нагрузки, прежде всего ВПЧ, и в достаточно высоком проценте наблюдений (см. таблицу) – полная элиминация данной инфекции. Распределение результатов наличия различных типов ВПЧ представлено на рис. 2.

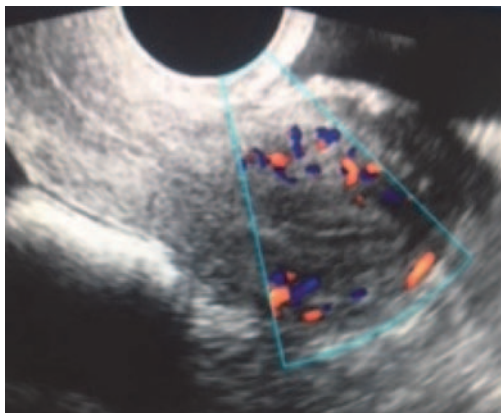
Известно, что на сегодня не существует специфической противовирусной терапии, нацеленной на элиминацию ВПЧ. Наиболее эффективными считаются препараты, позволяющие поддерживать необходимый уровень ИФ, в том числе индукторы ИФ. Оксидигидроакридинилацетат натрия (Оверин®) ввиду уникального механизма действия, повышения уровня сывороточного ИФ до значительных концентраций является высокоэффективным противовирусным препаратом, в частности, при наличии ВПЧ, что доказывают данные клинические исследования.

Заслуживают внимания данные об элиминации ВПГ 1-го и 2-го типов. В группе сравнения, пациентки которой получали валацикловир в качестве противогерпетической терапии, наблюдалось снижение частоты диагностики ВПГ, однако достоверно меньше, чем в основной группе, получавшей оксидигидроакридинилацетат натрия (Оверин®).

#### Результаты инфектологического исследования в группах наблюдения, n (%)

Возбудитель	Количество пациенток I группы до проведения терапии, n=35	Количество пациенток II группы до проведения терапии, n=25	Количество пациенток I группы после проведения терапии, n=35	Количество пациенток II группы после проведения терапии, n=25
<i>Chlamidia trachomatis</i>	19 (54,2)	12 (48,0)	2 (5,7)*	5 (20,0)**
<i>Mycoplasma genitalium</i>	17 (48,5)	9 (36,0)	-	1 (4,0)**
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	15 (45,7)	11 (44,0)	-	2 (8,0)**
ВПЧ типы 16,18,31,33	8 (22,8)	5 (20,0)	1 (2,8)*	5(20,0)**
ВПЧ типы 35,39,45,52	2 (5,7)	1 (4,0)	-	1 (4,0)**
ВПЧ типы 53,58,59,67	5 (14,2)	4 (16,0)	2 (5,7)*	3 (12,0)**
ВПЧ типы 6,9,11	3 (8,5)	4 (16,0)	-	4 (16,0)**
ВПГ I тип	18 (51,4)	16 (64,0)	2 (5,7)*	7 (28,0)**
ВПГ II тип	21 (60,0)	17 (68,0)	4 (11,4)*	9 (36,0)**

Примечания: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с основной группой до начала терапии; \*\* –  $p < 0,05$  по сравнению с основной группой.



**Рис. 3. Усиление кровотока в матке после проведенного курса противовоспалительной терапии с применением препарата Оверин®**

Пациенткам, имевшим положительные результаты на наличие хламидийной, уреа-, микоплазменной инфекции, назначали повторно курс антибиотикотерапии в сочетании с Оверином® по стандартной схеме: 2 мл внутримышечно, 5 инъекций, 1 раз в 48 ч.

Результаты инфектологического обследования пациенток основной группы до и после комплексной терапии с применением препарата Оверин®, а также группы сравнения до и после проведенной терапии, приведены в таблице.

Аллергических либо прочих побочных эффектов в результате применения препарата Оверин® мы не наблюдали. Пациенткам с низким порогом болевой чувствительности препарат назначали с лидокаином 2% 2 мл (после соответствующей отрицательной аллергопробы).

Следует отметить, что у пациенток основной группы, которым был назначен повторный курс терапии, хламидийная инфекция элиминирована (отрицательные результаты ИФА, ПЦР), результаты на наличие ПЦР папилломавирусной инфекции, а также ВПГ I типа были отрицательными. Только у 1 (2,8%) пациентки основной группы диагностирован ВПГ II типа, в связи с чем рекомендован курс валацикловира по супрессивной схеме на период 1 мес.

В результате терапии пациентки отмечали уменьшение боли либо исчезновение тазового болевого синдрома, субъективное улучшение общего состояния, в том числе исчезновение астении, чувства хронической усталости, характерной в том числе для микст-инфекции с наличием вирусных ассоциаций.

### **Вирішення проблеми микст-інфекцій репродуктивної системи у поєднанні з вірусом папіломи людини** **В.В. Бобрицька, О.В. Назар, Т.М. Бондаренко**

**Мета дослідження:** визначення ефективності лікування микст-інфекцій жіночої репродуктивної системи переважно хламидійної етіології у поєднанні з вірусом папіломи людини (ВПЛ) і вірусом простого герпесу (ВПГ) шляхом використання оксидигідроакридинілацетату натрію (Оверин®).

**Матеріали та методи.** Під спостереженням знаходилися 60 пацієнток з лабораторно підтвердженою микст-інфекцією репродуктивної системи: хламідії, микоплазми, уреоплазми, ВПЛ, ВПГ. Основна група – 35 пацієнток – отримувала комплекс етіотропної терапії з оксидигідроакридинілацетатом натрію (Оверин®). Група порівняння – 25 жінок – отримувала курс етіотропної терапії без застосування імуномодулювальних препаратів.

Контрольне доплерографічне дослідження демонструвало умеренне збільшення васкуляризації органів малого таза (рис. 3), нормалізацію доплерографічних показателів.

В результаті проведенного лікування в основній групі були отримані дані, які свідчать про ефективність (91,5%;  $p < 0,01$ ) проведених заходів.

Признаки лейкопенії відсутні після лікування (рівень лейкоцитів підвищився на 24%,  $p < 0,01$ , а також сегментоядерних нейтрофілів гранулоцитів – на 20%,  $p < 0,01$ ), що свідчить про позитивний вплив лікування на нормалізацію неспецифічного звена імунітету.

Показатели Т-лімфоцитів (CD3, CD4, CD8) приходили в норму.

Після лікування також визначали рівень цитокінів. Знижений рівень ІЛ-2 нормалізувався і підвищився на 53% ( $p < 0,01$ ). Показатели ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, ІЛ-13 знизився на 53%, 55%, 76%, 2,1% відповідно при  $p < 0,01$ . Це свідчить про активізацію субпопуляції Th1 і зниження активності Th2, що демонструє нормалізацію співвідношення Th1/Th2 і зниження ризику формування імуннопатологічних процесів.

Після проведенного лікування спостерігалося зменшення вмісту всіх фракцій циркулюючих імунних комплексів (низкомолекулярних – на 39%, середньомолекулярних – на 76%, високомолекулярних – на 8%;  $p < 0,01$ ). Ці дані свідчать про позитивну динаміку лікування і зниження хронічного запального процесу.

Таким чином, оксидигідроакридинілацетат натрію (Оверин®) є препаратом, значальною покращуючим результати терапії хронічних микст-інфекцій малого таза, скорочуючим тривалість терапії, сприяючи елімінації хламидійної і вірусної інфекції.

### **ВИВОДИ**

Препарати – індуктори інтерферона суттєво підвищують ефективність терапії микст-інфекцій малого таза, а в випадках хламидійної інфекції, вірусного інфікування є патогенетично обґрунтованими лікарськими засобами.

Препарат Оверин® демонструє високу ефективність лікування хронічних інфекцій жіночої репродуктивної системи, в тому числі хламидіозу як окремого захворювання, а також при поєднанні з вірусними асоціаціями.

В випадках поєднання хламидійної інфекції з ВПЧ і ВПГ, в тому числі ВПЧ високоонкогенних штамів, препарат Оверин® може слугувати засобом вибору в комплексі антибактеріальної терапії.

**Результати.** В основній групі після курсу терапії: контрольні результати щодо хламидійної інфекції негативні у 94,3% пацієнток, микоплазмової – у 100%, уреоплазмової – у 100% випадків. Негативні результати щодо ВПЛ у 91,5% пацієнток, ВПГ – у 82,9% пацієнток. У групі порівняння: негативні результати хламидійної інфекції у 80,0% пацієнток, микоплазмової – у 96,0%, уреоплазмової – у 92,0%, щодо ВПЛ – у 42,0% пацієнток, ВПГ – у 36,0% пацієнток. Пацієнткам групи порівняння у подальшому було проведено додатковий курс терапії.

**Заключення.** Препарат Оверин® демонструє високу ефективність терапії хронічних інфекцій жіночої репродуктивної системи, у тому числі хламидіозу як окремого захворювання, так і за наявності вірусних асоціацій. У випадках поєднання хламидійної інфекції з ВПЛ і ВПГ, у тому числі ВПЛ високоонкогенних штамів, препарат Оверин® може бути засобом вибору в комплексі з антибактеріальною терапією.

**Ключові слова:** микст-інфекція, хламідії, вірус папіломи людини, вірус простого герпесу, Оверин®.

## Solving the problem of combining mixed infections with the human papilloma virus

V.V. Bobrytska, O.V. Nazar, T.N. Bondarenko

**The objective:** to determine the effectiveness of treatment of mixed infections in the female reproductive system predominantly chlamydial etiology in combination with human papillomavirus (HPV) and herpes simplex virus (HSV) using sodium oxodihydroacridinilacetate (Overin®).

**Materials and methods.** Under supervision were 60 patients with laboratory-confirmed mixed infection of the reproductive system: chlamydia, mycoplasma, ureaplasma, HPV, HSV. The main group of 35 patients received a complex of ethiotropic therapy with sodium oxodihydroacridinilacetate (Overin®). A comparison group of 25 patients received a course of ethiotropic therapy without the use of immunomodulating drugs.

**Results.** In the main group after the course of therapy: the control results of chlamydial infection are negative in 94,3% of patients, mycoplasma in 100%, ureaplasma in 100% of cases. Negative results of HPV in 91,5% of patients, HSV 82,9% of patients. In the comparison group: negative results of chlamydial infection in 80,0% of patients, mycoplasma 96,0%, ureaplasma 92,0%, HPV negative in 42,0% of patients, HSV in 36,0% of patients. Patients of the comparison group were subsequently followed by an additional course of therapy.

**Conclusion.** Overin® demonstrates the high effectiveness of therapy for chronic infections of the female reproductive system, including chlamydia as a separate disease, and in the presence of viral associations. In cases of a combination of chlamydial infection with HPV and HSV, including HPV of highly oncogenic types, Overin® can serve as a means of choosing therapy in combination with antibiotic therapy.

**Key words:** mixed infection, chlamydia, HPV, HSV, Overin®.

### Сведения об авторах

**Бобрицкая Виктория Владимировна** – Харьковский национальный медицинский университет, 61022, г. Харьков, пр.Науки, 4; тел.: (050) 327-13-31. E-mail: bobrytska@gmail.com

**Назар Олег Владимирович** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 704-09-48. E-mail: nazar\_oltg\_@ukr.net

**Бондаренко Татьяна Николаевна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 636-03-09. E-mail: tanysheh@gmail.com

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Подольский В.В. Гиперплазия эндометрия, возникшая на фоне хронических воспалительных заболеваний половых органов при инфицировании вирусом простого герпеса 2-го типа как одна из причин нарушения репродуктивного процесса у женщин фертильного возраста /В.В. Подольский, Т.Д. Задорожная, Вл.В. Подольский //Здоровье женщины. – 2011. – № 10 (66). – С. 118–120.
2. Савичева А.М. Проблемы диагностики и терапии репродуктивно значимых инфекций //Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – Т. IV (2). – С. 76–85.
3. Вовк І.Б., Горбань Н.Є., Кондратюк В.К. та ін. Оптимізація комплексного лікування запальних захворювань геніталій у жінок репродуктивного віку // ДУ Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України. Інформаційний лист № 8. – 2015.
4. Зур Н.В. Микробиологические и иммунологические аспекты хронической урогенитальной хламидийной инфекции у женщин репродуктивного возраста / Зур Н.В., Мионов А.Ю., Савицкая К.И., Русанова Е.М., Нестерова В.В.// Человек и его здоровье. – 2009. – № 3. – С. 64–72.
5. Зур Н.В., Мионов А.Ю. Подострый тиреоидит как проявление генерализованной хламидийной инфекции // Человек и его здоровье. – 2010. – № 4. – С. 61–68.
6. Запольский М.Э. Рецидивирующий генитальный герпес/ М.Э. Запольский, А.И. Фролова, Л.П. Квитко, К.А. Борисова, В.И. Бойко, В.В. Соломаха// Здоровье мужчины. – 2013. – № 4 (47). – С. 125–128.
7. Борис О.М. Сучасні підходи до комплексного лікування та профілактики рецидивів папіломавірусної інфекції у жінок репродуктивного віку. – 2015. – 32 № 1 (21). – С. 32–39.
8. Долгополова И.А. Папилломавирусная инфекция – клиника, диагностика, лечение// Педиатрическая фармакология. – 2007. – Т. 4, № 1. – С. 56–60.
9. Романцов М.Г. Индукторы эндогенного интерферона в инфектологии (Научный обзор) //М.Г. Романцов, А.А. Шульдяков, Ф.И. Ершов, А.Л. Коваленко //Профілактична медицина. – 2013. – № 1–2 (20). – С. 77–83.
10. Деева Э.Г. Противовирусные препараты: интерфероны и индукторы интерферонов / Э.Г. Деева, О.И. Киселев // Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. Под ред. О.И. Киселева, Л.М. Цибаловой, В.И. Покровского. – М.: ООО «Издательство МИА», 2012. – С. 338–345.
11. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Использование индукторов интерферона при вирусных инфекциях // Вопросы вирусологии. – 2015; 60(2): 5–10.
12. Шперлинг Н.В., Шаропина А.В. Терапевтическая эффективность препаратов интерферона и индукторов интерферона при генитальном герпесе// Сибирский медицинский журнал. – 2009. – Т. 24, № 2. – С. 109–112.
13. Шперлинг Н.В. Влияние индукторов интерферона на цитокиновый статус больных папилломавирусной инфекцией гениталий, вызванной вирусом папилломы человека 6-го или 11-го типов// Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 56–60.
14. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ОВЕРІН®/ № реєстраційного посвідчення UA/15657/01/01.
15. Хрянин А.А., Стецюк О.У., Андреева И.В. Хламидийная инфекция в гинекологии и акушерстве. Лечащий врач, 2012; 3:30–37.
16. Chelwill Ch., Mirrashidi K., Engel J. Chlamydia cell biology and pathogenesis. Nat Rev Microbiol 2016, 14(6):385–400.
17. Bastidas R.J., Elwell S.A., Engel J.N., Valdivia Chlamydial intracellular survival strategies. Cold Spring Harb Perspect Med, 2013; 3:1–20.
18. Hafner L.M. Pathogenesis of fallopian tube damage caused by Chlamydia trachomatis infections. Contraception, 2015; 92(2):108–15.

Статья поступила в редакцию 08.02.2018