

# Рациональные подходы к терапии при сочетанной урогенитальной инфекции у семейных пар

Е. К. Шушакова<sup>1</sup>, Н. А. Мешкова<sup>2</sup>, Т. А. Руженцова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

<sup>3</sup>ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Оценить эффективность противовирусной терапии при урогенитальной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса в сочетании с папилломавирусом человека (ВПГ-1, -2 и ВПЧ), в семейных парах с нарушением репродуктивной функции.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 149 семейных пар с жалобами на отсутствие или патологическое течение беременности с прерыванием в I триместре. У 80 пар была обнаружена урогенитальная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса. В 36 случаях было выявлено сочетание с папилломавирусом человека. Оценивали эффективность противовирусной терапии.

**Результаты.** После первого курса лечения с применением противовирусного препарата в 80 парах, имевших проявления активной герпетической инфекции, беременность и рождение здорового ребенка были зарегистрированы в 44 (55%) случаях. При сочетанной инфекции потребовалось проведение комбинированной терапии ацикловиром или валацикловиром и инозином пранобексом, что привело к положительной динамике показателей в этой группе пациентов. У 33% семейных пар этой группы после лечения было зарегистрировано наступление и нормальное течение беременности.

**Выводы.** Возможной причиной нарушения репродуктивной функции с отсутствием или прерыванием беременности на ранних сроках может быть урогенитальная инфекция, вызванная ВПГ-1, -2 типа. В большинстве случаев противовирусная терапия способствует рождению здорового ребенка. Неэффективность терапии может быть связана с одновременным присутствием двух и более инфекционных значимых агентов. Для лечения семейных пар, у которых выявлена активная персистенция ВПГ-1, -2 в сочетании с ВПЧ, рекомендуется назначение инозина пранобекса в сочетании с ацикловиром или валацикловиром.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ацикловир, бесплодие, валацикловир, вирус простого герпеса, герпес 1-го, 2-го типа, невынашивание беременности, папилломавирус человека, сочетанная инфекция.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Rational approaches to therapy for combined urogenital infections in married couples

E. K. Shushakova<sup>1</sup>, N. A. Meshkova<sup>2</sup>, T. A. Ruzhentsova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

<sup>2</sup>First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology n.a. G. N. Gabrichevsky, Moscow, Russia

## SUMMARY

**The purpose of the study.** The aim of the study was to evaluate the effectiveness of antiviral therapy in urogenital infection caused by the herpes simplex virus in combination with human papillomavirus (HSV-1, -2 and HPV) in couples with impaired reproductive function.

**Materials and methods.** The study included 149 married couples with complaints about the absence or pathological course of pregnancy with termination in the first trimester. Urogenital infection caused by the herpes simplex virus was detected in 80 couples. A combination with human papillomavirus was detected in 36 cases. The effectiveness of antiviral therapy was evaluated.

**Results.** After the first course of treatment with the use of an antiherpetic drug in 80 couples who had manifestations of active herpes infection, pregnancy and the birth of a healthy child were registered in 44 cases (55%). Combination therapy with acyclovir or valacyclovir and inosine pranobex was required, which led to a positive dynamic of indicators in case of a combined infection. The onset and normal course of pregnancy were registered after treatment in 33% of couples in this group.

**Conclusions.** A possible cause of reproductive dysfunction with the absence or termination of pregnancy in the early stages may be a urogenital infection caused by HSV types 1, 2. In most cases, antiviral therapy promotes the birth of a healthy child. The ineffectiveness of therapy may be associated with the simultaneous presence of two or more infectious significant agents. For the treatment of couples who have an active persistence of HSV-1, -2 in combination with HPV, the appointment of inosine pranobex in combination with acyclovir or valacyclovir is recommended.

**KEYWORDS:** acyclovir, infertility, valacyclovir, herpes simplex virus, herpes-1, -2 type, miscarriage, human papillomavirus, combined infection.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors claim no conflict of interest.

Инфекционные заболевания урогенитального тракта в настоящее время остаются одной из главных проблем здравоохранения. Различные инфекционные агенты не только вызывают местные воспалительные

изменения, негативно влияя на самочувствие пациентов. В последние десятилетия появляется все больше результатов исследований, подтверждающих участие микроорганизмов в формировании соматической патоло-

гии, онкологических заболеваний, нарушении репродуктивной функции [1]. Своевременная правильная терапия дает долгосрочные результаты. Однако нередко имеется сочетанная этиология инфекционно-воспалительного процесса, препятствующая достижению выздоровления. При этом препарат с потенциальной эффективностью против одного из выявленных возбудителей может не дать никаких положительных клинических сдвигов в условиях присутствия других возбудителей.

Длительно, пожизненно персистирующие возбудители представляют собой наибольшую проблему. Одним из самых распространенных возбудителей, поражающих урогенитальный тракт, остается вирус простого герпеса 1-го, 2-го типа (ВПГ-1, -2), который способен распространяться по всем отделам: от наружных гениталий до внутренних половых органов, включая половые клетки, как у мужчин, так и у женщин [1, 2]. Проведенные исследования показали, что не только ВПГ 2-го типа, но и 1-й тип также может становиться причиной гинекологической или урологической патологии [2]. При этом не всегда можно увидеть типичные пузырьковые высыпания [1, 3]. Возможны различные изменения тканей и органов репродуктивной системы: воспалительные процессы во влагалище, эндометрии, фаллопиевых трубах, нарушение секреции слизи, поражение ооцитов. Для вируса ВПГ-1, -2 на сегодняшний день доказано фетопатическое влияние на эмбрион и плод [1, 4]. При выборе схем терапии важно помнить и об иммуносупрессивном воздействии вирусов группы герпеса на организм человека.

Ввиду полиморфизма клинических проявлений инфекции, возможности скрытого течения, своевременное выявление и подтверждение ВПГ-1, -2 в качестве этиологического фактора нередко затруднены, особенно когда имеется сочетание с другими возбудителями. Нередко при лабораторной диагностике выявляются цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна – Барр, вирус герпеса человека 6-го типа и представители других групп.

Другим часто встречающимся возбудителем при урогенитальной инфекционной патологии остается папилломавирус человека (ВПЧ), оказывающийся причиной 100 % случаев рака шейки матки, 90 % рака прямой кишки, 40 % рака вульвы и влагалища, 12 % случаев рака ротоглотки [5, 6]. ВПЧ – группа ДНК-содержащих вирусов, поражающих эпителий кожных покровов и слизистых оболочек. Так же, как и вирусы группы герпеса, ВПЧ относится к вирусам, для которых полная элиминация из организма с помощью имеющихся на сегодняшний день лекарственных средств считается невозможной.

Этот факт для обеих инфекций становится, с одной стороны, причиной для продолжающихся дискуссий о необходимости выборе препаратов и длительности противовирусной терапии, а с другой – о критериях эффективности того или другого лекарственного средства и возможности завершения курса терапии, что обуславливает необходимость проведения клинических исследований.

**Цель исследования:** оценить эффективность противовирусной терапии при урогенитальной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса в сочетании с папилломавирусом человека (ВПГ-1, -2 и ВПЧ), в семейных парах с нарушением репродуктивной функции.

### Материалы и методы

В исследование вошло 80 семейных пар, у которых при обследовании по поводу отсутствия беременности или патологического течения беременности с прерыванием в I триместре были выявлены лабораторные маркеры инфицирования ВПГ-1, -2. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Все пациенты подписывали информированное согласие на использование обезличенных данных медицинской документации в научных целях и при публикациях.

Возраст мужчин и женщин был от 18 до 45 лет (в среднем  $31,4 \pm 5,6$  года). Период регулярной половой жизни без контрацепции при обоюдном желании зачатия ребенка составил от 1 года до 9 лет. При этом у пациентов отсутствовали какие-либо анатомические или гормональные нарушения, препятствующие реализации репродуктивной функции.

Всем пациентам было проведено общепринятое комплексное гинекологическое или урологическое обследование, включающее осмотр, ультразвуковое исследование органов малого таза и лабораторную диагностику с обязательным цитологическим исследованием мазка из цервикального канала и с шейки матки для женщин. Обоим партнерам осуществляли серологический анализ крови для определения антител IgA, M, G к ВПГ-1, -2; бактериоскопию, бактериологический, молекулярно-генетический (методом полимеразной цепной реакции – ПЦР) и вирусологический анализ мазков из урогенитального тракта. Методом ПЦР всем определяли общую бактериальную массу с количественной оценкой *Lactobacillus spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.*, *Candida spp.*, *Chlamidia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Cytomegalovirus*, ВПГ-1, -2. У женщин дополнительно исследовали мазки с шейки матки и из цервикального канала на наличие ВПЧ с типированием при выявлении. Вирусологический метод применялся для обнаружения ВПГ-1, -2 в выделениях из урогенитального тракта у женщин и в сперме у мужчин.

В соответствии с выявленными изменениями всем пациентам была назначена терапия, включающая противовирусный препарат с противогерпетическим действием, местную антибактериальную и противогрибковую терапию, с учетом выявленной флоры, а также пробиотики для местного и (или) системного применения. Во всех случаях лечение назначалось обоим половым партнерам. Результаты лечения оценивали спустя 1–2 года.

Статистическую обработку всех полученных данных осуществляли на персональном компьютере с использованием программы Statistica 6.4 (StatSoft, США). Различия

между показателями в группах оценивали по одностороннему Z-критерию и критерию  $\chi^2$ , считая их достоверными при значениях  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

После первого курса лечения с применением противовирусного препарата отсутствие жалоб, беременность и рождение здорового ребенка были зарегистрированы у 44 (55 %) семейных пар. В 7 (9 %) случаях была отмечена неразвивающаяся беременность на 5–11-й неделе. У 29 (36 %) пар факта зачатия ребенка не фиксировалось. Таким образом, неудовлетворительными были результаты лечения у 36 (45 %) семейных пар. Оценка самочувствия выявила наличие жалоб у 31 (84 %) женщины (табл. 1).

При осмотре наиболее часто были выявлены эрозии шейки матки (у 16 пациенток – 44%;  $p < 0,05$ ). По данным повторного лабораторного обследования, у всех женщин в этой группе были обнаружены признаки продолжающейся активной герпетической инфекции, подтвержденной по наличию специфических антител IgA к ВПГ-1, -2 (статистически достоверно чаще в 89%;  $p < 0,05$ ), IgM, положительном результате ПЦР диагностики или вирусологическим данным. Было обращено внимание на наличие во всех случаях положительного результата на наличие ВПЧ того или другого типов (табл. 2), наиболее часто – 16-го, 51-го и 56-го [ $p < 0,05$ ] по сравнению с частотой выявления 6-го, 73-го и 82-го типов). Среди других сопутствующих патогенов были выявлены: *Candida spp.* – у 12 (33 %) семейных пар, *Ureaplasma spp.* – у 10 (28 %), цитомегаловирус – у 8 (22 %), *Mycoplasma genitalium* – у 2 (6 %).

Среди жалоб наиболее часто отмечали различные выделения из влагалища, зуд и (или) жжение в области промежности, боли внизу живота (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, в целом жалобы были разнообразны. У 39 % (14 женщин) отмечалось то или иное их сочетание. У 14 % пациенток никаких жалоб не было, однако были отклонения от нормы по результатам лабораторной диагностики при исследовании мазков из влагалища.

С учетом применявшихся ранее препаратов, в этой группе пациентов было решено провести комплексную терапию с применением ацикловира или валацикловира, имеющих высокую активность против ВПГ-1, -2, в сочетании с инозином пранобексом (Гроприносином), обладающим противовирусной активностью широкого спектра действия, доказанной эффективностью против ВПЧ и против ВПГ-1, -2 и активным иммуномодулирующим действием [7]. Терапия назначалась в стандартных рекомендованных дозировках в соответствии с инструкциями. В проведенных ранее исследованиях была показана эффективность и безопасность такого сочетания препаратов [8]. Ацикловир 200 мг 4 раза в день или валацикловир 500 мг 2 раза в день пациенты принимали одновременно с инозином пранобексом 1000 мг (две таблетки по 500 мг) 3 раза в день в течение 10 дней. Через 14 дней прием повторяли. Всего было проведено три курса комплексной терапии.

Таблица 1  
Жалобы у пациенток, имевших сочетанную ВПГ-1, -2 и ВПЧ-инфекцию урогенитального тракта

Жалобы	Число выявленных случаев, n (%)
Герпетические высыпания в области промежности, на ягодицах	3 (8%)
Высыпания на лице	3 (8%)
Дискомфорт в области промежности	3 (8%)
Дискомфорт в области влагалища	3 (8%)
Зуд в области промежности	4 (11%)
Жжение в области промежности	4 (11%)
Боли внизу живота	5 (14%)
Боли в области молочных желез	1 (3%)
Выделения из влагалища	10 (28%)
Болезненность при половом контакте и после	2 (6%)
Невынашивание беременности	1 (3%)
Скудные менструальные выделения	1 (3%)
Обильные менструальные выделения	3 (8%)
Нерегулярные менструальные выделения	3 (8%)
Жалобы только на отсутствие беременности, самочувствие – без особенностей, изменения – по данным лабораторной диагностики	5 (14%)

Таблица 2  
Выявленные типы ВПЧ у пациенток, имевших сочетанную ВПГ-1, -2 и ВПЧ-инфекцию урогенитального тракта

Тип	Число выявленных случаев, n (%)
6-й	0
11-й	2 (6%)
16-й	11 (31%)*
18-й	6 (17%)
31-й	6 (17%)
33-й	4 (11%)
35-й	3 (8%)
39-й	3 (8%)
45-й	4 (11%)
51-й	8 (22%)*
52-й	5 (14%)
56-й	8 (22%)*
58-й	5 (14%)
59-й	3 (8%)
66-й	2 (6%)
68-й	4 (11%)
73-й	1 (3%)
82-й	0

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с ВПЧ 6-го, 73-го, 82-го типа.

После окончания курса терапии во всех случаях было отмечено улучшение показателей цитологического исследования мазка из цервикального канала и с шейки матки, отсутствие маркеров активности ВПГ-1, -2. Случаев отмены терапии вследствие развития побочных действий препаратов не было.

Среди семейных пар, для которых зачатие ребенка осталось актуальным вопросом, в 33 % случаев после подтверждения положительного результата терапии у обоих партнеров, по данным лабораторного обследования, наступила беременность, которая закончилась у пяти женщин рождением здоровых детей. Среди получавших комплексную терапию у одной женщины в настоящее время отмечается нормальное развитие беременности (20–22-я недели), еще одна женщина беременна повторно.

Таким образом, результаты проведенного исследования подчеркивают значимость различных вирусных агентов при нарушениях репродуктивной функции, что ранее также было описано в публикациях [1, 2]. Полученные нами данные свидетельствуют о необходимости поиска причин отсутствия эффекта от проводимой терапии. Во многих ситуациях наличие одновременно двух и более активных патогенов способствуют развитию более ярко выраженной симптоматики и снижению эффективности от проводимой монотерапии. Усиления эффекта можно добиться при сочетании двух препаратов различного действия. Следует подчеркнуть, что лечение должно обязательно проводиться обоим партнерам. При планировании беременности после успешного результата лечения необходимо учитывать, что период сперматогенеза, через который происходит обновление сперматозоидов, составляет 74 дня [9]. Поэтому только после истечения этого периода, при сохранении положительного результата терапии, можно исключить барьерные методы контрацепции.

## Выводы

Возможной причиной нарушения репродуктивной функции с отсутствием или прерыванием беременности на ранних сроках может быть урогенитальная инфекция, вызванная ВПГ-1, -2 типа. В большинстве случаев противовирусная терапия способствует рождению здорового ребенка. Неэффективность терапии может быть связана с устойчивостью возбудителей при одновременном присутствии двух и более инфекционных значимых агентов. Для лечения семейных пар, у которых

выявлена активная персистенция ВПГ-1, -2 в сочетании с ВПЧ, рекомендуется назначение инозина пранобекса в сочетании с ацикловиром или валацикловиром.

## Список литературы / References

1. Шушакова Е.К., Руженцова Т.А., Николаева С.В. Механизмы влияния вирусов простого герпеса при неразвивающейся беременности. *Инфекционные болезни*. 2019; 17 (3): 15–19.  
Shushakova E. K., Ruzhentsova T. A., Nikolaeva S. V. Mechanisms of influence of herpes simplex viruses in non-developing pregnancy. *Infectious diseases*. 2019; 17 (3): 15–19.
2. Марданлы С., Симонова Е., Симонов В. Герпесвирусные инфекции: этиология и патогенез, клиника и лабораторная диагностика, эпидемиология и профилактика. 2020. Орехово-Зуево: Издательство гуманитарно-технологического университета. 2020: 316 с. <https://elibrary.ru/item.asp?id=42600987>  
Mardany S., Simonova E., Simonov V. Herpesvirus infections: Etiology and pathogenesis, clinical picture and laboratory diagnosis, epidemiology and prevention. 2020. Orekhovo-Zuevo: Publishing House of the Humanitarian and Technological University. 2020: 316 p. <https://elibrary.ru/item.asp?id=42600987>
3. Шушакова Е.К., Мешкова Н.А., Хавкина Д.А., Чухляев П.В., Руженцова Т.А. Значение вируса простого герпеса в развитии бесплодия у семейных пар. *Медицинский алфавит*. 2021; 32: 16–19.  
Shushakova E. K., Meshkova N. A., Khavkina D. A., Chukhlyayev P. V., Ruzhentsova T. A. The significance of the herpes simplex virus in the development of infertility in married couples. *Medical Alphabet*. 2021; 32: 16–19.
4. Arav-Boger R, Pass R. Viral load in congenital cytomegalovirus infection. *Herpes*. 2007; 14 (1): 17–22. Accessed March 31, 2022. <https://europepmc.org/article/med/17848214>
5. Назарова Н.М., Прилепская В.Н., Гусаков К.И., Сычева Е.Г. ВПЧ-ассоциированные заболевания у женщин и мужчин: клинические и практические аспекты. *Медицинский оппонент*. 2018; 1 (4): 22–28.  
Nazarova N. M., Prilepskaya V. N., Gusakov K. I., Sycheva E. G. HPV-associated diseases in women and men: Clinical and practical aspects. *Medical opponent*. 2018; 1 (4): 22–28.
6. Абакарова П.Р., Прилепская В.Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки. Возможности комплексной терапии. *Гинекология*. 2017; 19 (5): 4–9.  
Abakarova P. R., Prilepskaya V. N. HPV-associated cervical diseases. Possibilities of complex therapy. *Gynecology*. 2017; 19 (5): 4–9.
7. Majewska A., Lasek W., Janyst M., Mlynarczyk G. In vitro inhibition of HHV-1 replication by inosine pranobex and interferon-α. *Acta Polonica Pharmaceutica et Drug Research*. 2016; 73 (3): 637–644.
8. Janeczko J., Baranowska M., Romanowska B. Effect of isopranosine and acyclovir on the clinical course of chickenpox and herpes zoster. *Przegl Epidemiol*. 1991; 45 (4): 267–271.
9. Сатаева Т.П., Ковальчук А.В., Кутя С.А. Жизненный цикл сперматозоида. Норма и нарушения. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2018; 8 (1): 113–122.  
Sataeva T. P., Kovalchuk A. V., Kutya S. A. Life cycle of a spermatozoon. Norm and violations. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2018; 8 (1): 113–122.

Статья поступила / Received 08.06.23  
Получена после рецензирования / Revised 25.11.23  
Принята в печать / Accepted 30.11.23

## Сведения об авторах

**Шушакова Екатерина Константиновна**, к.м.н., м.н.с. клинического отдела инфекционной патологии<sup>1</sup>. E-mail: ketlu@bk.ru. ORCID: 0000-0003-2619-9110  
**Мешкова Наталья Андреевна**, студентка 6-го курса клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова<sup>2</sup>. E-mail: nataliaandreevnamesh@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3904-7108  
**Руженцова Татьяна Александровна**, д.м.н., зам. директора по клинической работе<sup>3</sup>. E-mail: ruzhentsova@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6945-2019

<sup>1</sup>ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

<sup>3</sup>ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва

Автор для переписки: Шушакова Екатерина Константиновна. E-mail: ketlu@bk.ru

## About authors

**Shushakova Ekaterina K.**, PhD Med, junior researcher at Clinical Dept of Infectious Pathology<sup>1</sup>. E-mail: ketlu@bk.ru. ORCID: 0000-0003-2619-9110  
**Meshkova Natalia A.**, student of 6th year of Clinical Institute of Children's Health n.a. N. F. Filatov<sup>2</sup>. E-mail: nataliaandreevnamesh@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3904-7108  
**Ruzhentsova Tatiana A.**, DM Sci (habil.), deputy director for clinical work<sup>3</sup>. E-mail: ruzhentsova@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6945-2019

<sup>1</sup>Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

<sup>2</sup>First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology n.a. G. N. Gabrichevsky, Moscow, Russia

Corresponding author: Shushakova Ekaterina K. E-mail: ketlu@bk.ru

Для цитирования: Шушакова Е.К., Мешкова Н.А., Руженцова Т.А. Рациональные подходы к терапии при сочетанной урогенитальной инфекции у семейных пар. *Медицинский алфавит*. 2023; (34): 47–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-34-47-50>

For citation: Shushakova E. K., Meshkova N. A., Ruzhentsova T. A. Rational approaches to therapy for combined urogenital infections in married couples. *Medical alphabet*. 2023; (34): 47–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-34-47-50>

