

Г. Г. Максименя

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Выделены особенности течения герпетических инфекций у женщин в период беременности и проявлений результатов инфицирования рожденных ими детей. Определена тактика наблюдения и принципы обследования этих женщин. Генитальный герпес – наиболее распространенная язвенная болезнь, передающаяся половым путем. По тератогенной значимости герпесвирусы занимают второе место после краснухи, а ЦМВ отнесен к группе бесспорных вирусных тератогенов. Поражения плода варьируют от бласто- и эмбриопатий, сопровождающихся ранним прерыванием беременности, до поздних фетопатий с поражением различных органов и систем у новорожденного. В статье дана клинико-фармакологическая характеристика противовирусных препаратов, применяемых для оказания профилактики и лечения герпетических инфекций на этапах планирования и течения беременности в женских консультациях и стационарах.

Ключевые слова: вирус простого герпеса (ВПГ) типа 1 или типа 2.

G. G. Maksimenya

FEATURES OF THE COURSE, PREVENTION AND TREATMENT OF HERPES INFECTIONS DURING PREGNANCY

The features of the course of herpetic infections in women during pregnancy and the manifestations of the results of infection of their children are highlighted. The tactics of observation and principles of examination of these women have been determined. Genital herpes is the most common sexually transmitted ulcer disease. In terms of teratogenic significance, herpes viruses rank second after rubella, and CMV is classified as an indisputable viral teratogen. Fetal lesions vary from blasto- and embryopathies, accompanied by early termination of pregnancy, to late fetopathies with damage to various organs and systems in the newborn. The article presents the clinical and pharmacological characteristics of antiviral drugs for the prevention and treatment of herpes infections at the stages of planning and the course of pregnancy in antenatal clinics and hospitals.

Key words: herpes simplex virus (HSV) type 1 or type 2.

Латинское название вируса герпеса – Herpes simplex virus. Коварство герпетической инфекции заключается в том, что во время ремиссии вирус скрывается и продолжает жить в ганглиях центральной нервной системы. Вирус герпеса является ДНК-содержащим, что обуславливает его способность проникать в генетический материал нервных клеток. Поэтому персистенция возбудителя в организме человека происходит всю жизнь. Исходя из этого лечение герпетической инфекции прямыми противовирусными препаратами является эффективным только при его клиническом обострении.

Вирус простого герпеса имеет два типа. *Первый тип* клинически проявляется в виде маленьких пузырьков, заполненных прозрачной жидкостью, на коже и слизистых оболочках губ человека. Появление герпеса на губах

сопровождается неприятными ощущениями: от покалывания до боли и жжения.

Вирус герпеса *второго типа* поражает кожу и слизистые оболочки наружных половых органов. Диагностика этого заболевания является более сложной из-за сходства ее проявлений с другими инфекционными состояниями мочеполовой системы. Эта инфекция передается только половым путем.

Вирус простого герпеса является возбудителем внутриутробной инфекции и входит в понятие «TORCH» («H»-herpes simplex virus). Именно поэтому она опасна для беременной женщины и плода, который она вынашивает. **Наибольший риск инфекция производит, если попадает в организм женщины впервые именно во время беременности.** Инфекционный агент стимулирует систему иммунной защиты в организме взрос-

лого здорового человека. Поэтому женщина, которая переболела инфекцией, имеет иммунитет и может передать его своему еще не рожденному ребенку. Вместе с тем мы знаем, что беременность является иммуносупрессивным состоянием (во время беременности состояние иммунной системы подавлено), и поэтому велика вероятность возникновения клинического рецидива инфекции. Именно в это время возможна передача инфекции к плоду.

Обычно вызывается оно вирусом простого герпеса тип 2, хотя 10–30 % случаев возникают по причине вируса простого герпеса тип 1.

Первичные поражения развиваются спустя 4–7 дней после контакта. Везикулярные пузырьки обычно прорываются и формируют язвы, которые могут сливаться. Поражения могут проявиться на крайней плоти, головке и стволе полового члена у мужчин и на половых губах, клиторе, промежности, влагалище и шейке матки у женщин. Они могут присутствовать вокруг заднего прохода и в прямой кишке у мужчин или женщин, которые практикуют рецептивные анальные сношения.

Генитальная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса, может вызвать прерывистое мочеиспускание, дизурию, задержку мочи или запор. Иногда наблюдается тяжелая крестцовая невралгия. После выздоровления возможно образование рубцов. Рецидивы случаются у 80 % пациентов с вирусом герпеса типа 2 и у 50 % с вирусом типа 1. Первичные генитальные поражения являются обычно более болезненными, длительными и широко распространенными и чаще всего двусторонними. Они провоцируют местную аденопатию и симптомы, свидетельствующие о генерализации патологического процесса.

Герпетическая инфекция может явиться причиной бесплодного брака, поскольку вирусы оказывают неблагоприятное воздействие на репродуктивное здоровье как женщин, так и мужчин. Но и при наступившей беременности герпес-вирусы вызывают серьезный риск внутриутробного инфицирования плода и неблагоприятного исхода беременности. Вирус простого герпеса (ВПГ) нередко является причиной развития неврологических, соматических и эндокринных проблем у новорожденных и детей более старшего возраста. Особенно опасна генитальная локализация герпеса, которая у беременных встречается в 7–35 % наблюдений.

Вирус герпеса может активироваться при:

- переохлаждении и наоборот перегреве на солнце;
- лихорадке;
- стрессе и переутомлении;
- обострении других хронических заболеваний;
- вредных привычках;
- травмах;
- недосыпании;
- недостаточности таких важных веществ для организма, как витамины и прочее.

Существуют 2 типа передачи инфекции от беременной женщины плоду. При первом типе (лабиальный) возможный путь передачи инфекции – через кровь, то есть

через плаценту и пуповину, соединяющих организм матери и ребенка до рождения.

В случае второго типа, который поражает внешние половые органы женщины, возможно заражение новорожденного при контакте с элементами сыпи на коже или слизистых оболочках.

Генитальный или лабиальный герпес может обостряться и во время беременности.

Самое сложное определить: рецидив это хронического заболевания или свежее инфицирование.

Ответ на данный вопрос чрезвычайно важен, т. к. определяет врачебную тактику ведения беременной женщины. Именно **острое заболевание генитальным герпесом наиболее опасно для плода**. Самые серьезные поражения плода возникают при инфицировании матери в **первом триместре**. Если обострился хронический герпес, риск инфицирования плода значительно меньше.

Для уточнения диагноза необходимо сдать серологический анализ крови, который покажет наличие антител к ВПГ типа 1 или 2. Именно по иммуноглобулинам врач определит: острый процесс или обострение хронического. Антитела класса IgM являются маркерами острой фазы инфекции.

Герпес у беременных протекает в четырех клинических формах:

1. Первичная форма герпеса. Инфицирование впервые происходит во время беременности. Заболевание характеризуется клиническими проявлениями герпеса (локализованные высыпания). В организме пациента отсутствуют антитела к вирусу герпеса 1 и 2 типа.

2. Первый эпизод вируса герпеса. Инфицирование организма произошло до наступления беременности с бессимптомным течением, а клинические проявления герпеса возникают впервые в течение беременности. В организме пациента присутствуют антитела к вирусу герпеса первого типа и отсутствуют антитела к вирусу герпеса второго типа.

3. Рецидивирующий герпес у беременных. Инфицирование организма произошло до наступления беременности. В течение беременности происходит активация вируса, возникают клинические проявления. В очаге поражения при анализе определяется наличие вируса одного из типов, в крови присутствуют антитела к вирусу герпеса второго типа.

4. Бессимптомное вирусное распространение. Интенсивное размножение вируса и распространение по клеткам организма. Такая форма герпеса характерна для беременных с рецидивирующим герпесом в анамнезе.

Чем раньше произошло инфицирование плода, тем больше риск возникновения осложнений во время беременности. Беременность может закончиться самопроизвольным выкидышем, прекращением развития плода в утробе матери, мертворождением. Очень часто ребенок рождается недоношенным, с задержкой физического развития или врожденными пороками органов и систем. Если вирус герпеса попал в организм

матери до родов или во время них, ребенок рождается с клиникой инфекции. Также существует так называемый «светлый промежуток», когда клинические проявления внутриутробной инфекции появляются позже. Распознать врожденную инфекцию с ее клиническими проявлениями бывает трудно, поскольку у новорожденных она носит неспецифический и генерализованный характер.

Вирус простого герпеса поражает центральную нервную систему. Врожденные пороки нервной системы (гидроцефалия, микроцефалия) в дальнейшей жизни ребенка приводят к инвалидности. Кроме того, возможно возникновение энцефалита и менингита. Проявления на кожных покровах с элементами, которые обычно возникают у взрослых, проявляются не всегда. Характерно поражение печени и селезенки с нарушением их функции. Пневмония, кардит, гепатит могут быть клиническими очагами инфекции, которая привела к генерализации процесса и возникновению сепсиса. Иногда это происходит в результате присоединения вторичной бактериальной микрофлоры. В анализах крови мы можем найти тромбоцитопению, которая клинически проявляется геморрагическим синдромом в виде точечных кровоизлияний (петехий).

Учитывая тяжелые отдаленные последствия внутриутробной инфекции, женщина должна стараться не допустить инфицирования себя и своего ребенка. В этом вам поможет планирование беременности.

Применение противовирусных препаратов во время беременности

Правильно назначенная терапия позволяет предупредить инфицирование новорожденных и не оказывает негативное воздействие на плод. Препараты прямого противовирусного действия и схемы лечения врач подберёт индивидуально, в зависимости от иммунного статуса беременной и течения генитального герпеса.

Генитальный герпес лечат противовирусными препаратами.

При первичных поражениях можно использовать **ацикловир** по 800 мг 2 раза в день в течение 5 дней или **валацикловир** по 1 г перорально каждые 12 ч в течение 10 дней или **фамцикловир** по 250 мг перорально 3 раза в день в течение 7–10 дней. Эти препараты уменьшают распространение вируса и проявление симптомов при тяжелых первичных инфекциях. Однако даже раннее лечение первичных инфекций не предотвращает повторения.

При повторных высыпаниях продолжительность проявления симптомов и тяжесть могут быть незначительно снижены противовирусным лечением, особенно во время продромальной фазы. Могут использоваться: **ацикловир** по 200 мг перорально каждые 4 ч в течение 5 дней или **валацикловир** по 500 мг перорально каждые 12 ч в течение 3 дней или **фамцикловир** по 1000 мг перорально каждые 12 ч в течение 1 дня. Женщины с частыми высыпаниями (например, > 6 высыпаний в год) могут получать супрессивную противо-

вирусную терапию **ацикловиром** по 400 мг перорально каждые 12 ч, **валацикловиром** по 500–1000 мг перорально один раз в день или **фамцикловиром** по 250 мг перорально каждые 12 ч. Дозы должны быть подобраны с учетом функции почек. Нежелательные реакции препаратов являются нечастыми при пероральном приеме. Они могут включать тошноту, рвоту, диарею, головную боль и сыпь.

Клинико-фармакологическая характеристика антигерпетических препаратов

Ацикловир обладает высокой специфичностью в отношении вируса Herpes simplex (HSV), включая HSV тип 1 и HSV тип 2, вируса Varicella zoster (VZV), вируса Эпштейна-Барр (EBV) и цитомегаловируса (CMV). В клеточных культурах наибольшую активность ацикловира проявляет в отношении HSV-1, далее по мере убывания: HSV-2, VZV, EBV и CMV. Ацикловир проникает непосредственно в инфицированные вирусом клетки. Клетки, инфицированные вирусом, продуцируют вирусную тимидинкиназу, которая фосфорилирует ацикловир до ацикловира монофосфата. Кроме того, активность вирусной тимидинкиназы по отношению к ацикловиру намного выше, чем действие на него клеточных ферментов (в инфицированных клетках концентрация ацикловира монофосфата выше в 40–100 раз). Дальнейшее фосфорилирование клеточными ферментами приводит к образованию ацикловир-трифосфата, являющегося чрезвычайно активным и селективным ингибитором ДНК-полимеразы вирусов. Вероятно, механизм ингибирования ацикловир-трифосфатом синтеза ДНК состоит в том, что она является для этого фермента субстратом, позволяющим осуществить связь 3'-5', необходимую для продления цепочки ДНК. Таким образом осуществляется преждевременный обрыв цепи ДНК.

При пероральном приеме ацикловир лишь частично всасывается в кишечнике. Концентрация ацикловира в спинномозговой жидкости составляет 50 % от концентрации в плазме крови. Связывание с белками плазмы относительно низкое (9–33 %). Ацикловир в основном выводится из организма в неизменном виде через почки. Почечный клиренс ацикловира существенно выше клиренса креатинина, что указывает на то, что выведение его осуществляется не только с помощью гломерулярной фильтрации, но и путем тубулярной секреции.

При беременности назначение ацикловира возможно лишь в исключительных случаях при строгой оценке соотношения необходимости применения препарата и возможного риска, не следует его назначать кормящим матерям.

Побочные действия ацикловира: дерматологические реакции (в редких случаях наблюдаются высыпания на коже, которые исчезают после отмены препарата), возможны желудочно-кишечные расстройства (тошнота, понос и боли в животе), в отдельных случаях – расстройства неврологического характера (головокружение, снижение концентрации внимания, галлюцинации и сонливость, главным образом у пациентов со сниженной

почечной функцией), очень редко встречаются временные изменения в картине крови и активности ферментов печени.

Фамциклоvir – это противовирусный препарат, пероральная форма пенцикловира. Фамциклоvir быстро превращается *in vivo* в пенциклоvir, который обладает *in vivo* и *in vitro* активностью против вирусов герпеса человека и цитомегаловируса (в том числе Herpes simplex типы 1 и 2, Varicella zoster, Epstein-Barr).

Валациклоvir в организме человека быстро и полностью превращается в ациклоvir, под воздействием фермента валациклоvir гидролазы.

Пенциклоvir попадает в зараженные вирусом клетки, где он быстро и эффективно превращается в трифосфат (эта реакция опосредована тимидинкиназой вируса). Пенциклоvir трифосфат находится в зараженных вирусом клетках в течение более 12 часов и подавляет в них репликацию вирусной ДНК. Период полужизни пенцикловира трифосфата в клетках, пораженных Varicella zoster, Herpes simplex I и II, составляет 9, 10 и 20 часов, соответственно. При этом в незараженных клетках концентрация пенцикловира трифосфата едва определяется, и незараженные клетки не подвергаются действию терапевтических концентраций пенцикловира. Пенциклоvir демонстрирует активность против недавно выделенного устойчивого к ацикловиру штамма вируса Herpes simplex, который имеет измененную ДНК-полимеразу.

Руководящие документы Министерства здравоохранения РФ предписывают обязательное обследование беременных на наличие/отсутствие герпетического поражения родовых путей в каждом триместре беременности методом ПЦР (ПЦР-диагностика при сроке беременности 36–37 недель позволяет решить вопрос о назначении противовирусной терапии и выборе метода родоразрешения). Беременные с генитальной ВПГ-инфекцией (первичной или вторичной) с 37 недель беременности должны пройти курс лечения ацикловиrom. Рекомендуемые дозы ацикловира обеспечивают безопасность плода – 200 мг 4 раза в сутки в течении 2–3 недель перед родами. Кроме применения ацикловира, в родах всем роженицам с генитальным герпесом ограничивают число влагалищных обследований и запрещают использование любых акушерских инвазивных процедур (амниотомия, наложение электродов на головку плода и др.).

Показаниями к проведению операции кесарево сечение являются:

- * первичное инфицирование в последний месяц беременности;
- * наличие высыпаний генитального герпеса накануне родов и в родах, а с момента излития околоплодных вод прошло не более 4–6 часов;
- * выделение ВПГ из цервикального канала накануне родов;
- * тяжелое течение рецидивирующей герпетической инфекции с наличием резистентности к препаратам ацикловира.

За 10–14 дней до проведения кесарева сечения назначается ациклоvir в супрессивной дозе, так как

даже оперативные роды полностью не предотвращают возможность интранатального заражения плода ВПГ.

Если при всех выше перечисленных условиях все же производится влагалищное родоразрешение, новорожденному сразу после рождения назначается профилактическое лечение ацикловиrom в дозе 60 мг/кг в сутки на 3 введения в течение 10 дней. За новорожденным устанавливается тщательное наблюдение на протяжении 6 недель в отношении возникновения симптомов ВПГ-инфекции и проводится исследование методом ПЦР мазков со слизистой зева, полости рта, конъюнктивы, начиная с 24–48 часов после рождения в динамике, исследование пуповинной крови на наличие ВПГ (ПЦР), определение титра противогерпетических антител в сравнении с таковыми у матери.

При выявлении у ребенка антигена ВПГ или антител Ig M следует диагностировать неонатальную герпетическую инфекцию и продолжать специфическую терапию.

Сложным является принятие решения в случае преждевременных родов.

Возможные варианты:

- выжидательная тактика на фоне терапии беременной ацикловиrom, а также введение бетаметазона с целью пренатальной профилактики СДР плода;
- быстрое родоразрешение кесаревым сечением с введением недоношенному новорожденному сурфактанта и ацикловира 40 мг/кг/сут на 3 введения в течение 10 дней.

Даже при отсутствии клиники и лабораторных подтверждений неонатального герпеса в возрасте 1 месяц необходимо повторить исследование на ВПГ и определение титра противогерпетических антител в крови ребенка. Матерей, выделяющих вирус, а также инфицированных новорожденных изолируют. Системное применение ацикловира на любом сроке гестации показано только при генерализованных формах ВПГ-инфекции у беременной.

Специфическая профилактика ВПГ-инфекции не разработана.

Цитомегаловирусная инфекция периода беременности

Цитомегаловирусная инфекция была впервые описана в конце XIX века под названием «поцелуйной болезни», так как предполагалось, что заражение происходит через слюну при поцелуях. Сам возбудитель цитомегалии – цитомегаловирус, был открыт и выделен только в 1956 году ученой Маргарет Гледис Смит. Внешний вид ЦМВ сходен с вирусами простого герпеса. Клетка, пораженная вирусом цитомегалии, увеличена в размерах и содержит типичные крупные включения. За такой специфический вид клетку, пораженную ЦМВ, называют «совиным глазом», а болезнь цитомегалией (суто – клетка, мега – больших размеров).

Частота выявления антител к ЦМВ инфекции в различных странах разная. Сероэпидемиологические исследования показали, что среди женщин детородного воз-

раста она варьирует от 40 до 100 %. Так, количество серопозитивных беременных в Японии составило 92 %, Израиле – 84 %, Австралии – 71 %, Франции – 50 %, Таиланде – 100 %. В России (Москве и Санкт-Петербурге) ЦМВ инфицировано около 90 % женщин репродуктивного возраста. «Ежегодно в Москве рождается 120–130 тысяч детей. От 1 до 3 % из них – с врожденной цитомегаловирусной инфекцией» (Центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора Василий Шахгильдян).

По тератогенной значимости герпесвирусы занимают второе место после краснухи, а ЦМВ отнесен к группе бесспорных вирусных тератогенов. Поражения плода варьируют от blasto- и эмбриопатий, как правило, сопровождающихся ранним прерыванием беременности, до поздних фетопатий с поражением различных органов и систем у новорожденного. Внутриутробная ЦМВИ, по данным разных авторов, диагностируется в 0,2–2,5 % случаев.

Самое опасное – когда будущая мама заражается ЦМВ во время ожидания малыша. Если это происходит на ранних сроках беременности (до 20 недель), возможны внутриутробная гибель плода, самопроизвольный выкидыш, пороки развития.

Заражение матери на поздних сроках беременности может стать причиной тяжелого заболевания ребенка, развития отдаленных неврологических последствий. В среднем, у 2 % женщин во время беременности происходит первичное инфицирование, при этом в 24–75 % случаев инфекция передается плоду (*самый высокий риск – если мать заражается в третьем триместре беременности*).

Наиболее часто путем передачи вируса от матери к плоду является **трансплацентарный** перенос. Другой возможный путь инфицирования плода – восходящий (**трансервикальный**). Наличие вируса в цервикальном канале матки беременной может привести к его проникновению в околоплодные воды через плодные оболочки.

Реактивация ЦМВ наблюдается в тканях молочной железы у 14–27 % родильниц, и более чем у 30 % серопозитивных женщин вирус экскретируется в грудное молоко в течение первого года после родов

Особенности диагностики цитомегаловирусной инфекции во время беременности

Определение в слюне, моче, грудном молоке типичных цитомегалических клеток легло в основу морфологического метода диагностики. В последние два десятилетия широкое распространение получила диагностика ЦМВИ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Этот метод основан на выявлении генома ЦМВ в образцах материала, полученного от больных. В клинической практике предпочтительнее исследовать несколько биологических субстратов: кровь, моча, соскоб из цервикального канала. Для ускоренной диагностики первичной ЦМВИ у беременных используют тест по определению индекса avidности IgG-антител «ЦМВ-диагност».

Показано, что низкий индекс avidности антител свидетельствует об острой стадии первичной ЦМВИ.

Выявленные изменения плаценты и плода по данным ультразвукового исследования могут служить поводом для проведения пренатальной диагностики ЦМВИ. Чаще пренатальная диагностика проводится в случаях, когда имеется серьезный риск развития врожденной ЦМВИ, особенно при первичной инфекции у матери. В последнее десятилетие в практику внедрены инвазивные методы исследования (амниоцентез, кордоцентез, фетоскопия), позволяющие принять окончательное решение о продолжении или прерывании беременности.

Основными факторами риска заражения плода ЦМВ являются: наличие активной ЦМВИ у матери, высокий уровень вирусемии, иммунодефицитное состояние матери, повышенная проницаемость фетоплацентарного барьера. Форма материнской инфекции является определяющим патогенетическим фактором при врожденном инфицировании.

Современные медицинские технологии в лечении цитомегаловирусной инфекции

Лечебно-профилактические мероприятия при активных формах ЦМВИ разрабатываются отдельно для женщин репродуктивного возраста вне беременности, для беременных и новорожденных. Задачи, которые ставятся при лечении беременных с ЦМВИ, состоят в том, чтобы добиться прекращения продуктивной вирусной репликации и вирусной экскреции, перевести инфекцию в латентную стадию и контролировать состояние иммунной системы организма для профилактики активизации инфекции.

В качестве противовирусных химиопрепаратов для лечения ЦМВИ используются аналоги нуклеотидов, принцип действия которых состоит в том, что они препятствуют включению нуклеотидов в ДНК ЦМВ и, следовательно, являются эффективными ингибиторами репликации вирусной ДНК. Основным химиопрепаратом этого класса является пуриновый ациклический нуклеозид – ганцикловир (цимевен) и фоскарнет (фоскавир) – аналог пирофосфата, действующий непосредственно на вирусную ДНК-полимеразу. Клинические испытания нового противовирусного препарата валганцикловира (пероральная форма) также показали его высокую терапевтическую эффективность. Однако фактически эти препараты не могут применяться у беременных (и новорожденных) из-за их токсичности, поэтому вполне оправдан поиск средств иммунокорректирующей терапии, целью которой является оптимизация иммунного ответа и постепенное снижение вирусной репликации.

Применение ацикловира у беременных оправдано и обязательно только при диссеминированных формах ЦМВИ с развитием гепатита или энцефалита.

В настоящее время для лечения ЦМВИ у беременных используют специфические медицинские иммунобиологические препараты, содержащие антитела к ЦМВ: нормальный иммуноглобулин человека (для внутривенного или внутримышечного введения, Россия), и нео-

цитотект-иммуноглобулин против ЦМВИ (для внутривенного введения, Биотест Фарма ГМБХ, Германия). Также используют для лечения препараты нормального человеческого иммуноглобулина: пентаглобин (Биотест Фарма ГМБХ, Германия) и сандоглобулин (Sandoz, Швейцария). Препараты иммуноглобулина противопоказаны при повышенной чувствительности к ним.

Слабая индукция интерферона при ЦМВИ и его способность подавлять репликацию вируса в организме человека объясняет необходимость назначения препаратов или индукторов интерферона. Применение интерферонов как противовирусных препаратов и иммуномодуляторов при лечении ЦМВИ у беременных приводит к позитивным результатам (Виферон, Генферон). Сотрудниками ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России была изучена возможность включения в комплексную терапию беременных с ЦМВИ препарата Виферон в качестве иммуномодулирующего и интерферонкорректирующего компонента. Результаты проведенных исследований свидетельствовали об определенной эффективности комбинированной терапии из двух препаратов, обладающих разным механизмом действия по предотвращению внутриутробного инфицирования плода и улучшению прогноза для новорожденного.

Данные о нарушениях иммунного статуса, прежде всего в Т-клеточном звене иммунитета (снижение количества CD4+-лимфоцитов), при ЦМВИ послужили основанием для применения других иммуномодуляторов (тактивин, тималин, имунофан и др.). Иммунокорректоры (тактивин) и индукторы интерферона (циклоферон) были использованы для лечения женщин репродуктивного возраста с реактивированной и персистирующей формой ЦМВИ вне беременности с положительными результатами у 67 % лечившихся.

Профилактика

На первом месте системы профилактики инфекционных заболеваний, в том числе ЦМВИ, находится рациональное питание и здоровый образ жизни беременных. Для предотвращения внутриутробного инфицирования проводится обследование женщин с неблагоприятными исходами беременностей в анамнезе с целью возможного назначения иммунокорректирующих препаратов вне беременности. К профилактическим относятся меры, направленные на снижение риска парентерального заражения. Серонегативным женщинам, планирующим беременность, и беременным следует предоставить информацию о потенциальных путях инфицирования (половые контакты, контакты с детьми, выделяющими вирус), им необходимо воздержаться от поцелуев в губы детей младшего возраста.

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о безопасности, эффективности и высокой профилактической результативности гипериммунного антицитомегаловирусного иммуноглобулина для внутривенного введения (анти-ЦМВ-ИГВВ) при его использовании в лечении

беременных женщин с ЦМВИ. Во всех указанных случаях был использован гипериммунный анти-ЦМВ-ИГВВ, который в нашей стране зарегистрирован под торговым названием НеоЦитотект. Он изготовлен из плазмы доноров с высоким титром антител против возбудителя ЦМВИ. В 1 мл препарата содержится 50 мг белков плазмы человека, которые не менее чем на 96 % представлены IgG. Антицитомегаловирусная активность 1 мл препарата соответствует 100 анти-ЦМВ единиц (определено по эталонному препарату Института Пауля Эрлиха, Германия) [36]. Высокая эффективность гипериммунного анти-ЦМВ-ИГВВ отмечена как при профилактическом его назначении, так и при лечении активной ЦМВИ. Для достижения аналогичного эффекта доза стандартного иммуноглобулина должна превышать дозу НеоЦитотекта более чем в 11 раз. Установлено, что введение гипериммунного анти-ЦМВ-ИГВВ на ранних сроках беременности (начало терапии – до 14 нед. гестации) женщинам с первичной ЦМВИ позволяет существенно снизить риск внутриутробного инфицирования. Проведение скрининга на ранних сроках беременности позволяет своевременно верифицировать первичную ЦМВИ и незамедлительно назначить специфическую иммунотерапию гипериммунным анти-ЦМВ-ИГВВ. При этом применение препарата в строгом соответствии с рекомендованным режимом дозирования (2 мл/кг на введение, интервал между введением – 2 нед.) позволяет достичь и поддерживать в сыворотке крови эффективную концентрацию anti-CMV-IgG. Благодаря этому существенно снижается риск реализации врожденной ЦМВИ.

Медикаментозное лечение ЦМВИ, оказываемое на амбулаторном уровне

Основные лекарственные препараты:

с иммуномодулирующей и противовирусной целью (интерферон рекомбинантный альфа 2 b 500 000 МЕ или 1 000 000 МЕ «виферон» по 1 свече 2 раза в сутки № 10, далее 500 000 МЕ по 1 свече 2 раза в сутки через 12 часов 2–3 раза в неделю 1–12 месяцев в зависимости от клинической формы и течения болезни).

Дополнительные лекарственные препараты:

с иммуномодулирующей целью (меглюмина акридонацетат в таблетках: по 0,45 г 3 табл. на прием 1 раз в сутки per os по схеме 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 21, 23 дни, в инъекциях 12,5 % – 2 мл в/м, 1 раз № 10).

Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне (острая ЦМВИ у беременных)

Основные лекарственные препараты:

с иммуномодулирующей и противовирусной целью рекомендуется монотерапия (иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный 1 мл/кг/сутки в/в № 3 с интервалом в 2–3 недели или интерферон рекомбинантный альфа 2 b 150 000 МЕ по 1 свече 2 раза в сутки через день № 10; через 4 недели – 150 000 МЕ по 1 свече каждые 12 часов №5; на 35–40 неделе гестации – 500 000 МЕ по 1 свече 2 раза в сутки ежедневно № 5.

Латентная ЦМВИ: лечение не проводится

Медикаментозное лечение активной ЦМВИ (реактивация, реинфекция):

с противовирусной целью рекомендуется монотерапия одного из препаратов:

- ганцикловир 5 мг/кг 2 раза в сутки в/в в течение 14–21 дня;
- валганцикловир по 900 мг × 2 раза в сутки внутрь в течение 21 дня;
- интерферон рекомбинантный альфа 2 b 500 000 МЕ или 1 000 000 МЕ;
- по 1 свече 2 раза в сутки № 10, далее 500 000 МЕ по 1 свече 2 раза 3 раза в неделю 1–12 месяцев.

С иммуномодулирующей целью:

- Панавир 0,004 % раствор 5 мл в/в медленно № 5 по схеме три инъекции с интервалом 48 часов, две последующие – с интервалом 72 часа и суппозитории ректальные Панавир 200 мкг, по 1 свече на ночь 3-хкратно в течение 1-ой недели с интервалом 48 часов и 2-хкратно в течение 2-ой недели с интервалом 72 часа. Курс лечения 11 дней.

Выводы

1. Женщинам с частым обострением герпетической инфекции (более 6 раз в году) и с отягощенным акушерским анамнезом необходимо проведение скринингового обследования на этапе женской консультации при взятии беременных на учет (первые 12 недель беременности) с использованием двух методов-ИФА (иммуноферментный анализ) и ПЦР.

2. Беременным с герпесом и ЦМВИ необходимо применение комплексного лечения с использованием препаратов различного механизма действия: супрессивная терапия, иммунотерапия, лечение плацентарной недостаточности на этапах амбулаторного и стационарного лечения.

3. Комплексный подход к лечению беременных, инфицированных вирусом простого герпеса включает использование вышеперечисленных препаратов в виде двухнедельных курсов. Лечение целесообразно начинать с супрессивной терапии ацикловиром по 200 мг 5 раз в день (5 дней) с одновременным назначением гинипрала согласно инструкции по применению в зависимости от цели (острый токолиз, длительный токолиз) и актовегина по 80–160 мг в/в 1 раз в сутки (14 дней). После окончания приема ацикловира назначают кипферон по 1 свече в день ректально (10 дней) на фоне продолжающегося приема гинипрала и актовегина. Лечение надо проводить с момента выявления инфекции с повторным курсом перед родоразрешением (плановая госпитализация с 36–37 недель).

4. При отрицательных результатах ПЦР применение второго курса терапии ацикловиром перед родоразрешением нецелесообразно. Назначение ацикловира оправдано только при выявлении ДНК вируса в цервикальном канале и (или) клиническом проявлении инфекции.

5. Скрининг, проведенный на ранних сроках беременности позволяет выявить ЦМВИ и своевременно (до 14 нед. гестации) назначить гипериммунный анти-ЦМВ-ИГВВ в полной курсовой дозе, что и определяет максимальный профилактический эффект в снижении риска врожденной ЦМВИ.

Литература

1. Арестова, И. М. Клинические проявления генитальной герпетической инфекции у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом [Электронный ресурс] / И. М. Арестова, Н. П. Жукова, Н. И. Киселева // Охрана материнства и детства. – 2009. – № 2 (14). – С. 57–58. – Режим доступа: <http://elib.vsmu.by/handle/123/8012> <https://www.vsmu.by/home/personalnye-stranitsy-sotrudnikov/1653-arestova-irina-mikhajlovna.html>.

2. Арестова, И. М. Рецидивирующая герпетическая инфекция в репродуктивной и перинатальной патологии [Электронный ресурс]: монография / И. М. Арестова, С. Н. Занько, В. М. Семенов; Витебский гос. мед. ун-т. – Витебск: [б. и.], 2003. – 146 с. – Библиогр.: с. 141–146. – Режим доступа: <http://elib.vsmu.by/handle/123/11330>.

3. Арестова, И. М. Особенности терапии атипичного герпеса и ассоциированного с ним рецидивирующего вульвовагинального кандидоза [Электронный ресурс] / И. М. Арестова, Н. П. Жукова, А. В. Земцова // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 73-й науч. сес. ВГМУ, 29–30 янв. 2018 г.: в 2 ч. – Витебск: ВГМУ, 2018. – Ч. 1. – С. 340–342. – Библиогр.: с. 342 (4 назв.). – Режим доступа: <http://elib.vsmu.by/handle/123/15045>; <https://www.vsmu.by/home/personalnye-stranitsy-sotrudnikov/1653-arestova-irina-mikhajlovna.html>.

4. Бубнова, Н. И, Младковская Т. Б. и др. Сравнительная оценка прижизненных морфологических методов диагностики врожденных инфекций // Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». Тезисы докладов. – М., 2002. – Ч. 2. – С. 493–495.

5. Буданов, П. В, Баев О. Р., Асланов А. Г. и др. Дифференциальный подход к терапии и акушерской тактике при внутриутробных вирусных инфекциях // Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». – 2002. – Ч. 1. – С. 199–200.

6. Кунгуров, Н. В., Герасимова Н. М. и др. Принципы диагностики и лечения больных с генитальной герпесвирусной инфекцией // Генодиагностика инфекционных заболеваний: сб. тез. 4-й Всероссийской науч.-практ. конф. – М., 2002. – С. 45–48.

7. *НеоЦитотект*. Государственный реестр лекарственных средств РФ [Электронный ресурс]. – URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=173d30c5-0dd6-4237-b614-2d2819718e61&ndt= (дата обращения; 12.11.2018). [NeoTsitotekt. Gosudarstvennyy reyestr lekarstvennykh sredstv RF [Electronic resource]. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=173d30c5-0dd6-4237-b614-2d2819718e61&ndt= (data obrashcheniya 12.11.2018) (in Russian)].

8. *НеоЦитотект*. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения [Электронный ресурс]. – URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_35536.htm (дата обращения; 12.11.2018). [NeoTsitotekt. Instruksiya po primeniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya [Electronic resource]. – URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_35536.htm (data obrashcheniya 12.11.2018) (in Russian)].

9. Новикова, С. В., Шугинин И. О., Ефанов А. А. К вопросу о диагностике герпетических инфекций у беременных // РМЖ Мать и дитя № 1 от 28.01 2015 г. – М.: ГБУЗ МО МОНИИАГ, 2015. – С. 40.

10. Петров, Ю. А., Купина А. Д., Шаталов А. Е. Герпетическая инфекция во время беременности // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2020. – № 7. – С. 62–66;

11. Орджоникидзе, Н. В., Тютюнник В. Л. и др. Генитальный герпес (этиология, патогнез, клиника, диагностика, планирования

беременности) // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 3. – С. 61–63.

12. *Орджоникидзе, Н. В., Тютюнник В. Л.* Акушерская тактика у пациенток с герпетической инфекцией // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 4. – С. 56.

13. *Орловская, И. В., Кудашев Н. И., Озерова О. Е.* Терапия тяжелых форм внутриутробных герпесцитомегаловирусных инфекций у новорожденных // Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». Тезисы докладов. – М., 2002. – Ч. 2. – С. 520–522.

14. *Anzivino, E., Fioriti D., Mischitelli M. et al.* Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention // *Viol. J.* – 2009. – Vol. 6, № 40. – P. 1–11.

15. *Kagan, K. O., Enders M., Schampera M. S. et al.* Prevention of maternal-fetal transmission of CMV by hyperimmunoglobulin administered after a primary maternal CMV infection in early gestation // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2018 (Электронный ресурс). – URL: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/uog.19164> (дата обращения: 08.11.2018).

16. *Sheffield, J. S., Fish D. N., Hollier L. M. et al.* Acyclovir concentrations in human breast milk after valaciclovir administration // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002. – Vol. 186, № 1. – P. 100–102.

References

1. *Arestova, I. M.* Клинические проявления генитальной герпетической инфекции у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом [Электронный ресурс] / I. M. Arestova, N. P. Zhukova, N. I. Kiseleva // *Ohrana materinstva i detstva*. – 2009. – № 2 (14). – С. 57–58. – Режим доступа: <http://elib.vsmu.by/handle/123/8012>; <https://www.vsmu.by/home/personalnye-stranitsy-sotrudnikov/1653-arestova-irina-mikhajlovna.html>.

2. *Arestova, I. M.* Рецидивированная герпетическая инфекция в репродуктивной и перинатальной патологии [Электронный ресурс]: монография / I. M. Arestova, S. N. Zan'ko, V. M. Semenov; Vitebskij gos. med. un-t. – Vitebsk: [b. i.], 2003. – 146 с. – Библиог.: с. 141–146. – Режим доступа: <http://elib.vsmu.by/handle/123/11330>.

3. *Arestova, I. M.* Особности терапии атипичного герпеса и ассоциированного с ним рецидивированного вульвовагинального кандидоза [Электронный ресурс] / I. M. Arestova, N. P. Zhukova, A. V. Zemcova // *Dostizheniya fundamental'noj, klinicheskoy mediciny i farmacii: materialy 73-j nauch. ses. VGMU, 29–30 yanv. 2018 g.: v 2 ch.* – Vitebsk: VGMU, 2018. – CH. 1. – С. 340–342. – Библиог.: с. 342 (4 назв.). – Режим доступа: <http://elib.vsmu.by/handle/123/15045>; <https://www.vsmu.by/home/personalnye-stranitsy-sotrudnikov/1653-arestova-irina-mikhajlovna.html>.

4. *Bubnova, N. I., Mladkovskaya T. B. i dr.* Сравнительная оценка прижизненных морфологических методов диагностики врожденных инфекций // Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». Тезисы докладов. Част' 2. – М., 2002. – С. 493–495.

5. *Budanov, P. V., Baev O. R., Aslanov A. G. i dr.* Дифференциальный подход к терапии и акушерской тактике при внутриутробных вирусных

инфекциях // Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». Част' 1. – 2002. – С. 199–200.

6. *Kungurov, N. V., Gerasimova N. M. i dr.* Principy diagnostiki i lecheniya bol'nyh s genital'noj herpesvirusnoj infekciej // *Genodiagnostika infecionnyh zaboлеваenij. Sbornik tezisov 4-j Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii*. – М., 2002. – С. 45–48.

7. *NeoCitotekt.* Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv RF (Elektronnyj resurs). URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=173d30c5-0dd6-4237-b614-2d2819718e61&ndt=\(data obrashcheniya; 12.11.2018\)](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=173d30c5-0dd6-4237-b614-2d2819718e61&ndt=(data obrashcheniya; 12.11.2018)). [NeoTsitotekt. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennykh sredstv RF (Electronic resource). URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=173d30c5-0dd6-4237-b614-2d2819718e61&ndt=\(data obrashcheniya 12.11.2018\) \(in Russian\)\)](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=173d30c5-0dd6-4237-b614-2d2819718e61&ndt=(data obrashcheniya 12.11.2018) (in Russian)))].

8. *NeoCitotekt.* Instrukciya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya medicinskogo primeneniya (Electronic resource). URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_35536.htm (data obrashcheniya: 12.11.2018). [NeoTsitotekt. Instruktsiya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya (Electronic resource). – URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_35536.htm (data obrashcheniya 12.11.2018) (in Russian))].

9. *Novikova, S. V., Shuginin I. O., Efanov A. A.* K voprosu o diagnostike gerpeticheskikh infekcij u beremennyh // *RMZH Mat' i ditya* № 1 ot 28.01 2015 g. – М.: GBUZ MO MONIAG, 2015. – С. 40.

10. *Petrov, Yu. A., Kupina A. D., SHatalov A. E.* Герпетическая инфекция во время беременности // *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*. – 2020. – № 7. – С. 62–66.

11. *Орджоникидзе, Н. В., Тютюнник В. Л. et al.* Генитальной герпес (этиология, патогнез, клиника, диагностика, планирование беременности) // *Akush. i gin.* – 2001. – № 3. – С. 61–63.

12. *Орджоникидзе, Н. В., Тютюнник В. Л.* Акушерская тактика у пациенток с герпетической инфекцией // *Akush. i gin.* 2001. – № 4. – С. 56–.

13. *Орловская, И. В., Кудашев Н. И., Озерова О. Е.* Терапия тяжелых форм внутриутробных герпесцитомегаловирусных инфекций у новорожденных // Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». Тезисы докладов. Част' 2. – М., 2002. – С. 520–522.

14. *Anzivino, E., Fioriti D., Mischitelli M. et al.* Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention // *Viol. J.* – 2009. – Vol. 6, № 40. – P. 1–11.

15. *Kagan, K. O., Enders M., Schampera M. S. et al.* Prevention of maternal-fetal transmission of CMV by hyperimmunoglobulin administered after a primary maternal CMV infection in early gestation // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2018 (Electronic resource). – URL: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/uog.19164> (data obrashcheniya: 08.11.2018).

16. *Sheffield, J. S., Fish D. N., Hollier L. M. et al.* Acyclovir concentrations in human breast milk after valaciclovir administration // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 186, № 1. – P. 100–102.

Поступила 14.04.2021 г.