

Т. А. Смирнова, А. В. Трифонова

Герпетическая инфекция в современном акушерстве

Белорусский государственный медицинский университет

Представлены основные формы герпетической инфекции. Отобрана медицинская и социальная значимость герпетической инфекции в современном акушерстве. Приводятся основные диагностические алгоритмы и современные методы лечения герпетической инфекции при беременности, после родов и в плане прегравидальной подготовки.

Ключевые слова: вирус простого герпеса, генитальный герпес, беременность, диагностика, методы лечения.

T. A. Smirnova, A. V. Trifonova

Herpesvirus infection in modern obstetrics

Belarusian State Medical University

The basic form of herpes infection. Displayed medical and social importance of herpes infections in modern obstetrics. The basic diagnostic algorithms and modern methods of treating herpes infection in pregnancy, postpartum and in terms of pregravidal training.

Key words: herpes simplex virus, genital herpes, pregnancy, diagnosis, treatment methods.

На современном этапе вирусные инфекции репродуктивной системы относятся к числу наиболее распространенных и представляют определенные диагностические и терапевтические трудности. Частота вирусных заболеваний растет с каждым годом. Высока заболеваемость среди молодежи (1, 2).

Заболевания, вызванные вирусами, характеризуются отсутствием эффективного лечения, внутриутробными тяжелыми поражениями мозга, внутренних органов, хронизацией процесса с рецидивированием, тяжестью острой стадии, длительной персистенцией возбудителя в организме до 60 лет (2, 3).

Выделяют следующие типы герпеса: 1 тип – простой герпес; 2 тип – генитальный герпес; 3 тип – Herpes Zoster; 4 тип – тип Эпштейн-Бара; 5 тип – цитомегаловирус; 6 тип – вызывает синдром хронической усталости.

ДНК вируса герпеса впервые выделена в 1912 году. Вирус хорошо сохраняется при температуре 20–70 градусов. Герпетическая инфекция проявляется на фоне первичного иммунодефицита, ослабления иммунитета и противовирусной защиты организма. Если не лечить герпес, то хроническое течение инфекции может привести к дальнейшим расстройствам иммунитета и развитию вторичного иммунодефицита. Это проявится более частыми и

длительными рецидивами герпеса (1, 2, 3, 4). При прогрессировании инфекции и ослаблении иммунной защиты вирус герпеса может вызвать не только поражения кожи и видимых слизистых оболочек (генитальный герпес и «простой» герпес на губах), но и слизистых оболочек верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, центральной и периферической нервной системы (4, 5). ДНК-содержащий вирус простого герпеса имеет два серотипа: ВПГ-1 (оролабиальный) и ВПГ-2 (генитальный). Из 2-х типов вируса простого герпеса возбудителем герпеса половых органов чаще является второй тип – ВПГ-2. Этот тип вируса выявляется, по данным разных исследователей, у 60–90 % женщин больных герпесом половых органов (5, 12, 13). Первый тип (ВПГ-1) поражает кожу и слизистые оболочки губ, глаз, носа. Возможно развитие герпеса половых органов при воздействии ВПГ-1 или в результате смешанной инфекции ВПГ-1 и ВПГ-2 (6, 7).

Пути передачи вируса простого герпеса являются воздушно-капельный, контактный, половой, трансфузионный, трансплацентарный, через предметы быта. Генитальный герпес передается половым путем. Источником инфекции могут быть больные с клинически выраженными симптомами и носители вируса простого герпеса. Основным резервуаром инфекции у мужчин является мочеполовой тракт, у женщин - канал шейки матки (4, 7, 8).

Заражение ВПГ не всегда вызывает клинически выраженное заболевание. Часто отмечается носительство и латентное течение процесса. Характерная черта генитальной вирусной инфекции - длительность обитания этого возбудителя в организме и склонность к рецидивам.

Во время беременности ВПГ-2 может являться одной из причин привычного невынашивания беременности и развития уродства плода. Игнорирование факта возможного наличия ВПГ-2, при преждевременных родах и синдроме задержки массы тела плода способствует тому, что новорожденным не проводится своевременная противовирусная терапия. В таких случаях у новорожденных развиваются менингоэнцефалиты, отмечается поражение паренхиматозных органов.(3,9,11). В большинстве случаев инфицирование плода происходит непосредственно перед родами, восходящим путем после разрыва плодных оболочек или во время родов, при прохождении через инфицированные родовые пути матери (10, 11, 12).

При инфицировании плода **до 20 недель беременности** происходят спонтанные аборт и аномалии развития плода. В сроках беременности **от 20 до 32 недель** чаще наступают преждевременные роды и антенатальная гибель плода. **После 32 недель** беременности отмечается рождение больного ребенка (5, 10, 12).

Герпетическая инфекция имеет полиморфную клиническую картину. *Типичной клинической картиной является появление* двусторонних везикуло-эрозивных высыпаний на больших половых губах, коже промежности, с наличием отека, гиперемии, некроза, зуда, жжения. Из общих симптомов отмечается лихорадка, региональная лимфаденопатия, невралгия. *Атипичная*

клиникой является наличие вульвовагинита, эндометрита, сальпингоофорита, проктита, уретрита, цистита. **При беременности** чаще выявляются субклинические формы герпетической инфекции. Поражение беременной герпесом чаще происходит в III триместре, но возможно заражение и в ранние сроки. В 20% случаев течение урогенитального герпеса бессимптомное, в 60% – стертое течение, в 20% – выраженная манифестация (2, 5, 6).

При тяжелом рецидивирующем течении герпетической инфекции характерны поражения печени, почек, сердца и мозга. В дальнейшем происходит поражение всех жизненноважных органов, развивается вирусемический сепсис и ДВС-синдром.

Алгоритм диагностики урогенитального герпеса:

1. Клиническая картина
2. Соскоб из уретры, цервикального канала для исследования методом РИФ (реакция иммунофлюорисценции).
3. Соскоб из уретры, цервикального канала для исследования методом ПЦР (полимеразная цепная реакция).
4. Исследования крови иммуноферментным анализом (определение IgA, IgM и IgG).

Диагностический алгоритм при беременности:

1. Общий анализ крови
2. Выделение генома или самого вируса из канала шейки матки и при исследовании соскобов основания пузырьков методом ПЦР.
3. Иммуноферментный анализ (определение Ig M и G): Ig M появляются через 2 недели после заражения и определяются в течение 2 месяцев, IgG – с 14 дня и остаются пожизненно.
4. Биохимический анализ крови с определением АЛАТ, АСАТ.
5. Определение Т и В-лимфоцитов.
6. Люмбальная пункция, компьютерная томография, ядерно-магнитный резонанс, посмертная биопсия мозга.

Характерными диагностическими критериями при беременности являются лейкопения, повышение АЛАТ, АСАТ в крови, снижение Т и В-лимфоцитов (в 27–37 недель особенно выражено), развивается атрофия тимуса (8, 10, 13).

Лечение больных простым герпесом индивидуально и зависит от формы инфекции, тяжести заболевания и частоты рецидивов. Выделяют следующие медикаментозные направления: *этиотропное* (противовирусные препараты), *патогенетическое* (иммунокорректирующие, противовоспалительные, дезинтоксикационные средства, репаранты), *симптоматическое* (обезболивающие, антидепрессанты).

Алгоритм лечения урогенитального герпеса:

Ацикловир (виролекс, зовиракс, ацигертин, гевиран) – по 200 мг (1 таблетка) внутрь 5 раз в

день – 1 неделя, по 200 мг (1 таблетка) внутрь 4 раза в день – 2 недели, по 200 мг (1 таблетка) внутрь 3 раз в день – 2 недели.

Ацикловир (виroleкс, зовиракс) – в/венно капельно по 5–10 мг/кг 3 раза в день 7–14 дней.

Валацикловир (валтрекс) – по 500 мг внутрь 2 раза в сутки 5–7 дней.

Рибавирин (виразол, рибамидил, авирин) – по 1 капсуле (200 мг) внутрь 3–4 раза в сутки 7–10 дней.

При тяжелых, ацикловиростойчивых штаммах ВПГ, висцеральных и диссеминированных формах простого герпеса назначается *фоскарнет* (фоскавир) в дозе 40–60 мг/кг массы тела внутривенно каждые 8 ч с последующим переходом на поддерживающую дозу 90 мг/кг/сут 2–3 нед.

К перспективным средствам лечения герпетической инфекции, обладающим высокой противовирусной активностью, относятся: пенцикловир, флацитобин, зонавир, лобукавир, соривудин, бривудин, узевир адефовир, эдоксудин .

Для лечения рецидивирующего герпеса гениталий, плохо поддающегося лечению применяют препарат *фамвир* (*фамциковир*) по 500 мг внутрь 3 раза в день 7–10 дней.

Доказана высокая эффективность противовирусного и иммуномодулирующего препарата *панавир*. Применяется в виде в/венных инъекций 0,004% раствор по 5 мл с интервалом 48 часов в момент рецидива. Способствует сокращению длительности рецидива в 1,5–2 раза, увеличению периода ремиссии в 2–2,5 раза. Доказана эффективность препарата более 80 %.

Протефлазид – противовирусный препарат прямого действия растительного происхождения, является экстрактом флавоноидов гликозидов диких злаков. Активирует индукцию эндогенного интерферона, макрофагальную систему, метаболические и окислительно – восстановительные процессы в организме. Применяют внутрь каплями, нанесенными на кусочек сахара по схеме: 1-я неделя – 5 капель 3 раза в сутки; 2–3-я неделя – 10 капель 3 раза в сутки; 4-я неделя – 8 капель 3 раза в сутки. Повторный курс проводят через месяц после последнего приема. Высшая суточная доза при внутреннем применении составляет для взрослых – 30 капель (1,25 мл или 1015 мг). Препараты для внутреннего и парентерального применения обязательно сочетают с противовирусными средствами для местного использования. Мази и кремы начинают использовать при появлении первых признаков активации инфекции и продолжают лечение до эпителизаций эрозий. Рано начатое местное лечение может предотвратить развитие везикул. Предпочтение отдается крему или мази аналогичной принимаемым таблеткам. Для **местного лечения** *назначаются*: крем ацикловир (зовиракс, герпевир) – 10–14 дней; оксалиновая мазь; бонафтон; гель панавир – 3–4 раза в сутки; аллизарин – мазь 2%, 4–6 раз в день; тромантадин – гель 1 %, 3–4 раза в день; теброфен, бромурин – мазь 2–3%, 3–4 раза в сутки. Для повышения местного иммунитета широкое распространение

получили влагалищные свечи виферон (вводятся по 2 свечи утром и вечером – 5 дней; ректальные свечи кипферон (по 1 свече 1 раз в день 10 дней) и линимент циклоферона (обработка влагалища 10 дней раствором). Эффективно используются свечи мегаксин, бетадин; раствор Цитеала в разведении 1:10; эфирное масло чайного дерева; производные солодки и зверобоя. Применяются примочки с *протеклазидом* : 1,5 мл (36-38 капель) препарата развести в 10 мл физиологического раствора, смоченную марлю наносить на пораженный участок кожи до 3-х раз в сутки. Вагинальные тампоны с *протеклазидом* – 3 мл (72–75 капель) препарата развести в 20 мл физраствора. Смоченный раствором тампон вводится во влагалище два раза в сутки 10 дней. При возникновении во влагалище ощущения раздражения необходимо увеличить количество физраствора в два раза.

Для нормализации функции иммунной системы используют иммунные препараты в таблетированных и инъекционных формах: иммунал, циклоферон, эхинацея, композитум С, вобэнзим, полиоксидоний.

В плане прегравидарной подготовки за 2–3 месяца до беременности вводится противогерпетическая вакцина по 0,3 мл подкожно в среднюю треть предплечья через 2 дня на третий на курс 6–10 инъекций совместно обоим партнерам.

В ранний период рецидива показано введение иммуноглобулинов, содержащих повышенный титр антител к герпетическим вирусам, по 3 мл внутримышечно ежедневно в течение 4 дней. Используют полиспецифические иммуноглобулины для внутримышечного применения (донорский гамма-глобулин). В лечении висцеральных и диссеминированной форм простого герпеса применяются полиспецифические внутривенные иммуноглобулины (ВВИГи) 3–4-го поколений: Октагам, Интраглобин F, Полиглобин N, Сандоглобин, Веноиммун, Пентаглобин. Полиспецифические внутривенные иммуноглобулины назначают в дозе 400-500 мг/кг/сут в течение 4 дней. При часто рецидивирующих формах простого герпеса используют цитомедины (имунофан, тималин, Т-активин) и интерлейкины (ронколейкин, беталейкин) (2, 3, 6, 7, 13).

Лечебный протокол при беременности:

1. Основные противовирусные препараты ацикловира («Гевиран»):

– при первичной инфекции по 400 мг внутрь 3 раза в сутки 7–10 дней

– при рецидивирующем генитальном герпесе 800 мг внутрь 2 раза в сутки 5 дней или по 400 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 5 дней

2. Препарат валацикловира «Валтрекс» при рецидиве или первичной инфекции назначается в суточной дозе 1000 мг внутрь в течение 5 дней.

Для профилактики рецидивов «Гевиран» и «Валтрекс» назначаю по 100 мг в сутки внутрь

4–6 месяцев. Лечение этими препаратами можно начинать с I триместра беременности.

Широко используется препарат Протефлазид – 14 дней. Одновременно проводится иммунокоррекция препаратами интерферона и его индукторами, витаминотерапия, плазмаферез. В случае непереносимости препаратов применяют: раствор Цитеала в разведении 1:10 местно, эфирное масло чайного дерева местно (после 16 недель беременности). При рецидивирующей герпетической инфекции применяется препарат ронколейкин по 500000 ЕД в 400 мл физраствора с добавлением 5–10 мл 10% альбумина – 3–4 внутривенные инфузии длительностью 4–5 часов.

Принципы родоразрешения: при обострении или первичном эпизоде герпетической инфекции в III триместре беременности выполняется операция Кесарево сечение. Если эпизоды герпетической инфекции были до беременности, пациентку необходимо лечить до планируемой беременности. Если первичный герпес половых органов у беременных развился в I или II триместре беременности – показана противовирусная терапия и родоразрешение возможно через естественные родовые пути.

Своевременное назначения препарата ацикловир в дозе 200 мг 4 раза в сутки в конце беременности позволяет снизить частоту операции кесарево сечение в родах с 75% до 10%.

Критериями эффективности лечения часто рецидивирующего простого герпеса является следующее:

- увеличение продолжительности ремиссии в 2 раза и более
- уменьшение площади поражения, уменьшение местных симптомов воспаления (отек, зуд)
- уменьшение продолжительности высыпаний
- укорочение времени эпителизации язв
- исчезновение или уменьшение общеинфекционного синдрома

Если есть положительная динамика хотя бы по 1–2 параметрам, лечение можно считать успешным.

В последние годы выявляются положительные тенденции в снижении материнской и перинатальной смертности и заболеваемости при герпетической инфекции в виду появления эффективных противовирусных и иммунных препаратов. Это дает шанс пациенткам на рождение здорового ребенка и радость материнства.

Литература

1. *Арестова, И. М.* Современные представления о клинко-эпидемиологических особенностях генитального герпеса / И. М. Арестова // Актуальные проблемы реаниматологии и инфекционной патологии в акушерстве, гинекологии и педиатрии: сб. тр. Минск, 2001. С. 155–159.

2. *Влияние герпетической инфекции на исход беременности и родов для матери и*

плода: сб. науч. работ сотрудников клиники акушерства, гинекологии и неонатологии / Л. Л. Минюк, Н. М. Войтукевич, М. Б. Ступакевич. Гродно, 1997. С. 78–80.

3. *Влияние* иммунокорректирующей терапии на течение генитальной герпетической инфекции в III триместре беременности / И. С. Сидорова, С. С. Афанасьев, Л. С. Микаелян // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2003. Т. 3, № 2. С. 7–10.

4. *Генитальный* герпес: этиология, патогенез, клиника, диагностика, планирование беременности / Н. В. Орджоникидзе, В. Л. Тютюнник, Л. А. Марченко // Акушерство и гинекология. 2001. № 3. С. 61–63.

5. *Клинические* проявления генитальной герпетической инфекции у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом / И. М. Арестова, Н. П. Жукова, Н. И. Киселева // Охрана материнства и детства. 2009. № 2. С. 57–58.

6. *Орджоникидзе, Н. В.* Акушерская тактика у пациенток с герпетической инфекцией / Н. В. Орджоникидзе, В. Л. Тютюнник // Акушерство и гинекология. 2001. № 4. С. 56–59.

7. *Особенности* течения беременности и родов у больных с герпесвирусными инфекциями / Е. И. Барановская [и др.] // Акушерство и гинекология. 2004. № 5. С. 49–50.

8. *Проблемы* диагностики и терапии генитального герпеса при беременности / Н. В. Башмакова, Ю. И. Моторнюк, Н. А. Зильбер // Российский вестник акушера-гинеколога. 2007. Т. 7, № 5. С. 64–67.

9. *Шиманская, И. Г.* Терапия рецидивирующих и малосимптомных форм генитального герпеса / И. Г. Шиманская // Рецепт. 2007. № 6. С. 97–101.

10. *Fatahzadeh, M.* Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis and management / M. Fatahzadeh // J. Am. Acad. Dermatol. 2007. 57(7). P. 737–763.

11. *Goldman.* Herpes simplex virus infections // Cecil Medicine. 2010. 23rd ed. Chapter 397. p. 108–112.

12. *Habit.* Herpes simplex // Clinical Dermatology. 2010. 5th ed. Chapter 12. P. 56–59.

13. *Mandell.* Herpes simplex virus in pregnancy // Principles and Practice of Infectious Diseases. 2010. 7th ed. Chapter 136. P. 48–53.