

**И.М.Арестова, С.Н.Занько, В.М.Семенов**

**РЕЦИДИВИРУЮЩАЯ ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ  
ИНФЕКЦИЯ В РЕПРОДУКТИВНОЙ И  
ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ**



**Витебск, 2003**

УДК 618.2:616.523-08—084

ББК 57.162

А - 80

Арестова И.М., Занько С.Н., Семенов В.М. Рецидивирующая герпетическая инфекция в репродуктивной и перинатальной патологии: Монография. — Витебск:, 2003. — с 146

В издании изложены современные представления о роли герпетической инфекции в репродуктивной и перинатальной патологии, клинико-эпидемиологические и клинико-иммунопатогенетические закономерности течения рецидивирующего герпеса, основные направления и методы терапии женщин с данной патологией вне и во время беременности, предложена программа комплексных системных мероприятий по профилактике осложнений репродуктивного здоровья женщины при рецидивирующем герпесе, освещены вопросы прегравидарной подготовки. Монография подготовлена на основании данных отечественной и зарубежной литературы и результатов собственных исследований, проводившихся на протяжении ряда лет на кафедре акушерства и гинекологии Витебского государственного медицинского университета.

Книга предназначена для практических врачей акушеров-гинекологов, педиатров, инфекционистов; студентов медицинских вузов.

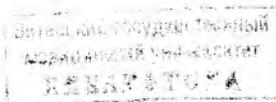
Пр. 2010 г. | 303152

Рецензенты:

П.С.Русакевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2 Белорусской медицинской академии последипломного образования;

Т.С.Дивакова, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Витебского государственного медицинского университета.

© И.М.Арестова, С.Н.Занько,  
В.М.Семенов. 2003  
© Витебский государственный  
медицинский университет



## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....</b>	<b>5</b>
<b>ПРЕДИСЛОВИЕ.....</b>	<b>6</b>
<b>ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ В РЕПРОДУКТИВНОЙ ПАТОЛОГИИ ЖЕНЩИНЫ.....</b>	<b>8</b>
1.1. Этиология ВПГ-инфекции.....	9
1.2. Клинико-эпидемиологическое значение вирусов простого герпеса 1 и 2 типов в формировании репродуктивной патологии.....	12
1.3 .Роль герпетической инфекции в этиологии гинекологической, акушерской и перинатальной патологии.....	23
<b>ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ.....</b>	<b>31</b>
2.1.Герпетическая инфекция и беременность.....	31
2.2. Особенности течения родов и послеродового периода у женщин с рецидивирующими герпесом.....	35
2.3. Течение неонатального периода у новорожденных от матерей, инфицированных вирусом простого герпеса.....	38
<b>ГЛАВА 3. ВНУТРИУТРОБНЫЙ ГЕРПЕС.....</b>	<b>44</b>
3.1. Стадии и механизмы внутриутробного инфицирования при герпетической инфекции.....	44
3.2. Фетоплацентарная недостаточность при рецидивирующем герпесе.....	50
<b>ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ТЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ.....</b>	<b>61</b>
4.1. Иммунопатогенетические особенности рецидивирующего герпеса.....	61
4.2. Частота обнаружения антител к 1 и 2 типам вируса герпеса у больных рецидивирующей герпетической инфекцией.....	66
4.3. Особенности течения рецидивирующей герпетической инфекции, вызванной 1 и 2 типом вируса герпеса.....	68
4.4. Формирование клеточного иммунного ответа у больных с рецидивирующей герпетической инфекцией.....	72
<b>ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ.....</b>	<b>78</b>
<b>ГЛАВА 6. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И МЕТОДЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ.....</b>	<b>83</b>
6.1. Психологические аспекты в лечении герпетической инфекции.....	84

6.2. Особенности супрессивной и эпизодической терапии рецидивирующей герпетической инфекции.....	91
6.3. Иммунотерапия герпетической инфекции.....	96
6.4. Сравнительная характеристика комбинированных методов лечения рецидивирующего герпеса.....	99
6.5. Стратегия и тактика ведения беременных при герпетической инфекции.....	102
<b>ГЛАВА 7. ПРОГРАММА КОМПЛЕКСНЫХ СИСТЕМНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ РЕПОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИНЫ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ ГЕРПЕСЕ.....</b>	<b>116</b>
7.1. Факторы риска рецидивирования герпетической инфекции.....	116
7.2. Выделение и ведение беременных группы риска по развитию внутриутробного и неонатального герпеса.....	120
7.3. Комплексная программа этапного лечения и профилактики рецидивов герпетической инфекции.....	123
7.3.1. Применение герпетической вакцины в профилактике рецидивов герпетической инфекции.....	124
7.3.2. Программа этапного лечения и профилактики рецидивов герпетической инфекции.....	129
7.4. Подготовка к беременности женщин с рецидивирующей герпетической инфекцией путем поэтапной специфической иммунотерапии.....	130
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>138</b>
<b>СПИСОК ОСНОВНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>141</b>

## **ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

<b>АГ</b>	- антиген
<b>АТ</b>	- антитело
<b>АЗКЦ</b>	- антителозависимая клеточная цитотоксичность
<b>БЧСС</b>	- базальная частота сердечных сокращений
<b>ВГЧ</b>	- вирусы герпеса человека
<b>ВИЧ</b>	- вирус иммунодефицита человека
<b>ВПГ-1</b>	- вирус простого герпеса 1 типа
<b>ВПГ-2</b>	- вирус простого герпеса 2 типа
<b>ВУИ</b>	- внутриутробная инфекция
<b>ГГИ</b>	- генерализованная герпетическая инфекция
<b>ГГ</b>	- генитальный герпес
<b>ГИ</b>	- герпетическая инфекция
<b>ГКГС</b>	- главный комплекс гистосовместимости
<b>ГЭ</b>	- герпетический энцефалит
<b>ДВС</b>	- диссеминированное внутрисосудистое свертывание
<b>ДНК</b>	- дезоксирибонуклеиновая кислота
<b>ЗВУР</b>	- задержка внутриутробного развития плода
<b>ЗППП</b>	- заболевания, передающиеся половым путем
<b>ИЛ-1</b>	- интерлейкин-1
<b>ИЛ-2</b>	- интерлейкин-2
<b>ИН</b>	- интерстициальный нефрит
<b>ИФА</b>	- иммуноферментный анализ
<b>ИФН</b>	- интерферон
<b>КТГ</b>	- кардиотокография
<b>ОРЗ</b>	- острое респираторное заболевание
<b>ПЦР</b>	- полимеразная цепная реакция
<b>ПЯЛ</b>	- полиморфно-ядерные лейкоциты
<b>РБТЛ</b>	- реакция бластной трансформации лимфоцитов
<b>РГИ</b>	- рецидивирующая герпетическая инфекция
<b>СМЖ</b>	- спинно-мозговая жидкость
<b>ССС</b>	- сердечно-сосудистая система
<b>СПИД</b>	- синдром приобретенного иммунодефицита
<b>УЗИ</b>	- ультразвуковое исследование
<b>УЗ-фетометрия</b>	- ультразвуковая фетометрия
<b>ФНО</b>	- фактор некроза опухоли
<b>ФПН</b>	- фетоплацентарная недостаточность
<b>ЦМВ</b>	- цитомегаловирус
<b>ЦНС</b>	- центральная нервная система
<b>ЦТЛ</b>	- цитотоксический Т-лимфоцит
<b>gG</b>	- гликопротеин G
<b>Ig</b>	- иммуноглобулин
<b>NK</b>	- естественная цитотоксическая клетка (natural killer)

*Посвящается памяти нашего учителя  
профессора Николая Федосовича Лызикова*

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Среди вирусных заболеваний инфекция, обусловленная вирусом простого герпеса, является одной из самых распространенных и поражает около 90% человеческой популяции.(И.Ф. Баринский, А.К.Шубладзе, 1986, К.К. Борисенко, 1997, А.В. Мурзич, М.А.Голубев, 1998).

В отечественной и зарубежной литературе имеются многочисленные обзорные материалы, отражающие этиологическую роль герпеса в патологии репродуктивного здоровья женщины. Герпетическая инфекция выявляется у 16,8-19,6% женщин с воспалительными заболеваниями женских половых органов, в 30-60% случаев инфекция протекает бессимптомно (Ю.К. Малевич, 1988, Л.А.Марченко, 1996). Причем в 80-85% случаев возбудителем заболевания является ВПГ-2, в 15-20% - ВПГ-1 (Huerta K., Berkelhamer S., Klein J. Prober C.G., 1996). Имеются сообщения о том, что патологические процессы в шейке матки, обусловленные ВПГ-2, могут способствовать развитию цервикального рака в 7-21% наблюдений (В.Я. Кицак, 1984, Н.С. Потекаев, Н.Н.Носик, М.А.Самгин 1992).

Генитальная герпетическая инфекция представляет серьезную проблему для репродуктивного здоровья населения, приводит к серьезным заболеваниям матери, плода и новорожденного. Возбудителю этой инфекции отводят определенную роль в нарушении эмбриогенеза, этиологии спонтанных абортов и преждевременных родов, развитии плацентарной недостаточности, врожденной патологии новорожденного.

За последние 25 лет частота неонатального герпеса увеличилась в 10-20 раз. Однако истинная частота врожденного герпеса и герпеса новорожденных остается неустановленной, так как в большинстве стран мира отсутствуют правила обязательной регистрации герпетической инфекции (Ю.К.Скрипкин, 1999, В.Н.Прилепская, 2000, Baker D.A., 1992).

Согласно Международной статистической классификации болезней десятого пересмотра аногенитальные герпетические инфекции занимают одно из ведущих мест среди заболеваний, передающихся преимущественно половым путем.(А.Н.Родионов, 1999).

Проблема генитального герпеса становится особенно актуальной и социально значимой, если учесть, что в последние годы эта инфекция имеет тенденцию к быстрому росту во всем мире. По данным американских исследователей, 30 млн. взрослых в США страдают рецидивирующими генитальными герпесом и каждый год регистрируется еще примерно 500000 новых случаев инфицирования, т.е. у каждого пятого жителя США обнаружены серологические признаки предшествующей инфекции ВПГ-2. На территории России и в странах СНГ рецидивирующей герпетической инфекцией страдает

не менее 22 миллионов человек (К.Нисвандер, А.Эванс, 1999, В.М.Семенов, Н.Ф.Акулич, 2000, Brown Z. A., Beneditti J., Ashley R., 1991).

Ситуация с инфицированием генитальным герпесом России и Республике Беларусь остается во многом неясной. Несмотря на то, что инфекция отнесена в группу сексуально-трансмиссивных заболеваний, учет и регистрация заболеваемости ведется неудовлетворительно. Проведенные в середине 90-х годов специальные социологические исследования показали, что врачи самых массовых медицинских специальностей неадекватно оценивают распространенность, клиническую и социальную значимость этого популяционного заболевания (Т.Б.Семенова, 1999).

Повышенный интерес к данной патологии обусловлен и тем, что герпес протекает при пожизненной персистенции вируса, при периодических рецидивах заболевания и является вторичным иммунодефицитным состоянием (В.И.Вотяков, А.Г.Коломиец, 1990, В.М.Гранитов, 2001, В.И.Новикова, 2001). Многообразие иммунологических нарушений, клинических форм и вариантов течения заболевания, вызывают большие сложности в диагностике и лечении рецидивирующей герпетической инфекции. Только при условии изучения клиникоиммунопатогенетических изменений при данной патологии можно разработать эффективные методы лечения, направленные не только на уничтожение вируса, но прежде всего на коррекцию иммунологических нарушений (Л.Н.Хахалин, 1997).

Тем не менее, несмотря на большое число публикаций и достигнутые успехи в изучении этиологии герпеса в нарушении репродуктивного здоровья женщины, патологии плода и новорожденного, в мировой литературе отсутствуют руководства по данной проблеме. До настоящего времени многие вопросы иммунопатогенеза рецидивирующей герпетической инфекции вне и во время беременности, ее роли в перинатальной заболеваемости и смертности, специфического лечения и профилактики, особенно во время беременности, разработаны недостаточно. Отсутствует также единая эффективная система подготовки женщин, страдающих рецидивирующей герпетической инфекцией, к беременности.

Все это определяет необходимость внедрения в сферу научных исследований и практическое здравоохранение новых путей решения проблемы рецидивирующей герпетической инфекции в репродуктивном здоровье женщин.

Настоящая монография представляет собой коллективный труд, в котором нашли отражение личный опыт авторов и современные данные литературы, и посвящена вопросам лечения и профилактики рецидивирующей герпетической инфекции, принципам ведения и планирования беременности при данной патологии.

## Глава 1

# СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ В РЕПРОДУКТИВНОЙ ПАТОЛОГИИ ЖЕНЩИНЫ

Повсеместное распространение вируса герпеса, пожизненная персистенция его в организме человека, вариабельность клинических проявлений, рецидивирующий характер течения болезни, высокая частота бессимптомной инфекции делают изучение герпетической инфекции сложной проблемой.

Повышенный интерес к роли рецидивирующей герпетической инфекции в репродуктивном здоровье населения объясняется рядом факторов: 1) продолжающимся ростом количества больных; 2) существенным преобладанием половой локализации герпеса; 3) опасностью заражения плода и новорожденного ребенка; 4) влиянием герпеса на возникновение целого ряда акушерской и гинекологической патологии; 5) онкогенными свойствами вируса герпеса и доказанной ролью в возникновении рака шейки матки (А.В.Мошков, 1992, Л.Н.Хахалин, 1997, А.П.Никонов, 1995, Cather J. C., Cohen P.R, 1998).

Многочисленные исследования подтверждают, что герпес наносит большой социальный и моральный ущерб. Кожно-слизистая форма рецидивирующей герпетической инфекции сопровождается зудом, жжением или болезненностью и вызывает у пациентов негативные психологические и эмоциональные реакции (Л.А.Марченко, 1997, Chenot J.F., Rabenau H.F., Doerr H.W., 1999). Поэтому психосоциальная реабилитация должна рассматриваться как одно из важных направлений терапии данного заболевания.

В настоящее время рецидивирующая герпетическая инфекция встречается у 8-15 % населения в разных странах (А.В.Кирющенков, 1994, Edwards S., Carne C., 1998). В Республике Беларусь официальных данных о частоте этой инфекции нет в связи с отсутствием официальной регистрации случаев заболеваемости. Но можно с определенной степенью достоверности считать, что в нашей стране рецидивирующая герпетическая инфекция встречается не реже, чем в Российской Федерации.

Многчисленные наблюдения свидетельствуют, что частота возникновения герпетической инфекции и тяжесть заболевания выше у иммунокомпрометированных лиц – у больных первичным и вторичным иммунодефицитом, в частности у ВИЧ-инфицированных; у беременных; у новорожденных ввиду незрелости их иммунной системы; у больных, получавших иммунодепрессивную терапию (Huerta K., Berkelhamer S, 1996, Kinghorn G.R., 1994, Wood M. J., Conant M., 1995). Учитывая прогрессирующую инфицированность беременных вирусом, инфекция представляет серьезную проблему в акушерстве и гинекологии. Это прежде всего обусловлено ролью герпеса в инфицировании плода и новорожденного. Заболевание у новорожденных на фоне физиологического иммунодефицитного состояния может приобретать крайне тяжелые формы, приводя к летальным исходам или инвалидизации ребенка (Э.К.Айламазян, 1995, Н.М.Богданова, 1996, Radetsky M., 1998).

Герпетическая инфекция характеризуется выраженным полиморфизмом клинического течения и пожизненным пребыванием вируса в организме человека. Такая латенция определяется действием специальных вирусных генов и взаимодействием вируса с клетками того или иного «своего» типа. Вирус при этом не только длительно сохраняется, но и передается дочерним клеткам. Принято считать, что клинический исход первичной герпетической инфекции определяется иммунным статусом хозяина. В случае снижения активности защитных механизмов происходят обострения инфекционного процесса и заболевание приобретает рецидивирующий характер. Предпосылками для возникновения часто рецидивирующих форм инфекции служит наличие дефектов в системе клеток-эффекторов цитотоксичности, ответственных за естественную резистентность к вирусным инфекциям. Во время устранныя вируса вслед за Т-клеточным ответом развивается воспалительная реакция, которая может лежать в основе иммунопатологии (В.А.Исаков, В.В.Борисова, 1999, Boswell C.M., Duncan I.A., 1997).

Многообразие иммунологических нарушений, клинических форм заболевания осложнений репродуктивного здоровья, особенности вируса герпеса вызывают сложности в лечении и профилактике рецидивирующей герпетической инфекции (Г.А.Галегов, 1983, В.А.Исаков, Д.К.Ермоленко, 1993, Topciu V., Stanciu N.A., 1992). Только при условии изучения клинико-иммунопатогенетических изменений при данном заболевании возможно разработать эффективные методы терапии, способные повлиять на течение и предотвратить влияние инфекции на возникновение репродуктивных заболеваний и потерь.

### **1.1. Этиология ВПГ-инфекции.**

Первые сведения о герпетической лихорадке относятся к 100 г. н. э., которые сделал римский врач Геродот (слово «герпес» происходит от греческого – «лихорадить»). Генитальный герпес описан только в 1736 г. французским врачом Jean Astruc.

Герпетическая инфекция - это группа антропонозных инфекционных заболеваний, вызываемых вирусами герпеса человека, протекающих в виде инаппарантных, субклинических и клинически манифестных форм, которые возможны лишь в условиях первичного или вторичного иммунодефицита.

Семейство герпеса насчитывает около 80 представителей (таблица 1).

У человека выделяют 6 видов вируса. (В.М.Гранитов, 2001, Т.Б.Семенова, И.А.Долгополова, Е.И.Губанова, 1999).

Наиболее типичным представителем вирусов герпеса человека (ВГЧ) является вирус простого герпеса 1 типа (ВПГ-1) или иначе ВГЧ-1, который вызывает орофациальный герпес. Близок к нему по морфологическим, антигенным и физико-химическим свойствам вирус герпеса человека 2 типа (ВГЧ-2) или ВПГ-2. Он вызывает генитальный герпес. При этом штаммы, относящиеся к одному и тому же антигенному типу, могут отличаться по иммуногенности, вирулентности, устойчивости к действию различных

Таблица 1

Герпесвирусы, поражающие человека, и основные заболевания, которые они вызывают

Вирус семейства	Заболевания, ассоциированные с первичной инфекцией	Заболевания, наблюдаемые при активации латентной инфекции
Вирус простого герпеса 1-го типа (ВГП-1)	Первичный герпес с преимущественным поражением кожи лица, красной каймы губ, слизистой оболочки полости рта, конъюнктивы глаз, кожи верхних конечностей; менингоэнцефалит, неонатальный герпес, врожденный герпес	Рецидивирующий герпес лица, верхних конечностей, офтальмогерпес, рецидивирующий менингоэнцефалит
Вирус простого герпеса 2-го типа (ВГП-2)	Первичный герпес с преимущественным поражением кожи и слизистых оболочек гениталий, кожи ягодиц, нижних конечностей; менингоэнцефалит, неонатальный герпес, врожденный герпес	Рецидивирующий герпес гениталий, ягодиц, бедер, миелит, энцефалит
Вирус ветрянки – герпес зостер	Ветряная оспа	Опоясывающий лишай (герпес зостер), рецидивирующий герпес зостер у больных иммунодефицитом
Вирус Эштейна-Барр	Инфекционный мононуклеоз, В-лимфопролиферативные заболевания	Лимфома Беркита, назофарингеальная карцинома
Цитомегаловирус (ЦМВ)	Первичная ЦМВ-инфекция, врожденная ЦМВ-инфекция	Хроническая ЦМВ-инфекция у иммунокомпетентных лиц; острые ЦМВ-инфекции у иммунодефицитных лиц: ретинит, колит, энцефалит (при пересадке органов и СПИДе)
Герпесвирус человека 6-го типа (ГЧ-6)	Экзантема новорожденных	Системное заболевание при пересадке органов
Герпесвирус человека 7-го типа (ГЧ-7)	Экзантема новорожденных	Синдром хронической усталости
Герпесвирус человека 8-го типа (ГЧ-8)	Не известно	Саркома Капоши

химических и физических факторов, что определяет особенности клинических проявлений болезни.(А.Г.Рахманова, В.К.Пригожина, В.А.Неверов, 1995, Л.Г.Кейт, Г.С.Бергер,1988).

Вирус герпеса человека 3 типа (ВГЧ-3) вызывает два самостоятельных заболевания — ветряную оспу и опоясывающий лишай.

Вирус герпеса человека 4 типа (ВГЧ-4) или вирус Эштейн-Барра является этиологическим фактором инфекционного мононуклеоза, лимфомы Беркитта, назофарингеальной карциномы, ворсистой лейкоплакии языка.

Вирус герпеса человека 5 типа (ВГЧ-5) — причина цитомегаловирусной инфекции и, наконец, вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6), как достоверно установлено в последнее время, вызывает внезапную экзантему у детей раннего возраста и синдром хронической усталости у взрослых. Однако в современной литературе имеются данные, косвенно указывающие на вероятность участия ВГЧ-6 в развитии лимфогрануломатоза, злокачественной В-клеточной лимфомы, саркоидоза, синдрома Шегрена, болезни Крона, аутоиммунного тиреоидита, не связанного с вирусом Эштейн-Барра инфекционного мононуклеоза. Выявлена причастность этого вируса к развитию острых гепатитов у взрослых и детей, в том числе с фульминантным течением и быстрым летальным исходом, а также параличей почек.

В 1990 году были открыты ВГЧ-7, ВГЧ-8, значение которых в патологии не изучено. ВГЧ-7 ассоциируется с лимфопролиферативными заболеваниями и синдромом хронической усталости, ВГЧ-8 — с саркомой Капоши. (Carlton S., Evans T., Tyring S.K., 1998).

ВПГ относится к семейству герпесвирусов (Herpesviridae), к подсемейству альфа-герпесвирусы и включает два серо-типа вируса простого герпеса - вирус простого герпеса-1 (ВПГ-1) и вирус простого герпеса-2 (ВПГ-2). Вирус герпеса относится к ДНК-содержащим вирусам, имеет сложную структуру, его вирион содержит протеин, спермин, глико- и липопротеиды. (Ф.И.Абазова, П.Н.Хахалин, 1995).

Процесс размножения вируса включает следующие этапы:

1) прилипание к клетке хозяина; 2) раздевание и разрушение вириона; 3) пенетрация в клетку; 4) продукция вирусных потомков (синтез и сбор вирусных компонентов); 5) освобождение новых вирионов.

Путем рецепторного пиноцитоза вирус проникает в клетку хозяина. При слиянии с цитоплазматической мембранный и стенкой вакуоли удаляется липопротеидная мембрана, затем освобожденный нуклеокапсид транспортируется к ядерным порам. Вирусная ДНК аккумулируется в ядре. Здесь происходит депротеинизация ДНК, ее транскрипция и репликация с помощью клеточных и вирусных ферментов.

При разрушении клетки хозяина вирус может включать часть ее мембранны в свою липопротеиновую оболочку. Нуклеиновая кислота, несущая всю генетическую информацию для репликации, и капсид составляют зрелую вирусную частицу, называемую вирионом. Вирион является наиболее инфекционной формой ВПГ, часто обнаруживаемой внеклеточно. Оболочка вириона способствует адсорбции вирусных частиц на поверхности эпителиальных клеток. Незрелые формы ВПГ - капсиды и нук-леокапсиды - выявляются чаще у больных со спокойным течением заболевания, тогда как во время рецидива в материале из очагов поражения находят зрелые вирионы с дополнительными мембранными слоями.

Геном ВПГ, представленный линейной двунитчатой молекулой ДНК, способен кодировать свыше 60 генных продуктов. В составе вирионов имеется более 30 полипептидов, 7 из которых (гликопротеиды gA, gB, gC, gD, gE, gG) находятся на наружной поверхности гликопротеидной оболочки. Вирус содержит ряд антигенов, связанных с внутренними белками и наружными гликопротеидами, но основными иммуногенами являются gB, gC и gD (А.Д.Мацакария, Н.В.Долгушина, 2002).

ВПГ 1 и 2 типа имеют общие (gB и gD) и типоспецифические (gC и gG) антигены. Вирусы термолабильны (нагревание до 56°C разрушает их в течение 30 мин, при 37°C они инактивируются в течение нескольких часов), чувствительны к эфиру, дегергентам, кислотам, алкоголю (Ghiasi H., Cai S., Nesburn A.B., Wechsler S.L., 1996).

Синтез вирусных белков кодируется определенным набором генов ВПГ, которые условно разделены на 3 подгруппы: б, в, г. Сегодня изучены свойства некоторых кодируемых белков герпесвирусов. б-белок участвует в установлении латентного состояния ВПГ-1 и его реактивации. Продукты в-генов — это вирусоспецифическая ДНК-полимераза и тимидинкиназа, необходимые для синтеза ДНК ВПГ. Белки, кодируемые группой г-генов, являются структурными полипептидами вириона и играют важную роль в иммунопатогенезе герпетической инфекции. gD является наиболее антителенноизначимым белком и несет на своей поверхности группо- и типоспецифические антигенные детерминанты. В ответ на иммунизацию gD образуются специфические антитела, отличающиеся высокой аффинностью и выполняющие основную роль в нейтрализации ВПГ. Другой белок — gC препятствует лизису инфицированной клетки. Некоторые исследователи считают, что gC играют главную роль в адсорбции вируса на клетку и в инфекционности вируса. gE способен связывать Fc-фрагмент IgG, препятствуя осуществлению АТ-зависимого лизиса клетки-мишени (Mikloska Z., Cunningham A.L., 1998).

Вирус простого герпеса обладает способностью длительно персистировать в организме, вызывая хронические и латентные формы инфекции с периодическими обострениями. При этом вирус сохраняется в клетках в виде провируса, интегрированного с геномом клетки.

## **1.2. Клинико-эпидемиологическое значение вирусов простого герпеса 1 и 2 типов в формировании репродуктивной патологии**

Источниками инфекции при заболеваниях, обусловленными ВПГ, являются больные с различными формами болезни, в том числе и латентной, и вирусоносители. Основными путями заражения ВПГ являются воздушно-капельный и половой. Возможна передача возбудителя контактным и контактно-бытовым путем, но в эпидемиологическом процессе такой путь инфицирования не имеет большого значения. В ряде случаев встречается развитие поражений других органов путем аутоинфекции (А.Г.Коломиец, Ю.К.Малевич, 1988, А.П.Никонов, 1995, Mertz G.J., Benedetti J., 1992).

Первичное инфицирование во время беременности может привести к

внутриутробному заражению, вызывающему повреждения, после которых дальнейшее развитие плода становится невозможным или сопровождается тяжелыми осложнениями (Г.Б.Атаева, 1992, Б.М.Петриковский, М.В.Медведева, 1999, З.С.Зайдиева, В.Л.Тютюнник, 1999).

Основной путь инфицирования гениталий ВПГ - половой. У взрослых людей с повышением половой активности чаще встречается герпетическая инфекция, вызванная ВПГ-2. Заражение ВПГ-2 обычно происходит во время полового контакта с партнером, страдающим генитальным герпесом, или вирусоносителем, поэтому редко наблюдается до начала сексуальной активности. Прогрессивное увеличение числа инфицированных начинается в юности. Частота новых инфекций обоих типов снижается при переходе от среднего возраста к старости. Существует мнение, что клинические проявления инфекции ВПГ-1 наблюдаются «выше пояса», а ВПГ-2 – «ниже пояса». Социальные условия и сексуальные взаимоотношения в настоящее время приводят к появлению ВПГ-1 в области локализации ВПГ-2, и наоборот. Наблюдается увеличение количества женщин с генитальным герпесом, у которых выделяется ВПГ-1 (Л.А.Марченко, А.С.Анкирская, 1995, В.И.Краснопольский, 1997, Sucato G., Wald A., 1998).

Проведенные широкомасштабные эпидемиологические исследования для выявления частоты инфицирования вирусом простого герпеса (ВПГ-2) показали, что, начиная с 1953 г., не существует каких-либо географических различий в плане неуклонного роста этой патологии.

В Великобритании в 1972 г. было идентифицировано 4500 случаев ГГ. В 1986 г. число зарегистрированных случаев существенно увеличилось и составило 20 315, при этом 50% заболевших составляли женщины. По оценке Центра контроля заболеваемости в Америке около 20 млн. населения инфицировано ГГ. Сходное увеличение заболеваемости зарегистрировано в Швеции, что соотносится с данными по заболеваемости в Германии, Франции, Италии, Канаде, Австралии и Новой Зеландии.

На протяжении 2 последних десятилетий в Израиле возросла частота генитального герпеса. Ежегодная заболеваемость увеличилась от спорадических случаев в 70-е годы до 32,4 на 1 000 больных в 1990 г. Показатель инфекции ВПГ-2 вырос с 15,25 в 1970 г. до 89,3 в 1991 (по данным оценки специфических средних геометрических титров). Причем, при генитальном герпесе преобладает инфицирование ВПГ-2, а первый тип герпеса выявляется только в 21% случаев (Burgess R., Keersmaekers K., 1997, Hashido M., Lee F.K., Nahmias A.J., 1998).

В 1994 г. в России зарегистрировано около 1 млн. 442 тыс. больных ЗППП, среди них ГГ составил 10 885 случаев, т.е. 7,4 на 100 000 населения. Среди заболевших женщин было в два с лишним раза больше, чем мужчин. Согласно данным отделения гинекологической эндокринологии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, полученным при обследовании закрытой популяции в г.Москве, рецидивирующий генитальный герпес диагностирован у 19,6% женщин. Эти данные получены на основании статистических отчетов венерологов, поэтому в них не вошли женщины,

страдающие атипичными формами заболевания (В.Н.Кузьмин, В.С.Музыкантова, Т.Б.Семенова, 1999).

На основании анализа уровней типоспецифических антител к ВПГ-2 Р. Jonson и соавторы (1994) изучили популяцию граждан США в возрасте от 6 мес. до 74 лет. Серопозитивность к ВПГ-2 в целом была обнаружена у 16,4% населения в возрасте от 15 лет и старше. Установлено, что степень распространённости ВПГ-2 инфекции прежде всего зависит от возраста. Низкая заболеваемость характерна для возрастных групп до 15 лет, а затем она возрастает до 6,9% в группах 15—29 лет и до 20,2% у лиц в возрасте 30—34 года.

Особого внимания заслуживает анализ взаимосвязи генитального и экстрагенитального герпеса. У женщин с эпизодами экстрагенитального герпеса антитела к ВПГ-1 выявляются в 75% случаев, а к ВПГ-2 — в 41 %. При наличии в анамнезе у женщин генитальных высыпаний антитела к ВПГ-1 выявляются в 50%, а к ВПГ-2 — в 84%. Женщины одновременно серопозитивные по ВПГ-1 и ВПГ-2 антителам реже имели эпизоды типичного генитального герпеса, чем те, которые были серопозитивны по ВПГ-2 и негативны по ВПГ-1 (Ю.К.Скрипкин, А.А.Кубанова, Г.Я.Шарапова, 1999).

В Республике Беларусь в настоящее время рецидивирующая герпетическая инфекция не подлежит официальной регистрации. Широкомасштабных популяционных исследований по изучению его распространенности не проводилось.

ВПГ вызывает различные клинические формы болезни, которые определяются воротами входления вируса и иммунным статусом хозяина. Болезнь, в основном, ограничивается воротами входления вируса и нервной тканью, иннервирующей место инокуляции. Диссеминация инфекции наблюдается довольно редко, за исключением случаев инфицирования иммунонезрелых и иммунонекомпетентных индивидуумов (А.Г.Коломиец, В.И.Вотяков, Р.М.Бикбулатов, 1992, Whitley R.J., Kimberlin D.W., Roizman B., 1998).

При герпетической инфекции может поражаться любой участок кожи и слизистых оболочек. Типичной локализацией простого герпеса является кожа лица: окружность рта, особенно углы, красная кайма губ (*herpes labialis*), крылья носа (*herpes nasalis*); несколько реже поражаются кожа щек, ушных раковин, лба, век. Нередко наблюдаются высыпания элементов герпеса на коже гениталий, ягодиц, бедер, поясницы, пальцев рук; возможна и другая локализация.

За 1–2 дня до появления эритемы и пузырьков обычно отмечаются субъективные ощущения в виде болей, жжения, зуда, покалывания, чувства дискомфорта на тех же дерматомах.

В первые дни болезни, особенно при первичном поражении, местным проявлениям предшествуют признаки общей интоксикации: повышение температуры тела, недомогание, мышечные, суставные и головные боли. Иногда они появляются одновременно с пузырьками.

Типичная клиническая картина заболевания характеризуется появлением

отечной эритемы различной степени интенсивности. На фоне этой эритемы быстро появляются сгруппированные пузырьки (везикулы) диаметром от 1 до 3–4 мм с напряженной покрышкой и серозным прозрачным содержимым. Количество таких везикул значительно варьирует – от единичных элементов до нескольких десятков. Изредка сливаясь, они образуют плоские, напряженные, многокамерные пузыри. Через несколько дней содержимое пузырьков мутнеет, они вскрываются и образуются эрозии с мелкофестончатыми очертаниями. Через 3–5 дней на месте спавшихся пузырьков и эрозий образуются медово-желтые рыхлые корочки, после отпадения которых происходит эпителизация. При обычном течении герпеса процесс продолжается 1,5–2 нед, однако изредка удлиняется до месяца (Л.А.Марченко, 1997, Г.Т.Сухих, Л.В.Ванько, В.И.Кулаков, 1997).

Герпес-вирусная инфекция, локализованная на наружных и внутренних половых органах, – генитальный герпес (ГГ) – является одной из наиболее социально-значимых проблем в клинической вирусологии, гинекологии, урологии. По ориентировочным данным, обращаемость в России к врачам различных специальностей (гинекологам, урологам, дерматологам) по поводу ГГ составляет не более 15 % от реальной частоты заболевания, а общее число больных, страдающих острыми и рецидивирующими формами ГГ, может составлять около 8 млн человек.(Stanberry L.R., Floyd-Reising S.A., Connelly B.L., 1994).

По особенностям клинической картины течения заболевания выделяют: первичный (острый) и рецидивирующий (хронический) герпес (В.Н.Кузмин, В.Н.серов, 1998).

В клинической практике различают первичный, рецидивирующий, атипичный; локализованный и диссеминированный герпес.

В течении заболевания выделяют фазы:

- 1.Острая стадия (или рецидив) инфекции;
- 2.Стадия разрешения (стихания) инфекции;
- 3.Ремиссия.

Частота рецидивов и выраженность клинической картины могут быть критериями тяжести течения процесса. При легкой форме ГИ обострения возникают не чаще 1-3 раза в год, при средне-тяжелой – 4-6 раз в год, при тяжелой – ежемесячно.

Наиболее тяжелым и опасным проявлением герпетической инфекции являются множественные поражения органов и систем организма, так называемая генерализованная форма заболевания. Встречается относительно редко, хотя совершенно очевидно, что прогрессирующий рост инфицированности ВПГ-1 и ВПГ-2 может способствовать росту случаев диссеминированной ГИ

Первичный генитальный герпес в типичных случаях начинается с локальных симптомов: болей, высыпаний на коже больших и малых половых губ, промежности, слизистой влагалища и шейке матки, дизурии, уретральных и вагинальных выделений, болезненности в паху. Инкубационный период, как

правило, колеблется от трех до семи суток. Очень высок процент (до 60%) атипичного течения, когда единственным симптомом инфекции являются вагинальные выделения. Изменения могут проявляться в виде зуда, жжения, эритемы, отечности, единичных или сгруппированных везикул и папул, эрозии и язв, которые разрешаются к 6–12 дню. После отторжения корочек происходит эпителилизация пораженных участков без существенных изменений кожи и слизистых оболочек. Иногда в области пузырьков некоторое время сохраняется гиперемия и пигментация. Больные с генитальным герпесом нередко жалуются на плохое общее самочувствие, быструю утомляемость, головные боли, бессонницу, субфебрильную температуру. Эти симптомы максимально выражены в продроме и в первые два дня после появления элементов поражений, и постепенно ослабевают в течение первой недели заболевания.

Средняя продолжительность активного выделения ВПГ из шейки матки и уретры — 5–6 дней от момента появления элементов поражения. В то же время следует иметь в виду, что выделение вируса может происходить достаточно длительно и при отсутствии видимых изменений слизистой оболочки.

У части людей на фоне специфического или системного иммунодефицита заболевание принимает рецидивирующй, а изредка хронический характер. На фоне иммунодефицита герпес-вирусная инфекция чаще всего проявляется перманентным присутствием трудно поддающихся лечению эрозивно-язвенных очагов поражения.

Рецидивирующий герпес характеризуется длительным и упорным течением. Постоянны обострения процесса чередуются с периодами ремиссии различной продолжительности. Обострение рецидивирующего герпеса происходит после различного рода внешних воздействий или снижения защитных сил организма.

Частота рецидивов и продолжительность ремиссий весьма вариабельна: от одного раза в два-три года до ежемесячных обострений.

Клиническая картина при рецидивирующем генитальном герпесе напоминает вариант острого его течения. При рецидивах обычно слабее, чем при первичной острой инфекции, выражены экссудативные процессы, более длительно протекает заживание (В.А.Исаков, Д.В.Исаков, 1999, Ю.К.Малевич, О.Н.Русак, 1986).

Многолетнее течение генитального герпеса может обусловить возникновение стойких локальных изменений в виде гиперпигментации кожи и слизистых оболочек. Частые рецидивы генитального герпеса, сопровождающиеся зудом, чувством жжения, болями, наиболее тяжело переносятся больными и нередко приводят к развитию невротических состояний.

Согласно данным литературы, в 40-75% случаев генитальный герпес протекает атипично – без появления характерных герпетических высыпаний. Высокий процент атипичных форм инфекции способствует неконтролируемому росту заболеваемости рецидивирующим герпесом. (В.И.Кулаков, Л.В.Ванько, Б.Л.Гуртовой, 1995, Panagiotidis C.A., Liim E.K., 1997).

**Бессимптомный герпес** привлекает особое внимание, так как часто не диагностируется, но может служить постоянным источником инфицирования. Бессимптомный орофарингеальный герпес отмечен у 2-9%, аногенитальный – у 0,3-8% обследованных. Эти данные получены при относительно непостоянных выборочных обследованиях, возможно, что при проведении более продолжительных исследований показатели будут выше. При обследовании 926 человек, имеющих антитела к ВПГ-2, только у 117 из них (12,6%) в прошлом имелись эпизоды генитального герпеса.

Вирусные титры при бессимптомной форме заболевания ниже, чем при клинически активной. Однако в начальной стадии заболевания различия в титрах бывают минимальными. Оролабиальная форма герпетической инфекции является наиболее распространенной. В последние 20 лет увеличилась частота случаев симптоматического герпеса кожи и слизистых оболочек. В США наблюдается тенденция к быстрому распространению кожно-слизистого герпеса: ежегодно регистрируется до 750 новых случаев (Эдмонд Р., Роуланд Х., Уэлси Ф., 1998).

К наиболее частым осложнениям герпеса относится поражение ЦНС в виде энцефалитов, менингитов, миелитов, полинейропатий. Наиболее часто встречаются энцефалит или менингоэнцефалит, который может проявляться либо в виде локализованной формы только поражения ЦНС, либо быть одним из синдромов генерализованной герпетической инфекции (ГГИ), сочетаясь с поражениями кожи и внутренних органов (печень, поджелудочная железа, почки).

Герпетический энцефалит (ГЭ) составляет 10 – 20% от общего числа вирусных энцефалитов и встречается с частотой 0,3 – 1,8 на 100 000 населения.

Развитие острого ГЭ возможно при первичном заражении ВПГ (30% случаев) либо в связи с реактивацией латентной герпетической инфекции (70%). (И.И.Протас, 2000).

Острые энцефалиты, обусловленные ВПГ, относятся к наиболее тяжелым формам поражения головного мозга и в 55-70% случаев заканчиваются летальным исходом (Недзвьедь М.К., И.И.Протас, 1995). Микроскопически при этом наблюдается деструктивный процесс с образованием в мозговой ткани массивных некрозов в коре мозга, подкорковых образованиях, в стволе мозга. Клиническая картина заболевания зависит от преимущественной локализации поражения. Характер развития патологического процесса и прогноз заболевания обусловлены также глубиной морфологических изменений. В соответствии с вышесказанным выделяют следующие формы ГГИ с начальным поражением ЦНС:

- молниеносную форму;
- форму заболевания с преимущественным поражением ядер 7, 10 и 12 пар черепных нервов;
- форму заболевания с преимущественной стволовой симптоматикой.

Больные с молниеносной формой заболевания обычно поступают в неврологическое отделение в состоянии глубокой комы. Потеря сознания

наступает на 1-2-й день заболевания. Летальный исход – через 1-2 недели с момента появления первых признаков болезни. У пациентов – клонико-тонические судороги. Смерть, как правило, наступает при явлениях острой дыхательной недостаточности. Морфологические изменения затрагивают все отделы головного мозга: характерны стриарные некрозы в коре, очаги энцефаломалии, демиелинизация белого вещества и проводящих путей. В СМЖ цитоз не превышает  $1 \cdot 10^6$  /л

При втором варианте течения ГГИ начало клинических проявлений постепенное, на фоне сохраненного сознания у пациентов появляются нарушения со стороны глазодвигательных нервов, недостаточность 7-й пары черепных нервов по периферическому типу, дизартрия и дисфагия, пирамидные гемипарезы и судорожный синдром джексоновского типа. Морфологические поражения головного мозга носят диффузный характер: преобладают некротические изменения в коре и белом веществе, периваскулярная круглоклеточная инфильтрация и кровоизлияния во всех отделах головного мозга. В СМЖ цитоз в пределах  $10-20 \cdot 10^6$  /л. Потеря сознания наступает на 8-9-й день от начала заболевания, летальный исход – через 1-3 месяца.

У пациентов с преимущественной стволовой симптоматикой доминируют очаговые нарушения в виде парезов глазодвигательных и лицевого нервов в сочетании с перекрестными гемипарезами. Характерные морфологические изменения (некроз, периваскулярные инфильтраты, демиелинизация) локализуются в стволовых отделах. Нарушения сознания появляются на 11-15-й день, летальный исход – через 30-60 дней от начала заболевания.

Наиболее тяжело протекает генерализованная форма герпетической инфекции, характеризующаяся множественным поражением органов и систем организма.

Анализ наблюдений свидетельствует о том, что генерализованная герпетическая инфекция у женщин развивается преимущественно в III триместре беременности и почти всегда ассоциируется с первичным заражением вирусом простого герпеса. Генерализация инфекции происходит постепенно. Первыми вовлекаются в патологический процесс половые органы, влагалище и шейка матки, являющиеся входными воротами инфекции. В 1/3 случаев первичный очаг локализуется на губах, в полости рта, гортани, иногда на коже.

От момента первичного заражения или реактивации латентной герпетической инфекции до генерализации проходит от одного-двух дней до недели и более. Такая вариабельность сопоставима с основными этапами патогенеза ВПГ-инфекции: миграцией вируса, вирусемией различной продолжительности и интенсивности, поражением кожи или слизистой оболочки. Клиническая картина генерализованного герпеса характеризуется бурным и полиморфным течением. Однако четко можно выделить выраженные симптомы общей интоксикации: лихорадку, озноб, мышечные боли, общую слабость.

Почти всегда первой поражается печень. Развивающийся гепатит (в 80–90% случаев), по-видимому, характеризует классическое течение

генерализованного герпеса и требует внимательного отношения при проведении дифференциального диагноза с вирусными гепатитами, холециститом и поражением печени на фоне нефропатии. Редко выявляются клинические признаки миокардита, панкреатита, энцефалита, нефрита. Таким образом, анализ данных отечественной и зарубежной литературы указывает на выраженный полиморфизм и многообразие клинических проявлений герпетической инфекции у женщин репродуктивного периода (И.Ф.Баринский, 1986, Chenot J.F., Rabenau H.F., Doert H.W, 1999).

Нами изучены клинико-эпидемиологические особенности герпетической инфекции у 253 женщин репродуктивного возраста, которые наблюдались и обследовались на базе клинических родильных домов № 1 и №2, женской консультации №1 и инфекционной больницы г.Витебска с 1996 по 2001 год. Герпетическая инфекция диагностировалась на основании клинических проявлений и лабораторного подтверждения. Основные клинические проявления рецидивирующей герпетической инфекции характеризовались образованием везикулезно-эррозивных высыпаний на кожных и слизистых покровах, с незначительной склонностью их к слиянию, подвергающихся ранней макерации. Для подтверждения диагноза применяли методы: полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа.

По клинико-морфологическим проявлениям мы выделили 5 типов герпетической инфекции:

- первый клинический эпизод первичного герпеса;
- первый клинический эпизод при существующем герпесе;
- рецидивирующая герпетическая инфекция (РГИ);
- атипичный герпес;
- бессимптомный герпес.

Первый клинический эпизод первичного герпеса является истинным проявлением первичной герпетической инфекции: пациент ранее никогда не отмечал у себя симптомов ГГ, а в его крови отсутствуют антитела к ВПГ. Этот тип заболевания характеризовался наиболее выраженными клиническими проявлениями и был установлен у 11,4% пациенток. У большинства пациентов первый случай ГГ – серьезное тяжелое заболевание. Во время инкубации вируса (около 1 недели) и первых дней заболевания больные испытывают такие симптомы как недомогание, лихорадку, головную боль, общую миалгию, артрапалию, невралгические боли в голенях, а также зуд и раздражение в области гениталий. После инициального периода (вплоть до 10-го дня от начала заболевания) появляются группы везикулезных высыпаний на гениталиях, которые достаточно быстро прогрессируют до стадии нежных поверхностных язв. Вторичное инфицирование, как правило, задерживало эпителизацию герпетических повреждений и приводило к образованию рубцов.

Наиболее излюбленными местами локализации высыпаний являлись: предверье влагалища, уретра или половые губы, реже – перианальная область, бедра и промежность. У 48% больных были отмечены дизурические расстройства, выделения из влагалища и уретры, у 23% - паховый лимаденит

(лимфоаденопатия развивалась около недели или чуть больше после появления кожных повреждений).

Неврологические осложнения первичного ГГ имели 3 больные, причем жалобы на ригидность затылочных мышц, светобоязнь, головную боль появлялись обычно на 6-7-й день от появления герпетической сыпи. Средняя продолжительность первого эпизода составила 12-16 дней, в то время как обычная продолжительность рецидивов – обычно меньше (5 – 7 дней).

Депрессия наблюдалась практически у всех пациенток с первичным клиническим эпизодом первичного ГГ. Подобный психологический дистресс пациенты связывали даже не столько с клиническими проявлениями, сколько с диагносцированием заболевания, передающегося половым путем, существующим представлением о неизлечимости заболевания.

Вирусные частицы выделяются из инфицированных тканей 10 – 12 дней. В типичных случаях весь процесс эволюции герпетической сыпи занимает от 15 до 20 дней, после чего наступает эпителизация.

Патологические проявления при первичном ГГ могут отличаться от классической картины и быть атипичными, что объясняется индивидуальными различиями иммунитета у разных больных, влиянием экзогенных факторов или наличием других болезней гениталий. Герпетические поражения экстрагенитальных зон как результат самозарождения чаще всего наблюдаются у женщин, преимущественно на пальцах рук. Первичный эпизод первичного ГГ у женщин, как правило, протекает более остро и длительно по сравнению с мужчинами.

К первому клиническому эпизоду при существующей герпетической инфекции относили те случаи заболевания, при которых первые симптомы проявлялись на фоне серопозитивности к ВПГ-инфекции. Симптоматика при этом, как правило, менее интенсивна, чем при первом типе ГГ, но более выражена, чем при рецидивирующющей форме болезни. Данный вариант клинического течения ГГ был выявлен у 4,7% обследованных нами женщин.

Провести дифференциальную диагностику между названными тремя типами ГГ по клиническим симптомам практически невозможно. Для уточнения типа ГГ проводилась лабораторная диагностика.

Диагноз “атипичный герпес” был правомочен для 7,8% больных, у которых специфические проявления ВПГ-инфекции гениталий были скрыты симптоматикой сопутствующих местных инфекционных заболеваний (чаще всего – кандидозом). В этих ситуациях предпочтительно сначала вылечить больного от сопутствующего заболевания и только потом проводить лабораторное уточнение первоначальной этиологии острого или рецидивирующего процесса.

Бессимптомный герпес - 40,3% случаев - характеризовался реактивацией ВПГ без развития симптомов заболевания. Несмотря на то, что количество вирусных частиц при этом типе заболевания значительно меньше, чем при клинически выраженных типах, эта форма болезни имеет особо важное с эпидемиологическое значение в связи с тем, что именно больные с

бессимптомным ГГ чаще всего являются источником инфицирования для своих половых партнеров и детей (беременные женщины с бессимптомным ГГ). Лабораторное обследование современными методами – обязательное требование при бессимптомном РГГ.

Рецидивирующий герпес (РГИ) был диагностирован у 88 обследованных (34,7%). Реактивация герпес-вирусов происходит обычно в первые несколько месяцев после первичного эпизода заболевания. При инфекции, вызванной ВПГ-2, рецидивы наблюдались в более ранние сроки и чаще, чем в случаях, вызванных инфекцией ВПГ-1. Причины такого различия не вполне ясны, причем интересен тот факт, что оральные инфекции, вызванные ВПГ-2, рецидивируют гораздо реже, чем вызванные ВПГ-1.

У 60,4% обратившихся пациенток генитальный герпес был вызван ВПГ-2. Причем у 23% больных выделены антитела к ВПГ-2, хотя никогда прежде они не имели в анамнезе клинически выраженных эпизодов заболевания. По нашим наблюдениям, у 39,6% обследованных больных причиной генитального герпеса явился ВПГ-1.

У 56 обследованных женщин была диагностирована рецидивирующая герпетическая инфекция гениталий. Клинические симптомы рецидива похожи на первый эпизод, но обычно короче по времени проявления и менее тяжело выражены. Продромальные знаки и симптомы, такие как зуд и напряжение, могут присутствовать перед появлением повреждения. Герпетические поражения проходили стадии эритемы, отека, везикуляции, язвообразования и покрывания корочкой перед заживлением (образуется через 8-9 дней от начала эпизода). Типичные манифестные симптомы герпеса локализовались на больших и малых половых губах (68,6%), на шейке матки (84,4%), в области вульвы и клитора (40,6%).

Проявления РГГ были различной степени тяжести: от бессимптомного выделения вируса или легких симптомов до очень болезненных сливных изъязвлений с четкими границами. Частота рецидивов также варьировала. По тяжести заболевания большинство больных (48 пациенток) имели тяжелое течение заболевания. Рецидивы герпетической инфекции возникали у этой группы пациентов от 7 до 26 раз в год с ремиссиями от нескольких дней до 6 недель. У 25 пациенток имело место среднетяжелое течение (от 4 до 6 рецидивов в год, с ремиссиями по 2-3 месяца). Больные с легким течением составили 15 (рецидивы 1-3 раза в год, с ремиссиями не менее 4 месяцев). Давность заболевания у большинства обследованных (39,77%) не превышала 2 лет. 34,09% женщин с рецидивирующей герпетической инфекцией болели от 3 до 5 лет. У 26,14% длительность заболевания превышала 5 лет (рисунок 1).

Кроме физического дискомфорта от клинических проявлений заболевания при рецидивах, практически все пациентки страдали от социальных и психологических побочных эффектов.

С целью дифференцированного подхода к диагностике различных клинических вариантов генитального герпеса мы провели сравнительную оценку клинической манифестации первичного ГГ и эпизода рецидива.

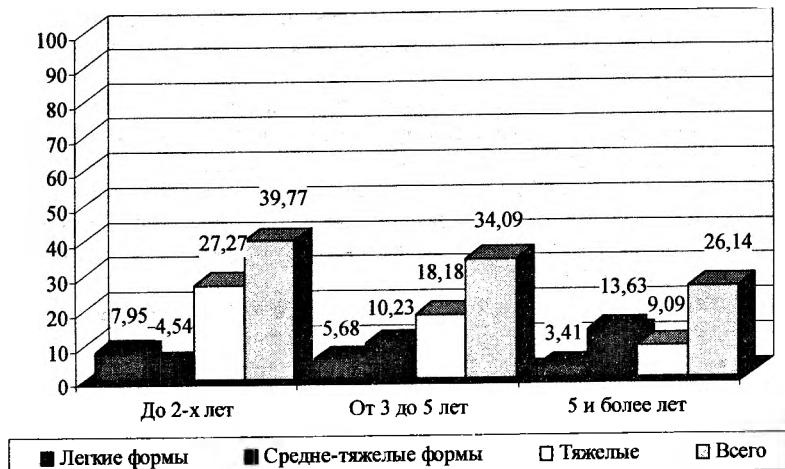


Рис. 1 Распределение женщин с рецидивирующей герпетической инфекцией по давности заболевания и степени тяжести процесса

## КЛИНИЧЕСКАЯ МАНИФЕСТАЦИЯ ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА

СИМПТОМЫ	1-ЫЙ ЭПИЗОД	ЭПИЗОД РЕЦИДИВА
Продолжительность	12-16 дней	5-10 дней
Генитальные симптомы (боль, зуд, высыпания)	Сильные, значительные	От легких до умеренных
Системные симптомы (лихорадка, слабость, невралгия)	Распространенные часто	Не часто
ЗНАКИ		
Генитальные	Распространенные двухсторонние	Локализованные, односторонние
Экстрагенитальные	Часто	Не часто
АДЕНОПАТИЯ	90% и двухсторонние	25%, односторонние

Изучение клинико-эпидемиологических особенностей герпетической инфекции показало, что в последние годы имеется тенденция к увеличению инфицирования женщин репродуктивного возраста вирусом простого герпеса. Отмечена способность герпетической инфекции, при определенных условиях, к эпидемическому распространению. Клиника рецидивирующего герпеса характеризуется многообразием проявлений, наличием атипичных форм, иногда бессимптомным течением. Это является причиной затруднений при установлении диагноза и большого количества диагностических ошибок.

Поэтому дальнейшее изучение роли герпетической инфекции в репродуктивной патологии весьма актуально.

### **1.3. Роль герпетической инфекции в этиологии гинекологической, акушерской и перинатальной патологии.**

Герпесвирусная инфекция, локализованная на наружных и внутренних половых органах женщины, является одной из актуальных проблем, так как продолжается неуклонный рост бессимптомных форм заболевания, снижается fertильность у женщин репродуктивного возраста, сохраняются высокие репродуктивные и перинатальные потери при данной патологии. Данные по учету генитальным герпесом противоречивы. Согласно исследованиям В.И.Козловой (1971), генитальная герпетическая инфекция выявлена у 7% женщин с воспалительными заболеваниями гениталий, что составило 1/3 часть среди всех больных с вирусными заболеваниями гениталий. В 90-х г.г. этот показатель составил 70- 73%.

По особенностям клинических проявлений герпетические поражения половых органов женщины можно разделить на:

- герпес нижнего отдела урогенитального тракта, анальной области и ампулы прямой кишки;
- герпес верхнего отдела половых органов.

Чаще всего поражаются слизистые оболочки предверия и стенок влагалища, половые губы, уретра, анальная область, ампула прямой кишки. Нередко возникают экстрагенитальные поражения промежности, бедер и ягодиц. У 70-90% пациенток диагностируется герпетический цервицит (А.Г.Бресский, Н.Д.Львов, 1993, П.С.Русакевич, 2002). При этом заболевание может проявляться в двух клинических формах: 1) очаговой, при которой на слизистой шейки матки визуализируются единичные или сгруппированные везикулезно-эррозивные элементы; 2) диффузной, для которой характерно течение патологического процесса по типу неспецифического воспаления. Одним из наиболее частых поражений нижнего отдела урогенитального тракта является герпетический вульвагинит. Типичные высыпания локализуются на больших и малых половых губах, в области клитора. Появляясь на малых губах и вульве, герпес вызывает нередко стекловидный отек половых губ с последующим образованием эрозий. Описаны случаи развития слоновости половых губ как осложнения частых рецидивов герпеса. Герпетический уретрит у женщин чаще протекает как неспецифический. Ведущими симптомами герпетического уретрита являются цисталгия, дизурические явления. Лишь при цистоскопии можно визуализировать на слизистой единичные эрозии. На основании данных ректо- и колоноскопии и результатов вирусологического обследования у некоторых пациенток диагностируется герпетический проктит, рецидивирующий герпес анальной области (Boehmer P.E., Lehman I.R., 1997)

Установлена этиологическая роль ВПГ-2 в канцерогенезе шейки матки. Среди женщин, страдающих герпетическим цервицитом, в 7-21,7% наблюдений выявляется карцинома. Частота гистоподтвержденных дисплазий шейки матки,

обусловленных вирусами простого герпеса, составляет 12,3% (Т.А.Посевая, 1978, В.И.Бычков, А.И.Рог, 1991).

Такие диагнозы, как «ВПГ-эндометрит», «ВПГ-сальпингофорит», практическими гинекологами не выставляются. Однако появление новых медицинских технологий и методов диагностики герпеса подтверждают наличие восходящих форм герпетической инфекции женских половых органов. Установить реальную частоту поражения эндометрия и маточных труб ВПГ достаточно сложно, поскольку у 25-65% пациенток заболевание протекает без субъективных ощущений или проявляется симптомами неспецифического воспаления. Объем и разнообразие проявлений интоксикации, клиническая картина и местные поражения гениталий определяются иммунной компроментированностью больной и проводимой терапией. Обычно первичные проявления болезни или первичный эпизод рецидивирующей инфекции бывают более острыми по течению и более длительными, с дизурическими расстройствами и неврологическими осложнениями в 35% наблюдений (Gesser R.M., Valyi-Nagy T., Fraser N.W., 1994).

Обычной формой герпетической инфекции у беременных является локализованная генитальная. По некоторым данным, у 2-3% беременных встречается рецидивирующая форма ГГ. Около 60-75% антителпозитивных беременных не знают о наличии у себя герпетической инфекции. Известно, что именно первичное заражение женщины во время беременности, атипичное и бессимптомное течение герпеса максимально ассоциируется с внутриутробным инфицированием плода. Существует мнение, что наиболее неблагоприятным является первичное инфицирование беременной в поздние сроки беременности. Эти пациентки имеют 40% риска инфицирования ребенка, так как защитный уровень антител для плода не успевает сформироваться к родам. (А.Ф.Пухнер, В.И.Козлова, 1995, Maccato M.L., Kaufman R.H., 1992).

При первичном заражении во время беременности высок риск самопроизвольного абортов и преждевременных родов. В I триместре беременности герпетическая инфекция вызывает тяжелые врожденные аномалии (микро- и гидроцефалия, внутричерепной кальциноз, поражения глаз - катараракта, атрофия сетчатки), первичная инфекция во II и III триместре представляет еще больший риск для плода и новорожденного (С.Коэн, 1999). При заражении во время беременности 50%, а при рецидивах- 5% детей рождается с признаками очагового или генерализованного герпеса. При генерализации инфекции высок риск тяжелых неврологических осложнений и инвалидизации новорожденного. Инфицирование во II и III триместрах вызывает гепатосplenомегалию, анемию, желтуху, хориоретинит, гипотрофию, пневмонию, менингоэнцефалит. Перинатальная заболеваемость и смертность имеют место у 40-50% плодов и новорожденных, у матерей которых первый эпизод генитального герпеса появился во время беременности (Александровский А.В., 1997, Baker D., 1996 ).

Анализ течения беременности у пациенток с герпетической инфекцией показал, что самым частым осложнением была угроза ее прерывания.

Аналогичные сведения приводятся и в работах других исследователей. Согласно имеющимся данным, при ультразвуковом исследовании у 24,7% беременных выявляется отклонение в количестве околоплодных вод (мало- или многоводие). При кардиотокографии у 18,6% беременных диагностируется хроническая внутриутробная гипоксия плода. Хронический рецидивирующий герпес достоверно чаще (почти в 4 раза) приводит к преждевременным родам, что сочетается с гипотрофией плода и его внутриутробным инфицированием (Л.А.Самородинrва, М.С.Тищенко, 2000).

Установлено, что внутриутробное инфицирование плода ВПГ может происходить:

- трансплацентарно, трансцервикально или восходящим путем из инфицированного родового канала и гениталий;
- трансовариально — из полости малого таза по маточным трубам. Инфицирование новорожденного может происходить:
- в процессе родов — при прохождении плода через родовые пути;
- после родов (аэрогенно или при контакте с инфицированным медицинским персоналом, инструментарием, при нарушении санитарно-противоэпидемического режима, через молоко).

При инфицировании плода на ранних сроках беременности высока вероятность самопроизвольного аборта, неразвивающейся беременности, задержки внутриутробного развития плода, что составляет 15-34% в структуре гестационных осложнений.

В последнее время возрастает роль вируса простого герпеса в возникновении синдрома потери плода.(А.Д.Мациакария, 2002). Синдром потери плода – это достаточно новый термин, включающий в себя:

- один и более самопроизвольных выкидышей или неразвивающихся беременностей в сроке 10 и более недель;
- мертворождение;
- неонатальную смерть;
- 3 и более самопроизвольных выкидыша до 8 недель эмбрионального развития.

Многообразие клинических проявлений обусловлено длительностью и формой манифестации инфекции у беременной, свойствами и вирулентностью вируса, состоянием плацентарного барьера и защитных сил как матери, так и плода. Поскольку беременность сопровождается иммуносупрессией, она может быть одним из естественных предрасполагающих факторов реактивации латентной герпетической инфекции и способствовать более частому рецидивированию, диссеминации ВПГ в организме, развитию генерализованной инфекции.

Изучение влияния герпетической инфекции на течение беременности, развитие плода и новорожденного показало, что наиболее серьезную опасность в любом триместре беременности представляют генерализованные формы ГИ у женщин и первичная инфекция во время родов. У беременных диссеминированная форма герпетической инфекции встречается редко и более

чем в 50% таких случаев имеет место смерть матери (Эбралидзе Л.К., 1991, Whitley R, 1988). Среди плодов в этих ситуациях смертность также остается высокой. Однако, по данным тех же авторов, у детей, рожденных путем кесарева сечения во время острой инфекции у матери, признаков неонатальной инфекции не отмечено.

Герпетическая инфекция у новорожденных клинически может протекать в виде локализованной слизисто-кожной формы, локализованного менингоэнцефалита, генерализованной формы, а также латентно с клиническими проявлениями в последующие периоды жизни ребенка. После прямой экспозиции с ВПГ у новорожденного может развиться ограниченная вирусная репликация в месте входления вируса (кожа, глаза, рот) или прогрессирование инфекции с включением в патологический процесс мозга и других жизненно важных органов. В предотвращении распространения заболевания на ЦНС ребенка трансплацентарные материнские АТ малоэффективны, т.к. трансмиссия вируса происходит интранейрально и недоступно для клеточных и гуморальных защитных механизмов. Материнские АТ являются эффективными при генерализованных формах инфекции, которая может быть следствием виреемии (Prober C, 1989).

Врожденная слизисто-кожная форма характеризуется специфической везикулярной сыпью по всему телу, на ладонях и подошвах, постоянно подсыхающей в течение от 2-3-х недель до 1,5 месяцев. Со стороны глаз отмечаются кератокононъюнктивиты, хориоретиниты с последующим развитием у некоторых детей катаракты и слепоты.

Около трети детей с неонатальной ВПГ-инфекцией имеют локализованный энцефалит или менингоэнцефалит, который является, по-видимому, следствием ретроградной аксональной трансмиссии вируса. Как правило, для ГИ характерен острый некротический менингоэнцефалит. Клинические проявления: судороги, повышенная возбудимость, трепет, экзофтальм, нестабильность температуры. В liquor - плеоцитоз с преобладанием лимфоцитов в пределах нескольких сотен клеток в 1 мкл, умеренное увеличение содержания белка. В 25-40% культур церебро-спинальной жидкости обнаруживается ВПГ. Без лечения 50% детей умирают. В случае хронического течения ВПГ МЭ присоединяются неврологические осложнения (задержка психомоторного развития, кисты головного мозга, хориоретинит, слепота, микроцефалия). УЗИ мозга позволяет визуализировать в подкорковых ганглиях множество кист, очагов обезвреживания, некрозов.

Генерализованная герпетическая инфекция новорожденных протекает тяжело: вследствие гематогенной диссеминации поражаются внутренние органы, преимущественно головной мозг, на первый план выступают нарушения коагуляции, развивается тяжелая полиорганская недостаточность (Бикбулатов Р.М., 1983, Коломиец А.Г., Малевич Ю.К., 1988, Сухих Г.Т., Ванько Л.В., 1997). Наиболее частая причина смерти детей с диссеминированной формой инфекции - пневмония или диссеминированная внутрисосудистая коагулопатия (Gnann J, 1992).

Особенно тяжело протекает генерализованная герпетическая инфекция у недоношенных детей. Летальность достигает 80 – 95%. При этой форме заболевания выявляются повреждения практически в каждом органе ребенка, однако наиболее выражены они в головном мозге, печени, легких, надпочечниках. Примерно у 60 – 70% детей генерализованная инфекция характеризуется поражением ЦНС.

Таким образом, у беременных с герпетической инфекцией должен быть предусмотрен комплекс диагностических, профилактических и лечебных мероприятий, направленных на исключение или уменьшение случаев возникновения врожденной внутриутробной инфекции, что должно быть обязательным условием создания эффективной системы профилактики и охраны здоровья матери и ребенка.

С целью изучения роли герпетической инфекции в этиологии акушерской и перинатальной патологии нами обследовано 298 беременных женщин. Диагноз герпесвирусной инфекции выставлялся на основании учета эпидемиологического анамнеза, наличия клинических проявлений болезни, результатов лабораторного обследования (ИФА, ПЦР, РБТЛ).

На основании проведенных исследований установлено, что у 123 беременных женщин инфекции была обусловлена вирусом герпеса 2 типа (они составили 1-ю группу), у 104 больных выявлен вирус герпеса 1 типа (2-я группа), 71 беременная была инфицирована одновременно вирусом герпеса 1 и 2 типа (3-я группа).

При клиническом обследовании беременных проведен ретроспективный сравнительный анализ соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, изучено состояние менструальной и генеративной функции. Обследованные нами женщины были в возрасте от 19 до 40 лет и существенно не различались по возрастному составу. Отмечена тенденция к увеличению частоты случаев герпетической инфекции у повторнобеременных женщин по сравнению с первобеременными: 56,1% и 43,9% соответственно.

При сравнительном анализе соматического статуса мы не выявили различий в частоте экстрагенитальной патологии у обследованных женщин. Большинство инфицированных ВПГ пациенток имели в анамнезе хронические экстрагенитальные инфекции – пиелонефриты, бронхиты, острые и хронические заболевания ЛОР-органов, рецидивирующие конъюнктивит и гингивостоматиты. Структура и частота гинекологических заболеваний у наблюдавшихся нами пациенток представлена в таблице 2.

В группе женщин, инфицированных одновременно вирусами герпеса 1 и 2 типов, отмечалась наиболее высокая гинекологическая заболеваемость – число гинекологических заболеваний на одну пациентку в этой группе составило 2,4. Особенно высоким был процент колппитов (54,9%) и хронических эндоцервикозов шейки матки (50,7%). Чаще, чем в других группах обследованных встречались хронические сальпингофориты (54,9%), эндометриты (26,8%) и бесплодие (16,9%).

Женщины, инфицированные вирусом герпеса 2 типа, несколько реже болели

Таблица 2

**Структура и частота гинекологических заболеваний у  
обследованных женщин**

Диагноз	1-я группа n=123		2-я группа n=104		3-я группа n=71		Контрольная группа n=50	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Кольпиты	72	58,2	38	36,7	39	54,9	3	6
Эндометрит	25	20,3	16	15,4	19	26,8	0	0
Нарушение менструальной функции	11	8,9	14	13,4	11	15,5	4	8
Хронические сальпинго- офориты	52	42,1	29	27,6	39	54,9	3	6
Эндометриоз	19	15,4	9	8,7	17	23,9	1	2
Хронический эндоцервикоз	56	45,5	36	36,4	34	50,7	7	14
Бесплодие	18	14,6	8	7,7	12	16,9	0	0
Число заболеваний на одну пациентку	2,05		1,4		2,4		0,36	

хроническими сальпингоофоритами (42,1%) и хроническими эндоцервикозами (45,5%). Наиболее частым клиническим проявлением был кольпит (58,2%). Среднее число гинекологических заболеваний в этой группе составило 2,05.

Гинекологический анамнез пациенток, инфицированных вирусом герпеса 1 типа, значительно меньше отягощен хроническими сальпингоофоритами (27,6%), кольпитами (36,7%), хроническим эндоцервикозом (36,4%), бесплодием (7,7%). Число гинекологических заболеваний на одну больную этой группы составило 1,4.

Мы проанализировали характер генеративной функции у беременных всех групп. Особенности репродуктивной функции обследованных женщин представлены в таблице 3.

У беременных, инфицированных одновременно вирусами герпеса 1 и 2 типов, отмечался самый высокий процент нарушений репродуктивной функции. Наиболее высокими были частота самопроизвольных абортов – 81,2%, привычного невынашивания – 63,4%, неразвивающейся беременности – 23,9%, преждевременных родов – 21,1%, мертворождений - 14,2%. Частота нарушений репродуктивной функции на одну пациентку составила 2,12.

В 1-й и во 2-й группах обследованных беременных высокой оставалась частота самопроизвольных абортов, преждевременных родов, неразвивающейся беременности, привычного невынашивания, однако эти нарушения встречались значительно реже, чем у пациенток 3-й группы. Частота нарушений

Таблица 3

Некоторые особенности репродуктивной функции инфицированных ВПГ пациенток.

Диагноз	1-я группа n=123		2-я группа n=104		3-я группа n=71		4-я группа n=50	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Самопроизвольные выкидыши	96	78,4	47	45,3	58	81,2	9	17,2
Внематочная беременность	5	4,0	3	2,8	6	8,4	0	0
Мертворождения	15	12,1	5	4,8	10	14,2	0	0
Преждевременные роды	17	13,8	10	9,6	15	21,1	2	4,0
Неразвивающаяся беременность	23	18,7	11	10,6	17	23,9	1	2
Привычное невынашивание	69	56,1	22	21,1	45	63,4	0	0
Число осложнений на одну пациентку	1,82		0,94		2,12		0,24	

репродуктивной функции на одну пациентку этих групп составила соответственно 1,82 (в 1-й группе) и 0,94 (во 2-й группе).

Поскольку беременность сопровождается иммуносупрессией, она может быть одним из естественных предрасполагающих факторов реактивации латентной герпетической инфекции и способствовать более частому рецидивированию, диссеминации ВПГ в организме и развитию генерализованной инфекции. Основные функциональные системы оказываются в "режиме предельной загруженности" и не могут адекватно и надежно реагировать на развитие инфекции. Мы изучили течение герпетической инфекции у обследованных беременных и пришли к заключению, что частой у клинической формой ее во время беременности являлась рецидивирующая – у 38,3% беременных(114). Активация латентной герпетической инфекции в организме беременной, несомненно, увеличивает опасность передачи вируса плоду. Однако, триггерным фактором для развития внутриутробного инфицирования в данной ситуации является длительная и выраженная вирусемия, приводящая к формированию вторичного иммунодефицита. Количество рецидивов во время беременности варьировало от 3 до 5, что соответствовало среднетяжелому течению инфекции. Обострения рецидивирующего герпеса у беременных нередко сопровождались типичными и продолжительными (10-14 дней) манифестными знаками герпеса на коже и

гениталиях, нарушением общего состояния, симптомами интоксикации (головная боль, озноб, недомогание, субфебрильная температура). Во время рецидивов у большей части пациенток отмечались регионарный лимфаденит, болевые ощущения в области поясницы и крестца, парестезии кожи бедер и голеней. Обострения заболевания были более характерными для II и III триместров беременности.

Первичная герпетическая инфекция была диагностирована у 12,3% обследованных пациенток, протекала с выраженным манифестными симптомами (типичные знаки герпеса, аденоопатии, миалгии и артракгии, лихорадка, болевой синдром). Неврологические осложнения сопровождали первичный эпизод первичного герпеса у 36 беременных.

Наиболее распространенными клиническими формами инфекции у обследованных беременных явились атипичный и бессимптомный герпес- 50,6% наблюдений. Атипичная форма герпетической инфекции у беременных, как правило, клинически проявлялась картиной упорного монилиаза влагалища.

## Глава 2

### КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Инфекционные заболевания матери при беременности, несмотря на достижения фармакологии, являются серьезной акушерской проблемой для матери и ее потомства. Среди инфекций, передаваемых половым путем, которые способны влиять на плод и осложнять течение беременности, одно из ведущих мест занимает вирус простого герпеса. В настоящее время наблюдается неуклонный рост числа заболеваний, обусловленных ВПГ, параллельно с общим увеличением инфицированности населения этим вирусом. Многочисленные исследования последних лет свидетельствуют, что генитальный герпес представляет значительную проблему в акушерстве, гинекологии и перинатологии.

Учитывая широкое распространение герпетической инфекции среди женщин, многочисленный спектр нарушений репродуктивного здоровья при этой патологии, мы решили изучить и систематизировать этиологическую роль рецидивирующего герпеса в репродуктивной и перинатальной патологии с целью клинико-иммунопатогенетического обоснования лечения и профилактики.

#### **2.1. Герпетическая инфекция и беременность**

С целью исследования клинического значения герпетической инфекции при беременности мы изучили течение и исходы беременности у 298 инфицированных ВПГ женщин. Нами проведен также сравнительный анализ гестационных осложнений в трех группах беременных:

- инфицированных вирусом герпеса 2 типа – 41,3%;
- инфицированных вирусом герпеса 1 типа – 34,9%;
- инфицированных вирусом герпеса 1 и 2 типа – 23,8% обследованных.

Проведенные исследования показали, что исходы беременности зависели от срока гестации, при котором развивался либо первичный эпизод первичного, либо происходила активация возвратного герпеса.

Данные о характере и частоте гестационных осложнений представлены на рисунке 2.

Наиболее частой акушерской патологией были угроза и самопроизвольное прерывание беременности, которые осложняли течение беременности у инфицированных женщин в 1,9 раза ( $p<0,01$ ) чаще, чем в контрольной группе.

Угроза прерывания беременности достоверно чаще встречалась в группе женщин, инфицированных одновременно вирусом герпеса 1 и 2 типа, и составляла 84,5%. У беременных, инфицированных вирусом герпеса 1 типа, эта патология встречалась в 37% случаев. При наличии генитального герпеса, обусловленного ВПГ-2, угроза прерывания осложняла течение беременности в 62% наблюдений. Самопроизвольное прерывание беременности наступило у 17% инфицированных женщин. Спонтанный аборт, обусловленный

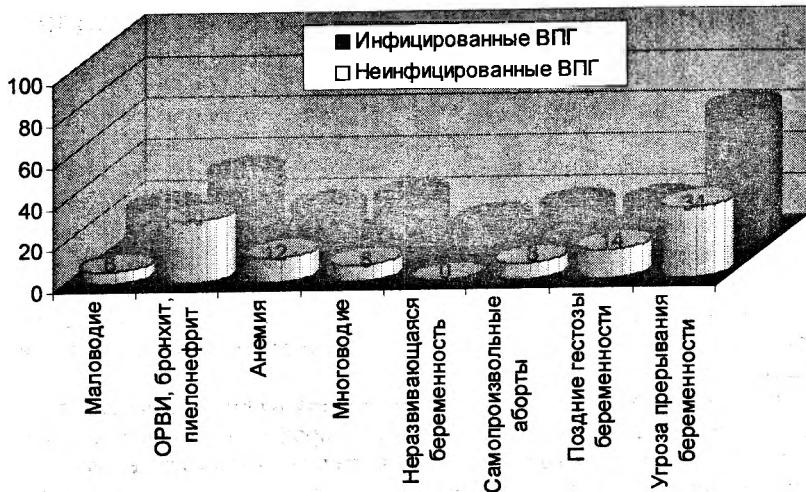


Рис. 2 Характер и частота гестационных осложнений у обследованных беременных

герпетической инфекцией, имел некоторые клинические особенности. Беременность прерывалась, как правило, в ранние сроки беременности (6-8 недель), причем в 2,3 раза чаще, чем во II и III триместрах беременности. Проводимая гормональная терапия не дает положительных результатов в подобных случаях, так как может углублять иммуносупрессию у страдающих герпетической инфекцией пациенток. Кроме того, возрастает риск развития внутриутробного инфицирования при пролонгировании беременности, поскольку гормональная терапия снижает уровень противогерпетических IgG и, соответственно, уровень трансплацентарно передаваемых противогерпетических антител ребенку. В 4,6% случаях спонтанное прерывание беременности произошло на фоне первичной и обострения рецидивирующей инфекции, о чем свидетельствовало наличие манифестных симптомов герпеса (типовные герпетические высыпания на половых органах и коже лица, миалгии, артриты, повышение температуры тела). Подобная картина abortiona была более характерной для беременных, инфицированных одновременно герпесом 1 и 2 типа.

Достоверно выше была частота неразвивающейся беременности (11,1%) у ВПГ-инфицированных женщин. Отмечалась тенденция к повышению частоты анемии (18,1%), позднего гестоза беременных (18,5%) у женщин основной группы. Заслуживает внимания факт достоверно более высоких показателей таких гестационных заболеваний, как многоводие (22,5%) и маловодие (17,7%)

у инфицированных пациенток. У 34,9% беременных с герпетической инфекцией во время беременности отмечалось обострение инфекции дыхательных и мочевыводящих органов.

Анализ течения беременности показал, что число гестационных осложнений, приходящихся на одну инфицированную беременную, было в 1,8 раза больше, чем в контрольной группе. Самым высоким было число осложнений беременности в группе женщин, инфицированных вирусом герпеса 1 и 2 типа одновременно, - 2,4 (таблица 4).

Таблица 4  
Среднее число гестационных осложнений в группах инфицированных ВПГ женщин

Группы инфицированных	Количество обследованных n	Число гестационных осложнений на одну беременную
Инфицированные вирусом герпеса 1 типа	104	1,5
Инфицированные вирусом герпеса 2 типа	123	2,2
Инфицированные вирусом герпеса 1 и 2 типа	71	2,4

При анализе данных литературы создается впечатление, что беременность существенно не влияет на клиническое течение герпетической инфекции, время возникновения и тяжесть рецидива. Однако, изменения клеточного иммунитета и состояние иммуносупрессии, ассоциированные с беременностью, возможно, являются тем фактором, который создает риск тяжелого течения рецидивов и развития диссеминированных форм инфекции.

Мы провели анализ клинического течения заболевания у 114 беременных с рецидивирующей герпетической инфекцией. Количество случаев активизации инфекции ВПГ у этих пациенток варьировало от 2-3 до 5-6 за время беременности, причем у 10,5% (12) беременных было 5-6 рецидивов, у 27,2% (31) - 2 рецидива, у 62,3%(71) пациенток - 3-4 рецидива на протяжении беременности. Необходимо отметить, что в 33,3% наблюдений обострение инфекции возникало в первой половине беременности, сопровождаясь типичными лабиальными и генитальными герпетическими знаками. В период рецидива значительно возрастила частота угрозы прерывания беременности и риск спонтанного абортов. У 66,7% беременных с рецидивирующими герпесом рецидивы инфекции проявлялись во второй половине беременности, причем наиболее опасным оказалось обострение инфекции в сроки 24 и 30-33 недели, так как повышался риск внутриутробной передачи вируса плоду. Реактивация инфекции после 20 недель беременности способствовала росту таких гестационных осложнений, как угрожающие и начавшиеся преждевременные роды – в 2,3 раза ( $p<0,01$ ), многоводие и маловодие – в 1,9 раза ( $p<0,01$ ), гестозы

беременных – в 1,8 раза ( $p<0,05$ ) чаще, чем в контрольной группе.

У 12 пациенток с тяжелой формой течения рецидивирующего герпеса рецидивы протекали с симптомами интоксикации, лихорадкой, множественными сливными лабиальными, кожными и генитальными герпетическими высыпаниями, с явлениями пахового лимфаденита. Неврологические симптомы проявлялись головными болями, светобоязнью, ригидностью затылочных мышц. Частота гестационных осложнений в этой группе беременных возрастила в 4,5 раза ( $p<0,05$ ). Во всех случаях тяжелого течения рецидивирующей герпетической инфекции у беременных имелась пропорциональная взаимосвязь с одновременным инфицированием вирусом герпеса 1 и 2 типа.

Анализ результатов проведенных исследований показал, что не менее опасными для матери и плода являются атипичная и бессимптомная формы инфекции, которые были наиболее распространены среди обследованных нами беременных женщин (50,6%). Бессимптомная форма заболевания не имеет типичных клинических проявлений инфекции во время беременности, но является опасной для плода. При проведении скринингового обследования бессимптомное носительство установлено у 24,3% практически здоровых женщин.

Атипичная форма герпетической инфекции у беременных, как правило, клинически проявлялась картиной упорного рецидивирующего кандидозного кольпита; цервицита; эрозии шейки матки и эндоцервицита; кондиломатоза вульвы и влагалища.

С целью уточнения диагноза атипичного герпеса, нами проведено кольпоскопическое обследование беременных женщин. Согласно проведенным исследованиям, у 23,2% обследованных беременных методом кольпоскопии удается выявить клинические симптомы герпетической инфекции. Кольпоскопическая картина влагалищной части шейки матки, влагалища и наружных половых органов характеризовалась наличием множественных мелких везикул, после вскрытия которых появлялись язвенные поверхности на фоне гиперемии, с серозно-гнойным налетом, длительно не заживающие. Результаты обследования беременных показали, что частыми клиническими проявлениями атипичного герпеса могут быть эрозия шейки матки ( $45,3\pm2,01\%$ ), цервицит ( $44,6\pm1,99\%$ ), кандидозный кольпит ( $56,4\pm2,31\%$ ), кондиломы вульвы ( $26,2\pm1,03\%$ ). Как показали лабораторные обследования, пациентки этой группы были инфицированы преимущественно вирусом герпеса 2 типа (рисунок 3).

Мы проанализировали течение и исходы беременности в группе беременных с атипичными формами герпеса. Частота гестационных осложнений в этой группе обследованных имела тенденцию к росту, превышая их количество у беременных контрольной группы в 1,8 раза ( $p<0,01$ ).

Из приведенных данных следует, что инфекция вируса простого герпеса во время беременности сопровождается высоким процентом гестационных заболеваний, составляя группу высокого риска акушерской и перинатальной патологии. В связи с особенностями клеточного иммунного ответа и состоянием иммunoисупрессии, характерными при беременности, отмечается более тяжелое

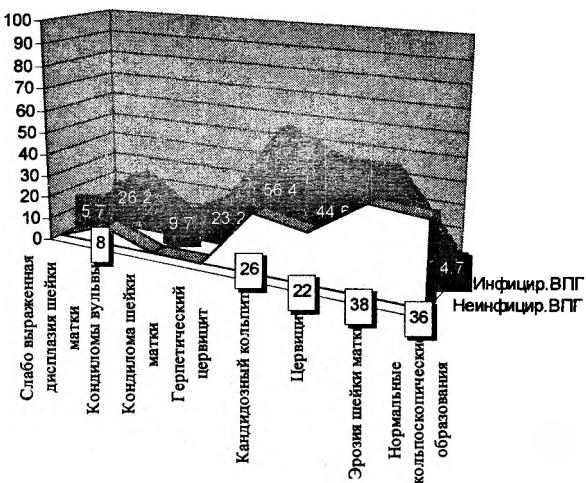


Рис. 3 Характер и частота заболеваний, выявленных колпоскопически у обследованных женщин.

течение рецидивирующей герпетической инфекции, что, в свою очередь, сопровождается увеличением репродуктивных заболеваний и потерей во время беременности.

## 2.2. Особенности течения родов и послеродового периода у женщин с рецидивирующим герпесом

Для изучения влияния герпетической инфекции на течение родового акта мы провели сравнительный анализ исходов родов у обследованных женщин.

В группе инфицированных беременных всего было 214 родов, из них срочные роды составили 64,2% (137), преждевременные – 34,6% (74), запоздалые – 1,4% (3). Контрольную группу составили 46 неинфицированных беременных. Согласно нашим наблюдениям, преждевременные роды достоверно чаще наступали у инфицированных ВПГ – в 2,7 раза ( $p<0,01$ ). Из 137 срочных родов у инфицированных беременных 66,4% (91) были самопроизвольными и 33,6% (46) – оперативными. Осложненных родов в этой группе было 62,8% (86).

Основные сведения об особенностях течения родов у обследуемых женщин представлены в таблице 5.

Значительных различий в общей продолжительности родов между группами не было.

Анализ особенностей родов показал, что у инфицированных беременных роды достоверно чаще (в 2,7 раза,  $p<0,01$ ) осложнялись несвоевременным

Таблица 5

## Осложнения родов у обследованных женщин.

Осложнения в родах	Обследованные беременные			
	Инфицированные ВПГ n=137		Неинфицированные ВПГ n=46	
	n	%	n	%
Преждевременное излитие околоплодных вод	24	17,5	3	6,5
Аномалии родовых сил	18	13,1	4	8,7
Аномалии прикрепления и отделения плаценты	10	7,3	2	4,3
Длительный безводный промежуток	9	6,6	0	0
Травмы родовых путей: разрыв шейки матки разрыв промежности	9	6,6	2	4,3
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	8	5,8	0	0
Акушерские кровотечения	8	5,8	1	2,2

вскрытием плодных оболочек и излитием околоплодных вод. Скорее всего, это связано с более высоким риском инфицирования плодовых оболочек при герпетической инфекции.

Значительно чаще, чем в контрольной группе, у женщин с герпетической инфекцией диагностированы аномалии родовых сил – в 13,1%, нарушения прикрепления и отделения плаценты – в 7,3% наблюдений. Приблизительно с одинаковой частотой осложнялись роды инфицированных пациенток длительным безводным промежутком и травмами родовых путей - 6,6%, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты и акушерскими кровотечениями – 5,8%. Однако частота этих осложнений была достоверно выше, чем у неинфицированных женщин. Сведения об оперативных пособиях в родах представлены в таблице 6.

Основными показаниями к операции кесарева сечения у инфицированных женщин явились: обострение ВПГ-инфекции или выявлению антигенов ВПГ в клетках цервикальной слизи в последние сроки беременности; сочетание относительных показаний (ВПГ-инфекция, возраст первородящей старше 30 лет, острая гипоксия плода, привычное невынашивание, длительное бесплодие). Кесарево сечение проводилось также при упорной слабости родовой деятельности, тяжелой нефропатии и миопии высокой степени.

Из прочих оперативных вмешательств производилось ручное отделение и выделение плаценты – в 5,1%, перинео- и эпизиотомия – 5,8% наблюдений.

Мы провели сравнительный анализ осложнений родового акта у пациенток,

Таблица 6

**Характер и частота оперативных вмешательств в родах у обследованных пациенток**

Вид оперативного вмешательства	Обследованные беременные			
	Инфицированные ВПГ n=137		Неинфицированные ВПГ n=46	
	n	%	n	%
Кесарево сечение	46	33,6	3	6,5
Ручное отделение плаценты и выделение последа	7	5,1	1	2,2
Контрольное ручное обследование полости матки	3	2,2	0	0
Перинео- и эпизиотомия	8	5,8	2	4,3

одновременно и изолированно инфицированных вирусом герпеса 1 и 2 типа. Достоверных различий в продолжительности родов, длительности безводного промежутка, величине кровопотери мы не выявили. Однако более высоким был процент преждевременного излития околоплодных вод, аномалий родовых сил, аномалий прикрепления и отделения плаценты в группе беременных, инфицированных одновременно вирусом герпеса 1 и 2 типа.

Данные о течении послеродового периода представлены в таблице 7.

Послеродовой период у 48,2% инфицированных женщин имел осложненное течение. У данной группы пациенток выявлена тенденция к увеличению частоты случаев нагноения и расхождения послеоперационных

Таблица 7

**Осложнения послеродового периода у обследованных пациенток**

Течение послеродового периода	Обследованные беременные			
	Инфицированные ВПГ n=137		Неинфицированные ВПГ n=46	
	n	%	n	%
Без осложнений	71	51,8	41	89,1
Послеродовая язва	4	2,9	1	2,2
Эндометрит	8	5,8	2	4,3
Нагноение и расхождение послеоперационных швов	9	6,5	1	2,2
Мастит	5	3,6	1	2,2
Рецидив герпетической инфекции	40	29,1	0	0

швов – в 6,5% наблюдений. Эндометрит развился у 5,8% пациенток с инфекцией ВПГ, после операции кесарева сечения. При проведении микробиологического обследования данных больных наиболее часто выделялись ассоциации аэробных и анаэробных бактерий (стрептококки групп В и В, энтеробактерии, эпидермальный и золотистый стафилококк, бактероиды, пептококк, анаэробная грамположительная палочка). Тяжелее эндометрит протекал у женщин, инфицированных одновременно вирусом герпеса 1 и 2 типа.

У 40 родильниц в послеродовом периоде наступило обострение герпетической инфекции. Характерным явилось появление типичных клинических симптомов на 3-4 сутки послеродового периода, чаще у женщин, перенесших оперативные вмешательства. Течение рецидива инфекции имело некоторые клинические особенности: на 3-4 сутки после родов у больных появлялась лихорадка, озноб без признаков эндометрита.

Через 12-24 часа после этого появлялись типичные герпетические лабиальные и генитальные высыпания, в 4-х случаях – группы везикул визуализировались в области послеоперационных швов. Более тяжелым было течение рецидива у женщин, инфицированных вирусом 1 и 2 типа одновременно. Тяжелое течение инфекции отмечено нами у 4-х родильниц. Для купирования заболевания потребовалось применение комплекса интенсивных лечебных мероприятий с включением внутривенного введения ацикловира.

Из приведенных данных следует, что герпетическая инфекция у рожениц часто сопровождается нарушением течения родового акта, повышая риск внутриутробного инфицирования ребенка. При рецидивирующем герпесе после родов, особенно оперативных, возникает угроза реактивации инфекции с тяжелым течением и неблагоприятным исходом для матери.

### **2.3. Течение неонатального периода у новорожденных от матерей, инфицированных вирусом простого герпеса**

Осложнения беременности, обусловленные инфекцией вируса простого герпеса, вызывают нарушения фетоплацентарного комплекса, неблагоприятно влияют на развитие плода и функционирование систем жизнеобеспечения новорожденного. Ранний неонатальный период является первой критической фазой постнатальной жизни и отражает процессы ранней адаптации новорожденного к условиям самостоятельного существования. Для выяснения влияния герпетической инфекции на течение раннего неонатального периода мы изучили течение процессов адаптации, физиологические и патологические состояния новорожденных от инфицированных вирусом герпеса матерей.

Основную группу сформировали 80 детей, рожденных от инфицированных матерей. Контрольную группу составили 82 новорожденных от женщин оптимального детородного возраста без клинических и лабораторных признаков герпетической инфекции. Течение раннего неонатального периода оценивали по антропометрическим показателям, оценке по шкале Апгар, длительности и напряженности транзиторных состояний (физиологической желтухи, транзиторного катара кишечника и кожи, транзиторной потери первоначальной

убыли веса, транзиторной лихорадки, длительности эпителизации пупочной ранки). Для определения состояния ЦНС у новорожденных применяли нейросонографию.

Изучение отдельных состояний раннего неонатального периода у детей, рожденных от инфицированных ВПГ матерей выявило ряд особенностей.

Сведения о некоторых антропометрических показателях состояния новорожденных приведены в таблице 8.

Таблица 8.

Антропометрические показатели	Группы новорожденных		P
	От инфицированных ВПГ матерей n=80	От неинфицированных ВПГ матерей n=82	
Масса тела (г)	3121 ± 47,89	3565 ± 49,69	<0,01
Рост (см)	50,78 ± 0,24	53,10 ± 0,21	<0,01
Окружность головы (см)	35,12 ± 0,14	35,51 ± 0,12	<0,05

При анализе антропометрических показателей установлено, что численность обследованных, имеющих при рождении вес 3500-4000 гв группе детей от инфицированных матерей составил 6,7% и оказался вдвое меньше, чем в контрольной группе (15,1%). Достоверные различия выявлены и в показателях средней массы тела новорожденных основной и контрольной групп – 3121± 47,89 и 3565± 49,69 соответственно ( $p<0,01$ ). Регистрировался достоверно более низкий средний рост новорожденных от инфицированных матерей. Достоверных различий в средних показателях окружности головы новорожденных в сравниваемых группах не отмечалось. Таким образом, у детей от инфицированных матерей отмечена тенденция к уменьшению основных антропометрических показателей, что может подтверждать факт неблагоприятного влияния герпетической инфекции на развитие плода в антенатальном периоде в связи с морффункциональными нарушениями в системе мать-плацента-плод.

Средняя оценка по шкале Апгар на первой минуте в основной группе была  $7,53 \pm 0,04$  балла, в контрольной —  $7,78 \pm 0,06$  балла ( $p<0,05$ ); на пятой минуте этот показатель составил  $8,01 \pm 0,02$  и  $8,46 \pm 0,04$  балла соответственно ( $p<0,05$ ).

При оценке состояния новорожденных в обследуемых группах были получены следующие результаты: с оценкой по шкале Апгар ниже 6 баллов родилось в основной группе 20 детей (25%). В контрольной группе с оценкой ниже 6 баллов — 9 новорожденных (10,9%). Асфиксия легкой степени тяжести имела более высокую частоту встречаемости у новорожденных от матерей с инфекцией вируса простого герпеса —  $26,7 \pm 8,1\%$  (21) против  $5,0 \pm 3,4\%$  (4) ( $p<0,01$ ). Необходимость проведения реанимационной терапии с искусственной вентиляцией легких понадобилась в 20% случаев в основной группе и в 5,2% – в группе контроля, интенсивная терапия потребовалась в 43,5% и в 12%

случаев соответственно. Нуждались в переводе для дальнейшего лечения 14 детей из основной группы и 3 новорожденных — из контрольной, что составило 17,5% и 3,7% соответственно.

С задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) родилось 10(12,5%) детей основной группы, с признаками недоношенности различной степени — 5(6,3%). Причем, отмечена тенденция к нарастанию случаев ЗВУР по гипотрофическому варианту. В контрольной группе недоношенными родились 2(2,4%) детей, с клиническими проявлениями ЗВУР- 3(3,7%) младенцев. Сравнение изученных патологических состояний показало, что ЗВУР( $p<0,05$ ) и недоношенность ( $p<0,05$ ) среди новорожденных от инфицированных матерей встречаются чаще, чем среди детей от здоровых матерей.

Изучение раннего неонатального периода показало следующее. У 63(78,8%) новорожденных основной группы наблюдались признаки умеренной дизадаптации, у 10(12,5%) детей адаптация протекала с выраженным нарушениями, у 5(6,3%) были отмечены клинические признаки напряженного течения постнатальной адаптации с развитием единичных затянувшихся транзиторных состояний (физиологической желтухи, транзиторного катара кишечника, кожи) и длительной эпителизации пупочной ранки. Наиболее характерными и более выраженными признаками нарушения адаптации у новорожденных от инфицированных матерей явилось увеличение процента максимальной убыли массы тела (7-8%) и более позднее восстановление первоначального веса. Только у 1(1,2%) ребенка этой группы отмечалось нормальное течение адаптации.

В контрольной группе 59(72,0%) детей имели умеренную дизадаптацию, и 7(8,5%) новорожденных — выраженные нарушения периода адаптации. Единичные длительные транзиторные состояния и длительные сроки отпадения пуповинного остатка наблюдалась у 12(14,6%) детей рассматриваемой группы. Период адаптации у 4(4,9%) новорожденных контрольной группы протекал без осложнений.

В 21,2% (17) случаев у детей основной группы диагностированы конъюнктивиты, в 12,5% (10) — поражения кожи в виде пиодермий, в 8,7% (7) — внутриутробная пневмония. У 15 (18,8%) новорожденных основной группы отмечено поражение почек в форме интерстициального нефрита (ИН). Наиболее частым клиническим диагнозом при возникновении ИН было также перинатальное поражение ЦНС гипоксического генеза — у 38,7% (31) детей. Течение ИН сопровождалось желтушным синдромом, кардиопатиями, выраженной анемизацией, дисбактериозом кишечника, пневмопатиями, что указывает на системность поражения гипоксии на организм плода и новорожденного. Выраженным фоном для развития ИН явилась моррофункциональная незрелость детей в виде недоношенности (35,8%) и задержки внутриутробного развития (26,9%).

У 4 детей(26,7%) с ИН тяжесть поражения функции почек соответствовала ИН III степени, что можно считать формой классической острой почечной недостаточности (ОПН) вследствие резкого повышения креатинина плазмы

более 130 ммоль/л, продолжительности олигоанурии более 24 часов. Развитие ИН III степени в 63,2% являлось признаком ВУИ. Приведенные данные исследования позволяют сделать предположение о высокой подверженности новорожденных от инфицированных вирусом герпеса матерей воспалительным заболеваниям в наиболее критический период постнатального развития.

Гипоксически-ишемические энцефалопатии и геморрагические поражения головного мозга у новорожденных от инфицированных матерей наблюдались достоверно чаще, чем у детей контрольной группы – в 2,5 раза ( $p<0,01$ ). По видимому, это можно объяснить неблагоприятным избирательным влиянием инфекции вируса герпеса на ЦНС плода в антенатальном периоде.

При нейросонографии у обследуемых основной группы обнаруживали: перивентрикулярные кровоизлияния в 7 случаях, кефалогематомы — в 2, кисты и псевдокисты сосудистого сплетения — в 8 и 4 наблюдениях, соответственно. В контрольной группе киста и псевдокиста сосудистого сплетения и кефалогематома встречались в единичных случаях. Для дальнейшего лечения в специализированные отделения детской больницы потребовалось перевести 20(21,2%) детей основной и 8(11,7%) новорожденных контрольной групп ( $p<0,05$ ).

Врожденная инфекция вируса герпеса диагностирована у 22,5% (18) детей основной группы на основании выделения патогена из клеток крови, ликвора и других тканей методами ИФА и ПЦР, выявления повышенного уровня специфических IgM к возбудителю в пуповинной крови. Герпетическая внутриутробная инфекция клинически протекала в виде локализованной слизисто-кожной формы – у 9 детей, изолированного поражения ЦНС с клиникой энцефалита и менингогенцефалита – у 3-х новорожденных, с преимущественным поражением легочной системы в форме врожденной полисегментарной пневмонии- у 4-х детей основной группы, родившихся от инфицированных матерей с длительным безводным периодом. Генерализованная форма герпетической инфекции с симптомами выраженной интоксикации; поражения ЦНС, надпочечников, печени, почек, легких и других висцеральных органов диагностирована в 2-х случаях. У 3-х инфицированных новорожденных методом нейросонографии выявлена редкая патология – синдром Денди-Уокера. Синдром включал следующие эхографические признаки: гидроцефалию различной степени, кистовидное образование в задней черепной ямке, агенезию развития червя мозжечка и его полушарий. Клинически у этих детей отмечалась гидроцефалия различной степени выраженности с соответствующей глазной симптоматикой и мышечной дистонией, задержка стато-моторного и психического развития.

Перинатальных потерь в контрольной группе не было. В основной – наблюдалась ранняя неонатальная смертность 4-х детей, родившихся от инфицированных матерей. Причиной смерти явились инфекционно-токсический шок и ДВС-синдром, развившиеся вследствие генерализованной герпетической инфекции новорожденных. Проводимая интенсивная терапия эффекта не оказала.

При аутопсии погибших детей выявлены признаки асфиксии, некрозы и кровоизлияния внутренних органов. Отмечалось образование массивных гематом пупочного канатика и хориальной пластиинки с множественными инфарктами. Кроме того, выявлены множественные пороки развития: аплазия мочеиспускательного канала, микроцефалия, множественные кисты кальцинаты головного мозга, дефект верхнего неба.

Мы изучили параметры иммунной системы новорожденных от инфицированных матерей и установили, что у детей этой группы возможно формирование иммунодефицитных состояний по трем типам – Т-лимфоцитопенического, В-лимфоцитопенического и комбинированного синдромов.

Дети, рожденные от инфицированных матерей, отличались наличием в сыворотке крови IgA, который у новорожденных контрольной группы отсутствовал. Достоверно более высокими были цифры IgM, что является следствием распространенности среди инфицированных матерей бессимптомных форм инфекции вируса простого герпеса.

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что у новорожденных от инфицированных матерей имеет место срыв механизмов адаптации, обусловленный неблагоприятным влиянием герпеса на моррофункциональное состояние системы матер-плацента-плод в антенатальном периоде. Выявленные патологические изменения в раннем неонатальном периоде имеют долгосрочное неблагоприятное влияние на дальнейшее развитие ребенка, приводят к перинатальным потерям. У детей, рожденных инфицированными вирусом герпеса матерями, имеются нарушения клеточного звена иммунной системы и гуморального иммунитета по типу иммунодефицитных синдромов.

Мы провели сравнительный анализ течения раннего неонатального периода у новорожденных от матерей, инфицированных вирусом герпеса 1 типа, 2 типа и вирусом герпеса 1 и 2 типа одновременно.

Наиболее выраженные нарушения адаптации более высокий процент патологических состояний отмечен в группе новорожденных от матерей, инфицированных одновременно вирусом герпеса 1 и 2 типа. Новорожденные этой группы имели самую низкую массу тела от 980 до 3050 г (в среднем 2584,6 ± 2,1 г), рост от 40 до 58 см (в среднем 50,5 ± 2,5 см), рождались с оценкой по шкале Апгар от 0 до 7 баллов. При ультразвуковом исследовании у 4 детей выявлены кисты в головном мозге, синдром Денди-Уокера; у 1 — порок сердца (функционирующее овальное окно, сморщивание сердца); у 2-х — неполный и тотальный ателектаз легких, полисегментарная пневмония; у 3 — гепатосplenомегалия; у одного ребенка был дефект верхнего неба, дистальное расположение мизинцев ног. Эти дети переведены в отделение патологии новорожденных в связи с тяжелым состоянием и подозрением на герпетическую инфекцию. После результатов вирусологического и иммунологического обследования диагноз был подтвержден.

Новорожденные у матерей, инфицированных вирусом герпеса 2 типа,

родились с массой тела от 1500 до 3700 г (в среднем  $3128,8 \pm 2,6$  г), ростом от 43 до 54 см (в среднем  $51,1 \pm 3,0$  см), с оценкой по шкале Апгар от 3 до 8 баллов. У 5 новорожденных этой группы отмечалась асфиксия от легкой до тяжелой степени, у 9 — ЗВУР по гипотрофическому варианту I, II и III степени, у 6 — симптомы гипервозбудимости или угнетения центральной нервной системы, у 2 — врожденный везикулез, у 1 — конъюгационная желтуха, у 1 — врожденная и другие нарушения. При ультразвуковом исследовании новорожденных этой группы у 3 выявлено увеличение печени и селезенки, у 4 — кисты головного мозга. Таким образом, отличительными клиническими особенностями раннего неонатального периода у детей, рожденных от матерей, инфицированных вирусом герпеса 2 типа, являются низкие показатели физического развития и увеличение случаев перинатального поражения центральной нервной системы с более тяжелым течением.

Дети от матерей, инфицированных вирусом герпеса 1 типа также имели место отклонения в течении раннего неонатального периода, но они были менее выраженным. Новорожденные родились с массой от 2900 до 4000 г (в среднем  $3316 \pm 1,5$  г), ростом от 50 до 54 см (в среднем  $51,7 \pm 1,5$  см), с оценкой по шкале Апгар от 3 до 9 баллов. Только у 3-х новорожденных этой группы отмечались резкое увеличение печени, пневмония; у 1 — ателектаз легких, у 2 — при нейросонографии выявлены кисты и очаги лизиса головного мозга. Существенных отклонений от нормы иммунологических показателей у этих детей также не отмечено.

Представленные результаты свидетельствуют о том, что инфицирование матери вирусами герпеса 1 и 2 типа одновременно или изолированно вирусом герпеса 2 типа представляют для новорожденных большую опасность в плане нарушения процессов адаптации и возникновения патологических состояний в раннем неонатальном периоде.

Таким образом, генитальная герпетическая инфекция у беременных может быть диссеминированной или локализованной, первичной или возвратной. Чаще всего акушеру-гинекологу приходится иметь дело с рецидивирующей формой генитального герпеса у беременной. Исход беременности зависит также от срока гестации, в который развивается герпетическое заболевание у матери. Новорожденный может приобрести ВПГ внутриутробно, во время родов и постнатально.

## Глава 3

### ВНУТРИУТРОБНЫЙ ГЕРПЕС

Герпетическая инфекция во время беременности может протекать в различных клинических формах, но при этом не исключается вероятность внутриутробного инфицирования плода с различным для него исходом. Частота ВУИ, по данным разных авторов, колеблется от 5,3 до 27,4% (М.С.Тищенко, М.Ю.Серебряков, 1996, Н.Н.Махина, В.И.Новикова, 1999, Ceriatti F.S., Rovera M., Sabini L.I., 1998). Мертворождаемость при этой патологии достигает 14,9-16,8%. В последние годы отмечен рост частоты внутриутробного инфицирования плода при наличии у матери герпетической инфекции. При инфицировании или обострении инфекции в ранние сроки беременности возникают нарушения эмбриогенеза с формированием врожденных пороков развития плода, гибель эмбриона, невынашивание беременности, синдром потери плода. Внутриутробное заражение в поздние сроки беременности приводит к повреждениям и заболеваниям ребенка, которые могут проявляться в различные сроки неонатального периода и приводить к инвалидизации. Функционально незрелая иммунная система плода и новорожденного не способна защитить их от инфекционной агрессии, что увеличивает перинатальную заболеваемость и смертность при этой патологии.

#### **3.1. Стадии и механизмы внутриутробного тифицирования при герпетической инфекции**

С учетом изложенного, целью настоящего исследования явилось изучение морфофункциональных изменений в последе, выявление механизмов развития фетоплацентарной недостаточности и внутриутробного инфицирования при герпетической инфекции для оптимизации тактики ведения и лечения беременных с данной патологией.

В нашем исследовании проведено макроскопическое, гистологическое, цитологическое, иммунологическое, вирусологическое и морфометрическое исследование 97 последов у пациенток с рецидивирующей герпетической инфекцией в сопоставлении с особенностями течения беременности, состояния их плода и новорожденного. Наряду с проведением специальных методов исследования мы изучали состояние фетоплацентарного комплекса по данным УЗ-фето- и плацентометрии, выполняемой в динамике. При оценке степени выраженности нарушений в системе матеря-плацента-плод использовалась балльная шкала определения фетоплацентарного комплекса на основании результатов эхографического исследования (И.И.Ткачева, Т.Г.Тареева, А.В.Федотова, 1999). Анализ гистоморфологических исследований 97 инфицированных ВПГ последов показал, что в 52% случаев встречались плацентиты, обусловленные ВПГ-2. Несколько реже поражения плаценты инфекционного генеза были вызваны ВПГ-1 – 29,5%; обоими типами вируса – 18,5% наблюдений. Базальный децидуит выявлялся при инфицировании как ВПГ-1 типа, так и ВПГ-2 типа, однако чаще он был обусловлен последним

(соответственно 21% и 41%). Гистологическая картина виллита и интервиллезита характерна для длительного течения последовой стадии инфекции и чаще была вызвана ВПГ-1 типа.

В подгруппе с ВПГ-1 средняя масса 462 г, средний объем 512 см<sup>3</sup>, удельный вес 0,9 и плацентарно-плодный индекс — 0,13.

В подгруппе с ВПГ-2 эти показатели значительно отличались от подгруппы с ВПГ-1: масса плаценты 489 г, объем 421 см<sup>3</sup>, удельный вес — 1,16 и плацентарно-плодный индекс — 0,16. Можно полагать, что это было связано с тем, что в данной группе 46,6% плодов были недоношеными. Почти все показатели в этой группе отличаются от средней нормы и свидетельствуют о значительных очагах поражения в плаценте и о наличии плацентарной недостаточности.

В подгруппе с инфекцией, вызванной одновременно обоими типами вируса, масса плацент была наиболее низкой 352 г, пропорционально был снижен и объем органа — 364 см<sup>3</sup>, а показатели удельного веса так же как и плацентарно-плодного индекса были близкими к норме (0,96 и 0,17 соответственно).

Макроскопически вид плаценты отличался от обычного. Она имела вид овального диска. Большинство визуализируемых плацент имели утолщение хориальной пластинки. Материнская поверхность, как правило, имела отчетливо выраженные дольки, некоторые из которых были уплотнены и на разрезе белесоваты, с бляшковидными беловатыми утолщениями (7-6% от общего объема). Кроме того, в 12 наблюдениях обнаруживались кровоизлияния в материнской части плаценты, ворсинчатом хорионе и реже в оболочках и пуповине.

Для оценки результатов морфометрического исследования был проведен ранговый анализ основных показателей поражения плаценты, которые выражались в условных единицах от 0 до 4 с вычислением средней величины.

При морфометрическом исследовании последов, инфицированных ВПГ-1 типа, установлено, что альтеративные, воспалительные изменения, нарушения кровообращения преобладали в базальной пластинке. При инфекции ВПГ-2 типа морфометрически выявлены более тяжелые поражения всех структурных единиц плаценты. Количественная оценка поражений последа при герпетической инфекции позволила установить некоторые особенности инфекции 1 и 2 типами вируса простого герпеса. Так, при инфекции 1 типа в последе было выявлено, что острые поражения преобладают в базальной пластинке (альтеративные — 1,4- 2,1, воспалительные — 1,7 и нарушения кровообращения — 1,6, а также отложения фибрина — 0,68). В хорионе выраженность изменений была меньше (альтеративные — 1,35-0,23, воспалительные — 0,31, кровоизлияния — 0). В амнионе альтеративные изменения составили 1,64-0,4; воспалительные изменения и нарушения кровообращения отсутствовали.

Более тяжелые поражения всех структурных элементов плаценты отмечались при ВПГ-2 инфекции. В базальной пластинке альтеративные изменения оценивались в 2,8-3,0, воспалительные — 2,9, нарушения кровообращения в виде кровоизлияний — 1,1. В ворсинчатом хорионе поражения

были значительно менее выраженными (альтеративные – 1,63-1,34, воспалительные – 1,3, кровоизлияния – 0). В амнионе альтеративные изменения были близкими к показателям в базальной пластинке (2,7-1,8). Эти факты являются еще одним доказательством в пользу разных путей инфицирования при герпетической инфекции последа 1 и 2 типов.

При герпетическом поражении плаценты обоими типами вируса изменения были менее выраженными. В базальной пластинке они составили 1,3-2,3, в ворсинчатом хорионе – 1,5-1,4, в амнионе – 1,9-0,29. Воспалительная инфильтрация была также значительно ниже: в базальной пластинке – 1,1, ворсинчатом хорионе – 1,0 и амнионе – 0,3.

Цитологическое исследование плацент при герпетической инфекции позволило обнаружить более значительное поражение децидуальной и амниотической оболочек при ВПГ-инфекции 2 типа (выявление антигена ВПГ-2 в децидуе – 97%, в амнионе – 52%, в хорионе – 23%), в то время как детекция антигена ВПГ-1 преобладала в ворсинчатом хорионе – 96,5%.

В мазках-соксобах, взятых раздельно из децидуальной оболочки, ворсинчатого хориона и амниона, микробы не обнаруживались. Выявляются клетки, содержащие зернистую цитоплазму и крупные базофильные ядра. В них обнаружаются фуксинофильные и базофильные, включения, в части случаев располагающиеся в ядре. При инфекции, вызванной ВПГ-1 изолированно, только в базальной пластинке они встретились в 82%, тогда как при поражении ВПГ-2 типа, только в 15,6%. Однаково в инфекционный процесс отмечалось вовлечение материнской и плодовой части плаценты.

В амнионе фуксинофильные включения выявляются при герпесе 1 типа в 15,6%, а при герпесе 2 типа – в 84,5%. Антиген ВПГ-1 был выявлен в децидуальной оболочке в 70%, ворсинчатом хорионе – в 100% и амнионе – в 47%. При ВПГ-2 инфекции более значительным было поражение децидуальной и амниотической оболочек (антиген соответственно выявлен в децидуе в 100%, амнионе – 39% и хорионе – 25%). Те же соотношения отмечены в базальной пластинке.

Выявление антигена ВПГ-1 и 2 и включений при одновременном поражении последа обоими типами обнаружило следующее: в базальной пластинке антиген 1 типа определялся в 24%, включения – в 56,5%, в ворсинчатом хорионе – 36,5% и 34,3% соответственно, и в амнионе 76% и 34,3% соответственно. Антиген ВПГ-2 обнаруживался в этих структурах в 51%, 55% и 54,5% соответственно.

Таким образом, приведенные данные указывают на значительные морфологические изменения в плацента-плод при герпетической инфекции и подтверждают наличие разных механизмов инфицирования при инфекции, обусловленной ВПГ-1 и ВПГ-2 типа. Схемы предполагаемого патогенеза развития последовой и плодной стадии инфекции при инфицировании ВПГ-1 и ВПГ-2 типа представлены на рисунках 4 и 5.

Многообразие клинических проявлений обусловлено длительностью и формой манифестации инфекции у беременной, свойствами и вирулентностью

**Схема патогенеза развития последовой и плодной стадии инфекции при инфицировании ВПГ-1**

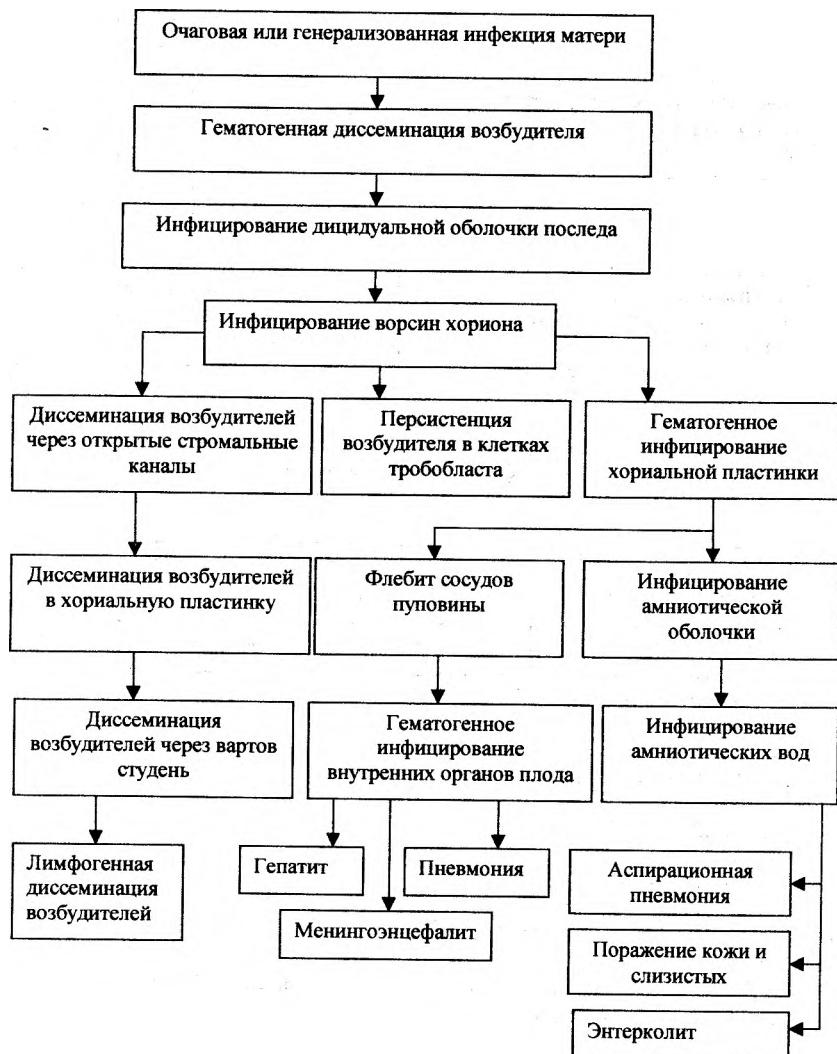


Рис. 4 Схема патогенеза развития последовой и плодной стадии инфекции при инфицировании ВПГ-1

**Схема развития последовой и плодной стадии инфекции при инфицировании ВПГ-2 типа**

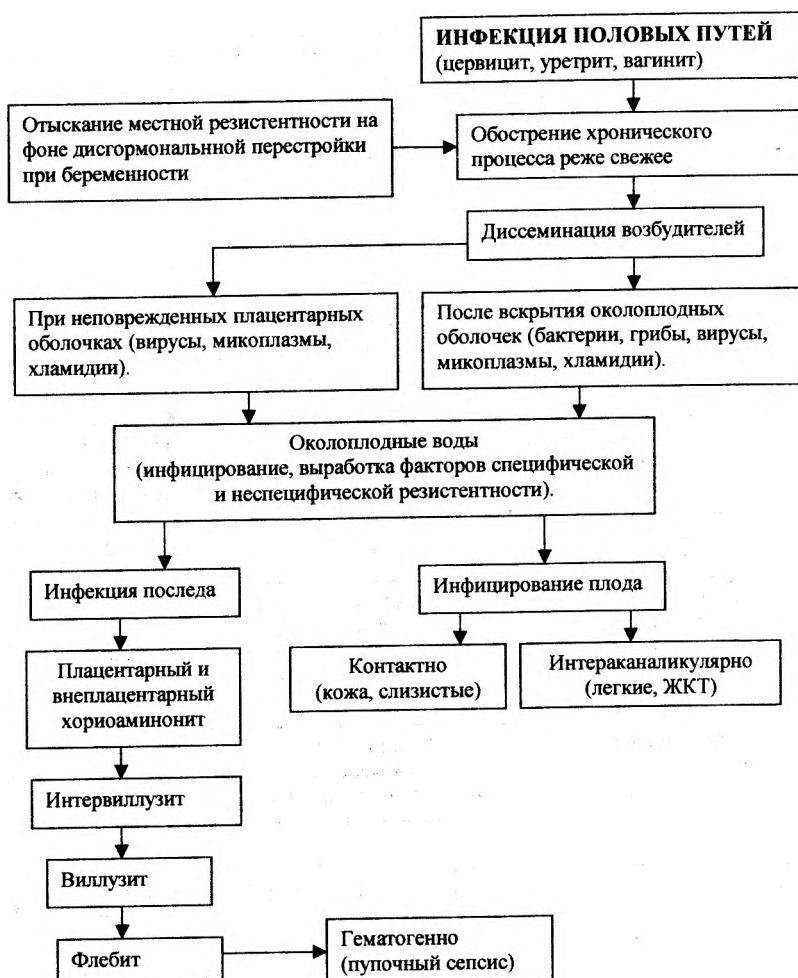


Рис.5 Схема развития последовой и плодной стадии инфекции при инфицировании ВПГ-2 типа.

вируса, состоянием плацентарного барьера и защитных сил как матери, так и плода (Т.В.Гнедько, Н.Г.Капура, 2001, А.В.Цинзерлинг, В.Ф.Мельникова, 2002). Согласно современным представлениям, развитие внутриутробного герпеса проходит три стадии.

### **Материнская стадия:**

Отражает начальный этап инфекционной агрессии, формально ограниченной пределами наружных отделов урогенитальной системы беременной женщины, включая шейку матки.

Характерной особенностью является нередко скрытое течение инфекции, которое зависит от эффективности местных иммуноклеточных реакций в репродуктивной системе беременной женщины.

### **Последовая стадия.**

Является результатом продолжения прогрессирующего воспалительного процесса в мочеполовой системе беременной женщины или возникает при общих инфекционных заболеваниях, сопровождающихся вирусемией или бактериемией.

Опасна для плода в связи с реальной угрозой развития плацентарной недостаточности, внутриутробной гипоксии.

### **Плодная стадия:**

ВУИ при любом пути распространения начинается в последе и проявляется выраженным в той или иной степени морфологическими признаками воспаления в амниотической оболочке, строме ворсин хориона или пуповине (при некоторых вирусных инфекциях микроскопические изменения в ткани последа могут полностью отсутствовать или быть минимальными)

При генерализованном инфицировании плода возникают патологические изменения в виде: ДВС-синдрома; отечно-геморрагического синдрома; кровоизлияний в желудочки мозга; пневмонатий; печеноочно-почечной и надпочечниковой недостаточности.

Известны следующие механизмы внутриутробного инфицирования: восходящий, гематогенный, нисходящий, контактный.

Восходящий механизм – наиболее частый при наличии наружной генитальной инфекции. Прогрессирование восходящей инфекции связано с поэтапным развитием острого воспалительного процесса: колыпти – цервицит – децидит – мембранит – плацентит – фуникулит – ВУИ плода.

Гематогенный – более характерен при наличии латентной вирусной инфекции.. Отмечаются изменения в последе в виде явлений васкулита в области плацентарного ложа с последующим развитием интервилузита, затем виллузита, поражением сосудов ворсин хориона и генерализованным гематогенным инфицированием внутренних органов.

Нисходящий – встречается у беременных при наличии очагов хронического воспаления в яичниках и маточных трубах.

Контактный – развивается в процессе родов, при непосредственном контакте ребенка с инфицированными родовыми путями, результатом чего являются конъюнктивиты, аспирационные пневмонии.

Приводим схему развития внутриутробной инфекции. (Рис. 6).

Изучение показателей моррофункциональных изменений в системе мать-плацента-плод при ФПН показало, что большое значение для прогноза состояния и инфицирования ребенка имеют срок беременности и длительность контакта

## СХЕМА РАЗВИТИЯ ВНУТРИУТРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ ГЕРПЕСЕ У МАТЕРИ

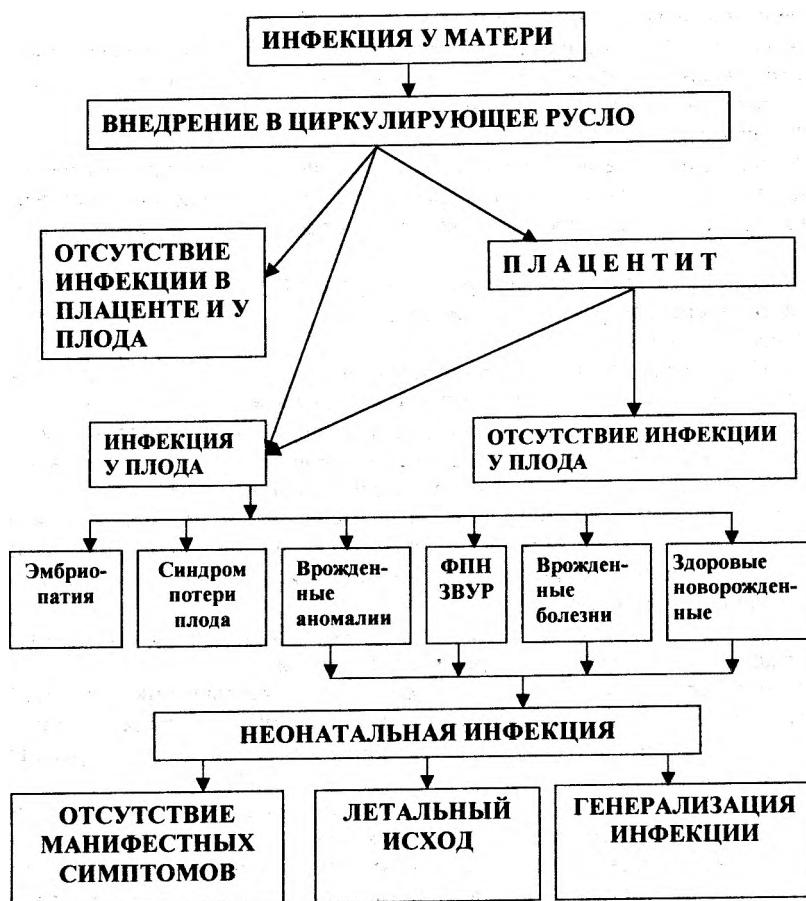


Рис.6 Схема развития внутриутробной инфекции при герпесе у матери

инфекционного агента с плодом, состояния специфического протективного иммунитета беременной, степень повреждения плаценты и защитных антител.

### 3.2. Фетоплacentарная недостаточность при рецидивирующем герпесе

Состояние фетоплacentарного комплекса определяли по данным УЗ-фето- и плацентометрии, выполняемой в динамике. Эхографическое исследование

функционального состояния фетоплacentарного комплекса осуществляли в I (до 12 недель беременности), II (16-18 недель беременности) и III (в 24, 30-32, 37-38 недель гестации) триместрах беременности. При оценке степени выраженности нарушений в системе мать-плацента-плод использовалась балльная шкала определения фетоплacentарного комплекса на основании результатов эхографического исследования (И.С. Сидорова, И.О. Макаров, 2000). В течение 30 минут наблюдения оценивали следующие показатели шкалы: фетометрические, определение сердечной деятельности плода, дыхательные движения плода, двигательную активность плода, тонус плода, структуру плаценты, объем околоплодных вод. Каждый из показателей оценивали по баллам от 5 до 0 в зависимости от степени выраженности нарушений. Доминирующим признаком считается тот, который соответствует наиболее выраженному патологическому изменению данного показателя (наименьший балл). Затем рассчитывали итоговый индекс, для чего полученные баллы суммировали, результат делили на 7 и при необходимости округляли до целого числа. По итоговому индексу определяли степень выраженности фетоплacentарной недостаточности на момент исследования. Итоговый индекс 5 баллов свидетельствовал об отсутствии признаков ФПН, 4 балла – о наличии признаков компенсированной формы ФПН, 3 балла - субкомпенсированной, 2 балла – декомпенсированной, 1 балл – о наличии критической формы ФПН.

Определение реактивности сердечно-сосудистой системы плода осуществляли по данным кардитокографии. При интерпретации данных КТГ и оценке их взаимосвязи с состоянием плода и новорожденного исходили из того, что полученная запись отражала состояние миокардиального рефлекса и компенсаторно-приспособительных механизмов плода на момент исследования в зависимости от наличия и степени выраженности ФПН (Стрижаков А.Н., 1999). Мониторное наблюдение за сердечной деятельностью плода проводили на кардиомониторе «Corometrics» Medical Systems INC., анализируя следующие показатели: базальную частоту сердцебиений (БЧСС), вариабельность базальной ЧСС, акцелерации (по количеству и видам), децелерации (по количеству, типу и амплитуде). Каждый из показателей КТГ оценивали по баллам от 0 до 5 согласно выявленному доминирующему признаку. Полученные баллы суммировали, делили на 6 и при необходимости округляли до целого числа. Полученный при расчете итоговый индекс свидетельствовал о состоянии реактивности ССС на момент исследования: 5 баллов – реактивность ССС плода в пределах нормы; 4 балла – начальное нарушение реактивности плода; 3 балла - умеренное нарушение реактивности плода; 2 балла – выраженное нарушение ССС плода; 1 балл – тяжелое нарушение реактивности ССС плода; 0 баллов – критическое нарушение реактивности ССС плода.

Наиболее неблагоприятными признаками ФПН при рецидивирующем герпесе оказались: нарушение структуры плаценты (изменение ее толщины и несоответствие степени зрелости гестационному сроку) – 86,4%, задержка внутриутробного развития плода – 64,5%, снижение тонуса плода – 41%, нарушение формы и укорочение эпизодов дыхательных движений – 43% ,

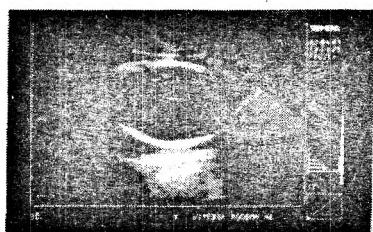


Рис. 7 Эхограмма больной  
(гидроцефалия плода)

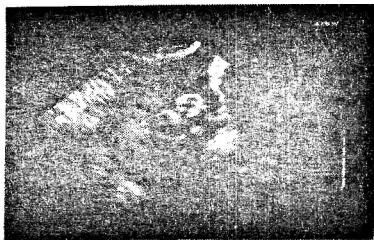


Рис.8 Эхограмма больной  
с ГИ (утолщение плаценты)

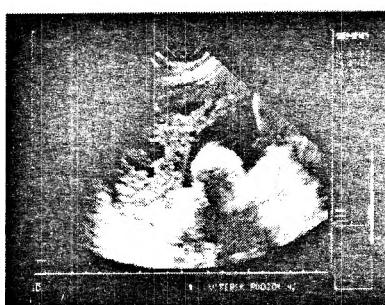


Рис.9 Эхограмма больной  
(дольчатость и кисты плаценты)

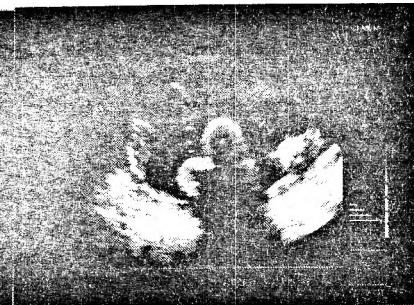


Рис.10 Эхограмма больной  
с ГИ (изменение структуры  
плаценты).

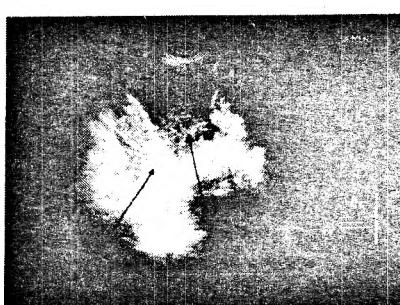


Рис.11 Эхограмма больной с  
(изменение структуры плаценты  
мелкодисперсная взвесь в водах).

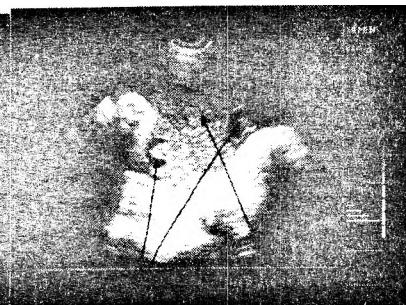


Рис.12 Эхограмма больной  
с ГИ (многоводие).

нарушение сердечного ритма по типу бради- и тахикардии – 32%. Данные о состоянии фетоплацентарного комплекса приведены на эхограммах (рисунки 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15).

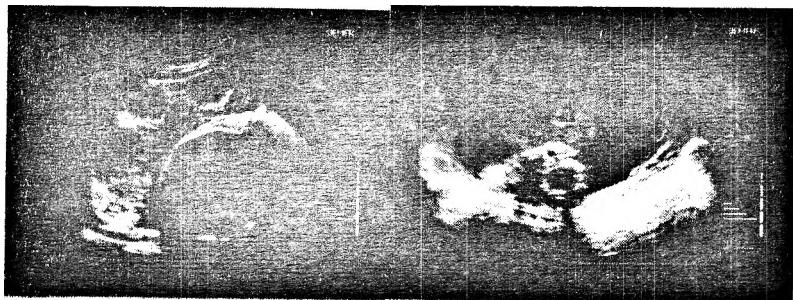


Рис. 13 Эхограмма больной с ГИ (дольчатость плаценты, маловодие)

Рис. 14 Эхограмма больной с ГИ (утолщение плаценты)



Рис.15 Эхограмма плаценты (изменение структуры плаценты)  
одновременно. Данные об итоговой оценке фетоплацентарной системы в зависимости от клиники и серотипа ВПГ-инфекции представлены в таблице 9.

Оценка итогового индекса ФПН показала, что имеется взаимосвязь между наличием рецидива герпеса, типом инфекции ВПГ и выраженностью признаков нарушения морффункционального состояния фетоплацентарной системы. Признаки декомпенсированной (2 балла) и критической формы (1 балл) ФПН регистрировались у беременных в период рецидива герпеса. Субкомпенсированная форма ФПН (3 балла) наиболее характерна для беременных, инфицированных вирусом простого герпеса 1 и 2 типов одновременно. Данные об итоговой оценке фетоплацентарной системы в зависимости от клиники и серотипа ВПГ-инфекции представлены в таблице 9.

Таблица 9

**Итоговая оценка состояния фетоплацентарной системы при рецидивирующем герпесе.**

Итоговый индекс	Рецидив инфекции n=35		Инфекция ВПГ 1 и 2 типов n=18		Инфекция ВПГ 2 типа n=50	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
5	-	-	2	11,2	21	42
4	6	17,1	3	16,6	17	34
3	12	34,3	9	50	8	16
2	13	37,2	3	16,6	3	6
1	4	11,4	1	5,6	1	2

При оценке результатов КТГ у обследованных беременных получены следующие результаты. Нормальная реактивность ССС плода выявлена у 14,5% инфицированных беременных. Начальное нарушение реактивности ССС плода (4 балла) отмечено в 20,6 % случаев, умеренное – в 43,5 %, выраженное (2 балла) – в 16,7%, тяжелое нарушение – в 4,7% случаев.

Данные о нарушениях ССС плода представлены на рисунках 16.,17,18, 19,20.

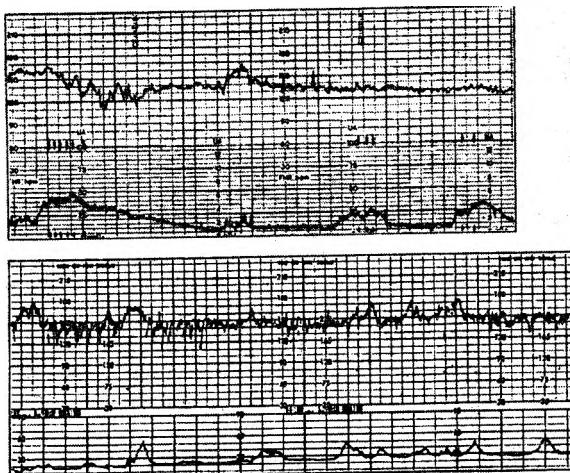


Рис. 16 КТГ. Начальные нарушения реактивности сердечно-сосудистой системы плода — 4 балла

Итоговые индексы оценки реактивности ССС плода у обследованных женщин представлены в таблице 10.

У женщин, инфицированных изолированно вирусом герпеса 2 типа, преобладало начальное (42%) и умеренное (18%) нарушение реактивности ССС плода. Для пациенток, инфицированных одновременно вирусом герпеса 1 и 2 типа, были характерны более глубокие нарушения реактивности сердечно-сосудистой системы плода: в 61,1% случаев отмечалось умеренное нарушение реактивности, в 16,6% - выраженное нарушение реактивности. Увеличилось число наблюдений с тяжелым нарушением реактивности ССС.

Во время рецидива регистрировались преимущественно умеренные и тяжелые нарушения реактивности ССС плода, что впоследствии сопровождалось развитием у данной группы новорожденных гипоксически-ишемическим поражением ЦНС.

Таким образом, при сопоставлении проведенных исследований нами установлено, что у беременных во время рецидива инфекции чаще имело место сочетание декомпенсированной формы ФПН и выраженного нарушения реактивности ССС плода, у пациенток с инфекцией вируса герпеса 1 и 2 типа –

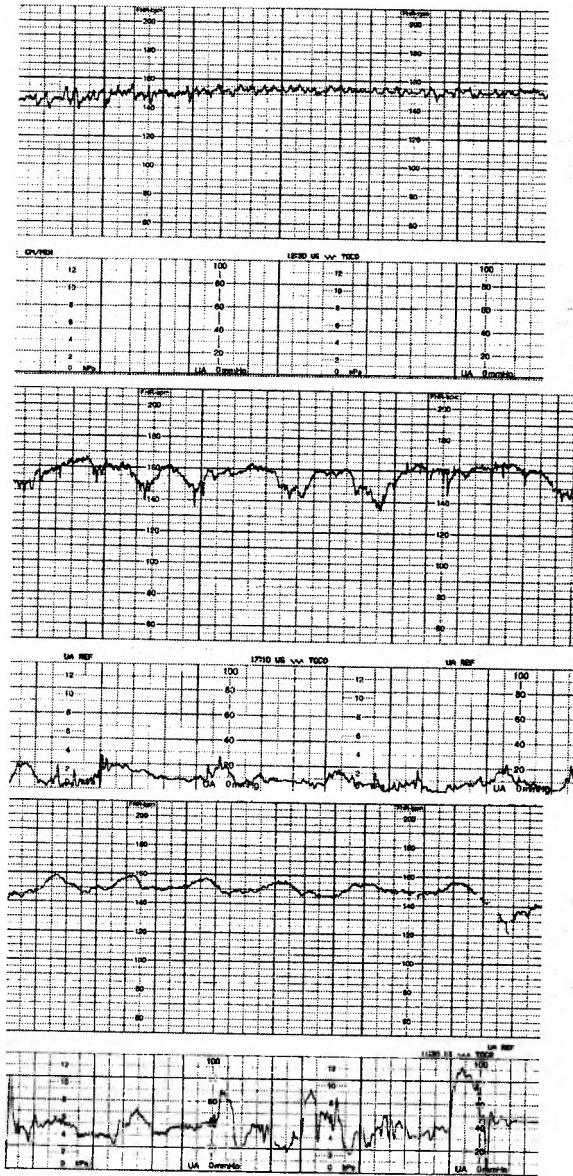


Рис. 17  
КТГ. Умеренные  
нарушения  
реактивности сердечно-  
сосудистой системы  
плода—3 балла

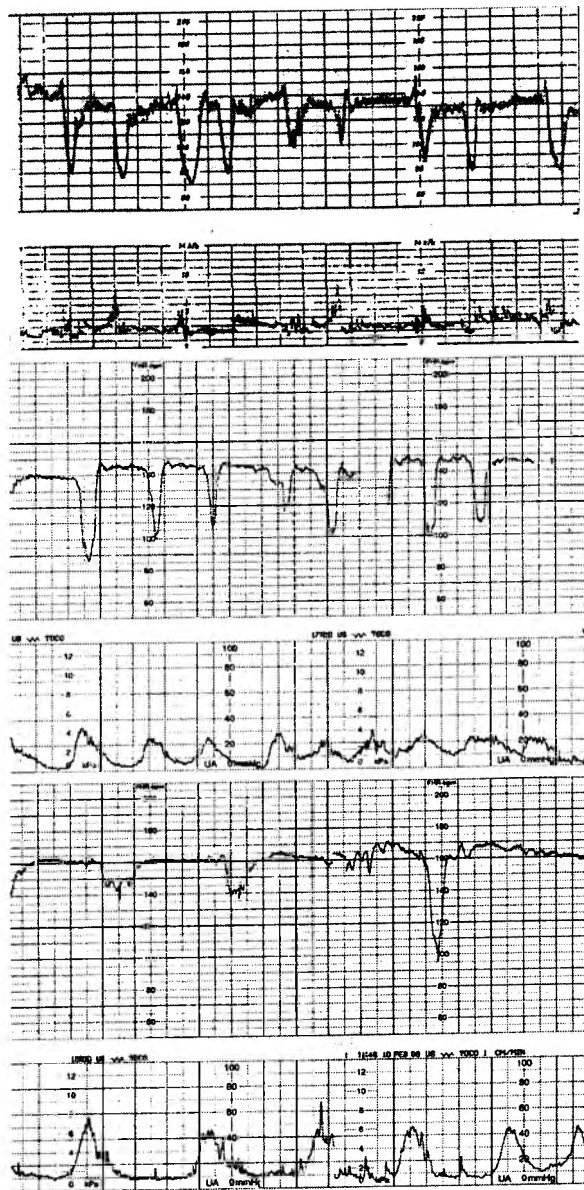


Рис. 18  
КТГ. Выраженные  
нарушения  
реактивности  
сердечно-  
сосудистой  
системы плода—2  
балла

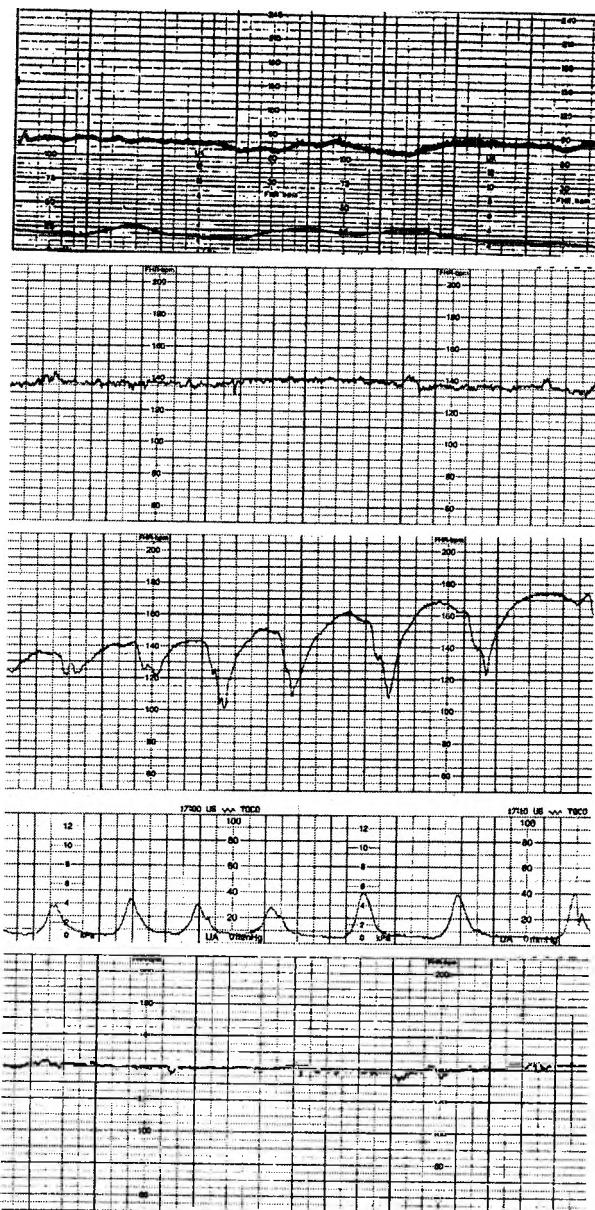


Рис. 19  
КТГ. Тяжелые  
нарушения  
реактивности  
сердечно-  
сосудистой  
системы плода—  
1 балл

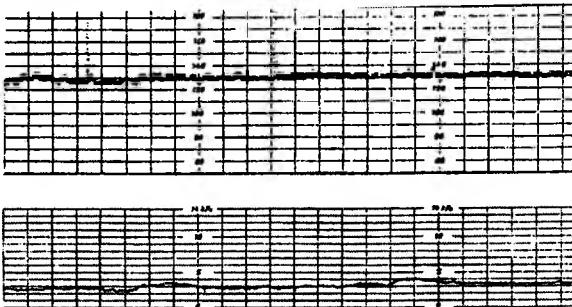


Рис. 20  
КТГ. Критическое  
состояния плода—  
0 баллов

Таблица 10.  
Итоговая оценка реактивности ССС плода при герпетической  
инфекции

Итоговый индекс	Рецидив инфекции n=35		Инфекция ВПГ 1 и 2 типов n=18		Инфекция ВПГ 2 типа n=50	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
5	0	0	1	5,6	19	38
4	3	8,6	2	11,1	21	42
3	18	51,4	11	61,1	9	18
2	11	31,4	3	16,6	1	2
1	3	8,6	1	5,6	0	0

сочетание субкомпенсированной формы ФПН и умеренного нарушения реактивности; для беременных, инфицированных вирусом герпеса 2 типа, характерным являлось наличие компенсированной ФПН и начальных и умеренных нарушений реактивности ССС.

Мы провели изучение клинико-морфологических параллелей по данным ретроспективного анализа в обследуемых группах пациенток в зависимости от этиологии процесса.

В группе, где инфекция в плаценте вызывалась ВПГ-1, роды были срочными во всех наблюдениях. Соматический анамнез у всех женщин этой группы был отягощен наличием очагов хронической инфекции, частыми ОРВИ. При анализе акушерско-гинекологического анамнеза установлено, что у 50% женщин этой группы были самопроизвольные аборты. Во время данной беременности 4 женщины перенесли ОРВИ в разные сроки гестации. Беременность осложнилась у 4-х беременных поздним гестозом, неоднократно – угрозой прерывания беременности. Родовой акт у женщин этой группы часто осложнялся несвоевременным излитием околоплодных вод, в 2 случаях роды были быстрыми. В полеродовом периоде у 3-х родильниц отмечены кровотечение и эндометрит с высокой температурой. Большинство детей родились с хорошими

показателями по шкале Апгар, с достаточной массой и длиной тела. В раннем неонатальном периоде у 1 ребенка диагностирована тяжелая асфиксия, у 2-х – ЗВУР по гипотрофическому варианту. Остальные дети были в удовлетворительном состоянии. У всех детей была средняя и большая первичная потеря массы (6-14%). Наблюдение за детьми до 1 года жизни в 47% наблюдений выявило частые инфекции (ОРИ, бронхиты, отиты, конънктивиты), а также аллергозы (крапивница, диатез). Физическое развитие у детей было в пределах стандартов.

В группе беременных, инфицированных ВПГ-2, роды были преждевременными в 43,4% случаев, чаще при сроке гестации 29-34 недели. Акушерский анамнез женщин был осложнен самопроизвольными абортами в ранние сроки – в 21%, неразвивающейся беременностью – в 31%. Во время беременности в структуре акушерских осложнений преобладали угроза прерывания беременности, многоводие. Родовой акт осложнился несвоевременным излитием околоплодных вод в 54%, аномалиями родовых сил – в 32% наблюдений. Оценка состояния новорожденных, рожденных от матерей этой группы, показала, что 78% из них родилось в удовлетворительном состоянии. У 2-х новорожденных в раннем неонатальном периоде было выявлено гипоксически-ишемическое поражение ЦНС. Развитию тяжелой формы гипоксически-ишемического поражения ЦНС у новорожденных предшествовала декомпенсированная и критическая форма ФПН, рецидив инфекции.

В группе беременных, инфицированных обоими типами вируса герпеса, 39% родов были срочными, остальные – преждевременными при сроке гестации 28-34 недели. Акушерский анамнез этих пациенток также был отягощен синдромом потери плода (самопроизвольные выкидыши, замершая беременность, мертворождения). Наиболее частыми акушерскими осложнениями явились маловодие, угроза прерывания беременности в разные сроки, задержка внутриутробного развития плода. Анализ течения родов и послеродового периода показал высокую частоту несвоевременного излития околоплодных вод, кровотечения, аномалий родовых сил. У 3-х пациенток в послеродовом периоде были клинические признаки эндометрита. В этой группе 4 плода погибли антенатально, 2 ребенка – в раннем неонатальном периоде. У 5 детей выявлено гипоксически-ишемическое поражение ЦНС различной степени тяжести. Катамнестическое наблюдение за новорожденными этой группы показало, что в 52% наблюдений дети перенесли ОРИ, пневмонии, бронхиты, отиты 6-8 раз в год.

Таким образом, беременные с герпетической инфекцией относятся к группе высокого акушерского риска по развитию гестационных осложнений, перинатальных потерь, внутриутробного инфицирования и недостаточности фетоплацентарного комплекса и нуждаются в углубленном динамическом наблюдении и лечении.

Исследование стадий и механизмов внутриутробного инфицирования при герпетической инфекции указывает на значительные морфофункциональные

нарушения в системе мать-плацента-плод и разные механизмы инфицирования при инфекции ВПГ-1 и ВПГ-2. Восходящий механизм – наиболее характерен при наличии инфекции вируса простого герпеса 2 типа, гематогенный – при инфекции вируса простого герпеса 1 типа.

Наиболее неблагоприятными признаками ФПН при рецидивирующем герпесе являются нарушение структуры плаценты, задержка внутриутробного развития плода, снижение тонуса плода, нарушение формы и эпизодов дыхательных движений, нарушение сердечного ритма. Во время рецидива инфекции у беременных регистрируется сочетание декомпенсированной формы ФПН и выраженного нарушения реактивности ССС плода.

## **Глава 4**

### **КЛИНИКО-ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ТЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ**

Проведенные исследования целым рядом ученых (Р.М.Бикбулатов, 1986, В.М.Гребенюк, 1983, Boehmer P.E., Lehman I.R., 1997) показали разнообразие клинических проявлений рецидивирующей герпетической инфекции с преимущественным поражением кожи и слизистых оболочек. Несомненно, что характер течения и клиническая картина подобных поражений находятся в зависимости от иммунного статуса пациента. В то же время определенные клинические закономерности могут быть связаны с типом вируса простого герпеса, вызвавшего заболевание. Имеющиеся сведения о связи с определенным типом вируса простого герпеса клинических проявлений рецидивирующей герпетической инфекции немногочисленны и противоречивы.

#### **4.1. Иммунопатогенетические особенности рецидивирующего герпеса**

После первичной инфекции ВПГ наблюдается скрытая (латентная) инфекция в нейронах чувствительных ганглиев. В течение скрытой инфекции никакие вирусные антигены не обнаруживаются, и вирус пожизненно сохраняется в ганглиях в ожидании генной транскрипции. Однако персистенция вируса возможна и в коже. Приоритет в провоцировании рецидива заболевания принадлежит вирусам, сохраняющимся в ганглиях (Kostavasili I., Sahu A., Friedman H.M.. 1997., Ghiasi H., Wechsler S.L., Kaiwar R., 1996). Сохранение вируса в организме инфицированного хозяина (латентность) является причиной периодических обострений заболевания. Вирус может проникать в ганглии гематогенным или аксоногенным путем. Вирусемия, вызванная ВПГ, редка в иммунокомпетентном организме, но может быть важна в патогенезе диссеминированной ВПГ инфекции у иммунокомпрометированных лиц (Stanberry L.R., Floyd-Reising S.A., Connelly B.L, 1994).

Большинством авторов было показано, что латентность связана с местоположением и механизмами персистенции, реактивации и репликации вируса при наличии нормальных вирусспецифических иммунных реакций (Stevens J.G., 1995). Реактивация вируса является процессом, при котором снимается регуляторная блокировка, и репликация вируса возвращается на обычный активный уровень. В основе возвратных кожных поражений, вызываемых ВПГ, предполагается взаимодействие вируса и хозяина, включающее первичные чувствительные нейроны. Эти клетки могут быть продуктивно инфицированы, но иногда вирусная репликация прерывается на долгий период, оставляя в нервной системе резервуар латентного ВПГ, который периодически реактивируется. Хотя первичная и возвратная инфекции внутри нервной системы могут изредка вызывать быстро протекающие фатальные энцефалиты, обычно у человека преобладает исход в латентность, в которой вирусный геном секвестрируется в нереплицирующееся состояние (В.М.Семенов, Н.Ф.Акулич, 1999).

Не исключено, что все латентные фокусы возникают только в период первичной острой инфекции и при каждом обострении число таких фокусов сокращается; это могло бы объяснить постепенное снижение частоты рецидивов. С другой стороны, число латентных фокусов может поддерживаться с помощью механизма “замкнутого цикла”, когда вирус циклически мигрирует между ганглием и поверхностью кожи (Wald A.. 1998). Возможно сочетание обеих моделей, когда во время реинфицирования ганглия могут появляться новые фокусы латентной инфекции, проникающей в узел через соседние сенсорные нервные окончания. Реактивируется ВПГ относительно часто и переходит снова интрааксонально в слизистую оболочку. Механизм реактивации точно неизвестен, но предполагается включение деметилирования ДНК. Вирус может распространяться бессимптомно или продуцировать характерные сгруппированные пузырьки герпеса лабиалис или генитального герпеса. Рецидивы находятся под иммунным контролем, состояние иммунного дефицита ведет к увеличению их частоты, более длительным периодам распространения вируса и пролонгированнию симптомов. Пациенты с ВПГ-2 инфекцией отличаются высокой частотой асимптоматического течения инфекции и потенциальным риском передачи сексуальному партнеру (Koelle D.M., Benedetti J., 1994).

Механизмы, участвующие в контролировании ВПГ-инфекции, весьма разнообразны. Это цитотоксические Т-лимфоциты, естественные киллеры, гуморальный иммунитет, мононуклеарные фагоциты и цитокины (Kohut M.L., Davis J.M., Jackson D., 1998, Sandri-Goldin R.M., 1994), поэтому трудно сделать заключение об относительном вкладе в его развитие того или иного механизма.

Иммунный ответ организма человека на вирус герпеса обеспечивает локализацию вируса на ограниченной анатомической площади и специфическое воздействие, в результате которого локализованная инфекция удаляется. Оставшийся вирус переходит в латентное (нереплицирующееся) состояние. Первая линия защиты при первичной инфекции представлена неспецифическими защитными факторами организма. В этот период происходит приток фагоцитирующих клеток – в основном полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ) и особенно клеток моноцитомакрофагального ряда, которые поглощают и разрушают ВПГ, тем самым препятствуя инфицированию тканей. Активация системы комплемента ускоряет мобилизацию и способствует направленному движению клеток к очагу воспаления. Выработка а-ИФН (продуцируемого неиммунными лейкоцитами) и б-ИФН (продуцируемого фибробластами) переводит чувствительные клетки хозяина в состояние резистентности к вирусной инфекции.

Основную роль в регулировании клеточного иммунного ответа играют гликопroteины, кодируемые главным комплексом гистосовместимости (ГКГС), так как они требуются для представления антигенов в форме пептидов Т-лимфоцитам. Кроме того, имеется довольно жесткая связь между Т-клеточным фенотипом и классом антигенов ГКГС.

Важность макрофагов в ранней неспецифической резистентности к ВПГ

была показана целым рядом авторов (Wu L.; Morahan P.S., 1992).

Предотвращение или уменьшение распространения вируса макрофаги осуществляют с помощью внутренней резистентности к ВПГ-инфекции, которая связана с их фагоцитарной функцией. Также макрофаги могут блокировать продуктивную инфекцию на стадии присоединения вирусов к рецепторам, вирусного раздевания, транскрипции вирусных генов, трансляции вирусных белков, репликации ДНК, освобождения инфекционных вирусных частиц.

Активированные макрофаги способны проявлять естественную цитотоксическую и цитолитическую активность, то есть эффекторную функцию. Мононуклеарные фагоциты могут также играть роль аксессорных клеток в регуляции иммунных реакций, особенно Т- и В-лимфоцитов. Разрушение инфицированных вирусами активированных макрофагов до начала продукции вируса может приводить к ослаблению вирусной инфекции, что имеет значение в резистентности организма хозяина.

Эндогенно продуцированный ИФН приводит к индуцированному ИФН антивирусному состоянию макрофагов. При исследовании роли ВПГ-индуцированного ИФН во внутренней резистентности макрофагов был сделан вывод, что ИФН не имеет большого значения, так как вирусная репликация угнеталась до времени продукции вирусиндужированного ИФН.

Экзогенно продуцированный другими клетками (лимфоцитарный g-ИФН) активирует макрофаги. g-ИФН обнаруживается в тройничном ганглии в течение и острой и скрытой ВПГ-инфекции [94] и играет существенную роль в контроле вирусной инфекции (Yu Z., Manickan E., Rouse B.T., 1997).

Естественные киллеры (NK), проявляющие спонтанную цитотоксическую активность в отношении клеток, инфицированных вирусом, могут быть активированы обработкой а-, б- и g-ИФН, усиливающих их цитотоксическую активность. Kaufman D.S., Schoon R.A. указывают на роль антигенов 1 класса ГКГС в регуляции NK-опосредованного уничтожения вирус-инфицированных клеток, хотя возможности NK в узнавании инфицированных вирусом клеток не установлены.

Антивирусные эффекты макрофагов, ПЯЛ, NK и других клеток модулируются цитокинами, продуцируемыми самими этими клетками или другими клеточными элементами при ВПГ-инфекции (Brubaker J.O., Thompson C.M., Morrison L.A., 1996).

Фаза специфического иммунного воздействия начинается с переработки антигена и представлении его макрофагами Т-лимфоцитам и В-клеткам. В ответ на специфические антигены лимфоцитами продуцируются цитокины (ИЛ-2, ИЛ-3 и др.), В-клетки дифференцируются в антителообразующие плазматические клетки, секрециируются хелперные цитокины активированными макрофагами (ИЛ-1, ФНО) (Н.М.Старцева, 1991, Lidbury B.A., Ramshaw I.A., Rolph M.S., 1995).

Важная роль Т-клеточного ответа доказывается тем, что глубокие нарушения клеточного иммунитета значительно снижают способность людей и экспериментальных животных контролировать герпетическую инфекцию. ВПГ

стимулирует Т-клетки к вирус-зависимому росту. Удаление инфицированных вирусом герпеса клеток из кожи происходит главным образом под воздействием Т-клеток, особенно экспрессирующих CD8 + гликопротеин. Т-клеточный ответ на ВПГ включает прямое разрушение инфицированных клеток специфическими цитотоксическими Т-лимфоцитами (ЦТЛ) и продукцию цитокинов, которые активируют резидентные макрофаги в зоне инфекции. Обнаружена высокая пропорция ЦТЛ, распознающих ранние продукты генома ВПГ, преимущественно ассоциированные с гликопротеинами 1-го класса ГКГС. И хотя ВПГ-специфические Т-клетки проявляли множественные свойства *in vitro* независимо от их ГКГС-ограниченности, эти данные демонстрируют роль класса 1 ГКГС в регулировании клеточно-опосредованной цитотоксичности.

Вирус герпеса стимулирует человеческие CD4+ Т-лимфоциты к непрерывному росту *in vitro*. В ответ на ВПГ-стимуляцию человеческие Т-клетки отвечают через CD2 аутокринным ростом. Эти клетки могут выполнять все функции нормальных Т-клеток, то есть секретировать цитокины и проявлять цитотоксичность. Все эти действия могут быть опосредованы через CD2 или TCR-рецепторы (Mitterucker H.W., Muller-Fleckenstein I., Fleckenstein B., 1993).

Установлено, что Т-лимфоциты играют критическую роль в контролировании ВПГ-инфекции. Однако значение CD4+ и CD8+ субпопуляций окончательно не объяснено, хотя некоторые различия между CD4+- и CD8+-ЦТЛ существуют. Многие выводы относительно контроля продуктивной инфекции в течение первичного инфицирования ВПГ применимы к вирусной репликации после реактивации. У человека много внимания уделяется факторам, определяющим вероятность рецидива, следующего за реактивационными событиями (Fleischer B., 1992). С рецидивами связывают угнетение продукции лимфокинов, секрецию Т-клетками веществ, угнетающих активность цитокинов и увеличение абсолютного количества супрессорных Т-клеток. Показано, что на ранних стадиях рецидива пролиферация лимфоцитов угнетается в ответ на ВПГ-антителы, а затем в течение 2-3 недель увеличивается больше, чем во время ремиссии, после чего возвращается к первоначальному уровню. Имеются данные, что увеличение Т-клеточного ответа на реактивированный ВПГ обусловлено продукцией g-ИФН, что имеет прямое отношение к периодичности рецидивов. У больных с угнетенной Т-клеточной функцией может развиваться тяжелое герпесвирусное заболевание, тогда как лица с иммуноглобулиновыми дефектами компетентны в контроле ВПГ-инфекции. У ВИЧ-инфицированных взрослых, у которых поражаются CD4+-лимфоциты, часто развиваются тяжелые герпетические поражения. Этот факт важен, если учесть, что большая часть ответа цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) человека на ВПГ, возможно, опосредуется клетками этого фенотипа. Однако подобные случаи трудно интерпретировать однозначно, поскольку истощение CD4+-клеток имеет далеко идущие последствия в отношении компетентности иммунной системы, а не только клеток-эффекторов цитотоксической активности (Н.Н.Власов, 1998, Doymaz M.Z., Rouse B.T., 1992).

В иммунопатологический процесс при рецидивирующем герпетической

инфекции включается и система комплемента. С3-компонент является одной из наиболее изменчивых и мультифункциональных молекул системы комплемента, играя центральную роль и в классическом и в альтернативном путях активации комплемента. Рецептор для С3 – белок, связывающийся с С3b, защищает клетки хозяина посредством: 1) увеличения разрушения важных активаторов каскада классических и альтернативных С3-конвертаз; 2) блокады взаимодействия С3b с С5 для предотвращения генерации мембраноатакующего комплекса С5b-С9; 3) действия в роли кофактора для деградации С3b. Белки, взаимодействующие с С3, были идентифицированы на многих микроорганизмах, в том числе на ВПГ-1, и в меньшей степени - на ВПГ-2. С3R, экспрессируемый ВПГ, защищает вирус и инфицированные вирусом клетки от опосредованной комплементом атаки (Boswell C.M., Duncan I.A., Uttridge J., 1997).

Подводя итог изложенному, необходимо отметить, что ослабление иммунных реакций, связанное с рецидивами заболевания, считается результатом генерации супрессорных клеток, способных снижать пролиферативную реакцию стимулированных ВПГ-иммунокомпетентных клеток. Помимо запуска ингибиторных межклеточных отношений, ВПГ стимулирует супрессорные клетки к выработке вирусспецифического растворимого супрессорного фактора, подавляющего вызванную вирусом пролиферацию клеток. Вторичное появление эндогенных вирусных антигенов сильно подавляет иммунные реакции, создавая условия для активной несдерживаемой репликации вируса. Возможно, поддержание латентного состояния модулируется присутствием определенного количества ВПГ-специфических иммунокомпетентных клеток. Сокращение их числа ниже гипотетического уровня, необходимого для поддержания бессимптомного состояния, может привести к реактивации вируса. При рецидивах значительно увеличивается количество CD8+ и OK1a+-клеток. Подавляются вирусспецифические пролиферативные реакции лимфоцитов. Предпосылкой для возникновения часто рецидивирующих форм герпетической инфекции может быть наличие дефектов в системе клеток-эффекторов цитотоксичности, являющихся факторами естественной резистентности к вирусным инфекциям. У больных с хронической герпетической инфекцией уровни естественной цитотоксической активности снижаются, особенно при рецидивах. Одним из факторов, угнетающих АЗКЦ, являются простагландины (ПГ), содержание которых в очаге репликации ВПГ повышено.

Все вышеизложенное подтверждает тот факт, что иммунные реакции играют существенную роль в развитии рецидивирующей герпетической инфекции, характере ее клинических проявлений и реактивации ВПГ.

#### **4.2. Частота обнаружения антител к 1 и 2 типам вируса герпеса у больных рецидивирующей герпетической инфекцией.**

При проведении обследования на наличие антител к вирусу простого герпеса 1 и 2 типов с применением иммуноферментной тест – системы для выявления антител к ВПГ<sub>1</sub> и ВПГ<sub>2</sub> “Герпес-скрин” (“Биосервис”, Россия) было

установлено, что одновременно антитела к вирусам герпеса 1 и 2 типа обнаруживались у 69,05%, антитела только к 1 типу вируса – у 29,36% и у 1,59% не были обнаружены антитела ни к одному из двух типов ВПГ.

Проведенный анализ частоты обнаружения антител к ВПГ только к 1 и одновременно к 1 и 2 типам выявил достоверное возрастание одновременного выявления антител к вирусу герпеса 1 и 2 типа с увеличением длительности заболевания (рис.21).

При сопоставлении типа выявленных антител с локализацией процесса было обнаружено, что при самостоятельных формах лабиального и генитального герпеса достоверно чаще выявлялись антитела одновременно к двум типам вируса простого герпеса. В то же время при смешанной форме рецидивирующей герпетической инфекции чаще выявлялись антитела только к 1 типу вируса (рис. 22).

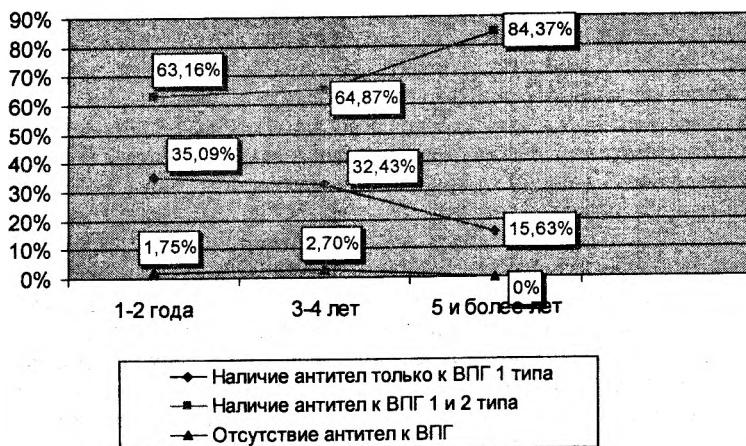


Рис. 21 Частота определения антител к вирусу простого герпеса у больных с рецидивирующей герпетической инфекцией различной длительностью заболевания

Полученные результаты указывают на то, что смешанные формы рецидивирующего герпеса в меньшей степени обусловлены двумя типами вируса. Очевидно, что в развитии смешанных форм большее значение имеют сексуальные взаимоотношения партнеров.

Кроме того, наличие антител к вирусу герпеса у больных рецидивирующей герпетической инфекцией указывает на то, что гуморальные иммунные

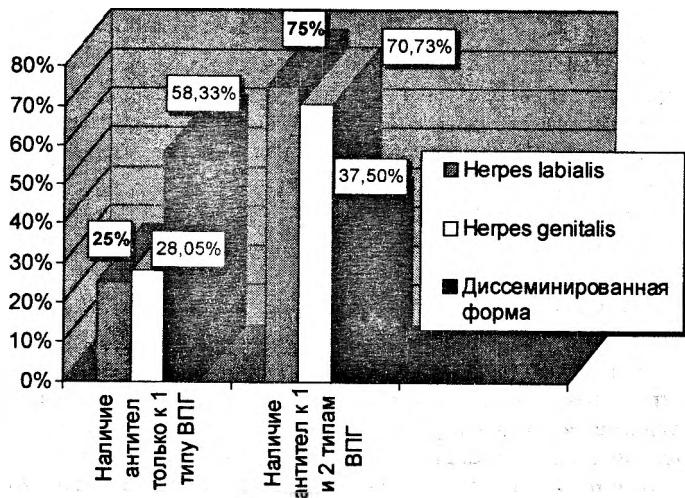


Рис. 22 Частота определения антител к вирусу простого герпеса у больных рецидивирующей герпетической инфекцией с различной локализацией процесса

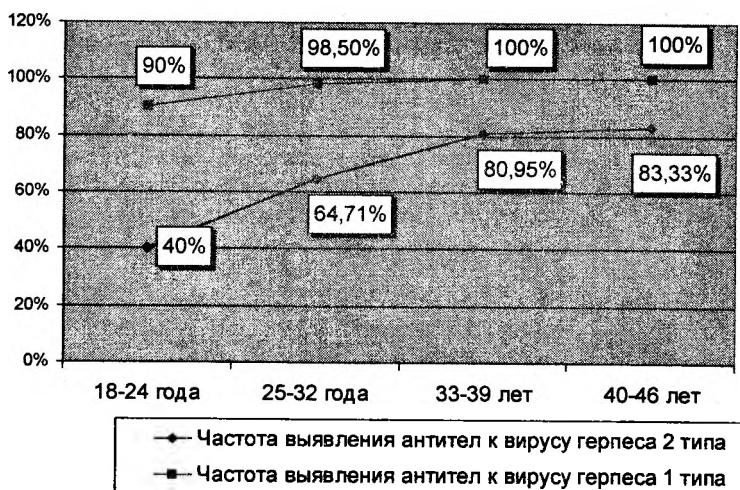


Рис. 23 Частота обнаружения антител к вирусу простого герпеса в зависимости от возраста больных рецидивирующей герпетической инфекцией

механизмы не защищают от рецидива, то есть не предупреждают процесс активации латентно протекающей вирусной инфекции.

Необходимо отметить, что в группе обследованных нами пациентов рецидивирующей герпетической инфекцией четко прослеживалось увеличение частоты обнаружения антител к 2 типу вируса простого герпеса с увеличением возраста больных при практически неизменной частоте обнаружения антител к 1 типу вируса простого герпеса (рис.23).

Этим отчасти объясняется низкий процент выявления антител только к 1 типу вируса простого герпеса у обследованных нами больных.

#### 4.3. Особенности течения рецидивирующей герпетической инфекции, вызванной 1 и 2 типом вируса герпеса.

Рецидивирующая герпетическая инфекция характеризуется островоспалительными проявлениями, вариабельностью клинической картины с тенденцией к упорному течению. Исходя из общепринятой классификации по степени тяжести рецидивирующей герпетической инфекции, основанной на частоте рецидивов в год, мы провели сравнительный анализ зависимости тяжести течения от типа вируса герпеса, вызвавшего заболевание (табл.11).

Как видно из представленных в таблице 11 данных, достоверных различий в тяжести течения рецидивирующей герпетической инфекции гениталий, обусловленной вирусом герпеса 1 типа и одновременно вирусами герпеса 1 и 2 типа, не установлено. Полученные нами данные, не показавшие достоверных различий в частоте тяжелых форм между группами больных, инфицированных только 1 типом вируса простого герпеса и одновременно двумя типами вируса

Таблица 11

Частота обнаружения антител к вирусу простого герпеса в зависимости от возраста больных рецидивирующей герпетической инфекцией

Возраст больных	Количество обследованных больных	Частота выявления антител к вирусу герпеса 2 типа	Частота выявления антител к вирусу герпеса 1 типа
18-24 года	10	(4) 40±24,29%	(9) 90%
25-32 года	68	(44) 64,71±7,02%	(67) 98,5%
33-39 лет	42	(34) 80,95±6,73%	(42) 100%
40-46 лет	6	(5) 83,33±16,67%	(6) 100%

Примечание: уровень достоверности при  $P<0,001$

простого герпеса, могут указывать на вероятность того, что тяжелые формы рецидивирующего генитального герпеса обусловливаются 1 типом вируса. Однако нельзя исключить, что определенное значение может иметь генетическая предрасположенность определенных лиц к развитию заболевания с тяжелым течением при инфицировании вирусом простого герпеса.

У больных лабиальным герпесом при одновременном выявлении антител к 1 и 2 типам вируса простого герпеса достоверно чаще встречались тяжелые формы заболевания (рис. 24).

При этом у группы больных с часто рецидивирующими лабиальным герпесом в случае инфицирования двумя типами вируса процесс чаще носил распространенный характер, захватывал участки лица, слизистую губ, нос, лоб, щеки и иногда слизистую оболочку полости рта.

Проведенные исследования показали, что у больных рецидивирующей

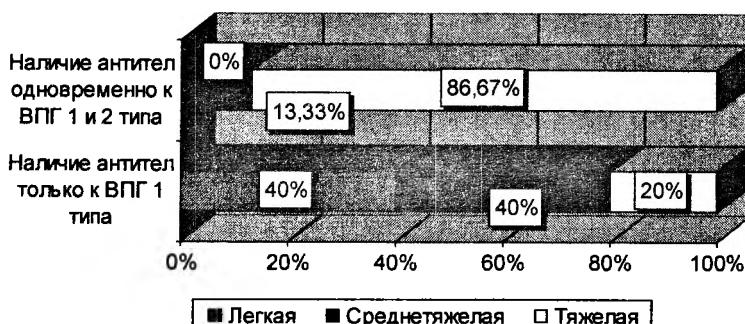


Рис. 24 Обнаружение антител к вирусу простого герпеса у больных лабиальным герпесом в зависимости от тяжести заболевания

формой лабиального герпеса в случае присоединения 2 типа вируса герпеса чаще развиваются тяжелые формы рецидивирующей герпетической инфекции.

Сопоставляя результаты обследования больных рецидивирующими лабиальным и генитальным герпесом, можно предположить, что в случаях нетрадиционного развития заболевания (при генитальном герпесе вместо 2 типа – 1 тип вируса простого герпеса, при лабиальном герпесе вместо 1 типа – 2 тип вируса простого герпеса) тяжесть заболевания обусловлена нехарактерной для определенного типа вируса простого герпеса зоной поражения. Можно предположить, что современные сексуальные взаимоотношения будут способствовать увеличению частоты тяжелых форм рецидивирующей герпетической инфекции кожи и слизистых оболочек (рис. 25).

У больных диссеминированной формой рецидивирующей герпетической инфекции тяжелые случаи были обусловлены инфицированием двумя типами

вируса простого герпеса (табл.12).

У этой группы больных герпетические поражения в местах различной локализации возникали (герпес лабиалис и герпес гениталис) как одновременно,

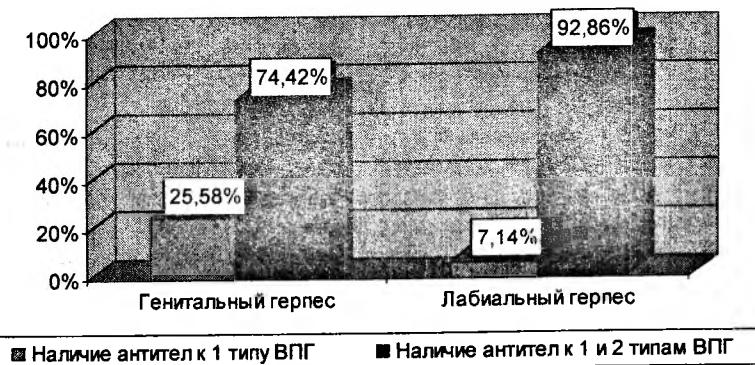


Рис. 25 Частота выявления антител к вирусам простого герпеса при тяжелом течении лабиального и генитального герпеса

так и в разное время. Чаще всего высыпания на лице предшествовали генитальному герпесу и долгое время существовали самостоятельно. Появление же лабиального герпеса на фоне генитальных поражений наблюдалось только у 1 пациента. Необходимо отметить, что у 70,83% больных этой группы нередко наблюдались общие явления нервно-психического и соматического характера.

Таблица 12

Обнаружение антител к вирусу простого герпеса у больных диссеминированными формами герпетической инфекции в зависимости от тяжести заболевания

Выявление антител	Формы заболевания		
	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Наличие антител к ВПГ только 1 типа	(12) 85,71%	(2) 14,29%	(0)
Наличие антител к ВПГ 1 и 2 типа	(0)	(1) 11,11%	(8) 88,89%
Отсутствие антител к ВПГ	(0)	(1)	(0)

Примечание: уровень достоверности при  $P < 0,001$

Чаще всего они выражались в раздражительности, головной боли, подавленном настроении, пониженной работоспособности. Степень выраженности этих симптомов была неодинаковой и находилась в зависимости от клинических поражений и течения заболевания в целом.

У больных диссеминированной формой рецидивирующей герпетической инфекции, вызванной 1 типом вируса герпеса, в основном встречались легкие формы заболевания. И.Ф. Баринский и соавт. (1986) при анализе клинического течения распространенных форм рецидивирующей герпетической инфекции отмечали умеренный характер течения заболевания у данной категории больных. Но в этой работе авторами не проводились исследования по определению типа антител к 1 и 2 типам вируса простого герпеса.

Это, очевидно, и является причиной несовпадения полученных нами данных в связи с распределением больных диссеминированной формой рецидивирующей герпетической инфекции на 2 группы: инфицированные первым типом вируса и инфицированные двумя типами вируса.

Специфичность вирусного инфекционного процесса, несомненно, зависит от особенностей его возбудителя. При герпетической инфекции, как и при ряде других вирусных заболеваний, она проявляется в характерных иммунологических реакциях организма на вирус, а в патогенезе герпетической инфекции на клеточном или организменном уровнях, обусловленном эволюционно выработанными свойствами репродукции вируса в клетки, локализацией, распространением и выводом его из организма. Взаимоотношение вируса как паразитического вида с его биологическим хозяином подчиняется общим законам, присущим всем категориям возбудителей болезней. Эпидемиологический процесс при герпетической инфекции развивается по тем же законам, что и процессы при других видах возбудителей. Л.В. Громашевский определял этот процесс как цепь закономерно следующих один за другим случаев каждой инфекционной болезни, представляющей собой единственную реальную форму существования всех инфекционных болезней.

С таких позиций и были рассмотрены некоторые закономерности гуморального иммунного ответа при герпетической инфекции. Проведенные нами исследования показали, что в ряде случаев особенности клинического течения рецидивирующей герпетической инфекции зависят от инфицированности определенным типом вируса простого герпеса. При этом в большей зависимости находится зона поражения определенным типом вируса простого герпеса. Если поражение гениталий связано с 1 типом вируса герпеса, а кожи и слизистых губ – 2 типом, то заболевание чаще протекает в тяжелой форме. Тяжесть процесса не зависит от давности заболевания и возраста больных. Однако с увеличением возраста больных и давности заболевания возрастает частота обнаружения антител ко 2 типу вируса простого герпеса, при практически неизменной частоте обнаружения антител к 1 типу вируса простого герпеса. С этим связан низкий процент обнаружения антител только к 1 типу вируса простого герпеса у обследованных нами больных.

При диссеминированных формах заболевания (одновременное поражение гениталий и слизистой оболочки и кожи губ) имеется прямая корреляционная связь тяжести заболевания с одновременным инфицированием двумя типами вируса простого герпеса.

#### 4.4 Формирование клеточного иммунного ответа у больных с рецидивирующей герпетической инфекцией

В многочисленных работах, посвященных изучению иммунопатогенеза рецидивирующей герпетической инфекции, указывается на большую роль состояния клеточного иммунного ответа в развитии и характере течения заболевания (В.М.Гранитов, 2001, В.Н.Гребенюк, 1983, Д.К.Новиков, В.И.Новикова, 1996, Arao Y., Ando Y., Narita M., 1997.). Функция факторов клеточного иммунитета связана с подавлением репродукции вируса, с особенностями миграции и удержанием макрофагов в очаге воспаления. Факторы клеточного иммунитета выделяются иммунными Т-лимфоцитами и инфицированными клетками.. В последние годы доминирует представление о том, что нарушение функционирования иммунокомпетентных клеток обусловливается дефектами в системе интерлейкинов, причем одним из наиболее значимых показателей активности Т-лимфоцитов является продукция ими интерлейкина-2.

В связи с этим мы провели анализ состояния клеточного иммунного ответа к антигенам вируса герпеса у больных различными формами рецидивирующей герпетической инфекции.

Клеточный иммунный ответ к антигенам вирусов герпеса 1 и 2 типов в РБТЛ был изучен у 158 больных первичным и рецидивирующими генитальным и лабиальным герпесом.

Как видно из таблицы 13, процент положительных значений РБТЛ у

Таблица 13

Частота положительных значений РБТЛ с герпетическим антигеном у больных рецидивирующей герпетической инфекцией

Значение РБТЛ	Количество обследованных	Результаты РБТЛ с антигенами вируса простого герпеса	
		положительные	отрицательные
Без добавления интерлейкина-2	126	(4) 3,17±1,56%	(122) 96,83±1,56%
С добавлением интерлейкина-2 в бластные культуры клеток	74	(34) 45,95±5,79%	(40) 54,05±5,79%

Примечание: уровень достоверности при  $P<0,001$

больных с герпетической инфекцией на антигены вируса очень небольшой. Сниженный ответ лимфоцитов на антигены вируса герпеса находился в обратной зависимости с повышенным риском развития рецидива заболевания. Наблюдалась обратная корреляционная связь повышения пролиферативного ответа на антигены ВПГ с уменьшением частоты рецидивов заболевания. Это дает основание предполагать, что пролиферативный ответ может иметь значение в защите от рецидива.

Проведенный нами анализ значений РБТЛ на антигены вируса герпеса у больных рецидивирующими лабиальным и генитальным герпесом не выявил существенных различий (табл.14 и 15).

Это указывает на общность иммунологических поломок у больных рецидивирующей герпетической инфекцией с различной локализацией процесса.

В развитии любого иммунного ответа необходимым этапом является пролиферация иммунокомпетентных клеток.

Установленное нами угнетение пролиферации в ответ на стимуляцию специфическим антигеном и Т-клеточным митогеном (ФГА)

Таблица 14

Значение РБТЛ на антигены вируса простого герпеса у больных рецидивирующими лабиальным герпесом в зависимости от степени тяжести

Степень тяжести рецидивирующего лабиального герпеса	Количество обследованных	Результаты РБТЛ с антигенами вирусов простого герпеса	
		положительные	отрицательные
Легкая	-	-	-
Среднетяжелая	4	25±21,65%	75±21,65%
Тяжелая	16	6,25±6,05%	93,75±6,05%

Примечание: уровень достоверности при  $P<0,001$

Таблица 15

Значение РБТЛ на антигены вируса простого герпеса у больных рецидивирующими генитальным герпесом в зависимости от степени тяжести

Степень тяжести рецидивирующего генитального герпеса	Количество обследованных	Результаты РБТЛ с антигенами вирусов простого герпеса	
		положительные	отрицательные
Легкая	12	16,67±10,76%	83,33±10,76%
Среднетяжелая	24	4,17±4,08%	95,83±4,08%
Тяжелая	46	0%	100%

Примечание: уровень достоверности при  $P<0,001$

иммунокомпетентных клеток у больных рецидивирующей герпетической инфекцией (табл.16) в большей степени было выражено у больных с частыми рецидивами.

Низкий уровень пролиферации на антигены ВПГ у больных с частыми рецидивами, возможно, является следствием пониженной иммунной отвечающей или индуцированной избыtkом антител толерантности. Такой ответ может служить маркером для пациентов с частыми рецидивами герпетической инфекции.

Ключевыми событиями, определяющими нормальный пролиферативный

Таблица 16

Частота сниженного ответа на ФГА у больных рецидивирующей герпетической инфекцией в зависимости от степени тяжести заболевания

Степень тяжести рецидивирующей герпетической инфекции	Количество обследованных	Частота сниженного ответа на ФГА
Легкая форма	15	26,67±4,59%
Среднетяжелая	26	34,62±4,93%
Тяжелая	52	63,46±4,99%

Примечание: уровень достоверности при  $P<0,001$

ответ, являются продукция вспомогательными клетками ИЛ-1, отвечающая на него лимфоциты, продукция лимфоцитами ИЛ-2 и отвечающая на этот лимфокин. Нарушение какого-либо этапа приводит к дефекту функционирования различных эффекторных клеток. Учитывая существенное значение интерлейкинов в степени ответа лимфоцитов на специфические антигены, нами дополнительно проведены исследования по определению уровня бластных клеток, стимулированных антигенами вируса простого герпеса при добавлении в клеточные культуры рекомбинантного интрелейкина-2. В результате подобного исследования было установлено, что процент положительных значений РБТЛ возрастал, что указывает на недостаточную продукцию медиаторов клеточного ответа у определенной группы больных рецидивирующей герпетической инфекцией. Как правило, у больных с недостаточной продукцией интерлейкина-2 заболевание протекало в тяжелой форме.

Рецидивы заболевания наблюдались не реже 7 раз в год, причем зона поражений при лабиальном герпесе переходила со слизистых на кожные покровы, а при генитальном герпесе в процесс вовлекалось несколько зон.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что при рецидивирующей герпетической инфекции имеются существенные нарушения в клеточном иммунном ответе, которые в значительной степени определяют характер течения рецидивирующей герпетической инфекции. Чем более

выражена иммунологическая недостаточность, тем выше частота рецидивов и распространенность процесса.

Полученные результаты необходимо учитывать в разработке комплексных методов лечения и профилактики рецидивирующей герпетической инфекции.

Учитывая полученные нами данные по особенностям клинического течения рецидивирующей герпетической инфекции при инфицировании двумя типами вируса простого герпеса, были проведены иммунологические исследования у данной группы больных. С этой целью была оценена напряженность клеточного иммунного ответа к антигенам вируса простого герпеса у больных рецидивирующей герпетической инфекцией, серопозитивных в отношении двух типов вируса. В результате проведенного исследования установлено, что у больных рецидивирующей герпетической инфекцией, инфицированных 1 и 2 типами вируса герпеса, чаще обнаруживались положительные значения РБТЛ на вирусные антигены (рис.26).

Средний процент бластных клеток был выше у пациентов, инфицированных двумя типами вируса. Однако необходимо отметить, что положительные значения РБТЛ главным образом отмечались в межрецидивный период (табл. 17).

У определенной группы больных рецидивирующей герпетической инфекцией, серопозитивных в отношении по двум типам вируса, наблюдался недостаток продукции интерлейкина-2, причем дефицит в продукции интерлейкина-2 у больных, инфицированных 1 и 2 типом вируса, был более выражен в период рецидива и в течение 1 месяца после рецидива. В последующем

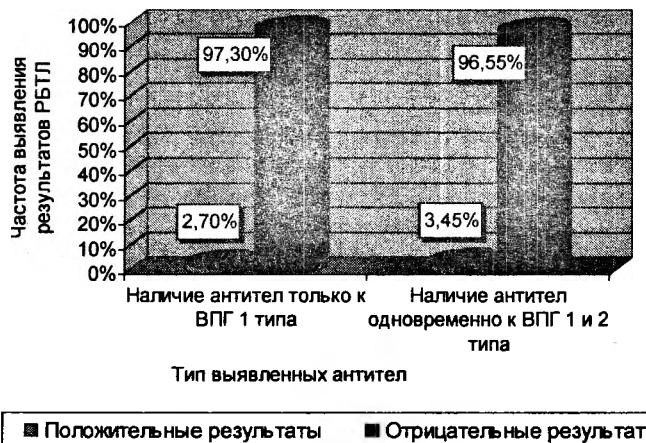


Рис. 26 Результаты РБТЛ на антигены вируса простого герпеса у больных рецидивирующей герпетической инфекцией в зависимости от инфицированности типами вируса

количество больных, у которых увеличивался процент бластных клеток при добавлении в клеточные культуры интерлейкина-2, значительно снижался. Подобное обстоятельство может указывать на транзиторный характер дефицита продукции лимфокинов у больных рецидивирующей герпетической инфекцией.

Таблица 17

**Средние значения РБТЛ у больных рецидивирующей герпетической инфекцией**

Значения РБТЛ	Количество обследованных	Наличие антител к только к ВПГ 1	Наличие антител одновременно к ВПГ 1 и 2
Средний процент бластных клеток при спонтанной бласттрансформации	124	1,762±0,131%	2,417±0,223 %
Средний процент бластных клеток при стимулированной герпетическим антигеном бласттрансформации	124	2,508±0,216%	2,718±0,263 %

Необходимо отметить, что существенных различий в частоте недостатка продукции интерлейкина-2 у больных рецидивирующей герпетической инфекцией, инфицированных одним и двумя типами вируса простого герпеса, нами установлено не было, причем независимо от локализации процесса. Однако клинически заболевание у лиц с дефицитом интерлейкина-2, серопозитивных по двум типам вируса, протекало тяжелее с вовлечением в патологический процесс большей зоны и в большинстве случаев сопровождалось выраженными субъективными ощущениями (зудом, жжением, болезненностью).

Таким образом, исследование иммунологических расстройств лежит в основе понимания патогенеза течения рецидивирующей герпетической инфекции и является базой для разработки рациональных методов терапии. Изучение клинико-иммунопатогенетических закономерностей течения рецидивирующей герпетической инфекции свидетельствует о том, что клинические закономерности рецидивирующей герпетической инфекции определяются типом вируса простого герпеса и зависят от зоны поражения определенным типом вируса. Если поражение гениталий связано с 1 типом вируса, а кожи и слизистых - 2 типом, заболевание чаще протекает в тяжелой

форме. Тяжесть процесса не зависит от длительности заболевания и возраста больных. При рецидивирующей герпетической инфекции имеются существенные нарушения в клеточном иммунном ответе, которые в значительной степени определяют характер течения заболевания. Угнетение пролиферации в ответ на стимуляцию специфическим антигеном и Т-клеточным митогеном иммунокомpetентных клеток у больных рецидивирующей герпетической инфекцией выражено у больных с частыми рецидивами. У пациенток с рецидивирующей герпетической инфекцией, серопозитивных по двум типам вируса простого герпеса, отмечается недостаток продукции интерлейкина-2, который был более выражен в период рецидива и в течение месяца после активности болезни. В таких случаях заболевание клинически протекало тяжелее с вовлечением в патологический процесс большей зоны поражения и сопровождалось выраженным манифестными симптомами.

## Глава 5

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Знание принципов отбора пациентов, нуждающихся в углубленном обследовании с целью верификации диагноза генитального герпеса, позволяет в значительной мере повысить эффективность профилактических мероприятий, направленных на предупреждение рецидивов инфекции, внутриутробного и неонатального герпеса.

Широкое распространение ВПГ-инфекции, высокий риск передачи половым путем, значительный рост репродуктивной и перинатальной заболеваемости и смертности при ГИ, предъявляют особые требования к диагностике данной патологии.

Лабораторная диагностика должна быть высокочувствительной, достаточно быстрой и специфичной. Совершенствование лабораторных методов выявления ВПГ и антител к нему дает возможность более эффективно выявлять случаи герпетической инфекции и проводить своевременные лечебные и профилактические мероприятия (М.Г.Индикова А.В.Цинзерлинг, 1988, Whitley R.J., Kimberlin D.W., Roizman B., 1998).

Существуют следующие виды лабораторной диагностики герпес-вирусной инфекции:

1. Вирусологические методы (обнаружение антигена вируса с помощью ИФА, МФА и др.).

2. Выявление вируса электронной микроскопией.

3. Выявление и идентификация вирусов посредством взаимодействующих с ними клеток (световая микроскопия, культуральный метод).

4. Выявление ДНК инфекционного агента (ПЦР, метод дот-гибридизации).

5. Серологические методы диагностики (выявление специфических противогерпетических антител).

6. Методы изучения клеточного ответа на антигены вирусов герпеса 1 и 2 типов: 1) реакция бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ) на антигены вируса герпеса; 2) реакция бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ) на антигены вируса герпеса с добавлением в культуру клеток интерлейкина-2.

Выявление антигена ВПГ осуществляется сегодня с помощью наиболее распространенных методов: МФА- метода флюoresцирующих антител и ИФА — иммуноферментного анализа, с использованием специфических антител — флюoresцирующих иммуноглобулинов или моноклональных антител против ВПГ, коньюгированных с ферментом (пероксидаза хрина). В основе всех этих методов лежит реакция специфического связывания антиген-антитело. Их достоинствами являются высокая и контролируемая специфичность и чувствительность (при первичной инфекции — 50—75%, при рецидивирующем течении — 35—45%), быстрота выполнения (1—2 часа), возможность дифференцировки выделенных штаммов ВПГ по антигенным и биологическим свойствам, доступность оборудования, диагностических наборов, возможность

автоматизации и простота выполнения. Недостатками этих методов являются высокая стоимость, недостаточно высокая чувствительность, зависимость диагностической эффективности от стадии заболевания, высокий уровень субъективности при учете результатов.

Электронная микроскопия, как метод для экспресс-диагностики ВПГ-инфекций была предложена в 1972 году Kobayashi. Этот метод позволяет обнаружить в биопробах характерные по морфологии частицы ВПГ. Дифференциация ВПГ от других морфологически неотличимых представителей семейства герпесвирусов может быть выполнена при комбинации с иммунной электронной микроскопией с использованием специфических антител против соответствующих штаммов ВПГ, меченных электронно-плотными маркерами. Преимуществами данного метода являются быстрота выполнения (2—3 часа), способность обнаружить вирус и при бессимптомном течении инфекции. Недостатками метода являются его неспецифичность, невозможность дифференцирования первичной и рецидивирующей инфекции и типа ВПГ, труднодоступность оборудования.

Световая микроскопия — метод диагностики, основанный на цитологическом исследовании пораженных герпесом клеток. При этом обнаруживается типичный метаморфоз клеток и ядер — гигантские многоядерные клетки с внутриядерными включениями. В местах поражения тканей отмечается некроз, лимфоплазмоцитарная реакция различной степени выраженности. Преимуществами данного метода являются быстрота исследования (1—2 часа), доступность, методическая простота, достаточно значимая диагностическая ценность, в том числе и при бессимптомном течении инфекции, невысокая стоимость и безопасность для лабораторных работников. К недостаткам метода относятся его неспецифичность, невозможность дифференцирования первичной и рецидивирующей инфекции, невозможность типирования ВПГ. Кроме того, диагностическая эффективность метода зависит и от количества полученных для анализа клеток и адекватности методических приемов (Hashido M., Lee F.K., Nahmias A.J., Kawana T., 1997, Thin R.N., 1996).

Культуральный метод по-прежнему остается «золотым стандартом» диагностики ВПГ-инфекции. Он основывается на заражении клеточных культур для размножения и дальнейшей идентификации ВПГ. Максимальное накопление вируса в культуре происходит через 24—48 часов после заражения. Достоинствами этого метода являются высокая чувствительность и специфичность исследования. Недостатками — длительность выполнения, высокая стоимость, ограниченная доступность, а также то, что на чувствительность метода влияют время забора материала для исследования (выделение вируса резко снижается уже через 4 дня после начала его выделения), правильность забора материала и задержки при проведении исследования. Также на ложноотрицательный результат могут повлиять недостаточное выделение вируса из эпителиальных клеток собранного материала и быстрый иммунный клиренс вируса у некоторых индивидуумов (Л.П.Сухова, В.В.Машеро, В.М.Щербаков В.М., 1998).

Выявление ДНК ВПГ — метод молекулярной гибридизации. Этот метод на сегодняшний день является наиболее приемлемым для определения ВПГ, чувствительность и специфичность которого достигает 100%. В основе метода лежит выявление вирусспецифических нуклеиновых кислот в исследуемом материале путем гибридизации меченым зондом. В качестве зонда используют рекомбинантные молекулы, содержащие специфические последовательности вирусного генома. Принцип основан на комплементарности азотистых оснований конкретного молекулярного зонда и определяемой ДНК ВПГ. Используются различные методы для выявления одного геномного эквивалента в клетке и с клетками инфицированной ткани на срезах. Эти варианты различаются не самой процедурой гибридизации, а методами мечения зондов и способами их визуализации. Для выделения ДНК вируса герпеса 2 типа используются наборы, которые предназначены для качественного обнаружения вируса герпеса 2 типа в соскобах из цервикального канала и уретры, а также в сыворотке и плазме крови методом полимеразной цепной реакции (Н.И.Кудашов, 1998, Н.А.Федоров, 1996).

Серологические методы исследования обнаружения противогерпетических антител должны дополнять методы по идентификации антигенов или ДНК ВПГ. Противогерпетические антитела являются важными, но лишь дополнительными маркерами заболевания, имеющими диагностическое, но не прогностическое значение. Определение их показано при бессимптомном течении инфекции, подозрении на наличие ВПГ-индуцированной инфекции, а также с целью контроля над течением инфекции и эффективностью проводимой терапии. В основе серологических методов лежит выявление антител к различным типам вируса. Антитела, как отмечалось выше, производятся в ответ на раздражение иммунной системы гликопротеинами, содержащимися в капside ВПГ. У всех типов герпесвирусов существуют группоспецифичный нуклеокапсидный антиген, а также несколько типоспецифичных антигенов, связанных как с нуклеокапсидом, так и с липопротеидной оболочкой. Некоторые типоспецифичные антигены дают перекрестные реакции. К недавно выделенным типоспецифичным антигенам относится гликопротеин gG, не дающий перекрестных реакций и являющийся уникальным для каждого типа ВПГ. Антитела к gG-1 (относящиеся к ВПГ-1) или к gG-2 (относящиеся к ВПГ-2) являются маркерами той или иной перенесенной герпетической инфекции. На сегодняшний день с помощью доступных серологических тестов можно выделить антитела к поверхностным гликопротеинам — gD и gB через 4 недели от начала инфекции. Антитела к gG могут быть обнаружены лишь спустя 1—3 месяца. Таким образом, в настоящее время повсеместно в основном используются серологические тесты, определяющие нетипоспецифичные антитела к ВПГ. Однако созданные недавно на основе выявления антител к gG тесты (ИФА, иммуноблоттинг) позволяют абсолютно точно типировать вирус и выявлять заражение новым типом ВПГ при наличии антител к другому типу. Вестерн-блоттинг использует денатурированные выделенные протеины ВПГ-1 или ВПГ-2, фиксированные на полосках бумаги (блотах). Формирующиеся

антитела связываются по меньшей мере с 15—18 белковыми мишениями. Этот тест является достаточно точным для определения типоспецифических антител, но дорогим и трудоемким для повсеместного применения (Kubota T., 1998). Тесты, основанные на выявлении gG, являются значительно более перспективными для быстрой диагностики при использовании ИФА, особенно его твердофазного варианта для gG-специфичных антител. Фирма Gull Laboratories выпустила на рынок США набор типоспецифичных сывороток для определения gG-антител. Чувствительность и специфичность этого метода высока. Однако могут встречаться ложноотрицательные результаты при слишком раннем исследовании (антитела к gG вырабатываются в течение нескольких месяцев) и при отсутствии выработки антител к gG у отдельных пациентов. Поэтому, следует помнить, что при выполнении серологических тестов необходимо исследовать парные сыворотки с интервалом в 2—3 недели с учетом нарастания титров антител. Нарастание титра антител в 4 раза и более является характерным признаком первичной инфекции (Holterman A.X., Rogers K., Edelmann K, 1999, Mikloska Z., Cunningham A.L., 1998).

С целью контроля за эффективностью проводимого лечения, особенно при использовании иммунокоррегирующей терапии, целесообразно проводить исследование по определению напряженности клеточного ответа к антигенам вируса герпеса. Для этого применяется постановка реакции бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ) с добавлением в культуру клеток антигенов вируса герпеса 1 и 2 типов. В обычных лабораториях вполне допустимо проведение РБТЛ с морфологическим учетом полученных результатов. Для оценки уровня выработки интерлейкина-2 дополнительно ставятся опытные и контрольные культуры клеток, в которые вносится интерлейкин-2. В таких случаях учет реакции проводится путем сравнения значений РБТЛ в опытных и контрольных культурах при внесении интерлейкина-2 и без добавления данного медиатора иммунного ответа.

Таким образом, давая обобщенную характеристику методам выявления противогерпетических антител, к их преимуществам можно отнести высокую специфичность и чувствительность, техническую доступность, невысокую стоимость, возможность типирования антител и диагностики дополнительной инфекции другим типом ВПГ. К недостаткам этих методов относится отсутствие диагностической значимости в остром периоде (ретроспективная диагностика), выявление антител у большинства клинически здоровых лиц, большая продолжительность при выполнении метода парных сывороток (таблицы 18 и 19).

Сегодня диагностика ВПГ-инфекции не представляет особых сложностей. В лабораторную практику внедрены различные технологии, позволяющие диагностировать ВПГ-инфекцию на различных этапах ее развития. Это особенно важно еще до наступления гестационного процесса, что позволяет подготовить иммунную систему будущей матери к борьбе с вирусом во время беременности и сохранить здоровье будущему ребенку. Ошибочно представление о том, что рецидивирующая ВПГ-инфекция мало опасна для

Таблица 18

**Рекомендуемые исследования для лабораторной диагностики ВПГ**

Цель лабораторной диагностики	Рекомендуемые исследования
Определение этиологии возбудителя	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Выявление вириона ВПГ</li> <li>• Выявление генома ВПГ</li> <li>• Выявление антигенов ВПГ</li> </ul>
Контроль над течением процесса	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Выявление вириона ВПГ</li> <li>• Выявление генома ВПГ</li> <li>• Выявление антигенов ВПГ</li> <li>• Изучение динамики титров антител</li> </ul>

Таблица 19

**Сравнительная характеристика лабораторных методов детекции ВПГ.**

Методика	Чувствительность	Специфичность	Время выполнения
Электронная микроскопия	10-80%		2—3 часа
Световая микроскопия	10—80%	Низкая	1—2 часа
Культуральный метод	80—100%	100%	2— 7 дней
Выявление антигена ВПГ	35-75%	90%	1—2 часа
ПЦР-диагностика	95—100%	100%	3 часа
Дот-гибридизация	95—100%	100%	5— 7 дней
Серологические тесты на выявление АТ к ВПГ	95—99%	99—100%	4 — 6 часов

плода. Ввиду того, что ВПГ способен вызывать поражение плаценты с ранних сроков беременности, как непосредственное влияние вируса на плод, так и опосредованное его влияние с развитием различных осложнений беременности является весьма очевидным. Уровень противовирусных антител, имеющихся в большом количестве при рецидивирующем герпесе, играет лишь частичную роль в защите плода, основная же - принадлежит клеточным факторам иммунной системы. Кроме того, в последнее время стало возможным исследовать влияние вирусной инфекции и на другие системы организма и обосновать основной механизм поражения фето-плацентарного комплекса при герпесе (З.С.Зайдиева, 1999, Brown Z.A., 1998).

## Глава 6

# ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И МЕТОДЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Лечение пациентов с герпетическим заболеванием продолжает оставаться актуальной проблемой медицины, несмотря на постоянно пополняющийся арсенал специфических и неспецифических противогерпетических препаратов. Большие трудности в терапии герпеса связаны с клинико-эпидемиологическими особенностями инфекции и продолжающимся ростом количества больных, существенным преобладанием половой локализации герпеса, широким инфицированием беременных женщин вирусом и опасностью внутриутробной его передачи, высокой частотой встречаемости и тяжелым течением этой патологии у ВИЧ-инфицированных людей. В лечении герпетической инфекции не может быть шаблона и ни одного уникального противовирусного средства, способного полностью элиминировать вирус из организма и повлиять на латентное течение заболевания. Отличительной особенностью рецидивирующей герпетической инфекции, существенно затрудняющей проведение антивирусной терапии, является персистенция вируса в организме и наличие латентных форм заболевания. Вирус, инкорпорированный в хромосомы клетки, длительно не только сохраняется, но и передается дочерним клеткам. Важным является снижение специфических и неспецифических факторов иммунологической реактивности и сенсибилизации организма, формирование иммунодефицитных состояний. Поэтому проблема лечения инфекции вируса простого герпеса требует комплексного подхода с учетом этиологического фактора и клинико-иммунопатогенетических закономерностей течения заболевания.

Приведенные данные о неблагоприятном влиянии инфекции на течение и исходы беременности, высокий риск развития внутриутробного инфицирования и неонatalного герпеса свидетельствуют о необходимости ранней диагностики и выработки стратегии и тактики ведения и лечения беременных при данной патологии.

Согласно Международной статистической классификации болезней десятого пересмотра (1995), анатомо-функциональные герпетические инфекции относятся к заболеваниям, передающимся преимущественно половым путем.

Венерические заболевания, в том числе и генитальный герпес, отличаются от других инфекционных заболеваний прежде всего тем, что их распространение связано не только с биологическими особенностями возбудителей, но и с особенностями поведения и сексуальных привычек отдельных лиц. Последнее обстоятельство позволяет отнести венерические болезни к болезням «поведения».

Кардинальным признаком этих болезней является их выраженный социальный характер. Массовое распространение ЗППП, их выраженное влияние на демографические и экономические показатели жизни общества, возникновение вспышек заболеваемости при неблагоприятных социальных сдвигах в обществе, несомненно, позволяют считать эти болезни социальными.

Указанные факты придают проблеме лечения герпеса два новых направления – социальное и психологическое.

В связи с указанными особенностями герпетической инфекции целесообразно выделить следующие направления противовирусной терапии у женщин репродуктивного возраста (рис. 27).

Во всех указанных направлениях основными задачами противовирусного лечения должны оставаться:



Рис. 27 Направления противовирусной терапии

- Уменьшение клинических проявлений инфекции.
- Предупреждение рецидивов.
- Предупреждение передачи инфекции половому партнеру или новорожденному.

Следует выделять три основных подхода в лечении ГИ: применение противовирусной химиотерапии, иммунотерапии или комбинации этих методов. При назначении терапии герпеса необходимо учитывать медицинские, социальные и психологические аспекты данной проблемы.

#### 6.1. Психологические аспекты в лечении герпетической инфекции

Заболеваемость рецидивирующими герпесом во всем мире постоянно растет, что в значительной степени связано с распространением недиагностированных форм болезни. Объективными проблемами остаются неграмотность населения в вопросах герпетических инфекций и, соответственно, поздняя обращаемость пациентов к врачу по данному поводу. Не менее важным является и пассивность врачей и недооценка ими важности роли герпеса в возникновении патологии

репродуктивного периода. Согласно анонимного опроса представителей наиболее массовых медицинских специальностей нами выявлено, что 46,5% врачей упрощают проблему герпеса в возникновении патологии репродуктивного периода. Они считают, что герпес- это просто «простуда», обычное и легко излечиваемое заболевание, не требующее психологической помощи. У 21,3% специалистов существует убедительное мнение, что генитальный герпес не требует повышенного внимания и назначения лечения, не считают целесообразным проводить санитарно-просветительную работу с пациентами в отношении их поведения с окружающими и половыми партнерами. Некоторые врачи (19,7%) считают, что не следует «устрашать» больных беседами о возможных неблагоприятных последствиях инфекции вириуса простого герпеса, потому что заболевание является недостаточно серьезной проблемой и не требует особого лечения. Группу «отстранившихся» составили 12,5% специалистов, которые по определенным причинам (незнание или затруднения при выборе метода лечения) не хотели заниматься вопросами диагностики, лечения и профилактики рецидивирующего герпеса у пациентов. Подобное отношение к проблеме рецидивирующей герпетической инфекции в патологии репродуктивного здоровья, очевидно, связано с недостаточными знаниями и информированностью по данному вопросу медицинского персонала и представляет лишь одну сторону психологического аспекта лечения и профилактики заболевания.

Второй стороной вопроса является субъективное отношение самого пациента к проблеме герпеса. Вирус может передаваться от человека к человеку исключительно или преимущественно половым путем. Болезнь нередко возникает в результате случайных связей с малознакомыми или вовсе незнакомыми партнерами, что дает полное основание относить ее к «болезням поведения». Полевой путь передачи инфекции, происходящий, как правило, в условиях нарушения официальных моральных устоев, накладывает определенный отпечаток на отношение общества как к болезням, передаваемым половым путем, так и к больным, страдающим ими. Это отношение бывает либо крайне негативным, либо чрезвычайно легкомысленным. Около 60-70% населения являются серопозитивными к вириусу простого герпеса, но далеко не у всех имеются манифестные симптомы. Население с латентной и бессимптомной формами болезни может представлять более серьезную угрозу для распространения заболевания, чем пациенты с типичными признаками инфекции. Многие пациенты не имеют представления о причинах внезапно появившихся симптомов. У большинства больных первый случай генитального герпеса – серьезное тяжелое заболевание. Во время инкубации вириуса и первых дней болезни пациенты испытывают такие симптомы, как недомогание, головную боль, лихорадку, мышечную боль, ломоту в костях, невралгические боли в голенях, зуд и дискомфорт в области гениталий. После инициального периода неожиданно появляются группы везикулезных высыпаний не гениталиях, которые быстро прогрессируют до стадии поверхностных язв. Лимфоаденопатия развивается через неделю или больше после кожных

повреждений. Пациенты с инфицированием уретры и вульвы часто страдают дизурическими расстройствами, возможна вторичная задержка мочи у женщин. Длительность повреждений 16-19 дней. Тяжесть первичной атаки такова, что выздоровление пациентов длится 1-2 недели. Депрессия после первичного эпизода первичного герпеса очень часта и сочетается с психологическим дисбалансом, связанным с диагнозом заболевания, передающегося половым путем. Для оценки психологического состояния пациенток нами были использованы опросники «Нервно-психическая напряженность», «Хроническое утомление», «Шкала дифференциальных эмоций», «Оценка уровня ситуационной и личностной тревожности», «Оценка депрессивных переживаний как состояния и устойчивой личностной черты» (табл. 20).

Верbalное общение с пациентами данной группы позволяет выявить у них следующие варианты эмоционального статуса.

Таким образом, первичный эпизод герпеса у большей части больных вызывает боль и значительный физический дискомфорт, нарушение сексуальных отношений и является причиной выраженных психологических расстройств.

Не менее серьезные психологические проблемы возникают у больных рецидивирующим герпесом. Большинство случаев рецидивирующей

Таблица 20.

Эмоциональные переживания пациентов при первичном эпизоде герпеса

Эмоциональные чувства	Частота проявления %
Чувство вины	25
Смущение	31
Чувство одиночества	9
Неуверенность в себе	11
Гнев	46
Чувство несправедливости	19
Стыд	29
Страх	51
Неожиданность	72
Потрясение, шок	81
Болезнь «отказа» (неприятие диагноза)	34

герпетической инфекции обусловлены вирусом простого герпеса 2 типа. Клинические симптомы рецидива похожи на первый эпизод, но бывают короче по продолжительности и менее тяжелые по течению. Угроза рецидивов у таких пациентов очень реальна и может нарастать из-за психологических стрессов у пациентов с генитальным герпесом. Кроме того, частота и тяжесть рецидивов может варьировать у разных больных – от 4-х до 12 раз уже в первый год после первичной инфекции. Все пациенты с рецидивирующими формами герпеса испытывают физический дискомфорт, социальные и психологические побочные эффекты (табл. 21).

Таким образом, пациенты с рецидивирующим герпесом часто испытывают депрессию (82%), боязнь установления интимных отношений (53%), у 62% больных отмечается снижение работоспособности, 9% пациентов могут даже предпринимать суицидальные попытки. Социальные и психологические побочные явления преувеличены из-за непредсказуемости приступа.

Таким образом, успех лечения больных с инфекцией вируса герпеса в большой степени определяется пониманием эмоционального состояния

Таблица 21  
Эмоциональные и социальные переживания у пациентов с  
рецидивирующим герпесом

Эмоциональные чувства	Частота проявления %
Чувство тревоги, беспокойства	56
Страх трансмиссии (передачи или заражения)	67
«Неизлечимость»	82
Депрессия	76
Страх отношения окружающих (осуждение)	43
Страх нарушения интимных отношений и сексуальной жизни	53
Снижение самоуважения	32
Снижение социальной активности и активного образа жизни	62
Суицидальные попытки	9

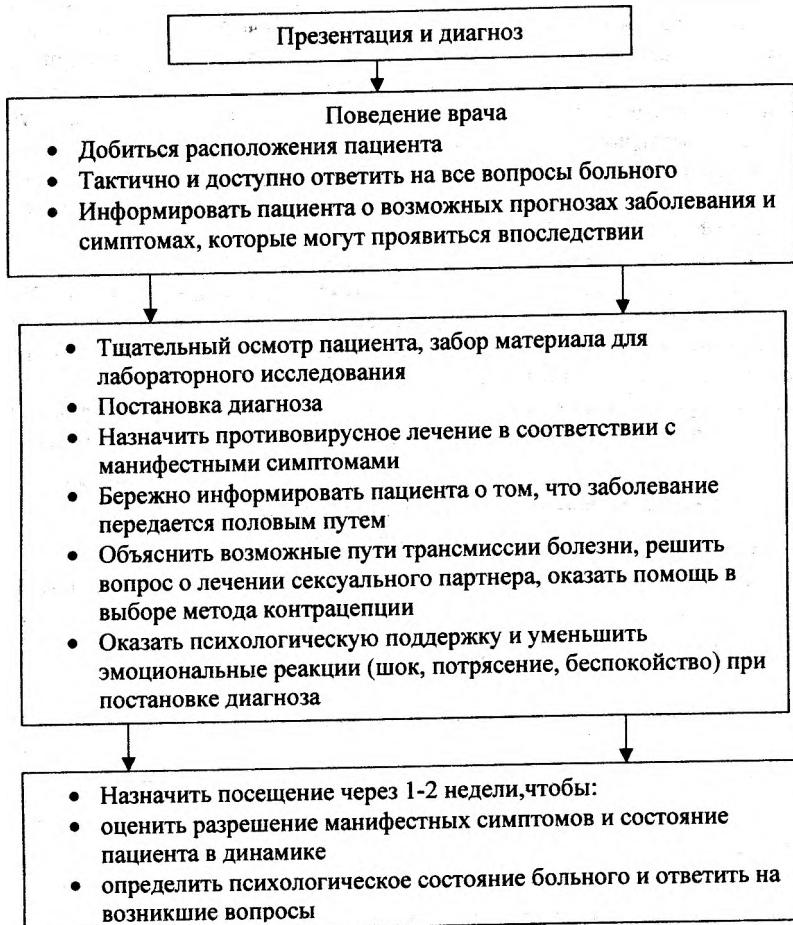


Рис. 28 Первичный визит – продолжительность не менее 30-35 минут.

пациента, социальных и психологических побочных явлений заболевания. Поэтому при лечении данной патологии следует придерживаться современных международных стандартов, которые учитывают психодогические и медицинские аспекты.

Минимальный медицинский стандарт предусматривает установление точного диагноза на основании осмотра больного и забора материала для лабораторного исследования, ознакомление больного с прогнозом заболевания и возможностями противогерпетического лечения.

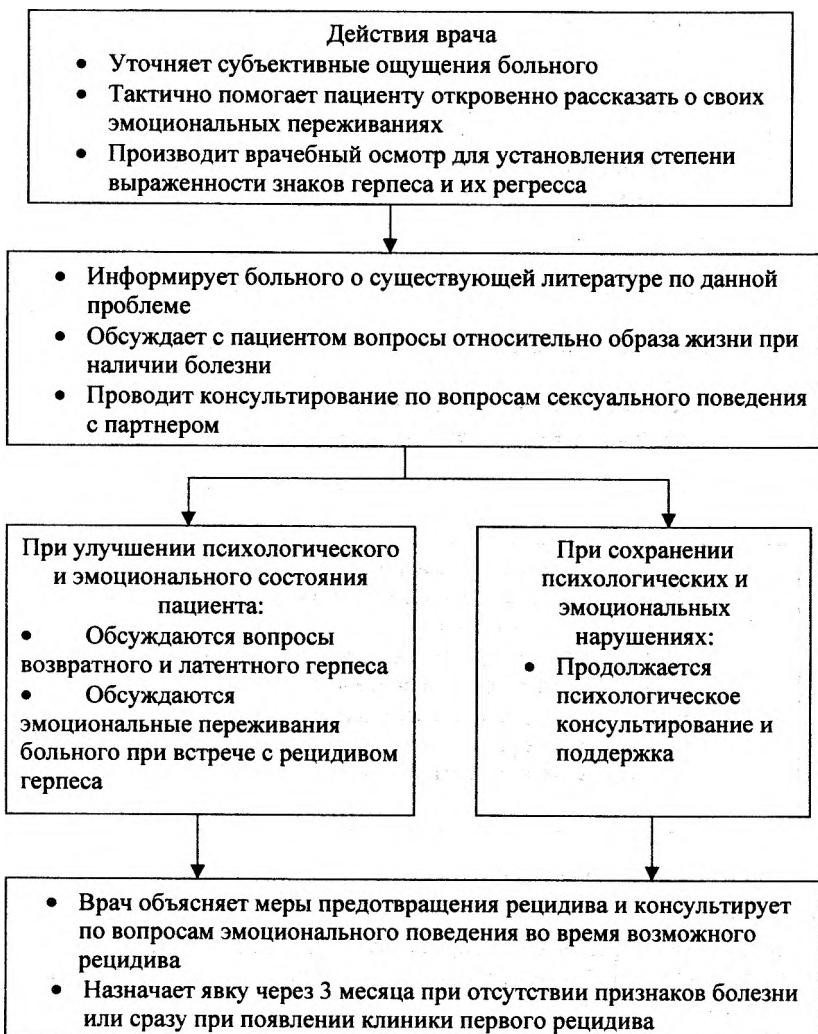


Рис. 29 Повторный визит – продолжительность не менее 30-35 мин.

Психологический стандарт включает консультирование и помощь пациенту в оценке полового поведения и возможных осложнений герпеса, оказание психологической поддержки при наличии эмоциональных переживаний, информирование о путях распространения инфекции. Кроме того, необходимо убедиться, что больной имеет полное представление о методах лечения заболевания, правильно ими пользуется и чувствует себя хорошо физически и

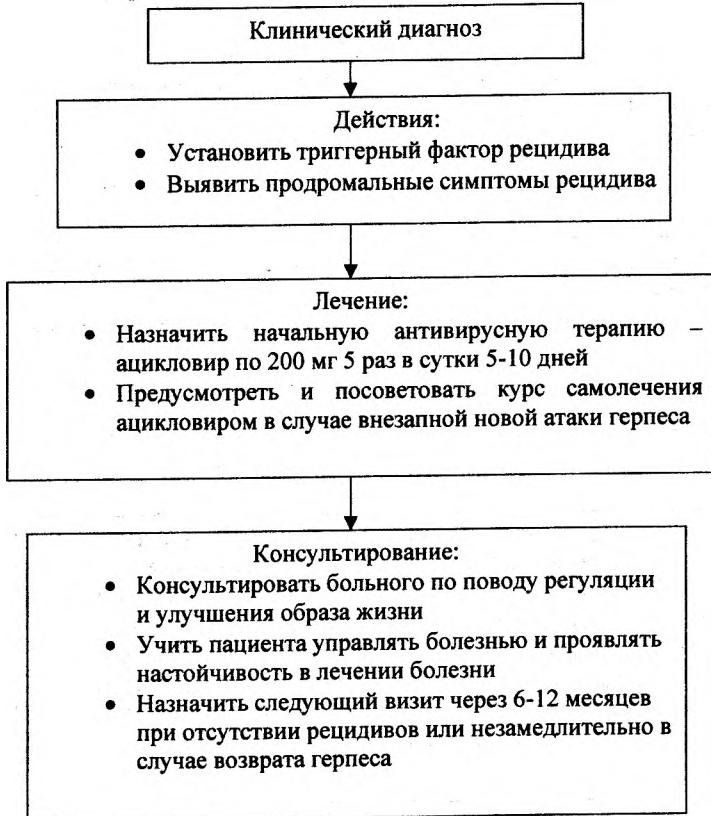


Рис. 30 Первый рецидив

эмоционально.

Согласно международным стандартам, наблюдение больных с герпесом, оказание психологической и медицинской помощи осуществляется во время первого посещения (рис.28.).

Во время повторного визита оценивается физическое и эмоциональное состояние пациента на фоне проводимого лечения (рис.29).

Схематически действия врача во время первого рецидива герпеса и при длительном динамическом наблюдении представлены на рисунках 30 и 31.

Таким образом, первичный эпизод инфекции и рецидивирующий герпес у большей части больных вызывает не только боль и значительный физический дискомфорт, но и выраженные расстройства эмоциональной сферы и образа жизни, нарушение сексуальных отношений; нередко является причиной выраженных психологических расстройств. Поэтому лечение пациенток с

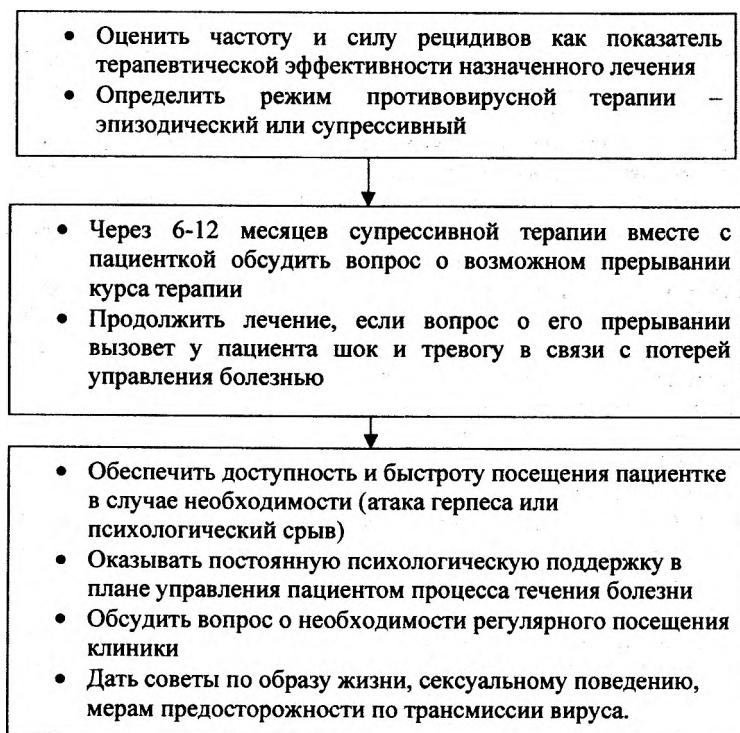


Рис. 31 Особенности длительного динамического наблюдения за пациентками с рецидивирующей герпетической инфекцией

герпетической инфекций должно обязательно предусматривать

Решение психологических аспектов путем включения быстрой и точной диагностики заболевания; оказания постоянной психологической поддержки пациентке; постоянного консультирования по вопросам образа жизни, сексуального поведения, управления рецидивами болезни, лечения.

## 6.2. Особенности супрессивной и эпизодической терапии рецидивирующей герпетической инфекции

Для достижения этих задач могут быть использованы различные методы терапии. Выделяют три основных подхода в лечении ГГ: применение противовирусной химиотерапии, иммунотерапии или комбинации этих методов.

Большинство зарубежных специалистов отдают предпочтение противовирусной химиотерапии, так как применение иммуномодулирующих препаратов, по их мнению, нецелесообразно в связи с несформированной окончательно концепцией иммунодефицита, возникающего при ГГ (Baker D.A., 1998, Biagioni P.A., Lamey P.J., 1998, Diaz-Mitoma F., Sibbald R.G., Shafran S.D.,

1997).

В настоящее время только 27% пациентов с диагнозом ГГ получают противовирусную терапию, из них треть – местное лечение. Если учесть, что 60% пациентов имеют атипичную форму инфекции, то в целом около 95% пациентов с клиническими проявлениями ГГ вообще не получают лечения

Теоретически идеальным вариантом химиотерапии был и остается механизм прямой инактивации вирусной ДНК, но из-за неизбежного общего токсического, цитопатического и канцерогенного эффекта этот способ для клинического использования оказался неприемлемым. Поэтому был разработан менее опасный способ инактивации вирусной ДНК – подавление активности вирусных ферментов, обеспечивающих жизнедеятельность ДНК. Так были созданы видарабин, цитарабин, рибавирин, фоскарнет и другие противовирусные цитостатики. Однако эти препараты обладали выраженной токсичностью и вызывали мутации человеческой ДНК. Наиболее безопасным вариантом оказалось создание синтетических аналогов нуклеозидов герпес-вирусной ДНК, которые избирательно фосфорилируются не клеткой, а вирусспецифическим ферментом – тимидинкиназой. В процессе копирования вирусной ДНК эти псевдонуклеазиды встраиваются в дочерние вирусные ДНК, что приводит к генетическому дефекту или нежизнеспособности вирусной ДНК.

Механизм действия ацикловира складывается из трех основных компонентов:

1. Ацикловир высокоспецичен ферментам герпес-вирусов - этим обусловлены его высочайшая избирательность противогерпетического действия и невмешательство в биохимические процессы в организме.

2. Тимидинкиназа герпес-вирусов в тысячи раз быстрее, чем клеточная, связывается с ацикловиром, поэтому фосфорилированный ацикловир накапливается практически только в инфицированных клетках (в остальных клетках его содержание не более 1%). Этим объясняется отсутствие цитотоксических, тератогенных и мутагенных свойств.

3. ДНК-полимераза вируса ошибочно включает фосфорилированный ацикловир вместо естественного дезоксигуанозинтрифосфата в концевые участки новых вирусных ДНК, в связи с чем процесс сборки вирусных ДНК прекращается (А.В.Шуршилина, 2000, Goldberg L.H., Kaufman R., Kurtz T.O., 1993).

В последние 5 лет для клинической практики предложены два новых ацикллических нуклеазида - валацикловир и фамцикловир, в которых преодолен основной недостаток ацикловира - низкая биодоступность при пероральном применении. Валацикловир (валтрекс) представляет собой L-валиновый эфир ацикловира. Эфирная "надстройка" обеспечивает высокий уровень всасываемости перорально введенного препарата, повышая его биодоступность в 3,3-5,5 раза по сравнению с ацикловиром. Фамцикловир относится к группе пенцикловиров, так же как ацикловир (валтрекс) является аналогом гуанина и по своей клинической эффективности близок к ацикловиру (валтрексу). После перорального приема его биодоступность составляет 77%. Фамцикловир

обладает рядом существенных преимуществ в сравнении с ацикловиром. Это прежде всего высокий аффинитет к тимидинкиназе, значительное блокирование синтеза ДНК *in vitro* в инфицированных клетках, более выраженное блокирование репликации вируса между периодами приема препарата. Время, необходимое для достижения максимальной концентрации препарата, почти в 2 раза меньше, чем у ацикловира.

В настоящее время существует два варианта терапии рецидивирующего ГГ с использованием аналогов нуклеозидов: эпизодическая (циклическая) и превентивная (супрессивная) терапия. Критериями выбора варианта лечения больных с РГГ являлись: частота рецидивов и тяжесть клинических симптомов (на основании субъективной оценки больного), состояние иммунной системы, психосоциальные особенности, наличие риска передачи инфекции половому партнеру или новорожденному, а также экономические аспекты.

Для оценки терапевтической эффективности химиотерапии рецидивирующего герпеса нами проведена сравнительная оценка эпизодической и супрессивной терапии рецидивирующего генитального герпеса у 114 пациенток, из которых - 72 больные получали циклическое, 42 – превентивное лечение ацикловиром. Комплекс лечебных мероприятий в обеих группах включал фотогемотерапию, в частности эндоловаскулярное лазерное облучение крови; этапное присоединение иммуномодуляторов или интерферонов и их индукторов в фазе ремиссии. Эпизодическая терапия подразумевает пероральный прием препаратов в момент обострения инфекции. Этот метод применялся больным с редкими, клинически невыраженными обострениями или при наличии четко определяемого продромального синдрома. Применение во время рецидива ГГ ацикловира в дозе 200 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней значительно уменьшает болевые ощущения и дискомфорт в зоне поражения, сокращает время заживания герпетических высыпаний на 1-2 дня, а также сокращает период вирусовыделения. Эпизодическая терапия, несомненно, уменьшает тяжесть и продолжительность заболевания, успешна в короткий срок, но не предотвращает последующих рецидивов – рецидив может быть минимальным, но все же повторяется. Психологически пациенты осознают, что «вирус контролирует их жизнь».

Нами проведен анализ 3-летней супрессивной терапии ацикловиром у 42 пациенток. Для большинства больных с частыми рецидивами превентивная профилактическая терапия более целесообразна, чем эпизодическое лечение. Такой режим приема препаратов был показан больным с редкими, но тяжелыми рецидивами, при наличии выраженных психосоциальных и психосексуальных реакций на рецидивы. На первом году исследований все пациентки получали ацикловир ежедневно, 800 мг в сутки, в течение длительного времени. Начальный режим приема препарата – 200 мг 4 раза в сутки, затем – по 400 мг 2 раза в сутки. В течение первого года исследования было обнаружено, что 9,5% пациенток неадекватно реагируют на назначенную дозу препарата – 400 мг 2 раза в сутки. Клинически это проявлялось продолжавшимися рецидивами или продромальными симптомами. Нечувствительность к первично назначеннй

терапии была преодолена повышением суточной дозы и режима дозирования ацикловира – до 800 мг препарата 2 раза в сутки. В течение последующих 2-х лет супрессивной терапии указанные пациентки благоприятно отреагировали на повышение дозы химиопрепарата.

Обследование больных, получавших супрессивную терапию, показало прогрессивное уменьшение частоты рецидивов (рис. 32).

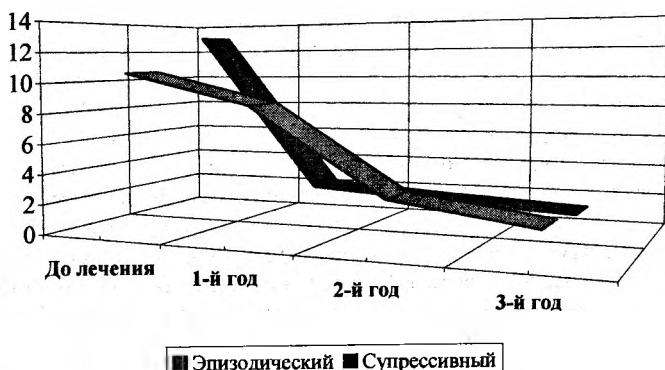


Рис. 32 Частота рецидивов на фоне супрессивной и эпизодической терапии герпеса.

Количество пациенток без рецидивов выросло с 38% до 64%. При возникновении рецидива заболевания на фоне супрессивной терапии продолжительность его уменьшалась до 3-4 дней (у пациенток, получавших циклическую терапию, - до 5 дней). Заметно улучшалось психологическое состояние больных, восстанавливалась сексуальная жизнь, повышалась работоспособность. В процессе годичного курса терапии зафиксировано достоверное улучшение всех использованных показателей психологического состояния.

Для оценки терапевтической эффективности приема ацикловирных нуклеозидов мы исследовали характер и частоту побочных эффектов у больных, получавших циклическую и супрессивную терапию. Данные представлены в таблице 22.

Наиболее частыми побочными эффектами при эпизодической и супрессивной терапии были тошнота, головная боль, диарея, парестезии. Большинство побочных эффектов проявлялось только в течение первого года превентивного лечения. Однако с каждым годом супрессивной терапии количество их уменьшалось. Пациентам, получавшим ацикловир в непрерывном режиме, каждые 3 месяца исследовали анализ крови и мочи, определяли сывороточный билирубин, креатинин и мочевину сыворотки крови, печеночные ферменты (АлАТ, АсАТ). За три года наблюдений не было значительных

Таблица 22

**Побочные эффекты эпизодической и супрессивной терапии ацикловиром.**

Побочные эффекты	Частота побочных эффектов в зависимости от режима терапии (%)			
	Эпизодический	Супрессивный 1-й год	Супрессивный 2-й год	Супрессивный 3-й год
Тошнота	2,4	4,9	1,3	0,5
Диарея	2,7	2,8	0,2	0,2
Головная боль	2,2	2,5	1,9	0,9
Сыпь	1,5	1,7	0,8	0,3
Вагинит	0,7	1,6	0,9	0,8
Головокружение	1,2	1,2	1,1	0,1
Боли в животе	1,7	1,1	1,1	0,4
Парестезии	1,6	2,2	1,2	0,6
Циститы	1,7	1,8	0,8	0,7

отклонений от нормы в показателях сывороточного билирубина и креатинина, печеночных ферментов. Данные анализов мочи были непримечательными. У 7 пациенток развивалась преходящая выраженная лейкопения, потребовавшая отмены препарата. Однако в течение 3-х недель после прекращения приема ацикловира количество лейкоцитов восстанавливалось до нормальных показателей.

К концу второго года 6 больных прекратили терапию в связи с наличием побочных эффектов: сильных головных болей, серьезных желудочно-кишечных расстройств, развившейся лейкопении.

Помимо снижения частоты рецидивов, превентивная терапия уменьшала асимптоматическое выделение вируса. На протяжении первого года 1 раз в три месяца производилось вирусологическое исследование мазков из шейки матки, влагалища, вульвы у пациенток, получавших циклическую и превентивную терапию. При эпизодическом режиме приема ацикловира антиген вируса простого герпеса был детектирован в шейке матки – в 2,9%, во влагалище - в 2,4%, в области вульвы – 3,3% наблюдений. К концу первого года супрессивной терапии антиген ВПГ был выделен из шейки матки – в 0,2%, из влагалища – в 0,05%, в области вульвы – в 0,3% случаев.

Таким образом, у больных с рецидивирующими герпесом, получающих ацикловир в супрессивном режиме, уменьшается число и тяжесть рецидивов уже в первый год лечения. Увеличилось количество пациенток без рецидивов в течение первого года непрерывного приема препарата до 64%. При возникновении рецидива заболевания на фоне супрессивной терапии

продолжительность его уменьшалась. Исследование выявило, что непрерывный прием ацикловира оказывает положительное влияние на психологические проблемы, связанные с рецидивом герпеса, и приводит к нормализации показателей психологического состояния пациенток, восстановлению сексуальной жизни, повышению работоспособности. Длительный курс терапии ацикловиром в течение 3-х лет оказался безопасным в плане возникновения побочных эффектов. Большинство из них не представляли серьезной угрозы для здоровья пациента, возникали на первом году непрерывной терапии, количество их уменьшалось по мере продолжения лечения. Явлений кумулятивной токсичности в связи с приемом ацикловира в наших исследованиях не отмечалось.

Наши исследования подтверждают, что, несмотря на положительный терапевтический эффект при лечении герпетической инфекции, ацикловир не предотвращает перехода вируса в персистирующее состояние, возникновения рецидивов после отмены, трансмиссии инфекции. Кроме того, даже непрерывный прием препарата в течение нескольких лет не приводит к контролю над рецидивами болезни или полному излечению при данной инфекции. Ограничивающим критерием к более широкому применению супрессивной терапии ацикловиром является экономический. Стоимость курса лечения в подобном режиме недоступна для большинства наших пациентов.

Поэтому в своих исследованиях мы попытались изыскать и применить методы стимуляции специфических и неспецифических факторов иммунной системы, блокируя таким образом опосредованно репродукцию вируса.

### **6.3. Иммунотерапия герпетической инфекции**

Как следует из самого названия, целью иммунотерапии является воздействие на иммунитет. Теоретически мишениями иммунотерапии могут быть: системный иммунитет, специфический противогерпетический иммунитет, а кроме того – типоспецифический иммунитет. Очень важно учитывать, что иммунные дефекты лабораторно выявляются только под антигенной нагрузкой – во время болезни. В то же время специфический противогерпетический иммунодефицит, выявляемый у больных с рецидивирующими герпес-вирусными болезнями, как правило, ограничивает иммуностимулирующие эффекты всех иммуномодуляторов. Поэтому некоторые авторы считают, что стимулировать дефектную иммунную систему больных с рецидивирующими герпес-вирусными болезнями нецелесообразно. Тем не менее, отечественные специалисты считают оправданным применение иммуномодулирующих средств с целью блокады персистенции вируса, но иммуномодуляторы должны применяться после предварительного изучения количества и функционального резерва клеток-мишеней иммунной системы, так как ограничение иммунного ответа, вызванное специфическим иммунодефицитом, не может быть преодолено слабым неспецифическим стимулом. Единственным рациональным объяснением случаев, когда применение у больных с тяжелыми или рецидивирующими инфекциями какого-либо модулятора давало положительный

клинический эффект, может быть эффект неспецифического усиления пролиферации активных клеток-продуцентов интерферонов и интерлейкинов и мощного освобождения этих медиаторов иммунного ответа, что приводит к усилению текущих реакций иммунного ответа. Следовательно, теоретически назначение иммуномодуляторов оправдано тем больным, которые находятся в пролиферативной фазе противогерпетического иммунного ответа, т.е. не раньше 14-го дня при остром и 7-го дня при рецидивирующем ответе (Ф.И.Ершов, А.Л.Коваленко, 1997, Ю.Ф.Майчук, 1997, С.А.Масюкова, А.Ю.Резайкина, 1995, Corey L., 1994, Fillet A.M., 1997).

Коррекция нарушений неспецифического и специфического звеньев иммунитета - одно из направлений в комплексной терапии простого герпеса.

Неспецифическая иммунотерапия включает в себя использование: 1)иммуноглобулина; 2)интерферонов и препаратов индукторов интерферона; 3) препаратов, стимулирующих Т- и В-звенья клеточного иммунитета и фагоцитоз (Р.Х.Бегер, 1995, В.В.Дубенский, 1996, А.С.Новохатский, 1980, А.Г.Чучалин, 1996, Э.А.Зуева, 1996, Ankel H., Westra D.F., 1998, De-Clercq E., 1994, Hickey N., 1996).

Механизм действия иммуноглобулинов при герпесе длительное время объясняли заместительным эффектом на фоне присущей для этого заболевания несостоительности гуморального иммунитета. В последние годы было установлено, что препараты иммуноглобулинов обладают также иммуномодулирующим и антитоксическим действием, активируют опсонофагоцитарные реакции.

Для лечения рецидивирующего герпеса применяют иммуноглобулин человеческий нормальный. Препарат содержит достаточное для достижения терапевтического эффекта количество специфических противогерпетических антител, что объясняется почти 100%-ным носительством ВПГ в популяции.

Согласно современным представлениям интерфероны наряду с противовирусной активностью обладают антипролиферативным и иммунорегулирующим действием. Показано, что ИФН повышает неспецифическую резистентность клеток (стимулирует фагоцитоз, увеличивает активность естественных киллеров), а по уровню интерференообразования можно судить об общей иммунологической реактивности организма.

Свое развитие идея интерферонотерапии нашла в использовании индукторов эндогенного интерферона и создании генноинженерных интерферонов. Способностью индуцировать ИФН обладает большая группа природных и синтетических соединений. Индуцируют выработку интерферона иммуномодулятор - левамизол (декарис), дигазол, витамин В<sub>12</sub>, пирогенал, продигиозан, являющиеся препаратами выбора при лечении герпеса.

К середине 80-х годов в результате достижений генной инженерии была создана целая серия рекомбинантных интерферонов, представляющих собой различные субтипы альфа-2-интерферонов (Kohut M.L., Davis J.M., Jackson D.A., 1998, Schneweis K.E., Eis-Hubinger A.M., 1995). Для лечения рецидивирующего герпеса используется отечественный рекомбинантный альфа-2-интерферон -

Реаферон, который выпускается в инъекционной форме и в виде ректальных свечей (виферон).

Для стимуляции Т- и В-звеньев клеточного иммунитета у больных рецидивирующим герпесом успешно применяются препараты Тактивин, Тималин, Тимоген, Миелопид. Эти препараты оказывают иммуномодулирующее действие, индуцируя пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников Т-лимфоцитов в зрелые иммунокомpetентные клетки, нормализуют кооперативные взаимодействия Т- и В-лимфоцитов, стимулируют мегакариоцитарный росток, активируют фагоцитарную функцию лейкоцитов. Лечение производит суммарный иммуномодулирующий и метаболический эффект (В.А.Исаков, Ю.В.Аспель, 1999, Ю.К.Скрипкин, 1996, А.В.Мурзич, М.А.Голубев, 1998, Topciu V., Stanciu N.A., 1992).

Специфическая иммунотерапия состоит в применении отечественной герпетической вакцины (поливалентной, тканевой, убитой). Лечебный эффект вакцины связан со стимуляцией специфических реакций противовирусного иммунитета, восстановлением функциональной активности иммунокомpetентных клеток и специфической десенсибилизацией организма.

По мнению многих авторов (В.А.Новицкий. Н.Л.Пушкинская, 1987, Н.С.Потекаев, 1992, Л.Н.Хахалин, 1997, Bowen J.C., Alpar H.O., 1992, Fricker J., 1996), герпетические вакцины предполагают наилучшую перспективу для иммунотерапии герпеса и могут иметь наибольшее воздействие на частоту и выраженность рецидивов герпеса.

Вакцина против герпеса должна препятствовать заболеванию и ограничивать инфицирование диким вирусом. Она применяется в виде курсов внутрикожных инъекций. Однако, остается нерешенным ряд вопросов: количество курсов вакцинотерапии при рецидивирующей герпетической инфекции с различной локализацией, давностью заболевания, тяжестью процесса; неясны критерии отмены курсов вакцинации, не изучены иммунопатогенетические механизмы эффекта такой терапии.

Рекомбинантные вакцины представляют новый подход к вакцинации (Langenberg A.G., Burke R.L., 1995). Их создание базируется на основании достижений молекулярной биологии и генетической инженерии. Форма антивирусной генной терапии, названная внутриклеточной иммунизацией, включает внутриклеточную экспрессию множества молекулярных типов, специфически предназначенных для угнетения вирусной репликации. Таким способом посредством генерации вирусрезистентных клеток предполагается прерывать липитическую инфекцию.

По мнению многих авторов этиопатогенетическим лечением является комплексное применение противовирусных препаратов, ингибирующих вирусную репликацию, лейкоцитарного ИФН, индукторов эндогенного ИФН и герпетической вакцины, как стимулятора клеточного иммунитета. Так как комбинация таких препаратов обладает более выраженным иммуностимулирующим действием, чем каждый препарат в отдельности, а последовательное введение герпетической вакцины и лейкоцитарного

интерферона усиливает гуморальные и клеточные факторы иммунитета и позволяет избежать иммуносупрессивного влияния ИФН, использование герпетической вакцины в сочетании с индукторами интерферона более эффективно, чем монотерапия (А.Руитер, Р.Н.Тин, 1995, Е.А.Щеперко, Э.И.Ржеуский, 1999, Taylor J.L., Том P., O'Brien W.J., 1998).

Таким образом, учитывая вышеизложенное, в настоящее время необходимо отработать рациональные схемы эффективного применения вакцины в комплексе с иммуностимулирующими и вирусподавляющими препаратами как единственным способом борьбы с рецидивирующей герпетической инфекцией.

#### **6.4. Сравнительная характеристика комбинированных методов лечения рецидивирующего герпеса**

Учитывая высокую распространенность генитального герпеса среди населения, в том числе и среди беременных, значительный риск внутриутробного инфицирования и патологии плода и новорожденного, важное значение приобретают вопросы поиска новых методов терапии и профилактики герпетической инфекции. Особенно актуальным является разработка и внедрение эффективных лекарственных препаратов и их комбинаций, необходимых для лечения герпетической инфекции и не противопоказанных во время беременности.

Комбинированное применение препаратов с различными механизмами противовирусного действия или точками приложения может дать эффект синергизма в отношении ГИ, что позволяет использовать низкие дозы каждого из них и снизить частоту нежелательных осложнений проводимой терапии. Применение различных по свойствам препаратов позволяет полнее использовать положительные качества одних (усиление проникновения в ткани, задержка выведения, повышение реактивности организма) и устранять недостатки других (формирование резистентности, токсичность). Наиболее целесообразным в настоящее время является комбинированное применение противовирусных химиопрепаратов и препаратов интерферонового ряда или индукторов интерферона.

С целью оптимизации терапии рецидивирующего герпеса у женщин репродуктивного периода вне и во время беременности нами предложен метод комбинированного лечения герпеса с использованием препарата «Кипферон».

Препарат «Кипферон, суппозитории» представляет собой смесь комплексного иммуноглобулинового препарата, интерферона человеческого рекомбинантного альфа-2 и кондитерского жира, используемого в качестве наполнителя. Комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП) – содержит иммуноглобулины классов G, M, A, выделенные из плазмы или сыворотки крови человека, проверенной на отсутствие антител к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2 типов, вирусу гепатита С и поверхностного антигена вируса гепатита В. Человеческий рекомбинантный альфа-2 интерферон – белок с молекулярной массой 18 kD, синтезированный штаммом *Pseudomonas putida* или *E.coli*, в генетический аппарат которых встроен ген человеческого

лейкоцитарного альфа-2 интерферона.

Лечение проводили с учетом клинических особенностей и стадии заболевания, срока беременности. Выбор медикаментозных препаратов проводился с учетом специфической и неспецифической антивирусной активности, действия на маточно-плацентарный кровоток и отсутствия тератогенного влияния на плод. Все пациентки перед лечением были обследованы на наличие инфекции ВПГ методом иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР) для детекции геномов вирусов. До и после лечения всем обследуемым беременным проводилось изучение состояния клеточного и гуморального иммунитета, определение средних значений концентрации иммуноглобулинов для оценки эффективности иммунокорrigирующей терапии.

Комплекс лечебных мероприятий включал:

- кипферон 0,5 млн МЕ 2 раза в сутки 10 дней интравагинально
- ацикловир, 5% мазь в тубах по 5 г – для аппликаций на пораженные участки 4-5 раз в день в течение 14-21 дня
  - витамин Е по 1 капсуле, содержащей 200 мг токоферола ацетата, - перорально 1 раз в день в течение 10 дней
  - витамин С в таблетках, содержащих 0,5 г препарата, - внутрь, суточная доза 1,0-1,5 г в течение 10-15 дней
  - эссенциале по 2 капсулы 3 раза в сутки 10 дней
  - трентал по 200 мг 2 раза в сутки для улучшения маточно-плацентарного кровотока.

В исследование было включено 75 беременных женщин в сроки гестации 30-33 недели, в возрасте от 22 до 28 лет. Для оценки терапевтической эффективности препарата «Кипферон» выделено две группы пациенток.

Первую клиническую группу составили 50 беременных, имевших клинические манифестирующие симптомы первичного или рецидивирующего генитального герпеса (субъективные ощущения жжения и зуда, типичные герпетические высыпания на наружных половых органах и шейке матки, признаки воспалительного процесса). Пациентки этой группы получали лечение по указанному методу с использованием кипферона. Контрольную группу составили 25 беременных женщин с герпетической инфекцией, получавших комбинированную противовирусную терапию ацикловиром и мегасином в виде местных аппликаций указанных мазей на пораженные участки. Пациентки контрольной группы также получали витаминно-метаболическую терапию и препараты, улучшающие маточно-плацентарный кровоток.

Эффективность лечения и профилактики в обеих группах оценивали по времени исчезновения клинических проявлений генитального герпеса, результатам специфических методов детекции ВПГ-инфекции и исследования состояния иммунного статуса, а также по частоте осложнений беременности, родов, послеродового периода (табл. 23).

Исследования показали, что при применении метода лечения с использованием кипферона клинические симптомы и субъективные ощущения

Таблица 23

**Клинические критерии терапевтического эффекта метода лечения с использованием кипферона**

Клинические критерии терапевтического эффекта	Клинические проявления герпеса до лечения	Клинические проявления герпеса после лечения
Метод лечения ацикловир + кипферон (n = 50)		
Интенсивность местных клинических проявлений	Эритоматозно-везикулярные высыпания, сопровождаемые зудом, жжением, гиперемией, болезненностью в очаге поражения	Разрешение манифестных симптомов, исчезновение субъективных ощущений к 3 дню
Продолжительность разрешения герпетических высыпаний	8-14 дней, в среднем 10-14 дней	3-4 дня
Метод лечения ацикловир + мегасин (n = 25)		
Интенсивность местных клинических проявлений	Эритоматозно-везикулярные высыпания, сопровождаемые зудом, жжением, гиперемией, болезненностью в очаге поражения	Разрешение манифестных симптомов, исчезновение субъективных ощущений к 5 дню
Продолжительность разрешения герпетических высыпаний	8-14 дней, в среднем 10-14 дней	5-6 дней

(зуд, жжение, болезненность в очаге воспаления) при рецидивах герпетической инфекции исчезали быстрее в 1,5 раза (по сравнению с пациентками контрольной группы); разрешение герпетических манифестных симптомов начиналось на 3-и сутки от начала заболевания (в контрольной группе - на 5-6 сутки).

Мы провели сравнительную оценку терапевтического эффекта у пациенток, применявших кипферон, и пациенток контрольной группы (рис. 33).

Таким образом, при использовании кипферона в комплексе лечебных мероприятий положительный терапевтический эффект отмечен в 80% наблюдений, что в 1,2 раза чаще, чем у пациенток, получавших комбинированное лечение ацикловиром и мегасином.

Мы изучили исходы беременности и родов для матери и плода в обеих группах пролеченных женщин. Отмечена тенденция к снижению интеркуррентных инфекционных заболеваний в 1,5 раза, несвоевременного излития околоплодных вод в 2,3 раза у женщин, получавших кипферон. Получено улучшение параметров фетоплацентарного комплекса, отмечена нормализация состояния внутриутробного плода по данным кардиомониторного и ультразвукового исследования. У 84% женщин основной клинической группы беременность закончилась срочными родами, кесарево сечение произведено у 8% пациенток. Родившиеся дети имели удовлетворительное состояние с оценкой

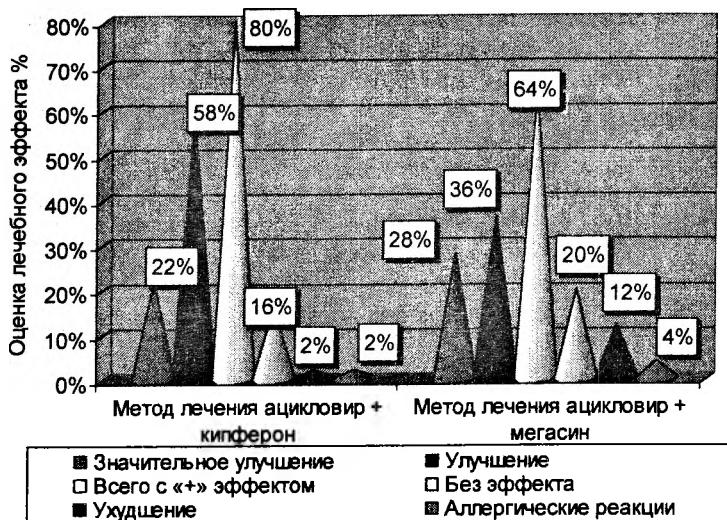


Рис. 33 Сравнительная оценка терапевтического эффекта метода с использованием кипферона.

по шкале Апгар 8-9 баллов у 37 матерей. У 3-х новорожденных было выявлено гипоксически-ишемическое поражение ЦНС.

Изучение состояния иммунитета при рецидиве генитального герпеса после проведения комбинированного лечения с применением кипферона показало, что происходит увеличение абсолютного содержания Т-хелперов и относительное содержание Т-киллеров. Со стороны гуморального иммунитета отмечается положительная динамика - достоверное увеличение уровня исходно сниженного IgG.

Таким образом, нами отмечен отчетливый эффект синергизма в отношении герпетической инфекции у 50 беременных при использовании комплекса лечебных мероприятий, включающего комбинированное использование кипферона и ацикловира.

Таким образом, особенностями противовирусной терапии герпетической инфекции и во время беременности являются оптимизированные методики и режимы использования ацикловира и его аналогов, применение интерферонов. Комбинированное применение химиопрепаратов и препаратов интерферонового ряда или индукторов интерферона для подавления репродукции ВПГ является более эффективным, чем использование каждого препарата отдельно. Предпочтительным оказалось применение сочетания ацикловира и кипферона в лечебной и профилактической схеме лечения. Комплексная терапия

герпетической инфекции с использованием препарата «Кипферон» приводит к удлинению межрецидивного периода или длительной ремиссии инфекции, сокращению продолжительности рецидивов и сроков лечения. Своевременная комбинированная терапия герпеса во время беременности, включающая применение кипферона, позволяет снизить риск гестационных осложнений, риск реализации антогенатальной инфекции и улучшить перинатальные исходы.

Нерешенность проблемы терапии ВПГ-инфекции в акушерской практике, высокая стоимость курса лечения герпетической инфекции этиотропными противогерпетическими препаратами обуславливают поиск и применение новых противовирусных препаратов в терапии генитального герпеса у беременных.

В связи с этим нами предложен метод терапии и профилактики герпетической вирусной инфекции во время беременности, включающий применение бетадина с терапевтической (при рецидивах или первичном генитальном герпесе) и с профилактической целью (при бессимптомном носительстве генитального герпеса) у беременных.

Бетадин относится к антисептическим средствам и представляет собой комплекс поливинилпирролидона и йода. Концентрация активного йода от 0,1% до 1%. При контакте с белками бактериальной стенки или ферментными белками образует йодамины и, блокируя их действие, оказывает бактерицидное действие на микроорганизмы. Благодаря большому размеру комплексной молекулы, бетадин плохо проникает через биологические барьеры, поэтому практически не проявляется системное действие йода. Проникновение в ткани на глубину около 1мм, не препятствует нормальным процессам регенерации. За счет постепенного вы свобождения йода бетадин действует длительно.

#### Механизм действия бетадина:

- обладает сильными окислительными свойствами;
- угнетает каталитическую активность ферментов за счет изменения четвертичной структуры протеинов;
- нарушает целостность мембран и капсидных оболочек вирусов;

Нами обследованы 104 беременные женщины с генитальным герпесом, из которых 58 пациенток получали терапию бетадином (влагалищные орошения и свечи) и 44 пациентки контрольной группы – комбинированное противовирусное лечение интерфероном и мегасином в виде аппликаций мазевых форм препаратов. Эффективность терапии в обеих группах оценивали на основании специального гинекологического исследования по времени исчезновения клинических манифестных знаков генитального герпеса (герпетические высыпания, отек, гиперемия); результатов специфических методов детекции вируса простого герпеса (иммуноферментный, ПЦР).

Лечение бетадином проводили с учетом клинических особенностей и стадии заболевания. Для оценки терапевтической эффективности препарата «Бетадин» выделено три группы пациенток.

Первую клиническую группу составили 24 беременные, имевшие клинические манифестные симптомы первичного или рецидивирующего генитального герпеса, подтвержденного лабораторно. При рецидиве заболевания

или первичном эпизоде генитального герпеса применяли жидкую форму препарата в комбинации с суппозиториями: проводили обработку влагалища 5% раствором бетадина, после чего использовали суппозитории - назначали два раза в день по одному суппозиторию, вводя глубоко во влагалище, в течение 7 дней.

Вторую клиническую группу составили 34 беременные с хроническим рецидивирующими герпесом гениталий без явных манифестных симптомов болезни. При хронической форме инфекции - назначали по одному суппозиторию в день, вводя его во влагалище перед сном в течение 14 дней до родов.

Контрольную группу составили 44 беременных женщин с герпетической инфекцией, получавших комбинированную противовирусную терапию интерфероном и мегасином в виде местных аппликаций или орошений указанных мазей или растворов.

Эффективность лечения и профилактики в обеих группах оценивали по времени исчезновения клинических проявлений генитального герпеса, результатам специфических методов детекции ВПГ-инфекции и вспомогательных методов исследования, а также по частоте осложнений беременности, родов, послеродового периода (табл. 24).

Исследования показали, что после проведенного лечения бетадином клинические симптомы и субъективные ощущения (зуд, жжение, болезненность в очаге воспаления) при рецидивах или острых формах исчезали быстрее в 1,5 раза (по сравнению с пациентками контрольной группы). Разрешение герпетических манифестных симптомов начиналось на 4-и сутки от начала заболевания (в контрольной группе - на 6-7 сутки).

Мы провели сравнительную оценку терапевтического эффекта у пациенток, применявших бетадин, и пациенток контрольной группы (табл. 25).

При использовании препарата наблюдалось: значительное улучшение - у 21%, улучшение - у 46% пациенток. Всего «с положительным терапевтическим эффектом» было 67% женщин, что в 1,2 раза чаще, чем у пациенток, получавших комбинированное лечение интерфероном и мегасином.

С целью выяснения эффективности использования бетадина при генитальном герпесе мы изучили исходы беременности и родов для матери и плода в обеих группах пролеченных женщин. Отмечена тенденция к снижению интеркуррентных инфекционных заболеваний в 1,5 раза, несвоевременного излияния околоплодных вод в 2,3 раза, аномалий родовых сил, послеродовых и послеродовых кровотечений, снизился процент послеродовых ГСЗ у женщин, получавших терапевтически и профилактически бетадин.

Проведенные исследования свидетельствуют о высокой эффективности препарата «Бетадин» при генитальном герпесе у беременных, о его профилактической эффективности. Положительным моментом препарата является его сравнительная дешевизна по сравнению со специфическими противовирусными препаратами, широкий спектр антимикробного действия, отсутствие резистентности, быстрый положительный терапевтический эффект

Таблица 24

## Клинические критерии терапевтического эффекта бетадина.

Клинические критерии терапевтического эффекта	Клинические проявления герпеса до лечения	Клинические проявления герпеса после лечения
Метод лечения с включением бетадина (n = 24)		
Интенсивность местных клинических проявлений	Эритоматозно-везикулярные высыпания, сопровождаемые зудом, жжением, гиперемией, болезненностью в очаге поражения	Разрешение манифестных симптомов, исчезновение субъективных ощущений к 3 дню
Продолжительность разрешения герпетических высыпаний	8-14 дней, в среднем 10-14 дней	4-5 дней
Метод лечения интерфероном и мегасином (n = 44)		
Интенсивность местных клинических проявлений	Эритоматозно-везикулярные высыпания, сопровождаемые зудом, жжением, гиперемией, болезненностью в очаге поражения	Разрешение манифестных симптомов, исчезновение субъективных ощущений к 5 дню
Продолжительность разрешения герпетических высыпаний	8-14 дней, в среднем 10-14 дней	6-7 дней

Таблица 25

## Сравнительная оценка терапевтического эффекта бетадина, мегасина и интерферона.

Метод лечения	Число больных n =	Оценка лечебного эффекта %						
		Значительное улучшение	Улучшение	Всего с «+» эффектом	Без эффекта	Ухудшение	Аллерги-ческие реакции	
Метод лечения бетадином	58	21	46	67	19	4	3	
Метод лечения интерфероном, мегасином	44	21	37	58	36	6	4	

у беременных женщин.

Одним из перспективных подходов профилактики и лечения герпес-вирусных заболеваний является применение препаратов иммуноглобулинов человека. Защитное действие специфических антител при герпес-вирусной инфекции связывают с активацией комплементопосредованного лизиса и антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ) в отношении инфицированных клеток. Герпесспецифические антитела, участвующие в реакции АЗКЦ, принадлежат в основном к 1-му и 3-му подклассам IgG, присутствующим в большинстве сывороток больных герпесом. Антитела, появляющиеся в сыворотке в результате активной или пассивной иммунизации способны в значительной степени ограничивать виремию и тем самым влиять на распространение вируса в организме. Пассивный перенос материнских антител, которые участвуют в АЗКЦ, способствует защите новорожденных от герпетической инфекции.

Терапию специфическими противогерпетическими иммуноглобулинами (Свердловский НИИ вирусных инфекций Минздрава России) была проведена 47 беременным с рецидивирующей герпетической инфекцией. Использовались две методики применения препарата: внутримышечного и внутривенного введения.

Методика внутримышечного введения иммуноглобулина использована у 27 беременных в во второй половине беременности при выявлении антигена вируса простого герпеса в слизи цервикального канала, но при отсутствии клинических и УЗИ-признаков многоводия; функциональных нарушений фетоплацентарного комплекса; осложнений гестационного периода, индуцированных вирусом. Иммуноглобулин вводился по 3 мл внутримышечно 1 раз в 5 дней. Курс лечения состоял из 5 инъекций.

Показанием для использования внутривенного введения иммуноглобулина являлись:

- виремия с детекцией в сыворотке крови специфических антител IgG;
- сочетание герпесвирусной инфекции с угрозой прерывания настоящей беременности при отсутствии эффекта от симптоматической терапии;
- наличие рецидива инфекции и клинических и УЗИ-признаков нарастающего многоводия;
- виремия и функциональные нарушения фетоплацентарного комплекса;
- виремия и отягощенное течение предыдущих беременностей (привычное невынашивание; неразвивающиеся беременности; мертворождения, обусловленные генерализованной герпетической инфекцией).

Иммуноглобулин вводился внутривенно в дозе 25 мл в 400 мл 0,9% физиологического раствора, начиная с 6-8 капель в минуту, увеличивая скорость введения препарата до 25 капель. Продолжительность инфузии 4-6 часов. Внутривенное введение иммуноглобулина производилось через день 3 раза. Противопоказаниями к проведению иммуноглобулиновой терапии являлись предшествующие случаи аллергических реакций на введение иммуноглобулина. Побочные эффекты возникали у 3,2% обследуемых беременных и проявлялись

тошнотой, приливами, головной болью, общим недомоганием, болями за грудиной во время инфузий. При изучении показателей клеточного иммунитета после проведения иммуноглобулиновой терапии видно, что происходит достоверное увеличение абсолютного содежания Т-хелперов и относительное содержание Т-киллеров в 1,2 раза ( $p<0.05$ ). Со стороны гуморального иммунитета отмечается положительная динамика – достоверное увеличение уровня исходно сниженного IgG ( $p<0,05$ ). После введения препарата наблюдалось улучшение функционального состояния фетоплацентарного комплекса в виде уменьшения частоты патологических изменений в плаценте и нормализации развития плода по данным плацентофетометрии и КТГ. Частота субкомпенсированных и декомпенсированных форм ФПН во II триместре беременности уменьшалась на 26,5%, в III триместре – на 28,4% ( $p<0,01$ ). Согласно проведенным исследованиям, иммуноглобулиновая терапия приводила к снижению клинических признаков прогрессирующего многоводия в 1,7 раза быстрее, к купированию симптомов угрозы прерывания беременности – в 2,1 раза эффективнее. Доказано, что внутривенное введение иммуноглобулина за 2 недели до родов в случае рецидива герпеса накануне родоразрешения приводит к снижению частоты оперативного родоразрешения и является эффективным средством профилактики неонатального герпеса.

Таким образом, особенностями противовирусной терапии ГГ во время беременности являются следующие:

- 1) всем беременным с вирифицированным рецидивом генитального герпеса необходимо проведение комплексной этиопатогенетической терапии;
- 2) в случае развития тяжелых форм герпетической инфекции специфический химиопрепарат должен вводиться внутривенно, при поражении кожи и слизистых предпочтительно сочетать введение химиопрепарата с местной терапией;
- 3) лечение первичной ГИ специфическими этиотропными химиопрепаратами сокращает продолжительность выделения ВПГ, снижает интенсивность боли и зуда, уменьшает длительность заболевания;
- 4) эффективность терапии может быть повышена путем сочетания в курсе лечения ацикловира и препаратов кипферона, бетадина;
- 5) комплекс лечебных мероприятий должен быть этиопатогенетическим и базироваться на использовании антивирусных и иммунобиологических препаратов. Особенно это необходимо при неблагоприятном исходе предыдущей беременности, при клинической манифестации ГИ во время беременности, при наличии гестационных осложнений.

Комбинированное применение препаратов с различными механизмами противовирусного действия или точками приложения может дать эффект синергизма в отношении ГИ, что позволяет использовать низкие дозы каждого из них и снизить частоту нежелательных осложнений проводимой терапии.

Таким образом, особенностями противовирусной терапии ГГ вне и во время беременности являются оптимизированные методики и режимы использования ацикловира и его аналогов, применение интерферонов и иммуноглобулина.

## **6.5. Стратегия и тактика ведения беременных при герпетической инфекции**

Риск развития акушерских осложнений, поражения плода и внутриутробного инфицирования в результате герпетической инфекции связан с изменениями в плаценте, механизмами инфицирования, моррофункциональными нарушениями в системе мать-плацента-плод. Распространению герпетической инфекции во время беременности способствуют также определенные иммунные изменения в организме беременных женщин. Сама беременность вследствие своего иммуносупрессивного влияния (высокий уровень половых гормонов, угнетение клеточного иммунитета, наличие супрессивных факторов в плазме) может препятствовать естественной противовирусной резистентности.

На основании проведенных исследований мы считаем, что беременные с герпетической инфекцией относятся к группе высокого акушерского риска по развитию гестационных осложнений, перинатальных потерь, внутриутробного инфицирования и недостаточности фетоплацентарного комплекса и нуждаются в углубленном динамическом наблюдении и дифференцированном выборе метода лечения и тактики ведения.

Динамическое наблюдение за беременными с герпетической инфекцией должно включать определение титра антител к вирусам простого герпеса 1 и 2 типов, детекцию антигена или генома вируса, УЗ-фето- и плацентометрию с определением итогового индекса и формы ФПН, КТГ плода (1 раз в неделю с 30 до 40 недель беременности), исследование последа (табл. 26).

Приведенные нами данные о неблагоприятном влиянии герпетической вирусной инфекции на течение и исходы беременности, о социальной и медицинской значимости данной проблемы свидетельствуют о необходимости своевременной диагностики и лечения этой инфекции у беременных. Нерешенность проблемы терапии ВПГ-инфекции в акушерской практике обуславливает изыскание эффективных новых и совершенствование имеющихся терапевтических средств.

В предотвращении серьезных последствий герпетической инфекции у матери и новорожденного важное значение имеют:

- тщательное изучение эпиданамнеза матери и ее партнера;
- ранняя постановка диагноза и проведение лабораторного контроля;
- своевременная диагностика внутриутробной инфекции;
- лечение генитальных инфекций у матери и новорожденного;
- выбор правильной тактики во время беременности и оптимального метода родоразрешения.

Лечение герпеса во время беременности должно быть комплексным: этиотропным, иммунопатогенетическим, направлено на предупреждение акушерских осложнений и патологии плода и новорожденного. При назначении противовирусной терапии беременным учитывали:

- противопоказания к назначению препарата во время беременности;
- проникновение через плаценту;

Таблица 26

## Схема динамического наблюдения и ведения беременных с рецидивирующим герпесом.

Виды исследования	Кратность выполнения исследования	Срок беременности для проведения исследования
Определение титра антител к ВПГ	1 раз в триместр при отсутствии клиники герпетической инфекции. 1 раз в месяц при средне-тяжелых формах герпетической инфекции. Для контроля эффективности лечения.	На протяжении всей беременности
Определение антигена или генома вируса в половых путях	При первом обращении и за 2-3 недели до родов	При первом обращении, в 37-38 недель беременности, при гестационных осложнениях (угроза прерывания беременности, признаках нарушения фетоплацентарного комплекса
Иммунограмма	1 раз в триместр при отсутствии клиники герпетической инфекции. 1 раз в месяц при средне-тяжелых формах герпетической инфекции. Для контроля эффективности лечения.	На протяжении всей беременности
УЗ-фето- и плацентометрия, с определением итогового индекса и формы ФПН	1 раз в триместр при отсутствии клиники герпетической инфекции. 1 раз в месяц и чаще по показаниям при средне-тяжелых и тяжелых формах герпетической инфекции. Для контроля эффективности лечения.	На протяжении всей беременности
Исследование последа	Всем пациенткам с герпетической инфекцией (макроскопическое, морфометрическое, гистологическое, вирусологическое, цитологическое)	Сразу после родов

- токсическое и тератогенное влияние на плод;
- неблагоприятное влияние на новорожденного.

При выборе тактики и метода лечения герпетической инфекции учитывали срок беременности, тяжесть клинического течения заболевания. Учитывая триместр беременности и клиническую стадию ГИ, мы предлагаем следующий комплекс лечебных мероприятий.

Первый и второй триместры беременности.

При отсутствии манифестных симптомов заболевания назначение лекарственных средств должно быть ограничено применением стимуляторов неспецифического иммунитета растительного происхождения, витаминов

группы В, аскорбиновой кислоты.

При наличии первичного эпизода первичного герпеса или рецидива инфекции во время беременности показано обязательное назначение этиотропной противовирусной терапии, препаратов интерферона и иммуноглобулина:

- местное применение противовирусных препаратов в виде аппликаций мазей «Мегасин» 3% или «Госсипол» 3% 4-5 раз в день на пораженные участки в течение 10-15 дней; после 16 недель показано использование 5% мази ацикловира 4-5 раз в сутки в течение 10-15 дней;

- мазь интерферона с активностью не менее 200000МЕ в 1 г или препарат «Кипферон» в виде вагинальных суппозиториев 1-2 раза в день 10 дней;

- иммуноглобулин по 3 мл внутримышечно 1 раз в 2-3 дня 4-5 инъекций;

- витамины группы В по 1 мл внутримышечно через день по 10 инъекций;

- аскорбиновая кислота по 0,5 грамма 3 раза в сутки в течение 10-15 дней.

В случае рецидива инфекции (или первичного эпизода болезни) в сочетании с признаками угрозы прерывания беременности, не купирующихся спазмолитической и токолитической терапие; нарастающего многоводия, выраженного нарушения функционального состояния фетоплацентарного комплекса во втором триместре беременности применяется ацикловир перорально по 200 мг 4-5 раз в день 10 дней и местно в виде аппликаций мази, иммуноглобулина по 25 мл внутривенно через день 3 раза, кипферон интравагинально 10 дней, витамины В и С.

При развитии тяжелых форм герпетической инфекции (гепатит, энцефалит, генерализованный герпес) специфический химиопрепарат должен вводиться внутривенно в дозе 5-10 мг /кг веса 3 раза в сутки на протяжении 5-10 дней с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы перорально по 200 мг 4 раза в день. Причем, специфическую терапию необходимо начинать как можно раньше от момента начала заболевания. Назначение ацикловира в подобных ситуациях у беременных оправдано, так как сокращает продолжительность выделения ВПГ, уменьшает длительность заболевания, предотвращает генерализацию процесса, уменьшает риск внутриутробного инфицирования и гестационных осложнений.

#### Третий триместр беременности.

В третьем триместре беременности при первичном эпизоде герпеса или возврате инфекции применяли комбинированное лечение с включением этиотропных противовирусных препаратов, интерферонов и их индукторов, курсов внутривенной иммуноглобулинерапии по указанной выше методике.

При верификации виремии и обнаружении антигена вируса простого герпеса в слизи цервикального канала у беременных за 2-3 недели до родов, наличии субкомпенсированных и декомпенсированных форм ФПН по данным фетоплацентометрии проводили комбинированное лечение с включением ацикловира перорально и местно, иммуноглобулина внутривенно, кипферона и бетадина интравагинально.

Из средств патогенетической терапии для ускорения процессов

эпителизации использовали масло шиповника и облепихи, каратолин, витамины А, С, Е, антигистаминные препараты (димедрол, супрастин, тавегил).

Учитывая выраженные морфофункциональные нарушения в системе мать-плацента-плод, терапия герпетической инфекции, особенно в период рецидива заболевания, должна включать препараты:

- улучшающие маточно- и фетоплацентарный кровоток,
- корректирующие реологические свойства крови,
- усиливающие антиоксидантную защиту,
- оптимизирующие метаболические и обменные процессы

Комплекс лечения обязательно включал оксигенотерапию, зуфиллин, курантил, метионин, витамины. При среднетяжелых формах герпетической инфекции и субкомпенсированных и декомпенсированных формах ФПН курс лечения проводился в условиях стационара и дополнялся инфузционной терапией (реополиглюкин с гепарином, трентал, актовегин, эссенциале, дезагреганты, витамины).

Назначение ацикловира и иммуноглобулина перед родами беременным с активной формой инфекции родовых путей является целесообразным, так как снижает риск развития неонатального герпеса и позволяет отказаться от оперативного родоразрешения.

Особого внимания заслуживает тактика ведения беременных, инфицированных одновременно вирусом простого герпеса 1 и 2 типа. Данные пациентки относятся к группе высокого риска по внутриутробному инфицированию неонатальному герпесу. Согласно данным мировой литературы и опыта, критическими по развитию внутриутробной инфекции сроками гестации являются 15-16 недель (период завершения плацентации и органогенеза плода), 30-32 недели (возрастание ОЦК и объема маточно-плацентарного кровотока), а также срок родов (повышается вероятность контактного инфицирования плода при наличии активной инфекции родовых путей). Учитывая высокий процент гестационных осложнений, глубокие морфофункциональные нарушения в системе мать-плацента-плод, увеличение риска внутриутробного инфицирования и развития неонатального герпеса у беременных, инфицированных одновременно вирусом герпеса 1 и 2 типа, с целью профилактики указанных акушерских и перинатальных заболеваний и потерь данным пациенткам показано назначение комбинированных курсов терапии трижды во время беременности – в 15-16, 30-32 и 37-38 недель гестации под контролем детекции антигена вируса простого герпеса, иммунограммы, фетоплацентометрии.

В связи с тем что инфицированные беременные и роженицы могут быть источником неонатального герпеса и внутрибольничной инфекции, необходимо соблюдение следующих противоэпидемических мероприятий:

- госпитализация всех беременных с проявлениями первичной или рецидивирующей герпетической инфекции должна осуществляться в обсервационное отделение за две-три недели до родов с целью подготовки родовых путей;

- дети, родившиеся от матерей с первичной герпетической инфекцией, должны быть изолированы как от других новорожденных и от матерей с клинической манифестацией инфекции;
- инфицированная беременная, роженица и родильница должна быть информирована о возможных путях и механизмах передачи ВПГ и строго соблюдать правила личной гигиены;
- новорожденные от инфицированных матерей, перенесших первичную инфекцию или рецидив накануне родов, должны быть обследованы на наличие антитела ВПГ на 1-2 сутки неонатального периода (берется материал со слизистых оболочек глаз, полости рта и носоглотки для вирусологического обследования);
- медицинский персонал во избежание заражения и передачи инфекции должен быть тщательно обследован и обязан соблюдать правила личной гигиены, при появлении манифестных симптомов герпеса (на лице, кистях рук) необходимо отстранять сотрудников от работы в родильном зале и отделении новорожденных до момента исчезновения клинических проявлений инфекции.

Предлагаемая тактика ведения и лечения беременных с герпетической инфекцией является достаточно эффективной и может быть использована в условиях современных родовспомогательных учреждений (рис. 34).

Нами осуществлялось динамическое наблюдение 75 беременных с рецидивирующей герпетической инфекцией, которые получали дифференцированное лечение герпеса в зависимости от стадии и тяжести заболевания по предложенной схеме. Контрольную группу составили 52 инфицированных вирусом герпеса пациентки, не получавших комбинированную и дифференцированную терапию. Эффективность предложенного комплекса лечебно-профилактических мероприятий оценивали по осложнениям и исходам беременности и родов для матери и плода, частоте рецидивов инфекции, показателям клеточного и гуморального иммунитета в обеих группах обследуемых.

Сравнительная оценка гестационных осложнений показала, что в группе женщин, получавших динамическое наблюдение и лечение по предложенной методике, в 2,9 раза ( $p<0,001$ ) снизилась частота угрожающих и в 2 раза - самопроизвольных абортов ( $p<0,01$ ). Инфекционные заболевания осложняли течение беременности у женщин основной группы в 1,9 раза реже. Роды у этих больных достоверно реже осложнялись несвоевременным излитием околоплодных вод – в 1,5 раза ( $p<0,05$ ), длительным безводным периодом – в 1,6 раза ( $p<0,05$ ). Отмечена тенденция к уменьшению частоты преждевременных родов – в 2,1 раза реже ( $p<0,01$ ). При течении родового акта в 1,6 раза реже была диагностирована слабость родовых сил. В послеродом периоде снизился процент гнойно-септических заболеваний: эндометрита – в 1,9 раза ( $p<0,05$ ), расхождение и нагноение послеоперационных швов встречалось в 1,6 раза реже, чем у женщин контрольной группы (рис.35).

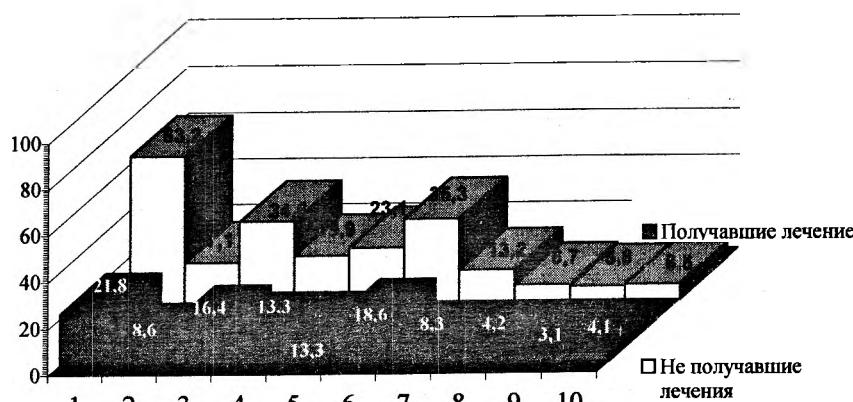
Мы сравнили течение неонатального периода у новорожденных от матерей основной и контрольной групп. Данные приведены в таблице 27.



Рис. 34 Тактика ведения беременных при герпетической инфекции.

Проведенный анализ показал, что число осложнений и заболеваний на одного новорожденного у женщин основной группы было меньше в раза.

Частота асфиксии новорожденных от матерей, получавших



1-угроза прерывания беременности  
 2-самопроизвольные аборты  
 3-преждевременные роды  
 4-несвоевременное излитие околоплодных вод  
 5-многоводие  
 6-острые и хронические инфекции  
 7-аномалии родовых сил  
 8-длительный безводный период  
 9-эндометрит после родов  
 10-нагноение послеоперационных швов

Рис. 35 Характер и частота осложнений беременности и родов у обследованных беременных.

дифференцированное лечение, снизилась в 2,1 раза; внутриутробной пневмонии – в 2,4 раза, гипоксически-ишемических энцефалопатий – в 3,1 раза. Число осложнений и заболеваний на одного ребенка от матерей, не получавших комплекс лечебно-профилактических мероприятий, в 2,8 раза превышало этот показатель в группе детей от матерей основной группы.

На фоне нормализации системы иммунитета частота рецидивов ГИ у пациенток, получавших комплекс лечебно-профилактических мероприятий, составила  $15,4 \pm 2,3\%$  и снижалась с течением гестационного периода, а частота выявления ВПГ (ДНК) методом ПЦР составила 35% во 2 и 4,1% в 3-м триместре беременности. У 65,5% беременных контрольной группы отмечались рецидивы инфекций во время беременности.

Из приведенных данных видно, что предложенный нами комплекс лечебных противогерпетических мероприятий не оказывает неблагоприятного влияния на плод и новорожденного, приводит к значительному снижению осложнений во время беременности и родов, гноино-септических заболеваний в послеродовом периоде.

Таким образом, особенностями противовирусной терапии герпетической инфекции и во время беременности являются оптимизированные методики и режимы использования ацикловира и его аналогов, применение интерферонов,

Таблица 27

## Клиническая характеристика новорожденных от матерей основной и контрольной групп

Осложнения в неонатальном периоде	Основная группа (n = 75)		Контрольная группа (n = 52)	
	n	%	n	%
Асфиксия новорожденного	11	14,6	16	30,7
Врожденный везикулез	4	5,3	6	11,5
Внутриутробная пневмония	3	4	5	9,6
Синдром дыхательных расстройств	2	2,6	3	5,7
Внутриутробная гипотрофия	4	5,3	7	13,4
Гипоксически-ишемическая энцефалопатия	5	6,7	11	21,2
Гепатосplenомегалия	0	0	3	5,7
Врожденный порок сердца	0	0	2	3,8
Тимомегалия	2	2,6	4	7,7
Аномалии развития	1	1,3	3	5,7
Конъюнктивит	0	0	4	7,7
Число осложнений и заболеваний на одного ребенка	0,43		1,23	

коррекция морффункциональных нарушений фетоплацентарной системы. Комбинированное применение химиопрепаратов и препаратов интерферонового ряда или индукторов интерферона для подавления репродукции ВПГ в сочетании с коррекцией фетоплацентарной недостаточности является более эффективным, чем использование каждого препарата отдельно.

В случае неблагоприятного исхода беременности или гибели новорожденного, при подтвержденной лабораторными методами герпетической инфекции, следующая беременность допустима только после проведения специфического лечения и достижения устойчивой ремиссии.

## Глава 7

# ПРОГРАММА КОМПЛЕКСНЫХ СИСТЕМНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИНЫ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ ГЕРПЕСЕ

Подводя итог выше изложенному, следует отметить, что современная медицина располагает новыми данными о патогенезе простого герпеса, о клинико-эпидемиологических особенностях инфекции, имеются доступные для практического акушерства и гинекологии методы диагностики данного заболевания, разработаны комплексные методы медикаментозного лечения герпетической инфекции, позволяющие достичь положительного терапевтического эффекта в 80-85% случаев. Однако объективными проблемами остаются разработка и внедрение комплексных программ по контролю за тяжелыми и рецидивирующими герпес-вирусными заболеваниями, основанными на сочетании или последовательном применении химиотерапии и иммуномодуляции, подготовки женщин репродуктивного периода к беременности. На основании собственных исследований мы предлагаем программу комплексной системной терапии герпетической инфекции, включающую учет триггерных факторов рецидивирования инфекции, выделение беременных группы риска по развитию внутриутробного и неонatalного герпеса, этапное лечение и профилактику рецидивов заболевания, подготовку к беременности женщин с рецидивирующей герпетической инфекцией путем поэтапной специфической иммунотерапии.

### **7.1. Факторы риска рецидивирования герпетической инфекции**

С момента персистирования вируса простого герпеса в латентном состоянии, у больных возможны рецидивы заболевания. Пациенты, инфицированные ВПГ, имеют в среднем от 4-х до 12-14 рецидивов в 1-й год после первичной инфекции. Продолжительность, тяжесть и частота эпизодов активности процесса может варьировать, однако все пациенты при этом испытывают физический дискомфорт, страдают от социальных и психологических побочных эффектов. Учитывая отсутствие действенных методов профилактики герпес-вирусных инфекций, одним из важных рычагов предотвращения эпидемии и рецидивирования заболевания является знание ведущих пусковых механизмов развития инфекции.

Среди этих показателей выделяют «индикаторы или маркеры риска» и «факторы риска», причем некоторые из них одновременно являются как индикаторами, так и факторами риска (А.Н.Родионов. 1999).

К «индикаторам» риска относят: семейное положение человека, расу, место жительства (город, сельская местность), социально-экономический статус.

По мнению Е.С.Белозерова (1993). к истинным факторам риска относятся: сексуальное поведение человека (количество сексуальных партнеров; частота половых контактов с новыми партнерами; наличие случайных половых связей;

сексуальная ориентация и особенность сексуального поведения); знание и использование человеком мероприятий, направленных на снижение риска заражения и передачи герпесом (отказ от использования презервативов и бактерицидных средств, позднее обращение к врачу при возникновении симптомов болезни, несвоевременная и неправильная терапия, отсутствие информации о заболевании).

К факторам и индикаторам риска одновременно относятся: возраст, пол, курение, употребление алкоголя, наркотиков, наличие других ЗППП, методы контрацепции.

Социально-экономическими причинами роста заболеваемости являются снижение уровня жизни людей, безработица. Демографическими факторами являются урбанизация, туризм, миграция населения (эмиграция иностранных рабочих в развитые страны и беженцев из так называемых «горячих точек»).

Психологическими факторами, влияющими на рост заболеваемости герпесом, являются возрастающее ослабление семейных связей, изменение сексуального поведения молодежи (раннее начало половой жизни, «сексуальная революция»), проституция, наркомания. К причинам медицинского характера относятся недостаточный учет больных с герпетической инфекцией, увеличение числа коммерческих учреждений, не выполняющих элементарных требований при оказании услуг таким пациентам, самолечение и лечение у некомпетентных врачей, резкое снижение регистрации и лечения источников заражения и контактных лиц (Н.В.Шевчик, В.М.Зуев, А.Б.Леонова, 2002, Longo D., Koehn K., 1993, Mindel A., 1996).

Прогнозирование рецидивов ГИ – достаточно трудная задача. В большинстве случаев рецидивы остаются непредсказуемыми. Поэтому знание триггерных факторов возврата инфекции имеет важное значение для снижения частоты уменьшения тяжести клинической манифестации эпизода заболевания. На основании результатов наших исследований, выявлена структура факторов развития и рецидивирования, среди которых ведущими являются:

- большое число сексуальных партнеров – 35,6% наблюдений;
- ранний возраст начала половой жизни - 25,8%;
- низкий уровень образования и материальной обеспеченности – 41,2%;
- высокая частота в анамнезе прочих ЗППП – 56,3%;
- курение, употребление алкоголя и наркотиков – 62,7%;
- увеличение орально-генитальных контактов – 32,5%;
- самолечение и лечение у некомпетентных врачей – 38,6% случаев.

Однако хорошо известны факторы, вызывающие рецидивы ГИ, которые достаточно часто являются пусковыми моментами – стресс, УФО (от солнца), локальная травма, менструация, депрессия. С целью улучшения возможности прогнозирования рецидива ГГ мы провели анализ частоты провоцирующих факторов как пусковых моментов рецидива.

Оказалось, что провоцирующим моментом рецидива явились:

- сопутствующая инфекция – 23,3%

- стресс	- 20%
- депрессия	- 26,7%
- травма кожи и слизистой	- 6,7%
- менструация	- 16,7%
- УФО	- 6,7%

Таким образом, депрессия и стресс являются мощным провоцирующим фактором рецидивов ГГ. На наш взгляд, длительно существующая хроническая стрессовая ситуация у больных с РГИ может способствовать развитию депрессивной психопатологической симптоматики. Заражение и впоследствии рецидивирование герпеса сопряжено с возникновением у пациентов серьезных психосоциальных проблем, связанных с половым путем трансмиссии, ограничением сексуальной активности, нередко отсутствием продолжительной ремиссии после проведенного лечения. Изучение возможности активации инфекции при стрессе указывает на прямую зависимость частоты и тяжести рецидивов заболевания от жизненных стрессовых факторов (физических, биохимических, психологических). Мы провели сравнительную оценку частоты рецидивов в группах пациентов с РГИ в зависимости от воздействия пускового фактора возврата болезни до и после противовирусной химиотерапии (табл. 28).

Таблица 28  
Частота рецидивов у больных с РГИ и воздействие пусковых факторов рецидивирования

Пусковые факторы рецидивирования	Средняя частота рецидивов в год	
	До лечения	После лечения
Депрессия	12,6	6,6
Стресс	10,9	3,3
Сопутствующая инфекция	11,6	4,5
УФО	4,2	1,7

Таким образом, наличие депрессивных расстройств у пациенток с РГИ провоцирует увеличение частоты рецидивов, а проводимая терапия является менее эффективной. Доверительное психологическое воздействие врача в подобной ситуации может помочь больной понять причину частых рецидивов болезни, избавиться от депрессии и «ухода в болезнь». Восстановление нормального психологического и эмоционального состояния пациенток параллельно с противовирусной терапией позволяет снизить частоту и тяжесть манифестных знаков рецидива герпеса в 1,9 раза.

Особого внимания заслуживает вопрос о влиянии сопутствующих инфекций на рецидивирование герпеса. Согласно нашим исследованиям, наиболее частой сопутствующей инфекцией являлись: кандидоз – в 37,6%, хламидиаз – в 34,8% наблюдений. Несколько реже рецидивирующую

герпетическая инфекция сочеталась с микоплазмозом – 12,1% и уреаплазмозом – 15,5% случаев. Мы изучили частоту рецидивов при наличии сопутствующих инфекций у больных с РГИ (рис. 36).



Рис. 36 Частота рецидивов герпетической инфекции при сочетании с сопутствующими инфекциями.

Из приведенных данных следует, что кандиды и хламидии могут быть сильным провоцирующим фактором рецидивов ГИ. Вероятно, это обусловлено характерными патогенетическими особенностями хламидийной и кандидозной инфекций – выраженным изменениями иммунной системы с развитием сенсибилизации, бактериальной интоксикации, дисбактериоза.

Комплексное лечение хламидийной инфекции позволяет снизить частоту рецидивов герпеса в 2 раза. Излечение кандидоза влагалища у женщин уменьшает количество активации инфекции герпеса в 2,1 раза.

Таким образом, необходимым условием профилактики рецидивов герпетической инфекции является выделение и устранение провоцирующих факторов. Наиболее важными пусковыми механизмами возврата инфекции герпеса можно считать нарушения психологического статуса (депрессию стресс), наличие сопутствующих инфекций (хламидийной, кандидозной, уреаплазменной).

Устранение триггерных агентов герпеса является необходимой частью лечения заболевания и профилактики рецидивов. Следовательно, мероприятия по прогнозированию и предотвращению рецидивов должны включать:

- санитарно-просветительную работу по оздоровлению образа жизни пациентки;
- ведение дневника больного с РГИ с обоснованием провоцирующего фактора рецидива;
- психологическое воздействие на пациентов с целью нормализации их

эмоционального статуса и обоснованием необходимости своевременного лечения;

- повышение компетентности врачей в вопросах профилактики рецидивов герпеса;
- комплексное лечение сопутствующих инфекций.

## **7.2. Выделение и ведение беременных группы риска по развитию внутриутробного и неонатального герпеса.**

Значительное распространение рецидивирующего герпеса у женщин fertильного возраста, исходное снижение неспецифической резистентности приводит к длительной персистенции вируса в организме беременной и росту частоты внутриутробного инфицирования, которое обуславливает срывы адаптации у новорожденных и способствует увеличению у них числа инфекционных осложнений. Перинатальной инфекции принадлежит ведущая роль среди причин мертворождаемости, ранней детской смертности и заболеваемости. Процент рождения детей с проявлениями внутриутробной инфекции у беременных с вирусными заболеваниями не имеет тенденции к снижению, а наоборот, возрастает, составляя от 10 до 58% (Ю.Е.Вельтищев, 2000, Н.Н.Володин, 1988, В.Н.Серов, В.Н.Кузьмин, 1998, Л.С.Лозовская, 1998, В.А.Матвеев, 1999, Л.Л.Нисевич, 1998, Ceriatti F.S., Rovera M., Sabin L.I., 1998). Внутриутробная инфекция сложна для курации, так как не существует ярко выраженных специфических симптомов, свойственных данной патологии, и отсутствует корреляция между тяжестью инфекционной патологии беременной и поражением плода. Новорожденные с клиническими проявлениями инфекции требуют дорогостоящей терапии и последующей реабилитации, которая полностью не исключает хронизации процесса и инвалидизации ребенка. Эти обстоятельства диктуют необходимость выделения групп риска по внутриутробному инфицированию и неонатальному герпесу, а также проведение в этих группах лечебных мероприятий.

Для прогнозирования внутриутробной инфекции в результате математического анализа выделены клинические и ультразвуковые симптомы, характерные для ВУИ. Это гипоксия плода, фетоплацентарная недостаточность, гипотрофия, многоводие, увеличение толщины и нарушение созревания плаценты, увеличение размеров живота у плода, изменения в органах плода. Беременные, родившие здоровых детей, имели более низкий процент этих клинических симптомов по сравнению с беременными, которые родили детей с той или иной инфекционной патологией (О.Н.Аржанова, Н.Г.Кошелева, 2001, Э.З.Полянина, Н.С.Черкасов, 2000, О.А.Пустотина, Н.И.Бубнова, 1999, С.Э.Сорокина, 2002, М.А.Фукс, 1998).

Каждый из перечисленных признаков получил оценку в 1 балл, кроме симптома «изменение в органах плода», оцененного в 3 балла. К изменениям в органах плода относили гепатосplenомегалию, миокардит, кальцификацию в области боковых желудочек мозга, пузырьки газа в желчном пузыре,

пиелектазии. Сделано заключение, что оценка симптомов от 0 до 3 баллов соответствует низкому риску развития ВУИ, что было подтверждено у 95% беременных, родивших здоровых детей. Сумма баллов от 4 до 10 указывала на высокий риск развития ВУИ, что отмечалось у пациенток, родивших детей с внутриутробной инфекцией в 80% наблюдений. Эта балльная оценка положена в основу предлагаемого прогноза развития внутриутробной инфекции различной степени тяжести (табл. 29).

Таблица 29.

**Клинические и УЗИ-симптомы ВУИ**

№ п/п	Клинические и УЗИ-симптомы ВУИ	Оценка степени значимости (балл)
1.	Гипоксия плода	1
2.	Фето-плацентарная недостаточность	1
3.	ЗВУР	1
4.	Многоводие или маловодие	1
5.	Увеличение толщины и нарушение созревания плаценты	1
6.	Увеличение размеров живота у плода	1
7.	Изменения в органах плода <ul style="list-style-type: none"> <li>• гепатосplenомегалия</li> <li>• гидроцефалия</li> <li>• пиелектазии</li> </ul>	3

Содержание иммуноглобулинов в пуповинной крови здоровых новорожденных и новорожденных с ВУИ имеют достоверные различия. У больных детей уровень IgG составляет менее 13 г/л, имеются положительные значения или следы IgA, IgM выше 0,35 г/л. Это легло в основу прогнозирования и ранней диагностики ВУИ в раннем неонатальном периоде (И.И.Ткачева, Т.Г.Тареева. 1999). Прогноз базируется на наличии не менее двух признаков (изменение уровня иммуноглобулинов).

У беременных с неполноценным специфическим противогерпетическим иммунитетом или системным иммунодефицитом проявления РГИ могут быть атипичными: при этом отсутствуют клинические манифестные симптомы инфекции, но риск внутриутробного инфицирования остается высоким.

С целью выделения групп высокого риска внутриутробного инфицирования и неонатального герпеса мы целенаправленно изучили клинические и УЗИ-признаки ВУИ у 214 инфицированных беременных:

- с отягощенным акушерским анамнезом (синдром потери плода, преждевременные роды, пороки развития плода);
- с клиникой кольпитов, цервицитов;

- с многоводием и маловодием;
- с неоднократной угрозой прерывания настоящей беременности;
- с кондиломами шейки матки, влагалища и вульвы.

Анализ клинических данных по балльной шкалепренатального риска ВУИ показал следующее. Анамнез инфицированных женщин был отягощен синдромом потери плода, преждевременными родами, рождением детей с пороками развития в 341 наблюдении. В этой группе обследованных беременных во время настоящей беременности гипоксия плода была диагностирована – в 57,1%, ФПН – в 82,3%, ЗВУР – в 63,2%, многоводие – в 89,6%, маловодие – в 75,4%, увеличение толщины и нарушение созревания плаценты – в 89,9%, увеличение объема живота – в 54,5%, гепатосplenомегалия плода – в 47,3% случаев. Сумма балловпренатального риска развития ВУИ у беременных женщин с отягощенным акушерским анамнезом составила  $8,91\pm0,04$  балла.

При изучении факторов рискапренатального инфицирования у беременных с многоводием и маловодием оказалось, что все клинические и УЗИ-признаки ВУИ диагностированы с высокой частотой: гипоксия плода и ФПН – в 68,9%, ЗВУР – в 78,9%, изменение плаценты – в 89,6%, увеличение объема живота – в 56,4%, гепатосplenомегалия и пиелэктазия – в 46,7% наблюдений. Сумма балловпренатального риска внутриутробного инфицирования составила  $9,62\pm0,06$  балла.

Идентичная картина отмечалась при анализе клинических и УЗИ-маркеров ВУИ в группах беременных с кольпитами, цервицитами, кондиломами шейки матки, влагалища и вульвы. Средняя сумма баллов перинатального риска инфицирования у этих пациенток превышала границу высокой степени и составила соответственно  $12,34\pm0,07$  балла у женщин с кольпитами и цервицитами и  $10,56\pm0,06$  балла у пациенток с кондиломами наружных половых органов.

Неоднократная угроза прерывания беременности осложняла течение настоящей беременности у инфицированных женщин в 356 наблюдениях. Однако клинические и УЗИ-маркеры внутриутробного инфицирования встречались в этой группе несколько реже по сравнению с предыдущими: гипоксия и ЗВУР плода – в 63,4% и 43,2% случаях соответственно, ФПН – в 77,8%, многоводие и маловодие – в 34,2%, изменения плаценты – в 45,6%, увеличение объема живота – в 31,2% наблюдений. Пренатальных признаков изменений со стороны висцеральных органов плода выявлено не было. Средняя сумма балловпренатального риска внутриутробного инфицирования в этой группе составила  $7,61\pm0,05$  балла.

Таким образом, сопоставляя показателипренатальной диагностики ВУИ в выделенных группах, можно с определенной степенью достоверности утверждать, что беременные с указанными видами акушерской и гинекологической патологии являются угрожаемыми по развитию внутриутробного герпеса и составляют группы высокого риска по инфицированию плода.

На основании полученных данных о факторах, способствующих

формированию перинатальной патологии, и результатов прогноза предложен комплекс лечебно-профилактических мероприятий для беременных с высоким риском развития внутриутробного герпеса, который проводится в выделенных группах в критические сроки трижды во время беременности – в 15-16, 30-32 и 37-38 недель гестации под контролем детекции антигена вируса простого герпеса, иммунограммы, фетоплацентометрии.

Ведение беременных в группах высокого риска по внутриутробному инфицированию и неонатальному герпесу включает:

- динамическое наблюдение за беременными с герпетической инфекцией должно включать определение титра антител к вирусам простого герпеса 1 и 2 типов, детекцию антигена или генома вируса, УЗ-фето- и плацентометрию с определением итогового индекса и формы ФПН, КТГ плода (1 раз в неделю с 30 до 40 недель беременности);

- этиотропную противомикробную терапию при наличии установленного очага инфекции с учетом стадии инфекционного процесса, общих и локальных симптомов, длительности заболевания, гестационного срока;

- профилактику (лечение) нарушений функции фетоплацентарного комплекса;

- иммуномодулирующую и интерферонкорригирующую терапию (фитоадаптогены, иммуноглобулин, кипферон);

- коррекцию и профилактику нарушений микробиоценоза родовых путей.

Основным клиническим результатом перинатальной профилактики внутриутробного и неонатального герпеса явилось двукратное уменьшение частоты тяжелых форм ВУИ, что позволяет предположить механизм защитного действия метода: предотвращение реализации инфицирования в манифестные формы эзаболевания. Об эффективности проводимых комплексных лечебно-профилактических мероприятий свидетельствует также снижение общего числа случаев инфекционно-воспалительных заболеваний новорожденных в клинике с 28,5% в 1999 г. до 12,8% в 2001 году. Причем это снижение относится как к легким, так и к тяжелым формам ВУИ.

Таким образом, прогнозирование внутриутробной инфекции при инфекционно-воспалительных заболеваниях у беременных групп высокого риска ВУИ, своевременная и рациональная коррекция выявленных нарушений в системе мать-плацента-плод приводят к снижению частоты перинатальной патологии: улучшению исходов родов для матери и плода.

### **7.3. Комплексная программа этапного лечения и профилактики рецидивов герпетической инфекции.**

Разработанные сегодня принципы и методы лечения больных рецидивирующей герпетической инфекцией главным образом обеспечивают купирование рецидивов. Высокоэффективных методов, влияющих на частоту и характер рецидивов, до настоящего времени не разработано. Рядом авторов (Г.Т.Сухих, Л.В.Ванько, 1997, Л.Н.Хахалин, Е.В.Соловьев, 1998. Whitley R.J.,

Meignier B., 1992, Stanberry L.R., 1995). предлагается использование для этих целей герпетических вакцин. Однако определены только первые курсовые дозы применения герпетической вакцины. Количество и периодичность проведения последующих курсов герпетической вакцины остаются не ясными. В определенной степени это связано с отсутствием критерии оценки эффективности курсов вакцинации. Не менее актуальным остается вопрос разработки принципов контроля за течением рецидивирующей герпетической инфекции. На основании собственных исследований мы разработали и предлагаем комплексную программу этапного лечения и профилактики рецидивов заболевания, включающей последовательное или сочетанное применение этиотропной химиотерапии, иммунотерапии и вакцинации.

### **7.3.1. Применение герпетической вакцины в профилактике рецидивов герпетической инфекции.**

Учитывая результаты проведенных нами иммунологических исследований, указывающих на основное значение клеточно-опосредованных реакций в формировании иммунитета у больных рецидивирующей герпетической инфекцией, было проведено изучение роли вакцинации в профилактике рецидивов заболевания у больных рецидивирующей герпетической инфекцией, серопозитивных по одному и двум типам вируса простого герпеса.

Вакцинация проводилась 126 больным, находившимся под нашим наблюдением в течение 3-7 лет, с различной локализацией процесса. Вакцина назначалась в период ремиссии, после излечения сопутствующей патологии или вне обострения хронического заболевания.

С этой целью мы использовали культуральную герпетическую вакцину (НИИ вакцин и сывороток, Санкт-Петербург), которая вводилась внут里кожно по 0,2 мл в дистальную треть предплечья один раз в 4 дня в количестве 5 доз. Одновременно проводили и оценку напряженности клеточного ответа на антигены вируса герпеса в РБТЛ до и после проведенного курса вакцинации при морфологическом учете полученных результатов.

Отсутствие или значительное уменьшение частоты рецидивов после проводимой вакцинации за время наблюдения отмечено у 60,98% всех вакцинированных больных. В группе больных с давностью заболевания до 2-х лет не отмечали рецидивов 63,16%, среди больных с давностью от 3 до 5 лет – 69,77% и более 5 лет – 50%, т. е. Не прослеживается зависимость результатов лечения от давности заболевания (рис. 37).

В некоторых случаях не удалось достичь стойкой ремиссии, но отмечалось снижение частоты рецидивов, выраженность местных проявлений и их длительность. В группах с различной давностью заболевания частота таких случаев составила от 27,91 до 50%.

При сопоставлении результатов вакцинации со степенью тяжести рецидивирующего герпеса наибольшее количество стойких положительных результатов лечения было при легких и среднетяжелых формах заболевания

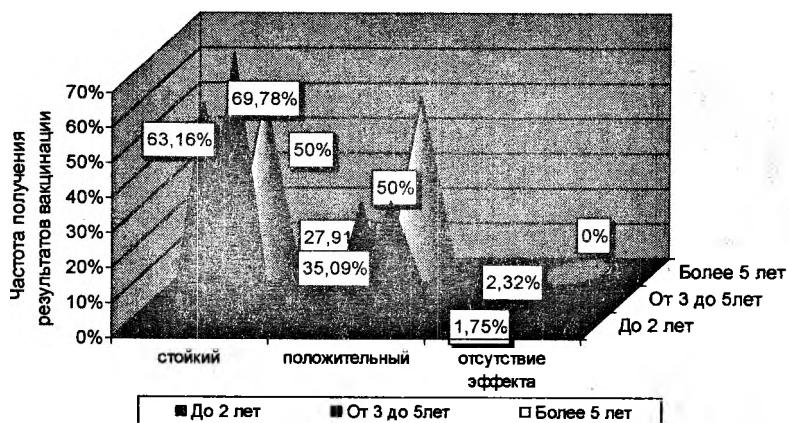


Рис. 37 Эффективность герпетической вакцинации у больных рецидивирующей герпетической инфекцией с различной давностью заболевания.

Таблица 30  
Эффективность герпетической вакцинации у больных рецидивирующей герпетической инфекцией с различной тяжестью заболевания.

Степень тяжести	Количество обследованных	Эффект от проведенной вакцинации		
		стойкий	положительный	отсутствие эффекта
Легкая	20	(18) $90 \pm 6,71\%$	(2) $10 \pm 6,71\%$	(0)
Средне-тяжелая	34	(29) $85,29 \pm 6,07\%$	(5) $14,71 \pm 6,07\%$	(0)
Тяжелая	72	(32) $44,44 \pm 5,86\%$	(38) $52,78 \pm 5,88\%$	(2) $2,78 \pm 1,94\%$

Примечание: уровень достоверности при  $P < 0,001$

(90 и 85,29% соответственно), а при тяжелых формах этот процент снижался до 44,44% (табл. 30).

При сопоставлении эффективности вакцинации с локализацией процесса были получены результаты, представленные на рисунке 38. Число больных со стойким эффектом от проведенной вакцинации, как и положительных результатов, практически не отличалось при различной локализации процесса.

Таким образом, полученные результаты указывают на то, что эффект вакцинации не зависит от локализации процесса и давности заболевания. При тяжелых же формах герпеса результаты вакцинации были заметно хуже, чем при легких и среднетяжелых.

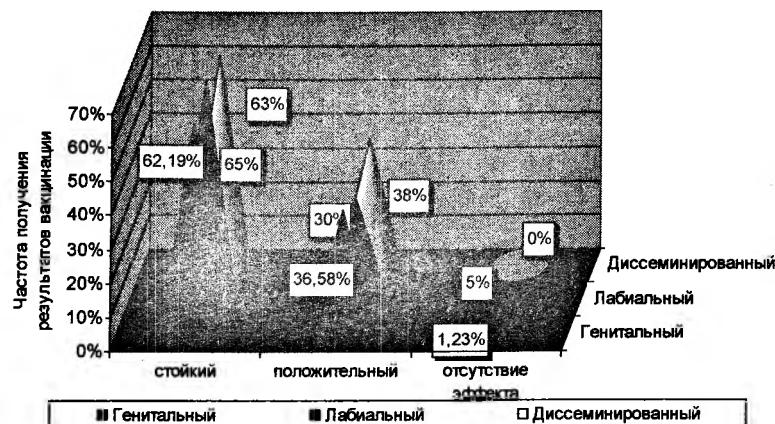


Рис.38 Эффективность герпетической вакцинации у больных рецидивирующей герпетической инфекцией с различной локализацией процесса.

При сопоставлении типа антител, имевшихся у больного, и эффекта от проведенной вакцинации нами были получены следующие результаты. У больных с рецидивирующей герпетической инфекцией, имеющих антитела только к одному типу вируса, стойкий эффект от проведенной вакцинации наблюдался у 89,18% пациентов, а при выявлении антител одновременно к двум типам вируса простого герпеса – только у 50,57%. При этом среди лиц с отсутствием стойкого эффекта от проведенной противогерпетической вакцинации 91,49% составили лица, имеющие антитела к двум типам вируса.

В то же время у больных с локализацией процесса на лице не удалось достичь стойкого эффекта от проведенной вакцинации только у пациентов, имеющих антитела к двум типам вируса простого герпеса.

У больных рецидивирующими генитальными герпесом, имеющих антитела только к 1 типу вируса, не удалось достичь стойкого положительного эффекта только в 8,7% случаев, а при наличии антител одновременно к двум типам вируса простого герпеса – в 50% случаев.

Среди больных диссеминированными формами рецидивирующего герпеса также отсутствие стойкого эффекта при выявлении антител к двум типам вируса было довольно значительным (66,67%), а при наличии антител только к 1 типу вируса это число было значительно ниже (до 21,43%).

Таким образом, из полученных данных очевидно, что, независимо от локализации процесса, пациентки, у которых выявляются антитела к двум типам вируса, как правило, имеют худший эффект от проводимой терапии.

При анализе результатов РБГЛ до и после вакцинации нами обнаружено, что до вакцинации почти все 96,83% составили отрицательные результаты. После

первого курса вакцинации количество отрицательных ответов оставалось высоким – 82,54%. При отсутствии сенсибилизации к герпетическому антигену после проведенной вакцинации назначался повторный ее курс. После второго курса вакцинации число положительных ответов составило 41,27%, отрицательных – 58,73%. И только после третьего курса число положительных ответов возросло до 53,97%, а отрицательных снизилось до 46,03%.

В то же время при добавлении в опытные культуры рекомбинантного интерлейкина-2 картина изменилась: до вакцинации число положительных ответов составило 45,95%, а отрицательных – 54,05%. После первого курса вакцинации положительными стали 63,51%, после второго – 81,08%, после третьего положительные ответы составили 98,65% (табл. 31).

Таблица 31

**Результаты РБТЛ до и после вакцинации**

Результаты РБТЛ	Значение РБТЛ при постановке в антителами вирусов герпеса 1 и 2 типов			
	без добавления интерлейкина-2	при добавлении интерлейкина-2	положительные	отрицательные
Результаты РБТЛ	положительные	отрицательные	положительные	отрицательные
До вакцинации	4 $3,17 \pm 1,56\%$	122 $96,83 \pm 1,56\%$	34 $45,95 \pm 5,79\%$	40 $54,05 \pm 5,79\%$
После 1 курса	22 $17,46 \pm 3,38\%$	104 $82,54 \pm 3,38\%$	47 $63,51 \pm 5,59\%$	27 $31,49 \pm 5,39\%$
После 2 курса	52 $41,27 \pm 4,38\%$	74 $58,73 \pm 4,38\%$	60 $81,08 \pm 4,55\%$	14 $18,92 \pm 4,49\%$
После 3 курса	68 $53,97 \pm 4,44\%$	58 $46,03 \pm 4,44\%$	73 $98,65 \pm 1,34\%$	1 $1,35 \pm 1,34\%$

Примечание: уровень достоверности при  $P < 0,001$

Средний процент бластных клеток до вакцинации составил  $1,663 \pm 0,129\%$  и при добавлении герпетического антигена нарастал до  $2,125 \pm 0,446\%$ , т.е. незначительно, при добавлении же в бластную культуру интерлейкина-2 – до  $3,427 \pm 0,126\%$ . То же самое четко прослеживается после проведения курса вакцинации. Также отчетливо прослеживается нарастание средних процентов бластных клеток с каждым последующим курсом вакцинации. Так, при спонтанной бласттрансформации от  $1,663 \pm 0,129\%$  до вакцинации возрос до  $3,245 \pm 0,363\%$  после третьего курса; при стимулированной герпетическим антигеном от  $2,125 \pm 0,446\%$  до  $4,545 \pm 0,498\%$ ; при добавлении интерлейкина-2 от  $3,427 \pm 0,216\%$  до  $6,52 \pm 0,811\%$  (табл. 32).

Все это обусловлено тем, что рецидивный характер заболевания связан с дефектом в иммунной системе в частности Т-клеточного звена и недостатком интерлейкина-2.

Рассматривая различные пути формирования иммунодефицитного состояния при обострении и ремиссии у больных с рецидивирующей формой герпетической инфекцией на основе данных литературы и собственных исследований, можно считать, что в случае реактивации, клиническим

Таблица 32

## Уровень бластных клеток в РБТЛ

	Спонтанная РБТЛ	Стимулированная герпетическим антигеном РБТЛ	РБТЛ с добавлением рекомбинантного интерлейкина-2
До вакцинации	1,663±0,129%	2,125±0,446%	3,427±0,216%
После 1 курса	2,331±0,216%	3,295±0,298%	4,346±0,676%
После 2 курсов	2,936±0,347%	4,054±0,334%	5,53±0,396%
После 3 курсов	3,245±0,363%	4,545±0,498%	6,52±0,811%
После 4 курсов	5,975±1,394%	7,125±1,482%	7,6±0,929%

Уровень достоверности при  $P<0,001$ 

проявлением которой является обострение заболевания, можно выделить 2 механизма развития иммунодефицитного состояния. Первый – ведущий механизм патогенеза – избирательное поражение клеток моноцитарно-макрофагального звена при сохранении функциональной активности лимфоцитов. Это приводит к ряду следствий (дефицит продукции ИЛ-1 влечет за собой дефицит продукции ИЛ-2 и нарушение ИЛ-зависимых этапов иммунного ответа; усиление функции моноцитов приводит к угнетению иммунных реакций, контролируемых этими клетками, в том числе пролиферации лимфоцитов; нарушению функционирования естественных киллеров; снижению уровня функциональной активности моноцитов, следствием чего является недостаточность АЗКЦ, поскольку моноциты относятся к эффекторам этой реакции). Второй механизм – глубокий дефект функционирования лимфоцитов и моноцитов больных, обусловленный, возможно, нарушениями регуляции иммунного ответа на генном уровне или другими причинами, приводит к нарушению продукции ИЛ-1 и ИЛ-2 и отвечаемости на них лимфоцитов, что обуславливает дефекты пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток и функционирования зрелых клеток-эффекторов. Проводимые курсы вакцинации у значительной части больных позволяют восстанавливать нарушенные звенья в иммунологическом процессе у больных рецидивирующей герпетической инфекцией. Однако необходимо отметить, что не всегда удается с помощью вакцинации достигнуть положительного эффекта, что может быть обусловлено более глубокими нарушениями в иммунном ответе на антигены вируса простого герпеса у больных рецидивирующей герпетической инфекцией. В связи с этим 34 больным с частыми рецидивами (более 9 раз в год), у которых не было достигнуто стойкой ремиссии заболевания после

неоднократных курсов вакцинотерапии, нами назначался препарат ронколейкин и 20-дневный курс актовегина по 200 мг 2 раза в сутки в межвакцинальный период. Актовегин совмещает в себе актопротекторное и антигипоксическое действие. Ронколейкин – лекарственная форма рекомбинантного интерлейкина-2 человека, являющегося ключевым звеном в развитии иммунного ответа, обуславливая пролиферацию и активацию Т-лимфоцитов, развитие цитолитической активности натуральных киллеров,цитотоксических Т-лимфоцитов, а также созревание В-лимфоцитов. Кроме того, ронколейкин обладает иммуностимулирующей активностью, направленной на усиление противобактериального, противовирусного, противогрибкового и противоопухолевого иммунитета. Курс лечения включал 3 внутривенных капельных введения по 0,5 млн. МЕ 1 раз в 3 дня в межрецидивный период. Применение актовегина в межрецидивный период оказывало существенное влияние на клиническое течение заболевания. У данной группы больных сокращалось количество рецидивов заболевания в среднем в 2,4 раза, а длительность течения рецидива и область поражения уменьшались. У 29,41% этой группы пациентов наблюдалось повышение уровня ответа в РБТЛ на антигены вируса герпеса.

### **7.3.2.Программа этапного лечения и профилактики рецидивов герпетической инфекции.**

Учитывая большие затруднения при выборе стратегии и тактики современной терапии герпеса вне и во время беременности, на основании собственных исследований мы предлагаем комплексную программу этапного лечения и профилактики герпетической инфекции.

**Лечение рецидивирующих герпес-вирусных заболеваний, вызываемых ВПГ 1 или 2 типа, и профилактика рецидивов делится на три этапа:**

**Этап 1.** Лечение в острый (или рецидивный) период – химиотерапия: местные и системные формы ацикллических нуклеозидов (ацикловир – перорально и местно) в течение 10 дней в полноценной дозе для подавления репликации герпес-вирусов. У лиц с иммунодефицитом обязательным является увеличение продолжительности курса в режиме супрессивной терапии (ацикловир по 400 мг 2 раза в день в течение нескольких недель или месяцев до достижения стойкой клинико-лабораторной ремиссии). В комплекс лечебных мероприятий дополнительно вводятся антиоксиданты (витамины Е, С, АОК-селен) и адаптогены (дибазол в таблетках по 0,02 г внутрь 2 раза в день 4-х дневными циклами с интервалом 3 дня; элеутерококк по 15-20 капель в день внутрь 1 раз в день, 2 курса по 6 недель с 2-х недельным перерывом).

**Этап 2.** Лечение в фазе ремиссии – иммуномодуляция: курсы интерферонов или индукторов их продукции (неовир внутримышечно по 250 мг через 48 часов, курс – 5-7 инъекций; кипферон –местно), а затем курс тимических гормонов (тактивин).

Длительность этапа – 30 – 60 дней в зависимости от клинико-лабораторных

показателей активности заболевания (до стойкого отсутствия манифестных симптомов герпетической инфекции и наличия положительного результата РБТЛ и увеличения уровня интерлейкина-2). Для усиления эффекта вакцинации вводится ронколейкин по 0,5 млн. МЕ 1 раз в 3 дня внутривенно капельно, курс – 3 инфузии. Основная цель второго этапа – подготовка больного к вакцинации.

**Этап 3. Специфическая профилактика рецидивов герпетической инфекции применением герпетической вакцины.** Для проведения вакцинации используется культуральная герпетическая вакцина. Курс лечения вакциной проводится в 5 этапов. Диспансерное наблюдение за пациентами осуществляется в течение 3-х лет.

Таким образом, этапность лечения обосновывается нашими клиническими наблюдениями, проведенными исследованиями по оценке напряженности гуморального и клеточного иммунного ответа к антигенам вирусов герпеса 1 и 2 типов.

#### **7.4. Подготовка к беременности женщин с рецидивирующей герпетической инфекцией путем поэтапной специфической иммунотерапии**

Проведение прегравидарной подготовки у женщин с рецидивирующей герпетической инфекцией и включенных в группу высокого риска внутриутробной инфекции является одним из основных общих принципов ее профилактики рецидивов, гестационных осложнений, перинатальной заболеваний и потерь в прогнозируемой беременности при ее планировании.

Основными положениями подготовки к беременности при данной патологии следует считать:

- проведение комплексного обследования женщины вне беременности для уточнения микробиологического, гормонального, иммунного, метаболического статуса и выявления сопутствующих генитальных и экстрагенитальных заболеваний, дисфункциональных расстройств;
- осуществление этиотропной противовирусной химиотерапии;
- обязательное лечение половых обоих партнеров при выявлении и подтверждении аногенитального рецидивирующего герпеса;
- назначение - дифференцированной (по иммунограммам) иммунокорригирующей и интерферон-стимулирующей терапии с использованием следующих групп лечебных воздействий: а) фармакологических средств (устранение дисфункции Т- и В- систем иммунитета); б) интерферонов и интерфероногенов; г) немедикаментозных и нетрадиционных методов, адаптогенов;
- нормализация метаболического гомеостаза (средства улучшения микроциркуляции, витамины А, С, Е, тканевые протекторы, антиоксиданты);
- коррекция нарушений менструального цикла и лечение сопутствующих генитальных заболеваний;

- назначение адьювантной терапии для усиления эффекта (ферменты, репараторы, биостимуляторы, салуретики, антиоксиданты).

Кроме общих принципов, прегравидларная подготовка при рецидивирующем герпесе имеет специфические особенности.

Лечение рецидивирующего герпеса до сих пор, несмотря на существенное развитие фармакологической основы терапии, представляет значительные практические трудности. Это объясняется непреодолимостью биологическими и фармакологическими методами персистенции вируса в организме человека, длительным рецидивирующим течением заболевания, а также специфическим иммунодефицитом. Терапия герпетической инфекции во время беременности является еще более значимой проблемой, так как спектр используемых этиотропных препаратов ограничен ввиду риска неблагоприятного воздействия на плод. Поэтому особенно актуальными становятся мероприятия, направленные на профилактику акушерских осложнений, внутриутробного инфицирования, неонатального герпеса при данной инфекции до беременности. В этом плане большую практическую значимость представляет подготовка к беременности женщин с рецидивирующей герпетической инфекцией путем поэтапной специфической иммунотерапии.

Для проведения вакцинации используется культуральная герпетическая вакцина (НИИ вакцин и сывороток, Санкт-Петербург). Применение герпетической вакцины с целью специфической иммунотерапии и профилактики осуществляется в условиях дневного стационара, поэтапно: 1-й этап – купирование рецидива; 2-й этап – стартовый курс вакцинации; 3-й и 4-й этап – вакцинотерапия; 5-й этап – диспансерное наблюдение и реабилитация. До начала и во время лечения для оценки терапевтической эффективности проводится иммунологическое обследование на наличие антител к вирусам простого герпеса 1 и 2 типов, РБТЛ с антигенами вирусов и добавлением рекомбинантного интерлейкина-2.

*Первый этап – купирование рецидива.* С этой целью проводится лечение с применением одного из предложенных выше комбинированных методов терапии рецидива.

На первом этапе всем больным проводится противорецидивное лечение – противогерпетические препараты (ацикловир по 200 мг внутрь 5 раз в день в течение 10 дней в сочетании с местными аппликациями 5% мази ацикловира 4-5 раз в день в течение 14-21 дня), природные антиоксиданты (витамин Е по 1 капсуле, содержащей 200 мг токоферола ацетата, внутрь 1 раз в день в течение 10 дней; витамин С в таблетках, содержащих 0,5 г препарата, до 1,5-2 г с сутки в течение 10-15 дней; АОКселен - по 1 таблетке 1 раз в день 15-20 дней), иммуномодулирующая терапия (тактивин по 100мкг подкожно 2 раза в неделю, курс – 10 инъекций в сочетании с местным применением суппозиториев кипферона – по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 10-12 часов в течение 10 дней).

Курс лечения составляет в среднем 7-10 дней. В этот период проводится

обследование больного на наличие антител к 1 и 2 типам вируса герпеса, постановка РБТЛ с антигенами вирусов, желательно и с добавлением рекомбинантного интерлейкина-2 в бластные культуры клеток. Подобное иммунологическое обследование позволит на первом этапе с определенной степенью вероятности определить прогноз вакцинотерапии.

**Второй этап – стартовый курс вакцинации.** С этой целью можно использовать культуральную герпетическую вакцину которая вводится внутримышечно по 0,2 мл один раз в 4 дня в количестве 5 доз. По окончанию курса вакцинации вновь проводится иммунологическое обследование пациента с постановкой РБТЛ, в том числе и с добавлением в бластные культуры клеток интерлейкина-2. При получении положительного результата РБТЛ назначается повторный курс вакцинотерапии. В случае отрицательного результата (отрицательный результат РБТЛ, в том числе и с добавлением интерлейкина-2) больным целесообразно назначить актовегин в течение 14-20 дней с последующим курсом вакцинотерапии. Необходимо отметить, что у больных, у которых после первого стартового курса вакцинации выявляется сенсибилизация лимфоцитов к антигенам вируса герпеса, как правило, после второго курса вакцинации не регистрируются рецидивы герпетической инфекции.

Противопоказаниями для вакцинации являются:

- острые инфекционные и неинфекционные заболевания,
- рецидив герпетической инфекции,
- обострение хронических заболеваний,
- беременность,
- злокачественные новообразования.

**Третий этап – вакцинотерапия.** Данный этап, как правило, начинается через 8-10 дней после первого курса вакцинации, что обусловлено временем, затраченным на иммунологическое обследование. Вновь вводится герпетическая вакцина внутримышечно по 0,2 мл один раз в 4 дня в количестве 5 доз.

Затем повторяется иммунологическое обследование, включающее в себя постановку РБТЛ с антигенами вируса герпеса. Полученные результаты сопоставляются. У лиц, у которых после данного этапа появились положительные значения РБТЛ, как правило, наблюдается клиническое выздоровление, и в дальнейшем в проведении вакцинации они не нуждаются. Эта категория больных переходит в группу диспансерного наблюдения с проведением соответствующих мероприятий.

**Четвертый этап – вакцинотерапия.** Данный этап проводится через 3-4 месяца после окончания третьего этапа, причем целесообразность проведения данного этапа оправдана у больных, у которых сенсибилизация лимфоцитов к антигенам вируса герпеса выявляется только после добавления в бластные культуры клеток интерлейкина-2 и недостаточном клиническом эффекте, сохраняющихся рецидивах.

Вновь вводится герпетическая вакцина внутримышечно по 0,2 мл один раз в 4

дня в количестве 5 доз. Если в межвакцинальный период у больного имели место рецидивы кожно-слизистого герпеса, то повторяется курс комбинированного противовирусного лечения.

**Пятый этап – диспансерное наблюдение.** Диспансерное наблюдение за пациентом проводится в течение 3 лет при эффективном лечении.

В этот период больному проводится каждый год один курс вакцинации. В течение каждого года наблюдения желательно проводить 2-3 20-дневных курса с использованием антигипоксантов.

После проведения стартового курса вакцинации и получении отрицательных результатов иммунологического обследования больным вновь проводят вакцинацию герпетической вакциной. В случае отрицательных значений иммунологических показателей (отрицательная РБТЛ с антителами вируса герпеса, в том числе и при добавлении интерлейкина-2), отсутствии клинического эффекта дальнейшее введение вакцины нецелесообразно. В таких случаях больным можно рекомендовать введение ронколейкина по указанной методике или прием ацикловира в супрессивном режиме, лечение индукторами интерферона и иммуноглобулинами, методами физической активации крови (лазерное облучение крови).

Специфическая иммунотерапия герпетической вакциной проведена 78 пациенткам репродуктивного возраста (18-32 лет), планирующие беременность. Из них – у 21% больных отмечалась легкая форма рецидивирующей герпетической инфекции (1-3 рецидива в год), у 43% - среднетяжелая форма (4-6 рецидивов в год), у 35% - тяжелая форма (6 и более рецидивов в год). Обследование и лечение по указанной методике проводилось на базе гинекологического отделения и женской консультации клинического родильного дома №2, женской консультации №1 ТМО №3, инфекционной больницы города Витебска. По возрастному составу, клиническому течению заболевания основная группа была сопоставима с контрольной, в которой больные получали лечение по поводу рецидивирующего герпеса только ацикловиром в эпизодическом режиме местно и перорально. Эффективность лечения в обеих группах оценивали по времени до первого рецидива после окончания лечения, по количеству рецидивов в год на протяжении 3-х лет наблюдения, продолжительности межрецидивного периода, клинической продолжительности и выраженности манифестных знаков рецидива, наличию прудромальных симптомов, частоте побочных эффектов вакцинации.

Пациентки, получившие поэтапную специфическую иммунотерапию, находились на диспансерном наблюдении. При этом каждые 3 месяца исследовали анализ крови и мочи, определяли сывороточный билирубин, креатинин и мочевину сыворотки крови, печеночные ферменты (АлАТ, АсАТ). За три года наблюдений не было значительных отклонений от нормы в общеклинических анализах крови и мочи, показателях сывороточного билирубина и креатинина, печеночных ферментов.

Количество пациенток без рецидивов на протяжении первого года

наблюдения после проведенной этапной вакцинации составило 67,9%. Применение комплексного поэтапного лечения со средне-тяжелыми и тяжелыми формами герпетической инфекций привело к увеличению продолжительности межрецидивного периода у больных в 3-4 раза. Отдаленные результаты наблюдения показали, что у 9 пролеченных больных рецидивов не было 18 мес., у 11 – ремиссия продолжалась 6 мес., у 3-х – от 3 до 6 мес., у 2-х пациенток с тяжелой формой заболевания – эффекта не было. Изучение времени до возникновения первого рецидива после окончания лечения показало, что после окончания специфической иммунотерапии клинические проявления возврата инфекции были зафиксированы в среднем через 4-5 месяцев. Время до первого рецидива при эпизодическом приеме ацикловира было в 3-3,5 раза короче (1-1,5 месяцев).

Обследование больных, получавших подготовку к беременности путем поэтапной специфической иммунотерапии, показало прогрессивное уменьшение ежегодной частоты рецидивов (рис. 39).



Рис.39 Средняя частота рецидивов в год у больных рецидивирующей герпетической инфекцией после применения специфической иммунотерапии и ацикловира

При возникновении рецидива заболевания на фоне предложенной нами терапии продолжительность его уменьшалась до 3-4 дней (у пациенток, получавших циклическую терапию, - до 5 дней). Рецидивы герпеса протекали с минимальными манифестными симптомами (табл. 33).

Таким образом, применяемая поэтапная специфическая иммунотерапия облегчает местные и системные симптомы рецидива, ликвидирует очаги поражения, уменьшает время выздоровления в 1,6 раза ( $p<0,01$ ). При этом дозы противовирусных препаратов и продолжительность приема, необходимые для

Таблица 33

## Оценка клинической эффективности этапной специфической иммунотерапии

Манифестные знаки во время рецидива	Длительность клинического проявления симптомов после лечения (дни)	
	Получавшие этапную специфическую терапию (n = 78)	Получавшие эпизодическое лечение ацикловиром (n = 72)
Отец, гиперемия	1,5±0,21	2,3±0,31
Образование струпа	3,1±0,41	4,5±0,53
Зуд	1,4±0,15	3,2±0,46
Боль	2,5±0,26	3,6±0,51
Время выздоровления	3,7±0,44	6,1±0,59

купирования обострения инфекции, снижались. В результате длительность пребывания больных с клиническими проявлениями рецидива заболевания в стационаре сократилась в среднем на 4,2±0,28 дня.

Значительно уменьшилась частота ложных продромов после предложенного нами комплекса мероприятий. За 3 года наблюдения значительно снизился средний процент пациенток с ложными продромальными симптомами герпеса и составил соответственно 65% в 1-й год, 39% - на 2-м году, 28% - в 3-й год после лечения. Среднее количество ложных продромов в год уменьшилось с 6-7 до 2-3 на одну пациентку.

Терапия хорошо переносилась. Использование поэтапной специфической иммунотерапии с вакцинацией в большинстве случаев не привело к возникновению побочных эффектов. Побочные явления в виде тошноты, слабости и подъема температуры тела до 39°C выявлены в 4-х случаях.

Заметно улучшалось эмоциональное состояние больных, восстанавливаясь сексуальная жизнь, повышалась работоспособность. В процессе годичного курса терапии зафиксировано достоверное улучшение всех использованных показателей психологического состояния и качество жизни обследованных пациенток.

Результаты 3-х лет наблюдений за больными, получившими этапную комплексную подготовку с применением вакцинации, показали, что при кожных формах герпеса стойкий положительный эффект выявлен в 90% случаев, в то время как при генитальном герпесе рецидивы прекратились у 69% пациенток.

Беременность наступила у 42 (53,8%) пациенток, страдающих рецидивирующими герпесом и прошедших этапную комплексную прегравидарную подготовку с вакцинацией. Беременность наступила через год после окончания лечения, при наличии стойкого положительного терапевтического эффекта от предложенной терапии. С целью выяснения

эффективности прегравидарной подготовки и лечения путем этапной специфической иммунотерапии, мы изучили течение и исходы беременности и родов для матери и плода. Контрольную группу составили 137 пациенток с рецидивирующим герпесом, не получавших соответствующей терапии (рис. 40).

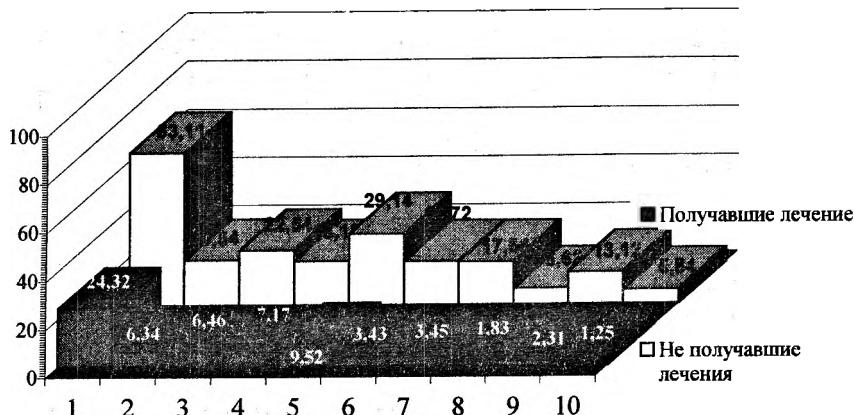


Рис.40 Характер и частота гестационных осложнений у обследованных беременных

1-угроза прерывания беременности  
 2-поздние гестозы беременности  
 3-многоводие  
 4-маловодие  
 5-рецидив заболевания  
 6-преждевременные роды  
 7-преждевременное излитие околоплодных вод  
 8-длительный безводный период  
 9-аномалии родовых сил  
 10-эндометрит после родов

У всех 42 обследованных пациенток роды были срочными. Из приведенных данных следует, что в группе женщин, получавших прегравидарную подготовку, во время беременности в 2,6 раза снизилась частота угрозы прерывания беременности ( $p<0,001$ ). Для купирования осложнения достаточно было применения общепринятой терапии по сохранению беременности (спазмолитической, седативной).

Согласно результатам исследования, у пациенток основной группы не было спонтанных абортов и неразвивающихся беременностей. Рецидив заболевания во время беременности отмечался у 4-х женщин основной группы (9,52%), то есть достоверно чаще – в 3,1 раза ( $p<0,001$ ), чем у инфицированных беременных, не получавших подготовки к беременности. Отмечена тенденция к снижению частоты многоводия и маловодия во время беременности – соответственно в 3,5 и 2,5 раза ( $p<0,01$ ).

Роды у этих больных достоверно реже осложнялись преждевременным излитием околоплодных вод – в 5,1 раза ( $p<0,001$ ), длительным безводным

периодом – в 3,7 раза ( $p<0,001$ ), аномалий родовых сил – в 5,7 раза ( $p<0,001$ ). Благоприятно протекал послеродовый период у пациенток с РГИ, получивших прегравидарную подготовку. Подтверждением этого обстоятельства явилось достоверное снижение у них случаев послеродового эндометрита – в 4,8 раза.

Из приведенных данных видно, что предложенная специфическая прегравидарная подготовка способствовала улучшению состояния здоровья новорожденных. Частота асфиксии у детей основной группы снизилась в 2,6 раза ( $p<0,01$ ), внутриутробной гипотрофии – в 3,2 раза ( $p<0,01$ ). Достоверно реже отмечалась внутриутробная пневмония, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, тимомегалия, конъюнктивит. Аномалий развития и перинатальных потерь среди детей основной группы не было (табл. 34).

Таблица 34.  
Состояние здоровья новорожденных от матерей основной и контрольной групп.

Осложнения в неонатальном периоде	Основная группа (n = 42)	Контрольная группа (n = 52)
	%	%
Асфиксия новорожденного	11,62± 2,66	30,74±2,71
Врожденный везикулез	2,34±0,21	11,53± 1,23
Внутриутробная пневмония	3,61±1,44	9,64±2,78
Синдром дыхательных расстройств	1,65± 0,04	5,71±1,34
Внутриутробная гипотрофия	4,33±1,15	13,42± 2,23
Гипоксически-ишемическая энцефалопатия	5,71± 1,48	21,24±3,47
Гепатосplenомегалия	0	5,74± 2,17
Врожденный порок сердца	0	3,82±1,31
Тимомегалия	2,64±0,34	7,71±2,76
Аномалии развития	0	5,73±2,11
Конъюнктивит	1,43± 0,03	7,72±2,81
Перинатальная смертность	0	29,19%

Примечание: при уровне достоверности  $p<0,01$

Таким образом, проведение прегравидарной подготовки у женщин с рецидивирующей герпетической инфекцией и включенных в группу высокого риска внутриутробной инфекции является эффективным методом профилактики рецидивов, гестационных осложнений, перинатальной заболеваний и потерь в прогнозируемой беремености при ее планировании.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Герпетические инфекции – широко распространенная группа инфекционных заболеваний, практически каждый человек инфицирован одним или несколькими серовариантами вирусов герпеса человека. Влияние герпетической инфекции на формирование патологии репродуктивного и перинатального периода является одной из ведущих медико-социальных проблем во многих странах мира. Интерес к изучению рецидивирующей герпетической инфекции определяется несколькими аспектами. В последние годы, в связи с введением официальной регистрации этого заболевания в некоторых странах и современных методов диагностики, стало известно, что имеется неуклонная тенденция к росту частоты герпетической инфекции среди населения. Рецидивирующий герпес представляет значительную опасность для репродуктивного здоровья женщины, так как тяжелое течение заболевания и частые рецидивы могут привести к анатомическим изменениям в половых органах, к росту гинекологической заболеваемости.

Тяжесть клинических проявлений рецидивирующей герпетической инфекции определяется инфицированностью типом вируса простого герпеса. Имеется корреляционная связь тяжести заболевания с одновременным инфицированием двумя типами ВПГ. У пациенток с рецидивирующей герпетической инфекцией недостаточность клеточного иммунного ответа в период рецидива связана с нарушением регуляторной функцией ИЛ-2, со снижением сенсибилизации Т-лимфоцитов к антигенам вируса простого герпеса и изменением пролиферативного иммунного ответа.

Значительное распространение герпетической инфекции у женщин fertильного возраста, исходное снижение неспецифической резистентности приводит к длительной персистенции вируса герпеса в организме беременной и росту частоты осложнений беременности и родов. Не вызывая особых расстройств здоровья матери, ВПГ может проникать в плаценту, эмбрион или плод и вызывать тяжелые перинатальные инфекционные повреждения. Новорожденные с клиническими проявлениями инфекции требуют дорогостоящего лечения и реабилитации, которая не может полностью исключить хронизации процесса и инвалидизации ребенка.

В этой работе нами предпринята попытка внести свой вклад в решение этой проблемы.

Принимая во внимание особенности патогенеза рецидивирующей герпетической инфекции, социальную и медицинскую значимость данной проблемы, необходимым является проведение комплекса мероприятий, направленных на терапию и профилактику заболевания. Исход воздействия вируса простого герпеса на организм матери, плода и новорожденного также в значительной степени определяется лечебными и профилактическими мероприятиями, rationalной акушерской тактикой. Анализ проведенных исследований показывает необходимость использования методологических и дифференцированных подходов к терапии больных рецидивирующей

герпетической инфекцией, к тактике ведения беременных.

Основными направлениями противовирусной терапии у женщин репродуктивного возраста являются: терапия герпеса вне беременности; терапия герпеса у беременных; терапия неонатального герпеса; дифференцированный подход к родоразрешению; подготовка и планирование беременности у пациенток с рецидивирующими герпесом.

При лечении рецидивирующей герпетической инфекции следует придерживаться современных международных стандартов, включающих не только медицинские, но и психологические аспекты. Устранение психологических расстройств путем быстрой и точной диагностики заболевания; оказания постоянной психологической поддержки; постоянного консультирования по вопросам образа жизни, сексуального поведения, «управления болезнью» привело к улучшению качества жизни у 64% пациенток с рецидивирующей герпетической инфекцией.

Прием ацикловира и его аналогов в супрессивном режиме уменьшает число и тяжесть рецидивов, начиная с первого года лечения; приводит к нормализации психологического состояния и восстановлению сексуальной жизни пациенток, уменьшает асимптоматическое выделение вируса. Количество пациенток без рецидивов в течение первого года приема препарата выросло с 38% до 64%. Однако терапия ацикллическими нуклеозидами не предотвращает перехода вируса в персистирующее состояние и возникновения рецидивов после отмены или трансмиссии инфекции. При клинической манифестации ГИ во время беременности, при наличии гестационных осложнений, при неблагоприятном исходе предыдущей беременности, при клинической манифестации ГИ во время беременности, при наличии гестационных осложнений эффективность терапии может быть повышена путем сочетания в курсе лечения ацикловира и препаратов кипферона, бетадина. Иммуноглобулиновая терапия у беременных с рецидивирующей герпетической инфекцией приводит к снижению признаков прогрессирующего многоводия, к купированию симптомов угрозы прерывания беременности; приводит к снижению частоты оперативного родоразрешения и является эффективным средством профилактики неонатального герпеса. Тактика ведения беременных с рецидивирующей герпетической инфекцией включает комплекс диагностических, лечебных, организационных мероприятий, направленных на терапию инфекции, предупреждение акушерских осложнений, профилактику неонатального герпеса, коррекцию морффункциональных нарушений фето-плацентарного комплекса. Выбор тактики и метода лечения проводится с учетом срока беременности и тяжести клинического течения заболевания.

Предложенная программа комплексных системных мероприятий по профилактике рецидивов и осложнений репродуктивного периода при рецидивирующей герпетической инфекции включает учет триггерных факторов рецидивирования инфекции, выделение беременных группы риска по развитию внутриутробного и неонатального герпеса, этапное лечение и профилактику рецидивов заболевания, подготовку к беременности женщин с рецидивирующей

герпетической инфекцией путем поэтапной специфической иммунотерапии.

Прегравидарная подготовка у женщин с рецидивирующей герпетической инфекцией и включенных в группу высокого риска внутриутробной инфекции является эффективным методом профилактики рецидивов, гестационных осложнений, перинатальных заболеваний и потерь в прогнозируемой беременности при ее планировании.

## **СПИСОК ОСНОВНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абазова Ф.И., Хахалин Л.Н. Информ. аналит. бюл. "Заболевания, передаваемые половым путем." – 1995.- N 3.– С. 23.
2. Азаренок К.С. Клинические аспекты применения реакции бластной трансформации лимфоцитов и ее использования для изучения патогенеза и дифференциальной диагностики инфекционного и сывороточного гепатита с другими заболеваниями: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.10.– М., 1978.– 38 с.
3. Айламазян Э.К. Современное состояние проблемы перинатальных инфекций // Вестник Рос. асс. Акуш. гинекологов.-1995.-№2.-С.3-11
4. Акулич Н.Ф., Семенов В.М., Дмитраченко Т.И. и др. Клинико-иммунопатогенетическое обоснование рационального использования герпетической вакцины в профилактике рецидивирующей герпетической инфекции // Сборник научных трудов IV съезда врачей-инфекционистов Республики Беларусь «Инфекционные болезни в современных условиях».– Витебск, 17-18 сентября 1997.– С. 9-10.
5. Акушерство. Справочник Калифорнийского университета. Под ред. К.Нисвандера и А.Эванса. Пер. с англ.-М., Практика,1999.- 704с.
6. Александровский А.В. Клинико-иммунологическая характеристика новорожденных с герпесвирусной инфекцией. Дис. ... канд. мед. наук.- М., 1996. – 38 с.
7. Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г., Громыко Г.Л., Ковалева Т.Г., Тышкевич О.В. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение: Учебное пособие.- СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2001.- 32 с.
8. Атаева Г.Б. Особенности течения беременности и родов у женщин с генитальным герпесом.: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1992.– 26 с.
9. Барановская Е.И., Жаворонок С.В. Герпесвирусная инфекция и беременность. – Мозырь: Издательский Дом «Белый Ветер». 2001. – 11 с.
10. Баринский И.Ф., Шубладзе А.К., Каспаров А.А., Гребенюк В.Н. Герпес. Этиология, диагностика, лечение. – М., 1986.– 268 с.
11. Бегер Р.Х. Иммуноглобулины для внутривенного введения.// Медицинская клиника. Германия.- 1995; № 9: - С. 520-6
12. Белозеров Е.С., Джасыбаева Т.С. Социально-экологические аспекты здоровья человека. – Алма-Ата, 1993. – 220 с.
13. Богданова Н.М. развитие детей раннего возраста с внутриутробным заражением (инфицированием) /Автореф. дис.... канд. мед. наук, СПб, 1996.- 20 с.
14. Борисенко К.К. Герпетическая инфекция кожных покровов и слизистых оболочек. В кн.: Неизвестная эпидемия: герпес. Смоленск, 1997.- С.32 – 57.
15. Бressкий А.Г., Лызиков Н.Ф., Львов Н.Д. и др. Лечение больных вульвовагинитами и цервицитами герпетической этиологии //Вопросы патогенеза и терапии инфекционных и паразитарных заболеваний: Сб.науч.трудов ВОДНМИ. - Витебск, 1993. – С.36-38.

16. Бычков В.И., Рог А.И. Оценка факторов риска развития фоновых и предраковых заболеваний шейки матки //Акушер. И гинеколог. – 1991. - № 5. – С.53-54.
17. Власов Н.Н. и др. ВИЧ-инфекция. Основы комбинированной противоретровирусной терапии. – СПб., 1998. – 40 с.
18. Врожденные пороки развития :пренатальная диагностика и тактика /Под ред. Б.М.Петриковского, М.В.Медведева, Е.В.Юдиной. 1-е изд. М.: РАВУЗДПГ, Реальное время, 1999.- С. 185-214.
19. Вотяков В.И., Коломиец А.Г. Патогенез и терапия персистентных инфекций, протекающих с синдромами иммунодефицитов //Клин. мед. – 1990. –№ 5. – С.29-36.
20. Вудайгери Ч. Шейкар. Клинико-иммунологическая характеристика генерализованных (диссеминированных) форм герпетической инфекции у новорожденных: Автореф. дис. .... канд. мед. наук. – М., 1994.– 24 с.
21. Герасимович Г.И., Коломиец А.Г., Малевич Ю.К. Принципы диагностики и лечения генитальной герпетической инфекции во время беременности //Тез. IV съезда акушеров-гинекологов Белорусской ССР. – Минск, 1985. – С.78-80.
22. Гнедько Т.В., Кагура Н.Г., Гриценко О.Н. Неонатальная смертность от инфекционных заболеваний в Республике Беларусь в 1988-2000 г.г. //Материалы VII съезда акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь. - Гродно, 2002. – С. 231-235.
23. Гранитов В.М. Герпесвирусная инфекция.- Москва:Медицинская книга.- Н.Новгород:Издательство НГМА,2001.- 88 с.
24. Демидов В.Н. Ультразвуковая плацентография //Акуш. и гинекол., 1981. - № 1. – С.55-57.
25. Дракина С.А., Недзвядь М.К., Коломиец А.Г. и др. Поражение ЦНС при генерализованной герпетической инфекции //Клиническая медицина, 1995. - № 6. – С.28-29.
26. Европейское руководство по клинической оценке противоинфекционных лекарственных средств / Пер. с англ., под ред. А.Г. Чучалина и Л.С. Страчунского.- Смоленск, 1996. – 320 с.
27. Ершов Ф.И., Коваленко А.Л., Романцев М.Г. Герпетическая инфекция: вопросы патогенеза, методические подходы к терапии // Москва, 1997. – С. 3-8, 86-89.
28. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (Клинические лекции) / Под ред. проф. В.Н.Прилепской. – 2-е издание. – М.: МЕДпресс. 2000. – 432 с.
29. Зайдиева З.С., Тютюнник В.Л., Орджоникидзе Н.В. Перинатальные аспекты герпетической инфекции //Акуш. и гинекол.- 1999.-№1.- С.4-7.
30. Зуева Э.А. Влияние ВПГ-инфекции на течение беременности и состояние плода. Метод комплексного лечения рецидивирующей ВПГ-инфекции //Дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук. –Санкт-Петербург, 1996. –136 с.
31. Иммунопатогенез и лечение генитального герпеса и хламидиоза: Руководство для врачей /Под ред. В.А.Исаакова и Ю.В.Аспеля. Новгород.- СПб, 1999.- 152 с.

32. Инфекции, передаваемые половым путем: Практическое руководство / Ю.К.Скрипкин, А.А.Кубанова, Г.Я.Шарапова, Г.Д.Селисский. – М.: Медпресс, 1999. – 364 с.
33. Исаков В.А., Борисова В.В., Исаков Д.В. Герпес. Патогенез и лабораторная диагностика.- Санкт-Петербург, 1999. – 98 с.
34. Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей. В 4 томах. – Т. 4 /Под ред. Ю.К. Скрипкина. – М.: Медицина, 1996. – 352 с.
35. Коломиец А.Г., Вотяков В.И., Бикбулатов Р.М. // Генерализованная герпетическая инфекция: Факты и концепция. – Мин.: Навука і тэхніка, 1992. – 351 с.
36. Коломиец А.Г. Малевич Ю.К. Коломиец Н.Д. Многоликий герпес: клинико-патогенетический полиморфизм герпетической инфекции. – Минск, 1988.– 326 с.
37. Кострова О.М., Львов Н.Д., Алешкин А.А., Баринский И.Ф. Иммуноглобулины в профилактике и терапии герпесвирусных инфекций // Вопросы вирусологии. – 1991. - № 3. – С.182-187.
38. Кузьмин В. Н., Музыкантова В. С., Семенова Т. Б., ИльенокЛ.Н. Герпетическая инфекция в акушерстве и перинатологии.- М., 1999.- . 27 с.40.
39. Майчук Ю.Ф. Герпес-вирусные заболевания глаз. В кн.: Неизвестная эпидемия: герпес. Смоленск, 1997. – С.62–75.
40. Малевич Ю.К. Генитальная герпетическая инфекция в акушерстве и гинекологии: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук: 14.00.01 /Минск. мед. ин-т. – М.,1996. – 31 с.
41. Марченко Л.А. Генитальный герпес у женщин вне беременности (клиника, дмагностика и лечение). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1997. – 35 с.
42. Марченко Л.А., Шуршалина А.В. Обоснование принципов современной терапии генитального герпеса //Гинекология. – 2000. - Т. 2. - № 3. С.16-32.
43. Масюкова С.А., Резайкина А.Ю. Гребенюк В.И. и др. Иммунотерапия рецидивирующего простого герпеса (клиническое и электронно-микроскопическое исследование).// Бюлл. Заболевания, передаваемые половым путем.- 1995, № 2: - С. 27-30.
44. Махина Н.Н., Новикова В.И., Пчельников Ю.В., Деркач Ю.Н., Лысенко И.М. Внутриутробные вирусные инфекции //Метод. рекомендации. – Витебск, 1999. –15 с.
45. Мацакария А.Д., Долгушина Н.В. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода. – Москва, «Триада-Х».–2002.- 80 с.
46. Неизвестная эпидемия: герпес / Под ред. Л.Н. Хахалина. Смоленск, 1997. – 162 с.
47. Новиков Д.К., Новикова В.И. Оценка иммунного статуса.- Москва, 1996. – 281 с.
48. Новицкий В.А., Пушкинская Н.Л., Баринский И.Ф. Герпетические вакцины // Вопр. вирусол. – 1987. – № 3. – С. 261-277.
49. Протас И.И. Герпетический энцефалит. Клиника, патогенез, терапия. –

- Минск: ООО «eMET», 2000. – С.131-146.
50. Рахманова А.Г., Исаков В.А., Пригожина В.К. Клиника и лечение герпетической инфекции.– СПб., 1996. – 56 с.
51. Родионов А.Н. Заболевания, передаваемые половым путем. – СПб: Питер Ком, 1999. – 288 с.
52. Русакевич П.С., Литвинова Т.М. Заболевания шейки матки у беременных: диагностика, лечение, мониторинг, профилактика. – Мин.:БелМАПО, 2002. – 140 с.
53. Самородинова Л.А., Тищенко М.С. Внутриутробные инфекции: Учебное пособие /ПетрГУ. Петрозаводск, 2000.- 100 с.
54. Семенова Т.Б. Клинико-эпидемиологические особенности генитального герпеса // Информ. аналит. бюл. “Заболевания, передаваемые половым путем.” – 1995. – № 3. – С. 8.
55. Сидорова И.С., Макаров И.О.Фетоплацентарная недостаточность. Клинико-диагностические аспекты.-М.:Знание-М, 2000,- 127 с.
56. Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И. Иммунитет и генитальный герпес // Н.Новгород: Изд-во НГМА, 1997. – 224 с.
57. Ткачева И.И., Тареева Т.Г., Федотова А.В., Шугинин И.О. Рациональные методы профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний матери, плода и новорожденного при акушерской и экстрагенитальной патологии //Вестник Рос. асс. акушеров-гинекологов, 1999 - №3. – С.80-84.
58. Хахалин Л.Н. Этиопатогенетическое обоснование современной терапии генитального герпеса //Информационно-аналитический бюллетень. Заболевания, передаваемые половым путем. – 1995. - № 3. – С.18-22.
59. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. (Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений). Практическое руководство. СПб.: Элби СПб, 2002.-352с.
60. Эдмонд Р., Роуланд Х., Уэлсли Ф. Инфекционные болезни /Пер. с англ. М.: Mosby-Wolf.- Практика, 1998.- 439 с.
61. Ankel H., Westra D.F., Welling-Westre S., Lebon P. Induction of interferon-alpha by glycoprotein D of herpes simplex virus: a possible role of chemokine receptors // Virology. 1998. – Vol. 25. – № 2. – P. 317-26.
62. Baker D.A. Long-term suppressive therapy with acyclovir for recurrent genital herpes // J.-Int.-Med.-Res. – 1994. – V. 22. – Suppl. n. 1. – P. 24A-31A.
63. Baker D.A. Antiviral therapy for genital herpes in nonpregnant and pregnant women // Int.-J.-Ferti.-Womens.-Med. – 1998. - Vol. 43. - № 5. – P. 243-8.
64. Barton S.E. Herpes management and prophylaxis // Dermatol.-Clin.. – 1998. - Vol. 16. -№ 4. – P. 799-803.
65. Biagioni P.A., Lamey P.J. Acyclovir cream prevents clinical and thermographic progression of recrudescent herpes labialis beyond the prodromal stage // Acta-Derm.-Venereol. – 1998. - Vol. 78. - № 1. – P. 46-47.
66. Boehmer P.E., Lehman I.R. Herpes simplex virus DNA replication // Annu.-Rev.-Biochem. – 1997. - Vol. 66. – P. 347-84.
67. Bowen J.C., Alpar H.O., Phillpotts R., Brown M.R. Mucosal delivery of herpes

- simplex virus vaccine // Res.-Virol. - 1992. - 143. - № 4. - P. 269-278.
68. Brown Z.A. Genital herpes complicating pregnancy // Dermatol.-Clin. - 1998. - Vol. 16. - № 4. - P. 805-810.
69. Brugha R., Keersmaekers K., Renton A., Meheus A. Genital herpes infection // Int.-J.-Epidemiol. - 1997. - Vol. 26. - № 4. - P. 698-709.
70. Cantin E.M., Hinton D.R., Chen J., Openshaw H. Gamma interferon expression during acute and latent nervous system infection by herpes simplex virus type 1 // J.-Virol. - 1995. - V. 69. - № 8. - P. 4898-4905.
71. Cardamakis E., Relakis K., Kotoulas I.G., Michopoulos J., Metallinos K., Mantouvalos H., Tzingounis V. Treatment of recurrent genital herpes with interferon alpha-2alpha // Gynecol.-Obstet.-Invest. 1998. - Vol. 46. - № 1. - P. 54-57.
72. Ceriatti F.S., Rovera M., Sabini L.I., Godino S.D. Herpes simplex: generalized infection in a newborn // Enferm.-Infec.-Microbiol.-Clin. - 1997. - Vol. 15. - № 2. - P. 88-90.
73. Chard S. Diagnosing and treating genital herpes // Nurs.-Times. - 1998. - Vol. 18. - № 24. - P. 58-62.
74. Chenot J.F., Rabenau H.F., Doerr H.W. Virology, epidemiology and diagnosis of herpes genitalis // Dtsch.-Med.-Wochenschr. - 1999. - Vol. 124. - № 6. - P. 158-62.
75. de-Ruiter A., Thin R.N. Genital herpes. A guide to pharmacological therapy // Drugs. - 1994. - V. 47. - № 2. - P. 297-304.
76. Diaz-Mitoma F., Sibbald R.G., Shaffran S.D., Boon R., Saltzman R.L. Oral famciclovir for the suppression of recurrent genital herpes: a randomized controlled trial // JAMA. - 1998. - Vol. 280. - № 10. - P. 887-892.
77. Doymaz M.Z., Rouse B.T. Immunopathology of herpes simplex virus infections // Curr.-Top.-Microbiol.-Immunol. - 1992. - 179. - P. 121-136.
78. Fillet A.M. Drugs active against herpesviruses // Rev.-Prat. - 1997. - Vol. 47. - № 6. - P. 623-630.
79. Fricker J. Herpes vaccines: spinning a new DISC // Lancet. - 1996. - Vol. 348. - № 9041. - P. 1576. 1596.
80. Gesser R.M., Valyi-Nagy T., Fraser N.W. Restricted herpes simplex virus type 1 gene expression within sensory neurons in the absence of functional B and T lymphocytes // Virology. - 1994. - 200. - № 2. - P. 791-795.
81. Goldman B.D. Famciclovir for genital herpes // JAMA. - 1997. - Vol. 277. - № 3. - P. 210-211.
82. Herpes simplex virus. Pathogenesis, immunobiology and control // Curr.-Top.-Microbiol.-Immunol. - 1992. - P. 1-179.
83. Hickey N. Treating genital herpes simplex infections // Community.-Nurse. - 1996. - Vol. 2. - № 5. - P. 18-19.
84. Kinghorn G.R. Epidemiology of genital herpes // J.-Int.-Med.-Res. - 1994. - V. 22. Suppl. n. 1. - P. 14A-23A.
85. Koelle D.M., Frank J.M., Johnson M.L., Kwok W.W. Recognition of herpes simplex virus type 2 tegument proteins by CD4 T cells infiltrating human genital herpes lesions // J.-Virol. - 1998. - Vol. 72. - № 9. - P. 7476-7483.
86. Kubota T. Laboratory diagnosis of viral infections. 12. Urogenital diseases and

**Научное издание**

**Арестова Ирина Михайловна  
Занько Сергей Николаевич  
Семенов Валерий Михайлович**

**РЕЦИДИВИРУЮЩАЯ ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ В  
РЕПРОДУКТИВНОЙ И ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ**

**Редактор Ю.Н. Деркач  
Технический редактор И.А.Борисов**

Подписано в печать 27. 08.2003. Формат 64Ч84 1/16  
Бумага типографская №2. Гарнитура ТАЙМС. Усл.печ.листов 8,72  
Уч.-изд.л. 5,43 Заказ №1993 Тираж 150 экз.  
Налоговая льгота – общегосударственный  
Классификатор ОКРБ – 007 – 98, ч.1., 22.11.20.600

Витебский государственный медицинский университет.  
210602, г.Витебск, пр.Фрунзе, 27. Лицензия ЛВ №91 от 13.12.02 г.

**Отпечатано на ризографе в Витебском государственном  
медицинском университете  
Лицензия ЛП № 326 от 05.01.99 г.  
210602, г.Витебск, пр.Фрунзе, 27-А.  
Tel. (8-01212)261966**

Библиотека ВГМУ

