

ЯРОСЛАВСКИЙ В. К.,
ИСАКОВ В. А.,
СЕМЕНОВ А. Е.

Кафедра акушерства и гинекологии
Санкт-Петербургской государственной
педиатрической медицинской академии

ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ У БЕРЕМЕННЫХ

**В лекции представлены
современные сведения
и собственная точка зрения
авторов
о клинических проявлениях,
методах диагностики и лечения
герпетической инфекции
при беременности.**

Согласно современным представлениям вирус простого герпеса инфицирует человека как в антенатальный, интранатальный периоды, так и в первые месяцы и годы жизни. Особенно актуальна в плане влияния на плод и новорожденного герпесвирусная инфекция второго серотипа. По-видимому, наиболее опасным исходом этого заболевания является вертикальная трансмиссия вируса от инфицированной матери к новорожденному, особенно при бессимптомной болезни у матери в предродовой период.

КЛИНИКА ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА

Особенностью герпетической инфекции мочеполовых путей является наличие нескольких клинических форм заболевания, имеющих различную эпидемиологическую значимость.

Первичный генитальный герпес обычно возникает после 1-10-дневного инкубационного периода и отличается от последующих рецидивов более тяжелым и продолжительным течением. У больной могут отмечаться субфебрильная температура, общая слабость и недомогание, увеличение и болезненность паховых лимфатических узлов. Локализация поражений на половых органах определяется входными воротами инфекции.

Типичная картина генитального герпеса характеризуется появлением на слизистых оболочках половых органов и прилежащих участках кожи сгруппированных везикулезных элементов, возникающих на эритематозном фоне. Через 1-2 дня

везикулы вскрываются, образуя мокнущие эрозии, реже — язвочки, эпителизирующиеся под коркой или без ее образования. Субъективно больных беспокоят зуд, жжение, болезненность в области поражения. Длительность острого периода при первичном генитальном герпесе может достигать 3-5 недель. В ряде случаев инфицирование протекает без клинических симптомов заболевания, вслед за чем может наступить длительный латентный период.

У трети инфицированных вирусом простого герпеса инфекция приобретает рецидивирующий характер. Из них у 50-70% больных отмечаются частые обострения заболевания. Для рецидивирующего герпеса типично раннее вскрытие везикул с образованием эрозивных поверхностей и наличие выраженной субъективной симптоматики.

Рецидивирующий генитальный герпес проявляется повторяющимися пузырьковыми высыпаниями. Очаги поражения обычно носят ограниченный, реже распространенный характер и, как правило, локализуются на одном и том же участке кожи или слизистой оболочки. Частота и интенсивность рецидивов герпеса варьируется в широких пределах. Частые обострения рецидивирующего герпеса нередко сопровождаются нарушением общего состояния больных. За 12-48 часов до обострения могут появляться местные и общие продромальные явления: зуд, чувство жжения, болезненность в местах будущих высыпаний, регионарный лимфаденит, симптомы интоксикации, обусловленные вирусемией (головная боль, озноб,

недомогание, субфебрильная температура). В отдельных случаях в инфекционный процесс вовлекается нервная система. Рецидивы сопровождаются парестезиями кожи бедер и голеней, болевым синдромом. При вирусологическом обследовании на везикулярной жидкости выделяется вирус простого герпеса.

Таким образом, рецидивирующий генитальный герпес характеризуется наличием активных клинических проявлений заболевания и выделением ВПГ в окружающую среду.

Наличие высыпаний на слизистой вульвы, выраженная субъективная симптоматика позволяют врачам визуально поставить диагноз генитального герпеса, своевременно назначить лечение и информировать больную об инфекционном заболевании и опасности заражения полового партнера. Необходимо отметить, что с увеличением длительности заболевания, а также под воздействием проводимой местной терапии клиническая картина рецидивирующего герпеса может значительно изменяться. В настоящее время все чаще стали встречаться атипичные формы герпетической инфекции, когда элементы в очаге поражения минуют отдельные стадии развития. В этих случаях очаг поражения может быть представлен папулезным элементом, эрозией, отеком пятном на эритематозном фоне.

При атипичных формах герпеса наружных гениталий на коже и слизистых оболочках могут отсутствовать характерные очаги поражения. В этом случае клинические проявления простого герпеса представлены гиперемией и диффузным отеком слизистой вульвы (отечная форма). Нередко имеет место зудящая форма рецидивирующего генитального герпеса, для которой характерно наличие выраженного зуда при практически не измененном виде слизистой оболочки гениталий. К атипичным формам рецидивирующего генитального герпеса относятся и ВПГ-инфекция, проявляющаяся глубокими рецидивирующими

трещинами слизистой оболочки и подлежащих тканей малых и больших половых губ, сопровождающимися резкой болезненностью. Трещины могут располагаться как вдоль, так и поперек половой губы. Во всех атипичных случаях при вирусологическом обследовании выделяется ВПГ, а спецификация терапии ведет к исчезновению клинических симптомов заболевания.

Атипичная форма герпетической инфекции иногда проявляется только микросимптоматикой: кратковременным (1-2 суток) появлением трещинок, сопровождающихся незначительным зудом.

Иногда субъективные ощущения отсутствуют, что снижает обращаемость больных в лечебные учреждения и затрудняет диагностику генитального герпеса.

Для простого герпеса женских половых органов характерно многоочаговое поражение. В патологический процесс нередко вовлекаются нижний отдел мочеиспускательного канала и слизистая оболочка прямой кишки. Герпетический уретрит субъективно проявляется болями в начале мочеиспускания, дизурическими явлениями. При осмотре наблюдается гиперемия наружного отверстия уретры, наличие скудных слизистых выделений. Возможно развитие герпетического цистита. При поражении сфинктера и слизистой ампулы прямой кишки (ВПГ-проктит) больных беспокоят зуд, чувство жжения и болезненность в очаге поражения, могут возникать мелкие эрозии в виде поверхностных трещин, кровоточащие при дефекации, слизистые выделения. При ректоскопии определяется катаральное воспаление, иногда эрозии.

Необходимо отметить, что болевой синдром при герпетической инфекции занимает особое место. Обращает на себя внимание отсутствие при гинекологическом обследовании каких-либо патологических изменений гениталий. Пациентки предъявляют жалобы на периодические боли. Этот феномен связан с

имеющейся невралгией тазового сплетения, обусловленной локализацией ВПГ в лимбосакральных ганглиях парасимпатической нервной системы.

Бессимптомная форма герпетической инфекции характеризуется отсутствием каких-либо клинических проявлений, однако лабораторная диагностика позволяет выявить эту нередкую форму герпетического поражения организма беременной. О бессимптомной форме герпеса могут свидетельствовать осложнения беременности, проявляющиеся в угрозе ее прерывания, гипоксии и гипотрофии плода, при вычном невынашивании, преждевременных родах, мертворождениях, антенатальной гибели плода, пороках развития.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

ВПГ является одним из немногих вирусов, для выявления этиологической роли которого в инфекционных заболеваниях используются все лабораторные диагностические реакции — от цитологических исследований до молекулярно-биологических методов.

Достоверно поставить диагноз ВПГ-инфекции позволяет вирусологическое исследование. Материалом для лабораторного анализа служит содержимое везикул, соскоб со дна эрозий, слизистой оболочки уретры, стенок влагалища, цервикального канала. Для выделения вируса используют различные объекты с целью заражения: 6-8-граммовых белых мышей (в мозг), хорион-аллантоисную оболочку 12-дневных куриных эмбрионов и разнообразные клеточные культуры (перевиваемые культуры: почки обезьян, человека, кролика, куриные и человеческие фибробласты). Очень чувствительным и специфичным для ВПГ является метод заражения на скарифицированную роговлицу кролика. Лучше использовать для выделения вируса одномоментно 2-3 метода. В опытах заражения мышей в мозг в зависимости от концентрации ви-

руса в материале и штамма симптома энцефалита у животных развиваются через 2-6 дней. В опытах заражения куриных эмбрионов через 48-72 часа инкубации при 37°C, при наличии в исследуемом материале ВПГ, на хорион-аллантоисной оболочке обнаруживаются отчетливые очаги поражения в виде бляшек. ВПГ вызывает в чувствительных клетках при их заражении характерные цитопатические изменения, наблюдающиеся на 2-3-й день. Идентификация вируса не представляет трудностей, если учесть его характерные биологические свойства. Окончательная идентификация проводится, как правило, в реакции нейтрализации на мышцах, куриных эмбрионах и клеточных культурах с использованием стандартных противогерпетических иммунных сывороток животных.

За последние годы стал широко использоваться иммунофлуоресцентный метод. При использовании метода флуоресцирующих антител высушенные мазки фиксируют в охлажденном до 4-8°C химически чистом ацетоне 10 мин. Мазки помещают в чашки Петри с увлажненной фильтровальной бумагой на дне, наносят по капле флуоресцирующего препарата в рабочем разведении и помещают в термостат при 37°C на 25 мин, споласкивают дистиллированной водой и высушивают при комнатной температуре. Мазки просматривают под люминесцентным микроскопом, используя масляную или водную иммерсию. При оценке результатов обращают внимание на характер и количество антигенсодержащих клеток, локализацию специфического свечения и его интенсивность. Положительным считается мазок, в котором содержится не менее 3 морфологически неизмененных клеток эпителия с интенсивной специфической флуоресценцией и типичной для ВПГ локализацией в ядре или ядре и цитоплазме одновременно.

Из серологических методов диагностики наиболее часто использу-

ют РСК, особенно в микромодификации ее поставки. Микрометоды используют и для идентификации в реакциях нейтрализации, пассивной геммагглютинации и других серологических тестах. Чувствительность этих тестов различна. Так, радиоиммунный метод позволяет определить ВПГ в материале в разведении 1:1 000 000, тогда как в РСК и в реакции нейтрализации вирус может быть обнаружен в разведении 1:100 — 1:1 000.

Важным вопросом в серологической диагностике ВПГ является выяснение, обусловлен ли наблюдаемый случай заболевания первичной инфекцией или активацией персистирующего вируса. В наиболее простом случае первичной инфекции не выявляются антитела в острой стадии заболевания, в стадии реконвалесценции в сыворотке крови выявляются антигерпетические антитела. При этом важно обследовать сыворотки от больного в одной и той же лаборатории. Нарастание титра антител в 4 раза и более также является характерным для первичной инфекции. При использовании РСК для серологической диагностики ВПГ следует учитывать антигенные перекрестные реакции ВПГ с вирусом ветряной оспы — герпес-зостер.

Большая проблема возникает при изучении типоспецифических антител при герпесе. Это обусловлено тем, что ВПГ-1 и ВПГ-2 имеют много общих антигенов. Исследование классов (IgG, IgA, IgM) противовирусных антител также важно для серологической диагностики инфекции. Так, большинство исследователей отмечают, что обнаружение методом иммуноферментного анализа (ИФА) антител IgM является признаком первичной инфекции. Особенно это характерно для новорожденных. Однако в сыворотках новорожденных нередко выявляются IgM-антитела к IgG-антителам матери. Поэтому удаление из сыворотки новорожденных IgM- и IgG-комплексов является необходимым условием перед исследованием

сыворотки на наличие IgM-антител.

Существует ряд специальных методов для выявления репродукции ВПГ, вирусных антигенов и вирусиндуцированных морфологических изменений. Наиболее доступным и технически несложным является изучение морфологических изменений в клетках, инфицированных ВПГ. Эффективность цитологических методов диагностики герпеса в пораженных тканях во многом зависит от получения достаточного количества клеток для исследования.

Для цитологического исследования материал равномерно наносят на обезжиренное стекло и высушивают на воздухе. Для цитологического исследования мазок фиксируют 95% этиловым спиртом 30-40 мин и окрашивают по методу Романовского — Гимзе или по Унна. Мазок просматривают в световом микроскопе. При цитологическом исследовании обнаруживаются многоядерные гигантские клетки с внутриядерными включениями. Особенно широко используется этот метод при бессимптомных герпетических цервицитах. Его эффективность при этом достигает 2/3 от эффективности метода диагностики заболевания путем выделения вируса на культурах ткани.

Недостатком цитологического метода диагностики является невозможность дифференцирования первичной инфекции от рецидивирующей, а также невозможность дифференцировки тита ВПГ, являющегося причиной заболевания. В случаях с необычной локализацией герпетических высыпаний с диагностической целью можно использовать цитологическое исследование содержимого герпетических пузырьков. При этом в мазках, приготовленных из жидкости и клеток основания пузырька, обнаруживаются многоядерные гигантские клетки с внутриядерными включениями. Наличие многоядерных клеток и внутриядерных включений в содержимом пузырьков патогномо-

нично не только для ВПГ, но и для вируса ветряной оспы-зостер. В таких случаях дифференцированный диагноз нельзя ставить только на основании цитологического исследования, необходимо еще проведение вирусологических и серологических исследований. Дифференциация ВПГ от других морфологически неотличимых вирусов семейства герпеса может быть выполнена при использовании метода иммунной электронной микроскопии, а также при использовании антител против ВПГ, меченных пероксидазой или ферритином. При этом для исследования используют среды тканей, предположительно пораженных ВПГ.

Гистологические исследования плаценты и обнаружение в ней специфических для вируса морфологических изменений также свидетельствует о наличии у матери герпетической инфекции.

В настоящее время для обнаружения вируса герпеса используется ряд молекулярно-биологических методов, таких, как полимеразная цепная реакция и реакция молекулярной ДНК — ДНК гибридизации, позволяющие выявить наличие вирусной нуклеиновой кислоты в исследуемом материале. Метод молекулярной гибридизации нуклеиновых кислот для детекции вирусной ДНК основан на взаимодействии клонированных в бактериальных клетках вирусных генных зондов с оригинальными фрагментами ДНК и применим для идентификации вирусных генов в клиническом материале. Результат анализа получают в течение 1-2 суток. К сожалению, эти методы исследования не могут быть широко применены в практической медицине и используются, как правило, лишь при проведении научных исследований.

ЛЕЧЕНИЕ ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Анализ эпидемиологических особенностей и данные клинико-лабораторных исследований герпетической инфекции у беременной, пло-

да и новорожденного позволили разработать рациональную тактику ведения родов у женщин, основанную на использовании мероприятий противоэпидемического режима и расширение показаний к оперативному родоразрешению. Однако достижения медицинской вирусологии в области создания антигерпетических химио-препаратов (к настоящему времени имеется более 10 препаратов) пока не нашли своего применения в клинической практике для лечения герпетических поражений в течение гестационного периода.

В случае развития локализованных форм инфекции во время беременности показано назначение специфического противогерпетического лечения. К сожалению, приходится отметить, что большинство из известных на сегодня специфических противогерпетических препаратов обладают токсичностью по отношению к плоду и поэтому не могут быть применены для парентерального введения. И напротив, местные формы этих препаратов (мази, кремы, гели) применимы во время беременности без каких-либо ограничений.

При типичной клинической и атипичной формах герпетической инфекции показано специфическое лечение противогерпетическими препаратами в сочетании с терапией, направленной на сохранение беременности.

В настоящее время еще недостаточно разработан вопрос о тактике ведения беременности при бессимптомной форме герпетической инфекции. Использование противогерпетических препаратов в этих случаях вызывает опасения в связи с возможностью их неблагоприятного влияния на плод.

В последние годы значительно увеличилось число сообщений о положительном эффекте применения ацикловира для лечения герпетической инфекции во время беременности. Ацикловир обладает высокой эффективностью при системном применении для профилактики гер-

песа новорожденных и неблагоприятного влияния герпетической инфекции на течение беременности и развитие плода. Описаны случаи применения внутривенных инъекций ацикловира для лечения тяжелой генерализованной герпетической инфекции у беременных женщин с хорошим результатом как для матери, так для плода и новорожденного. Ацикловир в виде мази и крема является препаратом «номер один» для лечения локализованных форм герпетической инфекции, приводя к быстрому исчезновению проявлений герпеса на коже и слизистых.

Крем ацикловира наносят на пораженные участки кожи и слизистых оболочек 5 раз в день. Средняя продолжительность лечения составляет 5-7 дней. В случае необходимости она может быть увеличена до 10 дней. В редких случаях на месте нанесения препарата отмечаются гиперемия, небольшая сухость и шелушение кожных покровов.

При лечении генерализованных форм ГИ и при первичном генитальном герпесе во время беременности ацикловир может назначаться в виде таблеток (капсул) или парентерально. При использовании пероральных форм обычная доза составляет по 200 мг 5 раз в день, у больных с иммунодефицитным состоянием она может быть увеличена в 2 раза. Средняя продолжительность курса лечения обычно составляет 5-10 дней.

При тяжелых формах ГИ у беременных, а также при генерализованной ГИ новорожденных ацикловир назначается парентерально. Новорожденным ацикловир вводится в дозе 10 мг/кг массы тела каждые 8 час в течение 10-14 дней. Взрослым дозировка составляет 5 мг/кг каждые 8 час в течение 5-10 дней. Ацикловир вводится в/в капельно медленно, в течение не менее 1 часа.

Специфическая химиотерапия герпетических поражений гениталий может включать применение других противовирусных препара-

тов, таких, как оксолин (0,25%, 0,5%, 1%, 2%, и 3% мазь), теброфен (2%, 3%, 5% мазь), фоскарнет (3% крем), тромонтадин (1% мазь), бонафтон (0,25%, 0,5%, 1% мазь). Эти препараты наносят на очаги поражения 2-4 раза в день в течение 5-14 дней. Применение этих препаратов должно сочетаться с воздействием на иммунную систему такими ее корректорами, как тактивин (подкожно 100 мкг 2 раза в нед.), тималин (в/м 10 мг 1 раз в день в течение 10 дней), спленин (в/м 1 мл 1 раз в день в течение 10 дней), дибазол (внутри 2 раза в день по 0,02 г в течение 6 нед.), элеутерококк (внутри 1-2 раза в день по 15-25 кап.). Для лечения герпетических поражений кожи и слизистых может использоваться раствор интерферона, который наносится на пораженные участки 2-3 раза в день в течение 5-7 дней. Однако, несмотря на наличие в настоящее время разработанного метода лечения генитального герпеса у небеременных женщин, использование большинства иммуностимуляторов, противогерпетической вакцины и противовирусных химиопрепаратов во время беременности продолжает оставаться до конца не выясненным с точки зрения допустимости их применения во время беременности. Поэтому на первый план выступают мероприятия противозидемического и организационного характера.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ ПРИ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Очевидно, что тактика при ведении беременности и родов у женщин с герпетической инфекцией будет зависеть от акушерско-гинекологического анамнеза, выраженности и формы герпетической инфекции, а также от конкретной акушерской ситуации, осложнений беременности и родов.

При решении вопроса о целесообразности пролонгации беременности в случае развития генитальной

герпетической инфекции следует исходить из знания того положения, что основной причиной неонатального герпеса является передача вируса от матери во время родов при прохождении плода по инфицированным родовым путям. Трансплацентарная же передача вируса во время беременности является причиной лишь очень небольшой части случаев неонатального герпеса. Поэтому, по мнению большинства исследователей, несмотря на тяжелые исходы при поражении герпетической инфекцией плода и новорожденного, диагноз генитального герпеса на ранних сроках беременности не является показанием к аборту, так как данная мера приведет к неоправданному прерыванию большого числа беременностей при отсутствии инфицирования плода.

По-видимому, прерывание беременности может быть оправдано лишь при диссеминированной форме герпетической инфекции у матери, когда распространение инфекции приводит к таким тяжелым формам заболевания, как гепатит, осложненный тромбоцитопенией, лейкопенией и коагулопатией, и к энцефалиту. При этом смертность среди беременных женщин и новорожденных превышает 50%.

Тактика ухода за беременной с активной герпетической инфекцией и новорожденным от матери с генитальным герпесом требует необходимости соблюдения некоторых противозидемических мероприятий, включающих изоляцию родильниц и новорожденных при наличии признаков герпетической инфекции, недопустимость контакта здоровых и больных матерей и новорожденных, автоклавирование белья и инструментов.

Следует отметить, что ультрафиолетовое облучение, которое иногда применяется в комплексе мероприятий подготовки к родам, способно приводить к активации ВПГ в организме. Целесообразность ультрафиолетового облучения во время беременности у женщин с герпе-

тической инфекцией по этой причине требует переосмысления.

Тактика ведения родов у женщин с герпетической инфекцией зависит от вероятности инфицирования плода при прохождении по родовым путям, состояния плодных оболочек, сроков беременности. Если у беременных женщин с герпетическим анамнезом после 36 недель при лабораторном исследовании выделяется ВПГ, то, по мнению Коломийца А.Г. с соавт. (1985), при доношенном сроке им показано произвести кесарево сечение. Оперативное извлечение плода целесообразно только при целостности плодных оболочек или при длительности безводного промежутка не более 4-6 часов.

Родоразрешение через естественные родовые пути не требует осуществления специальных мероприятий, связанных с наличием герпетической инфекции. Роды ведутся с применением спазмолитических и обезболивающих средств, особое внимание следует обратить на профилактику гипоксии плода.