

© АРЕСТОВА И.М., 2003

ПОДГОТОВКА К БЕРЕМЕННОСТИ ЖЕНЩИН С РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

АРЕСТОВА И.М.

*Витебский государственный медицинский университет,
кафедра акушерства и гинекологии*

Резюме. Лечение больных генитальным герпесом, особенно хронических рецидивирующих форм, представляет значительные методические и практические трудности. Длительность, интенсивность и объем терапии больных генитальным герпесом определяются клинической формой, стадией и тяжестью течения процесса. Целью нашего исследования явился поиск оптимальных и эффективных методов лечения и профилактики рецидивирующей генитальной инфекции, подготовки к беременности при данной патологии. Специфическая иммунотерапия и иммунопрофилактика заключается в применении герпетической вакцины, лечебный эффект которой связан со стимуляцией специфических реакций противовирусного иммунитета, восстановлением функциональной активности иммунокомпетентных клеток и специфической десенсибилизацией организма. Специфическая иммунотерапия герпетической вакциной проведена 45 пациенткам репродуктивного возраста. Исследования показали, что комплексная терапия герпетической инфекции с этапной вакцинацией приводит к удлинению межрецидивного периода и стойкой ремиссии герпетической инфекции, сокращению продолжительности рецидивов и сроков лечения, к снижению дозы противовирусного химиопрепарата, а, следовательно, сокращению вероятности развития побочных эффектов, уменьшению токсического воздействия на организм больного.

Ключевые слова: рецидивирующая герпетическая инфекция, иммунотерапия, вакцина, беременность.

Abstract. Treatment of patients with genital herpes (especially with the recurrent forms) presents significant methodical and practical difficulties.

The duration and intensity of patients' treatment for genital herpes are determined by the clinical form, stage and severity of this disease. The aim of our study is the search for optimal and effective methods of treatment and prevention of recurrent herpetic infection, preparation for delivery in this pathology. Specific immunotherapy and immunoprophylaxis consist in herpetic vaccine using, curable effect of which is connected with the antiviral immunity specific reaction stimulation, restoration of the immunocompetent cell functional activity and organism specific desensitization.

Specific immunotherapy with herpetic vaccine has been carried out in 45 patients of reproductive age.

The investigation has shown that complex therapy of herpes infection with the staged vaccination leads to the recurrent case period prolongation and stable remission of herpetic infection, the shortening of recurrence duration period and of the period of treatment, the antiviral drug dose reduction, and hence to the reduction of side effect development, and decrease of toxic influence on the patient's organism.

Герпес является одной из самых распространенных вирусных инфекций человека и представляет собой серьезную медико-социальную проблему. Свыше 90% людей земного шара инфицировано вирусом простого герпеса (ВПГ) и до 20% из них имеют те или иные клинические проявления инфекции [1, 8, 9]. Обладая нейродермотропизмом, ВПГ поража-

ет кожу и слизистые оболочки, центральную нервную систему, глаза. ВПГ обуславливает патологию беременности и родов, нередко приводя к спонтанным абортam и гибели плода, или вызывает генерализованную инфекцию у новорожденных; отмечается связь генитального герпеса с раком шейки матки [2, 3]. Риск неонатального инфицирования новорожденного зависит от формы генитального герпеса у матери и составляет от 0,01 до 75% [7]. У 10-20% от общего числа инфицированных заболевание характеризуется определенными кли-

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии - Арестова И.М.

ническими проявлениями, способными рецидивировать. С каждым рецидивом усугубляется депрессия больного; социальные и психологические побочные явления преувеличены из-за непредсказуемости приступа [6].

Лечение больных генитальным герпесом, особенно хронических рецидивирующих форм, представляет значительные трудности. Это объясняется пожизненной персистенцией вируса герпеса в организме, развитием иммунодефицитного состояния, обусловленного дефектами различных звеньев иммунной системы и ее неспособностью элиминировать вирус из организма [4, 5]. Следует отметить, что частые обострения заболевания, наличие поражений в области гениталий, частое отсутствие эффекта от применяемых пациентом методов лечения приводят к значительному ухудшению физического состояния, нередко к развитию нервно-психических расстройств. Длительность, интенсивность и объем терапии больных генитальным герпесом определяются клинической формой, стадией и тяжестью течения процесса [9]. В последние годы отмечается тенденция к увеличению инфицирования беременных вирусом простого герпеса [2]. Тактика применения, характер лекарственных форм и спектр противовирусных химиотерапевтических средств, используемых при лечении генитального герпеса у беременных и новорожденных, различаются в зависимости от формы и тяжести клинической манифестации инфекции, срока беременности [6, 8]. Спектр применяемых этиотропных препаратов во время беременности ограничен ввиду риска неблагоприятного воздействия на плод, эффективность традиционно назначаемого лечения не может считаться удовлетворительной. Поэтому мероприятия, направленные на подготовку к беременности женщин, страдающих рецидивирующей герпетической инфекцией, снижающей возможность рецидивов во время беременности и риск внутриутробного инфицирования, имеют большое медицинское и социальное значение.

Современная медицина не располагает методами лечения, позволяющими элиминировать вирус простого герпеса из организма [6]. Поэтому выделяют три основных подхода в терапии рецидивирующего герпеса:

1. Подавление репликации вируса простого герпеса использованием этиопатогенетической противовирусной терапии. Как показали многочисленные клинические исследования последних лет, препаратом первого выбора для лечения острых и рецидивирующих форм генитального герпеса, вызванного вирусами простого герпеса типов 1 и 2, являются ациклические нуклеозиды - ацикловир (зовиракс и его аналоги), валацикловир (валтрекс), фамцикловир (фамвир).

2. Коррекция нарушений неспецифического и специфического звеньев иммунитета – применение иммуноглобулина, интерферонов и препаратов индукторов интерферона; иммуномодуляторов Т- и В-звеньев клеточного иммунитета и фагоцитоза. Эффективность последних выражена при сохраненной функции интерферогенеза у больных генитальным герпесом. Специфическая иммунотерапия и иммунопрофилактика заключается в применении герпетической вакцины, лечебный эффект которой связан со стимуляцией специфических реакций противовирусного иммунитета, восстановлением функциональной активности иммунокомпетентных клеток и специфической десенсибилизацией организма. Теоретической предпосылкой для использования вакцинотерапии при генитальном герпесе (ГГ) явилось предположение о возможности усиления специфического противогерпетического иммунитета на фоне повторного введения вирусного антигена [5, 9]. В настоящее время все существующие вакцины подразделяются на живые, инаktivированные и рекомбинантные.

Живые вакцины представляют собой ослабленные штаммы ВПГ, получаемые спонтанно или путем целенаправленного отбора, а также с помощью генно-инженерной технологии. Последний способ получения живых вакцин наиболее перспективный, так как он позволяет изменить структуру штамма вируса для создания безопасных живых вакцин. Инаktivированные вакцины готовят из очищенного концентрированного вируса, инаktivированного формальдегидом, ультрафиолетовым облучением или термообработкой. Достоинством этих вакцин является дозировка антигена и, следовательно, более или менее стандартный иммунный ответ [9].

3. Третье направление современной противовирусной терапии рецидивирующего герпеса – комплексный метод, включающий иммунотерапию в сочетании с этиотропной противогерпетической химиотерапией.

Цель исследования – оптимизация прегравидарной подготовки у женщин с рецидивирующей герпетической инфекцией.

Методы

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 острых или рецидивирующих герпес-вирусных заболеваний, вызываемых ВПГ 1 или 2 типа, делится на три этапа.

Этап 1. Лечение в острый (или рецидивный) период – химиотерапия: местные и системные формы ациклических 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). Основная цель второго этапа – подготовка больного к вакцинотерапии.

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.

Для проведения вакцинации использовали культуральную герпетическую вакцину (НИИ вакцин и сывороток, Санкт-Петербург). Применение герпетической вакцины с целью специфической иммунотерапии и профилактики осуществляли в условиях дневного стационара, поэтапно: 1-й этап – купирование рецидива; 2-й этап – стартовый курс вакцинации; 3-й и 4-й этапы – вакцинотерапия; 5-й этап – диспансерное наблюдение и реабилитация. До начала и во время лечения для оценки терапевтической эффективности проводилось иммунологическое обследование на наличие антител к вирусам простого герпеса 1 и 2 типов, РБТЛ с антигенами вирусов и добавлением рекомбинантного интерлейкина-2. Противопоказаниями для вакцинации являлись острые инфекционные и неинфекционные заболевания, рецидив герпетической инфекции, обострение хронических заболеваний, беременность, злокачественные новообразования [5].

На первом этапе всем больным проводилось 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 суппозиторий кипферона – по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 10-12 часов в течение 10 дней).

Второй этап стартовой вакцинации начался сразу после первого при легкой фор-

ме герпетической инфекции или через 2-3 недели – при среднетяжелых и тяжелых формах герпеса. Вакцина вводилась внутривенно по 0,2 мл один раз в 4 дня в количестве 5 доз.

Третий и четвертый этапы вакциноотерапии проводили соответственно через 8-10 дней после первого курса вакцинации и через 3-4 месяца по окончании третьего по указанной выше методике.

Диспансерное наблюдение и реабилитация больных (5 этап) осуществлялись в течение 2-3 лет, при этом пациентам назначался курс противорецидивного лечения и вакцинации ежегодно.

Результаты и обсуждение

Специфическая иммунотерапия герпетической вакциной проведена 45 пациенткам репродуктивного возраста (22-30 лет), 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 проводились на базе женской консультации клинического родильного дома №2 и женской консультации №1 ТМО №3, инфекционной больницы города Витебска.

Применение комплексного поэтапного лечения с использованием вакцинации больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами герпетической инфекцией привело к увеличению продолжительности межрецидивного периода у больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами в 3-4 раза. Отдаленные результаты наблюдения показали, что у 3 из 21 пролеченных рецидивов не было 18 мес., у 3 - ремиссия продолжалась до 6 мес., у 11 - от 3 до 6 мес., у 2 - эффекта не было. Побочные явления в виде тошноты, слабости и подъема температуры тела до 39°C выявлены в 2 случаях. Рецидивы герпеса протекали с минимальными манифестными симптомами, были короткими по продолжительности, при этом сроки лечения и дозы противовирусных препаратов, необходимых для купирования обострения инфекции, снижались. Результаты 2-х лет наблюдений за больными, получающими герпетичес-

кую вакцину, показали, что при кожных формах герпеса положительный эффект выявлен в 90% случаев, в то время как при генитальном герпесе рецидивы прекратились у 67% пациенток.

Беременность наступила у 19 пациенток, прошедших поэтапную специфическую иммунотерапию.

Анализ течения беременности и родов, вирусологические исследования и изучение иммунного статуса у женщин с рецидивирующей герпетической инфекцией, прошедших подготовку к беременности путем поэтапной специфической иммунотерапии, указывает на эффективность данного метода.

На фоне нормализации системы иммунитета частота рецидивов ГИ 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. В результате комплексного подхода к лечению беременных с герпетической инфекцией в 1,5 раза снижалось количество гестационных осложнений, патологии плода, заболеваний новорожденных.

Инфекционный титр вируса достоверно снижался вплоть до полного подавления его репликации. Изучение состояния иммунитета у беременных с рецидивирующим герпесом после проведенной подготовки показало, что происходит увеличение абсолютного содержания CD4+-клеток, несущих маркер Т-хелперов, и относительное содержание CD8+. Со стороны естественных киллеров выявляется тенденция к повышению относительных величин и достоверное возрастание абсолютного числа данной субпопуляции лимфоцитов. Со стороны гуморального иммунитета отмечается положительная динамика - достоверное увеличение уровня исходно сниженного IgG.

Выводы

Таким образом, комплексная терапия герпетической инфекции с этапной вакцинацией имеет следующие преимущества:

1. Удлинение межрецидивного периода и стойкой ремиссии герпетической инфекции.
2. Сокращение продолжительности рецидивов и сроков лечения.

3. Возможность снижения дозы противовирусного химиопрепарата, а, следовательно, сокращение вероятности развития побочных эффектов, уменьшение токсического воздействия на организм больного.

4. После проведенной подготовки к беременности по указанной методике снижается количество гестационных осложнений, патологии плода и заболеваний новорожденных.

Метод экономичен, прост в использовании и может быть доступен в любом лечебно-профилактическом учреждении охраны материнства и детства.

Литература

1. Борисенко К.К. Генитальный герпес. В кн.: Неизвестная эпидемия: герпес. Смоленск, 1997. – С. 32–57.
2. Кузьмин В.Н., Музыкантова В.С., Семенова Т. Б., Ильенко Л.Н. Герпетическая инфекция в акушерстве и перинатологии. М., 1999. – 27 с.
3. Марченко Л.А. Генитальный герпес. Новые клинические аспекты. //Проблемы репродукции. – 1996. – №4. – С. 29–33
4. Руитер А., Тин Р.Н. Генитальный герпес. Принципы фармакотерапии. // Заболевания, передаваемые половым путем. – 1995. – № 1. – С. 11–17.
5. Семенов В.М., Козин В.М., Акулич Н.Ф., Дмитраченко Т.И. и др. Клиника, диагностика и лечение рецидивирующей герпетической инфекции: Метод. Рекомендации.-Витебск,1999.
6. Семенова Т.Б., Долгополова И.А., Губанова Е.И., Серов В.Н., Кузьмин В.Н. Генитальный герпес у женщин. Клиника, диагностика, профилактика, лечение.- М.: Издательство «Аир-Арт», 1999.- 40с.
7. Смородинцева Л.А., Тищенко М.С. Внутриутробные инфекции: Учебное пособие /ПетрГУ. Петрозаводск, 2000. – 100 с.
8. Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И. Иммуитет и генитальный герпес // М., 1997.- 221 с.
9. Хахалин Л.Н. Патогенетическое обоснование и принципы профилактики и лечения герпес-вирусных инфекций. В кн.: Неизвестная эпидемия: герпес. Смоленск, 1997. – С. 32–57.

Поступила 11.03.2003 г.
Принята в печать 10.04.2003 г.