

УДК 618.1-07:616.523

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА (ОБЗОР)

Л.В. Боровкова, В.П. Замыслова,

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Замыслова Валентина Петровна – e-mail: zamyslowa.valentina@yandex.ru

В статье дан обзор современных методов диагностики и лечения генитального герпеса. Отражено влияние герпетической инфекции на течение и исход беременности. Сформулированы показания к родоразрешению путем операции кесарева сечения.

Ключевые слова: герпес, методы диагностики и лечения, течение беременности.

The presents a review of modern methods of diagnostics and treatment of genital herpes. Show the effects of herpes infection on the course and outcome of pregnancy. Formulated testimony to the delivery by the operation caesarean section.

Key words: herpes, methods of diagnostics and treatment, course of pregnancy.

По данным ВОЗ в мире высока распространенность вирусных инфекций, где на первое место выходит вирус гриппа (35,8%), на второе место – вирус простого герпеса (ВПГ) – 15,8%. Считается, что около 90% городского населения всех стран мира инфицировано ВПГ, а рецидив заболевания наблюдается в 2–12% случаев. За последние 10 лет число случаев генитального герпеса увеличилось на 168%. В США ежегодно выявляется 20 тыс. больных генитальным герпесом. Среди групп населения с низким социально-экономическим статусом специфические АТ были выявлены в 80% случаев. В Европе среди инфекционных заболеваний ведущее место отводится трихомониазу, второе место занимает ВПГ. Так, в Швеции среди женского населения ВПГ выделяется в 90% случаев. В Азии заболеваемость составляет 14–17%, в Южной Африке 30%. С 1995 по 2000 год в России заболеваемость ВПГ увеличилась с 7,4 до 16,3 случаев на 100 тыс. населения, а в 2003 году она составила 32,7 на 100 тыс., 2004 – 28 на 100 тыс. [1].

ВПГ относится к семейству герпесвирусов (Herpesviridae). Всего известно 8 типов: ВПГ-1, ВПГ-2, вирус ветряной оспы, вирус Эпштейн-Барр, ЦМВ, ВПГ-6, ВПГ-7, ВПГ-8. Строение частицы вируса (вириона) разных типов практически одинаково. Размер вириона составляет 120–300 нм. Он состоит из липопротеидов (20%), белков (70%), углеводов (1,6%). Собственно частица (капсид) окружена наружной оболочкой, состоящей из липидов клеточного происхождения и гликопротеинов. Геном ВПГ расположен внутри капсида и представлен двухцепочечной ДНК, включающей в себя 75 открытых рамок считывания. Геном состоит из 2 областей: длинный фрагмент (82% генома) и короткий фрагмент (18% генома). Между нуклеокапсидом и наружной оболочкой расположен белковый слой. Нуклеокапсид вируса содержит группоспецифические белки, внешняя оболочка – типоспецифические. На своей оболочке ВПГ имеет антирецепторы, благодаря чему он присоединяется к тканям экто- и энтодермального происхождения (пантропизм), т. е. он поражает кожу, слизистые, центральную и периферическую нервную системы, печень, эндотелий сосудов, клетки крови (Т-лимфоциты, эритроциты, тромбоциты). ВПГ, как ДНК содержащий вирус, может интегрировать генетический аппарат клеток хозяина и вызывать злокачественную трансформацию клеток [2, 3].

Единой клинической классификации ВПГ-инфекции нет. По рекомендации Департамента Здравоохранения г. Москвы от 2009 года герпетическую инфекцию принято разделять на:

- первичную (симптомную и бессимптомную),
- первичный клинический эпизод при существующем генитальном герпесе,
- рецидивирующую (симптомную и бессимптомную).

При первичном инфицировании инкубационный период составляет 1–10 дней. Чаще первичный герпес протекает бессимптомно. При симптомной форме заболевания клинические проявления длятся 18–24 дня, с нарастанием симптоматики в течении недели. До возникновения очагов повреждения у 50% больных появляются такие продромальные симптомы как: парестезии, чувство жжения в генитальной области, невралгии в ягодичной, паховой бедренной областях, дизурия и продолжаются до 24 часов. В последующем вирусное повреждение эпителия проявляется в виде везикул на эритематозном фоне с дальнейшим характерным разре-

шением (образование корочки). Непервичная генитальная инфекция протекает менее выражено, а именно: корочка длительность клинических проявлений (до 15 дней), реже наблюдается бессимптомное выделение вируса, длительность слущивания поврежденного эпителия составляет всего 4 дня [4].

ВПГ оказывает выраженное влияние на иммунную систему в виде ее угнетения. Иммуносупрессию вызывают следующие факторы:

- прямое повреждающее действие полной или abortивной репродукции вируса на клетки иммунной системы (лимфоциты, макрофаги и натуральные киллеры);
- угнетающее влияние растворимых факторов вирусного или генетического происхождения, высвобождаемых из инфицированных вирусом клеток;
- уменьшение экспрессии HLA-DR на пораженной клетке, что приводит к нарушению распознавания инфицированных клеток цитотоксическими лимфоцитами (CD8+) и снижение их активности как основного звена противовирусной защиты;
- некоторые белки ВПГ блокируют активацию системы комплемента по классическому и альтернативному путям (иммуносупрессия неспецифической защиты).

В противовирусной защите организма участвуют факторы неспецифической защиты, уничтожающие или блокирующие любые вирусы (макрофаги, ИФН, ряд интерлейкинов: ФНО, ИЛ-6, ИЛ-10 и др., натуральные киллеры), и клетки, формирующие специфический иммунный ответ против конкретного вируса (цитотоксические Т-лимфоциты: CD4+ и CD8+ и В-лимфоциты, отвечающие за продукцию специфических АТ, блокирующих репликацию вируса, и свободные (вне клетки) вирусы). При рецидиве ВПГ снижается уровень и активность CD4+, CD8+, снижается способность лейкоцитов к синтезу ИФН. Изменения происходят также в системе ИЛ (ИЛ-1, ИЛ-2), которые снижаются и недостаточно стимулируют Т-лимфоциты, которые регулируют высвобождение белков острой фазы воспаления (липопротеиды – церулоплазмин, трансферрин, лактоферрин). Прежде всего снижается трансферрин. От динамики его снижения зависит течение инфекционного заболевания: чем меньше он снижается, тем легче протекает вирусная инфекция, и наоборот. Лактоферрин участвует в кооперации фагоцитирующих клеток: моноцитов, нейтрофилов, макрофагов, Т- и В-лимфоцитов. При поглощении лактоферрина фагоцитами снижается их способность к образованию гидроксильных радикалов, что защищает клеточные мембраны от повреждения активными формами кислорода. Повышение лактоферрина в сыворотке крови свидетельствует об активации антиоксидантной защиты и наступлении фазы ремиссии герпетической инфекции. Церулоплазмин стимулирует синтез ИЛ-1, повышает пролиферацию CD4+, CD 8+. При ВПГ также снижается уровень катионных белков (дифексинов). Они подавляют репродукцию ВПГ, действуя на оболочку вируса, и снижают его способность к проникновению в клетку. При острой фазе ВПГ-инфекции катионные белки снижаются, в фазе затухания – повышаются [5, 6].

Герпетическая инфекция является пожизненной и оказывает большое влияние на течение беременности и развитие плода. Инфицирование плода во время беременности происходит тремя путями:

- интранатальный (при прохождении родовых путей),
- прямой (трансплацентарный),
- опосредованный, обусловленный лихорадкой, интоксикацией с повреждением фетоплацентарного комплекса (при первичном инфицировании).

Клинические проявления у плода зависят от срока инфицирования и дозы возбудителя. При первичном генитальном герпесе инфицируется 30–80% плодов, а при рецидивирующем 3–7% плодов. Частота невынашивания при первичном ВПГ в I триместре составляет 54%, а во II триместре – 30%, в III триместре – 10–15%. Внутриутробное инфицирование плода в 50% случаев сопровождается рождением недоношенных детей. При тяжелом поражении новорожденных (герпетический менингоэнцефалит, сепсис) смерть наступает в 50–80% случаев. В 40% случаев у выживших новорожденных развиваются органические и дисфункциональные расстройства (ДЦП, эпилепсия, пороки сердца, слепота, глухота, патология сетчатки) [7, 8, 9, 10, 11].

При герпетической инфекции наблюдаются следующие патологические изменения в плаценте:

- при тяжелой форме: острое продуктивное воспаление в ворсинчатом хорионе и/ или в межворсинчатом пространстве, воспаление внутренней оболочки сосудов створочных и промежуточных ворсин, гигантоклеточный метаморфоз синцитиотрофобласта, с наличием внутриядерных включений;
- при атипичной и рецидивирующей формам изменения ярко выражены. В I и II триместрах наблюдается склерозирование поврежденных участков ворсинчатого хориона с наличием хронического продуктивного воспаления в стенке сосудов, с последующей облитерацией просвета. Так же характерна выраженная задержка развития плаценты, склероз большого количества терминальных ворсин. В III триместре чаще выявляются очаги некроза в ворсинчатом хорионе плаценты, кровоизлияние в межворсинчатом пространстве, воспаление сосудов створочных ворсин, гигантоклеточный метаморфоз в синцитиотрофобласте и клетках стромы ворсин [12].

Учитывая высокую распространенность ВПГ, высокие перинатальные потери, необходима ранняя и точная диагностика герпетической инфекции.

К современным методам диагностики относятся:

1. ПЦР (полимеразная цепная реакция) – процесс, состоящий из повторных циклов амплификации (копирования) специфической последовательности молекул ДНК с целью создания большого количества копий, которые могут быть выявлены обычным методом детекции, с последующей стадией электрофореза. С помощью данного метода из нескольких молекул ДНК можно получить необходимое количество копий ее специфического фрагмента. Преимуществами данного метода являются: высокая чувствительность (95–97%), специфичность (90–100%) и быстрота проведения (1–2 часа). В качестве материала для исследования служит соскоб эпителиальных клеток из уретры или цервикального канала. Недостатком ПЦР являются ложноположительные реакции из-за загрязнения посторонней ДНК или субоптимального праймер-матричного соотношения.

В настоящее время существует метод, лишенный выше перечисленных недостатков – это метод ПЦР в реальном времени (REAL – Time PCR). Сущность метода заключается в

исследовании накопления продуктов амплификации с помощью специального прибора, особенностью которого является возможность детектировать процесс флуоресценции в каждом цикле амплификации, без последующего электрофореза. Отсутствие стадии электрофореза позволяет максимально снизить риск контаминации продуктами ПЦР и уменьшить число ложноположительных результатов. Таким образом, метод REAL – Time PCR, в отличие от классического ПЦР, позволяет количественно определить отношение ДНК к РНК инфекционных агентов в исследуемом материале, исключает стадию электрофореза, автоматически регистрирует и интерпретирует полученные результаты [13, 14, 15].

2. Иммуноферментный анализ (ИФА). Он имеет большое значение с учетом того, что выделение вируса из урогенитального тракта не постоянно и зависит от формы заболевания и реактивности организма, в то время, как наличие антител в крови остается пожизненно. Метод ИФА основан на обнаружении в венозной крови пациентов антител иммуноглобулинов класса М и G (JgM и Jg G). При «свежем инфицировании» вначале появляются JgM, достигая максимума к 2 месяцам, затем происходит снижение на фоне появления и увеличения JgG. JgM, как правило, далее не определяются. JgG остаются у человека на всю жизнь. При рецидиве инфекции возможно появление JgM на фоне увеличения титра JgG. Определение только антител с подсчетом их титров в сыворотке крови в момент забора не является основанием для установления диагноза активного процесса и назначения лечения [4, 13, 15].

3. ПИФ (метод прямой иммунофлуоресценции) – позволяет проводить дифференциальную диагностику генитального герпеса и сифилиса. При иммунофлуоресцентной микроскопии выявляется наличие цитоплазматических включений и их морфологических особенностей, а также процент инфицированных клеток в мазках и соскобах. ПИФ имеет ряд достоинств: экономически доступен, специфичен (90%), может выполняться быстро (1–2 часа). Недостатки: субъективен, не всегда высокое качество тест-систем [4, 15, 16].

Основными принципами лечения генитального герпеса являются:

1. Подавление репликации вируса с целью ограничения распространения инфекции.
2. Нормализация иммунного ответа с целью формирования полноценной защиты [17].

В настоящее время существуют 2 варианта терапии генитального герпеса: эпизодическая и супрессивная. Эпизодическая терапия подразумевает пероральный прием препарата в острую фазу процесса, что уменьшает длительность рецидива и является наиболее эффективной формой при продроме или в самом начале высыпаний. Такой режим эффективен у пациентов с редкими эпизодическими высыпаниями (1 раз в 6 мес). К данному методу можно отнести метод стоп-дозы. Это однократный прием препарата в максимальной дозировке при первых продромальных симптомах. Превентивная (супрессивная) терапия рекомендуется пациентам с частыми рецидивами (более 1 раза в 6 мес.), выраженным болевым синдромом, при планировании беременности. На фоне супрессивной терапии, по сравнению с эпизодической, пациенты отмечают улучшение каче-

ства жизни, уменьшение частоты рецидивов.

Препаратами выбора, обладающими высокой противогерпетической активностью, являются нуклеозиды и их производные.

Наиболее часто препараты назначаются по следующим схемам:

- при первичной инфекции:

Ацикловир 800 мг однократно;

Ацикловир 200 мг 5 раз в сутки – 10 дней;

Валацикловир 500 мг 1–2 раза в сутки – 10 дней;

Фамцикловир 250 мг 3 раза в сутки – 5–10 дней;

Панавир 5,0 мл в/в, № 5, инъекции выполняются с интервалом в 48 часов;

Панавир суппозитории ректальные, 200 мкг, на ночь – 10 дней;

- при рецидивирующей форме:

Ацикловир 800 мг однократно (при появлении продромальных симптомов);

Валацикловир 500 мг 2 раза в сутки – 5 дней;

Фамцикловир 250 мг 2 раза в сутки – 5 дней;

Панавир 5,0 мл, в/в, № 5, инъекции выполняются с интервалом в 48 часов;

Панавир суппозитории ректальные, 200 мкг, на ночь – 10 дней.

В качестве супрессивной терапии наиболее часто применяются:

Ацикловир 200 мг 4 раза в сутки – 90 и более дней;

Валацикловир 500 мг 1 раз в сутки – 90 и более дней;

Панавир суппозитории ректальные 200 мкг на ночь – 5 дней.

В последние годы накоплен опыт применения препаратов интерферона в качестве заместительной иммунотерапии или индукторов интерферонового статуса. Данная группа препаратов используется в целях повышения иммунитета у больных с рецидивирующим герпесом. Однако, специфический противогерпетический иммунодефицит ограничивает иммуностимулирующий эффект всех иммуномодуляторов. Поэтому стимулировать дефектную иммунную систему пациентов во время рецидива нецелесообразно. Назначение иммуномодуляторов показано не раньше 14-го дня при остром и 7-го дня при рецидивирующем процессе, когда они находятся в пролиферативной фазе противогерпетического иммунного ответа. К основным методам иммуномодулирующей терапии относятся:

-индукторы интерферогенеза:

Панавир 5,0 мл, в/в, № 5, инъекции выполняются с интервалом в 48 часов;

Панавир суппозитории ректальные, 200 мкг, на ночь – 10 дней;

Циклоферон 12,5% – 2 мл, в/м, № 10, инъекции выполняются с интервалом в 48 часов;

Аллокин-альфа 1 мг, п/к, № 6, инъекции выполняются с интервалом в 24 часа;

Лонгидаза 3000 МЕ, в/м, № 10, инъекции выполняются с интервалом в 48–72 часа;

-специфические иммуноглобулины:

Имуноглобулин нормальный человеческий – 3 мл, в/м, № 5–10, инъекции выполняются с интервалом в 24–72 часа;

Интраглобин 25–50 мл, в/в, № 3–10, инъекции выполня-

ются с интервалом в 24–72 часа.

При остром процессе возможно назначение местной терапии, а при рецидивирующем течении ВПГ целесообразно ее сочетание с системными препаратами.

К методам местной терапии относятся:

Панавир 0,002% гель; Ацикловир крем, мазь; Тромантадин 1% мазь; Фенистил пенцивир гель; Виферон гель; Эпиген – спрей. Все препараты применяются от 3 до 6 раз в сутки, в течение 5–12 дней.

При ВПГ лечение полового партнера проводится в следующих случаях:

- если есть клинические проявления генитального герпеса;

- при планируемой беременности (партнеру, имеющему в анамнезе эпизоды герпеса, назначается супрессивная терапия на все время беременности).

В остальных случаях лечение полового партнера не требуется.

Оценка эффективности лечения проводится в течение года. Если число рецидивов не более 2–3 за год – лечение считается эффективным; если более 3 – эффекта от проведения лечения нет [18, 19, 20].

Во время беременности препаратом выбора для лечения ВПГ является Ацикловир. Данный препарат не обладает тератогенным действием на плод, является безопасным и может назначаться с любого триместра беременности по стандартным схемам в стандартных дозировках. Однако, для снижения риска внутриутробного инфицирования плода женщине необходимо провести предгравидарную подготовку.

Основными принципами предгравидарной подготовки являются:

1. Тщательный сбор анамнеза с целью выявления эпизодов генитального герпеса у женщины и полового партнера.

2. Обследование обоих партнеров методами ПЦР, ИФА, ПИФ.

3. Назначение женщине супрессивной терапии за 3 месяца до планируемой беременности (если в анамнезе были рецидивы герпеса).

На сегодняшний день имеются недостатки существующих подходов к профилактике неонатального герпеса:

- невозможно исключить передачу ВПГ от матери к новорожденному;

- существующие стандартные лабораторные методы диагностики не точно распознают ВПГ-1 и ВПГ-2;

-невозможно выявить всех женщин с бессимптомной формой заболевания (в 70% случаев внутриутробного инфицирования плода у женщин с бессимптомной формой).

Основными принципами ведения беременных с генитальным герпесом являются:

1. При первичном инфицировании во время беременности:

- в первом триместре (риск в/утробного инфицирования 90–95%) – решается вопрос о прерывании беременности;

- за 6 недель до родов (риск 75%) – родоразрешение путем операции кесарева сечения.

- за 1–2 нед. до родов (риск 1-3%) – родоразрешение путем операции кесарева сечения.

2. При рецидиве генитального герпеса во время беременности (риск 0,1%):

- независимо от триместра проводят эпизодическую тера-

пию Ацикловиром по стандартной схеме.

При выявлении герпетических высыпаний во время родов в области гениталий – родоразрешение путем операции кесарева сечения; если высыпаний нет – роды через естественные родовые пути.

Супрессивная терапия у женщины на протяжении беременности не проводится (исключается длительное воздействие Ацикловира на плод).

В настоящий момент нет единого мнения о проведении лабораторного скрининга во время беременности. Ряд авторов полагают, что обследование должно проводиться в I и II триместрах однократно. В III триместре – двукратно. Другие авторы считают, что скрининг во время беременности проводить не нужно, так как он не информативен [21, 22, 23].

Несмотря на наличие современных методов диагностики, современных принципов лечения, проблема герпесвирусной инфекции до конца не решена и требует новых методов диагностики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Roberts C. Genital herpes in young adult: changing sexual behaviours, epidemiology and management. *Herpes*. 2005. Jun. № 12 (1). P. 10-14.
2. Борисов Л.Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2001. 73 с.
3. Мурадова Е.О., Ткаченко К.В. Микробиология. М.: Эксмо, 2009. С. 240-241.
4. Чернова Н.И., Волкова Е.Н. Герпетическая инфекция: клиника, диагностика, лечение. Методические рекомендации № 38. М. 2009. С. 5-8.
5. Брызжикова Т.С. Этиологические особенности и клинико-иммунологические проявления современной герпетической инфекции. Автореф. дис. канд. мед. наук. С.-Пб. 1995.
6. Вотяков В.И., Коломеец А.Г. Патогенез и терапия персистентных инфекций, протекающих с синдромами иммунодефицитов. *Клиническая медицина*. 1992. № 5. С. 29-36.
7. Прилепская В.Н. Герпетическая инфекция и репродуктивное здоровье. *Гинекология*. 2007. Экстравыпуск. С. 5-7.
8. Арестова И.М. Клиническое значение герпесвирусной инфекции при беременности. Автореф. дис.канд. мед. наук. Минск. 1993.
9. Атаева Г.Б. Особенности течения беременности и родов у женщин с гени-

тальным герпесом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 1992.

10. Никонов А.П. Генитальный герпес и беременность. Неизвестная эпидемия: герпес. Смоленск. 1997. С. 84-92.
11. Кудашев Н.И. Клинико-диагностические аспекты внутриутробной герпесвирусной инфекции у новорожденных. *Вестн. акуш. и гинекол.* 1993. № 1-2. С. 5-12.
12. Зайцева З.С., Тютюнник В.Л., Домченко О.В. Патоморфологические изменения в плаценте при генитальной герпетической инфекции. *Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов*. 1999. № 1. 23 с.
13. Марков И.С. Современная лабораторная диагностика TORCH- инфекций у женщин детородного возраста, беременных и детей. *Здоровье женщины*. Смоленск. 1997. С. 62-74.
14. Давлятова Н.П. Клиника и диагностика атипичных форм генитального герпеса. Автореф. дис.канд. мед. наук. М. 1993.
15. Иванова Л.А., Мартынова В.Н., Чешик С.Г. и др. Диагностика различных форм цитомегаловирусной инфекции с помощью определения специфических антител класса IgM, JgG методом иммунофлюоресценции: Сб. науч. трудов. М. 1990. С. 77-81.
16. Исаков В.А., Борисова В.В. Лабораторная диагностика герпесвирусных инфекций. Неизвестная эпидемия: герпес. Смоленск. 1997. С. 20-31.
17. Гладько В.В., Аковбян В.А., Масюкова С.А., и др. Клинико-эпидемиологические аспекты и современные рекомендации по лечению генитального герпеса. *Воен. мед. журн.* 2002. № 12. С. 32-38.
18. Исаков В.А., Сельков С.А., Мошетьова Л.К., Чернакова Г.М. Современная терапия герпесвирусных инфекций. Руководство для врачей. С.-Пб. 2004. 168 с.
19. Нестеренко В.Г., Бехало В.А., Ловенецкий А.Н. Клиника, лечение и лабораторная диагностика герпесвирусных заболеваний человека: Руководство для врачей. М. 1998. 46 с.
20. Краснополский В.И., Федорова М.В. и соавт. Прогностические критерии и алгоритм интерферонорегулирующей терапии при вирусных и бактериальных инфекциях у беременных и новорожденных: метод. рек. М.: Медицина, 2000. С. 18.
21. Агеев С.А. Предгравидарная подготовка и ее влияние на течение и исход беременности при хронических инфекциях. Автореф. дис.канд. мед. наук. М. 2006. 24 с.
22. Орджоникидзе Н.В., Марченко В.А., Тютюнник В.Л. Генитальный герпес (этиология, патогенез, клиника, планирование беременности). *Акушерство и гинекология*. 2004. № 3. С. 61-63.
23. Тюник В.Л. Эффективность подготовки и планирования беременности у женщин с инфекциями. *Акушерство и гинекология*. 2004. № 4. С. 33-37.