

С.В. ПАВЛОВИЧ^{1,2}, Н.М. НАЗАРОВА¹¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

ГЕНИТАЛЬНЫЙ ГЕРПЕС У ЖЕНЩИН

ВНЕ И ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Ежегодно генитальным герпесом (ГГ) заболевает около 500 тыс. человек. В России заболеваемость ГГ в 2015 г. составила 13,5 случая на 100 тыс. населения. Согласно данным ВОЗ (2015), вирусом простого герпеса инфицированы 67% населения. В многочисленных исследованиях на общей популяции показано, что женщины инфицируются чаще, чем мужчины, при одинаковом количестве половых партнеров в течение жизни, и самая высокая заболеваемость ГГ регистрируется в возрастной группе 20–29 лет, а второй пик заболеваемости приходится на возраст 35–40 лет [1–3].

Ключевые слова: генитальный герпес, предгравидарная подготовка, беременность, активированная глицирризиновая кислота.

S.V. PAVLOVICH^{1,2}, N.M. NAZAROVA¹¹ Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow² Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

GENITAL HERPES IN WOMEN DURING AND OUTSIDE OF PREGNANCY

Annually, about 500 thousand people get new genital herpes (GH) infections. The incidence of GH in Russia was 13.5 cases per 100 thousand people in 2015. According to the WHO (2015), 67% of population is infected with herpes simplex virus. The numerous studies in general population showed that women were infected more often than men with the same number of sexual partners during life, and the highest incidence of GH was recorded in the age group between 20 and 29 years, and the second peak incidence was recorded at the age of 35–40 years [1–3].

Keywords: genital herpes, pre-conceptional preparation, pregnancy, active glycyrrhizic acid.

Возбудителем генитального герпеса (ГГ) является вирус простого герпеса (ВПГ), облигатный внутриклеточный паразит, принадлежащий к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *L-Herpesviridae*, виду ВПГ. Данный вирус обладает пантропизмом (дерматонейротропный), т. е. способностью присоединяться к клеткам кожи, слизистых оболочек, центральной и периферической нервной системы, печени, эндотелию сосудов, клеткам крови: Т-лимфоцитам, тромбоцитам, эритроцитам [4].

При изучении большого количества штаммов вируса были выделены 2 основные антигенные группы этих возбудителей: ВПГ 1 типа и ВПГ 2 типа, которые незначительно различаются по вирулентности и патогенности. ВПГ 1 типа преимущественно инфицирует слизистую оболочку полости рта, и его распространение при заболевании полового тракта происходит преимущественно генитально-оральным путем, тогда как ВПГ 2 типа обладает большей тропностью к слизистой оболочке гениталий.

В основе патогенеза ГГ лежит универсальный для всех герпесвирусов механизм развития латентной инфекции в чувствительных ганглиях вегетативной нервной системы. На пути трансформации от внешнего везикулярного элемента к нервным клеткам регионарного ганглия герпес-вирусы трансформируются в безоболочечные частицы. Под воздействием триггерных факторов (стрессовые ситуации, иммунодефицитные состояния и др.) происходит реактивация вируса и манифестация заболевания.

По клиническим проявлениям различают герпетическую инфекцию половых органов и мочеполового тракта (герпетический вагинит, цервицит, уретрит, цистит) и гер-

петическую инфекцию перианальных кожных покровов и прямой кишки [5].

В зависимости от частоты обострений выделяют 3 степени тяжести ГГ: тяжелое течение – ремиссия от нескольких дней до 6 нед. (в год 6 или более рецидивов), средней тяжести – от 2 до 3 мес. (до 4 рецидивов в год), легкое течение – ремиссия не менее 4 мес. У 20% больных наблюдаются 6 и более рецидивов ГГ в год. По данным Л.А. Марченко и соавт., типичные формы ГГ встречаются в 20% случаев, атипичные формы – в 60%, бессимптомные – в 20% [6].

Клинические проявления атипичных форм ГГ могут быть в виде гиперемии и отека кожных покровов и/или слизистых оболочек в области поражения при отсутствии патологических высыпаний, рецидивирующих трещин слизистой оболочки вульвы, самостоятельная эпителизация которых возможна через 4–5 дней; единичных или множественных везикул с геморрагическим содержанием (геморрагическая форма), очагом поражения в виде зудящего пятна или папулы при отсутствии везикулезных элементов (абортивная форма), кратковременных поверхностных трещин на слизистой оболочке наружных половых органов, сопровождающихся незначительным зудом. Эти обстоятельства необходимо учитывать при планировании беременности в связи с определенной вероятностью развития во время беременности осложнений ВПГ-инфекции.

Клинические проявления в случае первичного эпизода ГГ наиболее выражены, инкубационный период продолжается от 10 дней до 2–3 нед. Местным проявлениям могут предшествовать симптомы интоксикации: повыше-

ние температуры тела, недомогание, мышечные, суставные, головные боли. Часто отмечается регионарный лимфаденит.

Местные проявления при типичной форме характеризуются появлением отечной эритемы различной степени интенсивности. На фоне эритемы быстро появляются сгруппированные везикулы диаметром до 3–4 мм с серозным содержимым, число таких элементов варьирует от единичных до нескольких десятков. Через несколько дней содержимое пузырьков мутнеет, они вскрываются и образуют эрозии, которые эпителизируются без образования рубцов. Высыпания чаще локализуются на половых губах, слизистой влагалища, шейки матки, преддверия влагалища, на коже промежности. Длительность высыпаний в среднем составляет 10–14 дней, но без лечения может удлиниться до 1 мес. Период вирусывыделения продолжается от 11 до 30 дней после заживления всех элементов [6, 7].

Развитие первичного ГГ во время беременности характеризуется высоким риском инфицирования плода, составляющим от 40% до 75% случаев. Первичный эпизод ГГ у беременных женщин может явиться причиной выкидыша в I–II триместрах, внутриутробной гибели плода, спровоцировать преждевременные роды, формирование пороков развития плода (микроцефалия, гидроцефалия).

При рецидивирующей форме ГГ выраженность клинических проявлений, как правило, меньше, чем при первичном эпизоде, симптомы интоксикации отсутствуют или неярко выражены. Высыпания продолжаются в среднем от 3 до 9 дней. Около половины больных за 2 дня до появления высыпаний отмечают продромальные симптомы в виде покалывания, жжения, зуда, чувства дискомфорта, возможно формирование боли по ходу седалищных нервов или тазовая невралгия. К факторам риска рецидивирования ГГ относятся: стресс, переутомление, менструация, половой акт, иммуносупрессивные заболевания [6].

При атипичной форме ГГ специфические проявления инфекции скрыты симптомами сопутствующих заболеваний. Так, клиническими критериями диагностики атипичной формы являются: стойкие выделения из половых путей (85%), упорная вульводиния (78%), тазовый ганглионеврит (29%) [5]. Атипичная форма ГГ вызывает наибольшее число ошибок в постановке диагноза, поэтому проведение лабораторной диагностики герпеса во всех сомнительных клинических случаях обязательно.

Обследование при ГГ и подозрении на него включает в себя:

- осмотр наружных половых органов и гинекологический осмотр;
- пальпацию паховых лимфоузлов;
- вульвоскопию, вагиноскопию, кольпоскопию, перинеоскопию, аноскопию (при помощи кольпоскопа);
- обследование на ИППП, в т. ч. ВПГ-1, ВПГ-2 (с использованием метода ПЦР);
- анализ крови на выявление герпес-специфических антител (IgM, IgG);
- обследование на вирус папилломы человека.

При атипичных формах заболевания, а также с целью дифференциальной диагностики рекомендуется исследование содержимого везикул, смывов с тканей и органов, мазков-отпечатков, соскобов, биологических жидкостей и секретов организма молекулярно-биологическими методами. Обнаружение ДНК ВПГ методом ПЦР в реальном времени – предпочтительный метод диагностики. Забор материала для выявления ВПГ необходимо производить из цервикального канала и/или очагов герпетического поражения. Положительный результат анализа свидетельствует о наличии ГГ. В случае отрицательного результата у больных с подозрением на ГГ забор материала на ПЦР-диагностику ВПГ следует производить 3 раза с интервалом в 1 мес. Частота выделения вируса у женщин может зависеть от фазы менструального цикла. Более чем у 70% пациенток, страдающих ГГ, обследование на ВПГ в начале менструального цикла позволяет правильно поставить диагноз.

В соответствии с многочисленными рекомендациями (в т. ч. CDC, 2015) в качестве лекарственных препаратов для лечения ГГ должны использоваться пероральные аналоги нуклеозидов (ацикловир, валацикловир, фамцикловир) в виде эпизодической или супрессивной терапии [8]. Ациклические нуклеозиды (аналоги нуклеозидов) специфически встраиваются в вирусные ДНК, обрывают процесс репликации вирусов и препятствуют образованию новых вирусов. Длительность, интенсивность и требуемый объем лечения больных ГГ определяются клинической формой, стадией и тяжестью течения процесса. Возможность проведения противовирусной терапии должна рассматриваться во всех случаях постановки диагноза генитальной герпесвирусной инфекции – наряду с системной терапией целесообразно использование местного лечения [7–11].

Одним из современных противовирусных средств для местного применения, в т. ч. в качестве профилактики рецидивов заболевания, является Спрей Эпиген Интим. В состав препарата входит активированная глицирризиновая кислота – вещество, получаемое путем экстракции из растительного сырья (корня солодки), которая оказывает комплексное противовирусное, иммуностимулирующее, противовоспалительное, противозудное и регенерирующее действие.

Механизм действия активированной глицирризиновой кислоты связан с ее способностью индуцировать синтез собственных (эндогенных) интерферонов. При применении Спрея Эпиген Интим отмечаются уменьшение уровня иммуноглобулина G и повышение уровня иммуноглобулинов M и A. Прямое противовирусное действие активированной глицирризиновой кислоты обусловлено нарушением репликации вирусов на ранних стадиях, а также выходом вириона из капсида, что препятствует проникновению вируса в клетки и останавливает распространение инфекции.

Спрей Эпиген Интим стимулирует клеточные и гуморальные факторы иммунитета, оказывает выраженное противовоспалительное действие. Активный компонент препарата замедляет высвобождение кининов и синтез провоспалительных цитокинов в очаге воспаления, спо-

способствует быстрому восстановлению слизистой оболочки. Системная абсорбция активированной глицирризиновой кислоты незначительна. После местного применения в плазме крови активный компонент определяется в следовых количествах. Согласно проведенным исследованиям, применение активированной глицирризиновой кислоты возможно в период беременности, в т. ч. в качестве предгравидарной подготовки у пациенток с вирусными инфекциями (ГГ, папилломавирусная инфекция) [12].

Планирование беременности возможно при отсутствии рецидивов ГГ в период предгравидарной подготовки, нормоценозе влагалища, отсутствии вирусного ДНК ВПГ-1 и ВПГ-2 в половом тракте по данным ПЦР, достаточном титре типоспецифических противогерпетических антител и отсутствии рецидивов ГГ у полового партнера.

Многочисленные наблюдения показывают, что применение ацикловира во время беременности не вызывает развития пороков и дефектов плода, при этом препарат накапливается в амниотической жидкости. Лечение показано только при первичном эпизоде заболевания в последние 4 нед. беременности: ацикловир рекомендуется в дозе 400 мг 2 р/сут на протяжении 5–10 дней. Такая тактика снижает риск возникновения рецидива заболевания [10, 11, 13, 14].

Со срока 36–37 нед. беременности до родоразрешения проводится лечение по подозрению: ацикловир 400 мг 2 р/сут [8, 9]. В качестве профилактики неонатального герпеса рекомендуется планировать кесарево сечение беременным, у которых первичный эпизод ГГ возник после 34-й нед. беременности, т. к. в этом случае существует значительный риск вирусовыделения и инфицирования плода во время родов [8].

Применение этиологически обоснованной системной противовирусной терапии на фоне патогенетически обоснованной терапии активированной глицирризиновой кислотой (Спрей Эпиген Интим) в предгравидарном периоде при рецидивирующем ГГ позволило повысить клинко-микробиологическую и иммунологическую эффективность терапии [15]. В группе пациенток, получавших дополнительно к системной терапии ацикловиром активированную глицирризиновую кислоту (Спрей Эпиген Интим 0,1%) 5 р/сут в течение 14 дней в предгравидарном периоде и дополнительно 2–3 р/сут по 5 дней ежемесячно с 22 нед. беременности без дополнительной системной терапии, отмечалось существенное снижение частоты обострения ГГ во время беременности. В исследовании было отмечено, что в ряде случаев симптоматика заболевания во время беременности купировалась после дополнительной монотерапии Спреем Эпиген Интим при применении 2 р/сут в течение 10 дней [15].

В исследовании, проведенном Н.В. Башмаковой и соавт., при рецидивирующей герпетической инфекции во время беременности использовали внутривенное введение человеческого иммуноглобулина по 25 мл (три введения на курс лечения) и местную терапию активированной глицирризиновой кислотой (Спрей Эпиген Интим) в течение 10 дней в области высыпаний. Курс лечения проводили дважды во II и III триместрах беременности. При

Пока другие лечат,
мы им помогаем*

Эпиген
Интим



СПРЕЙ для наружного и местного применения 0,1%

Действующее вещество – глицирризиновая кислота активированная

Форма выпуска: флаконы 60 мл и 15 мл



К действующему веществу **высококочувствительны даже мутантные штаммы вирусов**, резистентные к ацикловиру

Разрешен к применению во время беременности и лактации



Укомплектован **специальной вагинальной насадкой** для равномерного орошения влагалища и шейки матки

Реклама

СПРЕЙ Эпиген Интим – местный иммуностимулирующий препарат с тройным противовирусным действием

Произведено по заказу «Хемигруп Франс С.А.», Франция для ООО «Инвар», Россия

* В составе комплексной терапии

www.epigen.ru

www.invar.ru

бессимптомном носительстве ВПГ применяли активированную глицирризиновую кислоту вагинально 2 р/сут в течение 10 дней, в последующем курс лечения повторяли за 3–4 нед. до родов во избежание рецидивов инфекции. Авторами отмечено, что при обследовании беременных после лечения выявлены снижение случаев вирусовыделения из образцов соскоба из цервикального канала и осадка мочи, а также отсутствие нарастания титров специфических IgM и G. Дифференцированная тактика позволила снизить количество рецидивов и случаев кесарева сечения в связи с ГГ. Авторами также отмечено, что при бессимптомном вирусоносительстве и отсутствии у беременной клинических (морфологических) проявлений ВПГ-инфекции Спрей Эпиген Интим можно применять как самостоятельное местное лечение [16].

Аналогичные данные получены Е.П. Шевцовой и соавт. при применении Спрея Эпиген Интим у беременных с рецидивирующим ГГ. Авторами отмечены улучшение клинической картины заболевания, снижение количества осложнений в родах и существенное уменьшение коли-

чества патологических состояний и малых аномалий у новорожденных [17].

Таким образом, ГГ занимает одно из ведущих мест в структуре ИППП, что связано с пожизненной персистенцией вируса в организме инфицированных, полиморфизмом клинических проявлений герпетической инфекции, высоким процентом формирования рецидивирующих форм течения заболевания. Планирование беременности возможно при отсутствии рецидивов ГГ в период предгравидарной подготовки. Возможность проведения противовирусной терапии должна рассматриваться во всех случаях постановки диагноза генитальной герпесвирусной инфекции. При этом в целом ряде исследований показано повышение эффективности системной терапии на фоне местного лечения заболевания с использованием препарата активированной глицирризиновой кислоты – Спрея Эпиген Интим.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Документ ВОЗ. Глобальная стратегия профилактики инфекций, передаваемых половым путем, и борьбы с ними 2006–2015 гг. М., 2007. /WHO document. The Global Strategy for the Prevention and Control of Sexually Transmitted Infections 2006–2015 M., 2007.
2. ВОЗ. Информационный бюллетень. 2013, 110. /WHO. Fact sheet. 2013, 110
3. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи (статистические материалы). М., 2016, с. 99. www.mednet.ru. /Resources and activities of medical dermatological organizations. Incidence of sexually transmitted infections, contagious skin diseases and skin diseases (statistical materials). M., 2016, p. 99. www.mednet.ru.
4. Modi S, Van L, Gewirtzman A et al. Single-day treatment for orolabial and genital herpes: a brief review of pathogenesis and pharmacology. *Ther Clin Ris Man*, 2008, 4(2): 409–417.
5. Bartlett BL, Tyring SK, Fife K et al. Famciclovir treatment options for patients with frequent outbreaks of recurrent genital herpes: The RELIEF trial. *J Clin Virol*, 2008, 43: 190–195.
6. Марченко Л.А., Лушкова И.П., Шуршалина А.В. Лечение больных с рецидивирующим генитальным герпесом. *Вопр. гин. акуш. и перинатологии*, 2004, 6: 90–93. /Marchenko LA, Lushkova IP, Shurshalina AV. Treatment of patients with recurrent genital herpes. *Vopr. Gin. Acush. I Perinatologii*, 2004, 6: 90–93.
7. Cernik C, Gallina K, Brodell RT. The treatment of herpes simplex infections: an evidence-based review. *Arch Int Med*, 2008, 168(11): 1137–1144.
8. CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR Recomm Rep*, 2015, 64(3): 27–32.
9. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология. 2015. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. С. 655–664. /Federal clinical guidelines. Dermatovenereology. 2015. Skin diseases. Sexually transmitted infections. 5th Ed., revised and enlarged. M.: Delovoi Express, 2016. p. 655–664.
10. Пател Р., Алдерсон С., Геретти А. и др. Европейское руководство по ведению больных генитальным герпесом (2010 г.). *Эффективная фармакотерапия (акушерство и гинекология)*. 2012, 2: 4–15. /Patel R, Alderson S, Geretti A, et al. European guidelines for the management of patients with genital herpes (2010). *Effektivnaya Farmakoterapiya (Akusherstvo i Ginekologiya)*. 2012, 2: 4–15.
11. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. Клин. рекомендации. М., 2012: 20–24. /Management of patients with sexually transmitted infections and urogenital infections. *Klin.Rekomendatsii*. M., 2012: 20–24.
12. Шуршалина А.В., Кречетова Л.В., Зиганшина М.М., Сухих Г.Т. Локальное действие эпиген интим спрея (глицирризиновая кислота) при вирусных инфекциях половых органов. *Акушерство и гинекология*, 2009, 3: 1–4. /Shurshalina AV, Krechetova LV, Ziganshina MM, Sukhikh GT. Local effect of epigen intim spray (glycyrrhizic acid) in viral infections of genital organs. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2009, 3: 1–4.
13. Кузьмин В.Н. Современный взгляд на клиническое течение, диагностику и терапию генитального герпеса у женщин. *Лечащий врач*, 2009, 3: 42–47. /Kuzmin VN. Modern view on the clinical course, diagnosis and therapy of genital herpes in women. *Lechashchii Vrach*, 2009, 3: 42–47.
14. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Cent Dis Control Prev*, 2010, 20–25.
15. Булгакова В.П. Оценка эффективности применения эпигена в комплексной предгравидарной подготовке женщин, больных рецидивирующим генитальным герпесом. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2010, 3: 46–55. /Bulgakova VP. Evaluation of the effectiveness of the use of epigen in the complex pre-conceptional training of women with recurrent genital herpes. *Rossiyskiy Vestnik Akushera-Ginekologa*, 2010, 3: 46–55.
16. Башмакова Н.В., Моторнюк Ю.И., Зильбер Н.А. Проблемы диагностики и терапии генитального герпеса при беременности (предварительное сообщение). *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2007, 5: 71–74. /Bashmakova NV, Motornyuk Yul, Zilber NA. Problems of diagnosis and therapy of genital herpes during pregnancy (preliminary report). *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2007, 5: 71–74.
17. Шевцова Е.П., Красильникова М.О., Жебрун Е.В., Мызгин А.В. Опыт применения препарата Эпиген интим спрей в акушерской практике. *Ремедиум-Приволжье*, 2005. /Shevtsova E, Krasilnikova MO, Zhebrun EV, Mysgin AV. Experience in using Epigen intim spray in obstetric practice. *Remedium-Privolzhye*, 2005

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Назарова Нисо Мирзоевна – д.м.н., ведущий научный сотрудник, научно-поликлиническое отделение ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Павлович Станислав Владиславович – к.м.н., доцент, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России