

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО
РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ**

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
«МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ»**

МОНИТОРИНГ БЕРЕМЕННЫХ С ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ СЕМЕЙСТВА ГЕРПЕСА

МЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

**РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУЧНО - ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ ИМ. Н.Ф. ГАМАЛЕН**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО
РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
«МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ»

**МОНИТОРИНГ БЕРЕМЕННЫХ С ВИРУСНЫМИ
ИНФЕКЦИЯМИ СЕМЕЙСТВА ГЕРПЕСА**

Медицинская технология

Москва 2006

АННОТАЦИЯ

Технология ведения беременных с герпес-вирусной инфекцией заключается в дифференцированном подходе к формированию программ противовирусной посиндромной терапии, родоразрешению, ведению раннего неонатального и послеродового периодов с использованием разработанного алгоритма оценки данных анамнеза, лабораторно-инструментального обследования, определения групп риска на внутриутробную инфекцию. Использование данного мониторинга позволяет оценить особенности течения и стадию инфекционного процесса у беременных с вирусными инфекциями семейства герпеса, снизить общую частоту внутриутробной инфекции более чем в 3 раза, в том числе тяжелых ее форм (внутриутробная пневмония, сепсис) - с 26,7% до 5,2%, уменьшить частоту перинатальной патологии неинфекционного генеза (ЗВУР, хроническая гипоксия, асфиксия при рождении, нарушения мозгового кровообращения) с 25% до 11,3 %.

Технология предназначена для акушеров-гинекологов, неонатологов, женских консультаций, родильных домов, перинатальных центров, центров планирования семьи и репродукции.

Разработчик - Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии.

Авторы: чл.-корр РАМН, проф., д.м.н. В.И. Краснопольский, д.м.н. Т.Г. Тареева, проф. д.б.н. В.В. Малиновская, д.м.н. И.О. Шугинин, к.м.н А.В. Микаелян, к.м.н. И.Г. Никольская, к.м.н. А.В. Федотова, к.м.н. А.А. Ефанов, к.м.н. Т.С. Будыкина, к.м.н. И.И. Бочарова, к.м.н С.А. Витушко врач К.Г. Минасян, врач Е.В. Бахрех, аспирант Е.Н. Ломакина.

Рецензенты:

зав. кафедрой акушерства и гинекологии РУДН, доктор мед.наук, профессор В.Е. Радзинский;

главный научный сотрудник педиатрической клиники МОНИКИ, профессор кафедры педиатрии ФУВ, доктор мед.наук Н.И. Урсова.

ВВЕДЕНИЕ

Удельный вес инфекционных заболеваний в общей патологии человека по-прежнему велик, составляя не менее 70% от всех заболеваний, регистрируемых в популяции. По мнению иммунологов, резко сокращается биологический буфер, который существовал в «общении» человека с вирусами и создавался благодаря сосуществованию человека и бактерий. Общепризнанным является факт роста числа вирусных заболеваний, среди которых все большую актуальность приобретают болезни, обусловленные вирусами семейства герпеса (генитальный герпес, лабиальный герпес, цитомегалия, опоясывающий лишай, ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз и т.д.) .

Характерной особенностью всех герпесвирусов является тропизм к эпителиальным и нервным клеткам, способность к персистенции и латенции в организме человека. Вирусы способны непрерывно или циклично размножаться (реплицироваться) в клетках тропных тканей, что создает постоянную угрозу развития инфекционного процесса.

Герпес-вирусная инфекция у беременных занимает особое место среди причин перинатальной заболеваемости и смертности. В ряде случаев эти инфекции способны определять состояние здоровья детей в первые годы жизни и даже приводить к инвалидизации. Острые (первичные) герпесвирусные инфекции, несмотря на относительно низкую частоту у беременных, как правило, осложняются формированием первичной плацентарной недостаточности, бласто- и эмбриофетопатиями, потерей плода или развитием тяжелых врожденных инфекций с поражением центральной нервной системы. Персистирующие (непервичные) инфекции сопряжены с нарушением неспецифической резистентности организма, формированием аутоиммунного компонента воспалительного процесса, который в условиях гестационного иммунитета приводит к персистенции аутоантител, развитию нарушений гемостатического гомеостаза, фетоплацентарной недостаточности, внутриутробной инфекции.

Предлагаемая усовершенствованная медицинская технология основана на собственном многолетнем клиническом опыте, ретроспективном обобщении и проспективном изучении клинико-микробиологических аспектов герпесвирусных инфекций, основных факторов материнского иммунного го-

МОНИТОРИНГ БЕРЕМЕННЫХ С ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ СЕМЕЙСТВА ГЕРПЕСА

меостаза (в первую очередь, в вопросах аутоиммунных процессов), неспецифической резистентности организма пациенток и их новорожденных. Вышеуказанное позволяет формировать унифицированные клинико-иммунологические подходы к мониторингу беременных и их новорожденных при инфекциях семейства герпеса.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Беременные с выявленной герпес-вирусной инфекцией.

Беременные группы риска по развитию внутриутробной герпес-вирусной инфекции (рецидивы вульвовагинальной инфекции, воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе, неуточненные инфекционно-воспалительные заболевания, сопровождающиеся увеличением лимфоузлов, лимфоцитозом в клиническом анализе крови, синдром потери плода в анамнезе, осложнения настоящей беременности - перманентная угроза прерывания беременности, клинико-лабораторные симптомы ВУИ) .

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Индивидуальная непереносимость рекомендованных лекарственных препаратов.

МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

1. Стандартное оборудование и реактивы клинико-диагностической и бактериологической лабораторий.
2. Анализатор биохимический «Clin Check Plus» , рег.№ 2000/442 (Италия).
3. Автоанализатор биохимический BIOMEX 2000, рег.№ 2000/254 (США).

МОНИТОРИНГ БЕРЕМЕННЫХ С ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ СЕМЕЙСТВА ГЕРПЕСА

4. Анализатор ионоселективный с расходными материалами к нему, включая реагенты, рег. № 98/967 (Финляндия).
5. Анализатор иммуноферментный автоматический, рег. № 29/07010201/2437-01 (Россия), № 2001/1222 (Финляндия).
6. Система ультразвуковая диагностическая, рег. № 2000/527 (США), рег. № 2000/293 (Япония).
7. Набор реагентов для выявления ДНК вируса простого герпеса 1 и 2 типа методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), рег. № 29/24060799/1065-00 (Россия).
8. Набор реагентов для выявления ДНК цитомегаловируса человека методом ПЦР, рег. № 29/24060799/1064-00 (Россия).
9. Набор реактивов для экспресс-диагностики аутоиммунных заболеваний, рег. № 2001/427 (Германия).
10. Набор реактивов для хемилюминисцентной и иммуноферментной диагностики вирусных и бактериальных инфекций, рег. № 98/842 (Германия).
11. Набор диагностический Векто ВПГ- Jg G-стрип, рег. № 001914/01-2002 (Россия).
12. Наборы диагностические: Векто-ЦМВ Jg G-стрип, рег. № 000378/01-2001 (Россия) или АмплиСекс Цитомегаловирус-500, рег. № 001635/01-2002 или ЦМВ Jg A/Jg m/Ig G, рег. № 97/930 (Германия).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ:

антибиотики и антисептики:

- амоксициллин/клавуланат, порошок для приготовления суспензии 156 25 мг/5 мл внутривенно, рег. № 012124/03-2000 (Словения); или аугментин [амоксициллин, клавуланат калия], порошок для внутривенного введения 500 мг, 100 мг рег. № 015030/03-2003 (Великобритания);

МОНИТОРИНГ БЕРЕМЕННЫХ С ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ СЕМЕЙСТВА ГЕРПЕСА

- цефуроксим [цефуксим], порошок для инъекций 250, 750 мг, рег. № 012537/01-2000 (Индия);
- нетромицин [нетилмицин], раствор для инъекций 50, 200 мг - 2 мл, рег. № 013564/01-2001 (Бельгия).

Иммуномодулирующие препараты:

- виферон 150000 МЕ, 500 000 МЕ, суппозитории ректальные рег. № 000017/01-2000, (Россия);
- виферон мазь 40 000 МЕ, рег. № 001142/01-2002 (Россия);
- иммуноглобулин нормальный человеческий для внутривенного введения 10, 25, 50 мл, рег. № 94/161/259 (Россия).

Эубиотики:

- бифидумбактерин, порошок для применения внутрь 5 доз, рег. № 91/175/11 (Россия);
- лактобактерин, лиофилизат для приема внутрь 3,5 доз, рег. № 001923/01-2002 (Россия);
- ацилакт в свечах, суппозитории вагинальные, рег. № 97/276/2 (Россия).

Вазоактивные препараты, дезагреганты и антиагреганты:

- курантил [дипиридамол], драже 25 мг, рег. № 008698 (Германия);
- ксантинола никотинат, таблетки 150 мг, рег. № 83/914/11 (Россия);
- аспирин-кардио [ацетилсалициловая кислота], таблетки 100, 300 мг (блистеры), рег. № 015400/01 (Германия);
- магния сульфат, 25% раствор для инъекций - 5, 10 мл, рег. № 001826/01-2002 (Россия);
- магне В6, таблетки 48 мг/5 мг, рег. № 013203/01-2001 (Франция);
- гепарин [гепарин натрий], 5000 ЕД/мл, 25000 МЕ - 5 мл для инъекций, рег. №002077/01-2003 (Россия); рег. № 12508/01-2000 (Россия).

МОНИТОРИНГ БЕРЕМЕННЫХ С ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ СЕМЕЙСТВА ГЕРПЕСА

Витамины и антиоксиданты:

- эссенциале-форте, раствор 250 мг - 5 мл; капс. - 300 мг, рег. № 010124 (Германия);
- актовегин, раствор для инъекций 40 мг/мл - 2, 5, 10 мл, рег. № 014635/04 (Австрия);
- кокарбоксилаза, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения и внутримышечного введения 25, 50 мг - 2 мл, рег. № 94/81/11 (Россия).

Ноотропные средства:

- пикамилон [никотиноил гамма-аминомасляная кислота], рег. № 93/59/2 (Россия);
- хофитол, раствор для инъекций 100 мг - 5 мл, рег. № 013320/03-2002 (Франция);
- кальция пантотенат, таблетки 100 мг, рег. № 73/941/36 (Россия);
- рибофлавина мононуклеотид, раствор 1% - 1 мл, рег. № 73/941/30 (Россия);
- липоевая кислота, таблетки, покрытые оболочкой 12, 28 мг, рег. № 68/837/36 (Россия).

Кортикостероидные гормоны:

- преднизолон, раствор для инъекций 30 мг/2 мл, рег. № 002692/01-2003 (Россия);
- метипред [метилпреднизолон] лиофилизат для внутривенного и внутримышечного введения 250 мг/ 4 мл, рег. № 015709/02 (Финляндия);

Противовирусные препараты:

- ацикловир, таблетки 0,2 г, рег. № 001471/01-2002 (Россия);
- валтрекс [валацикловир], таблетки, покрытые оболочкой 0,5 г, рег. №015441/01 (Польша);

МОНИТОРИНГ БЕРЕМЕННЫХ С ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ СЕМЕЙСТВА ГЕРПЕСА

- цитотект, раствор для внутривенного введения 10, 20 мл (амп.), рег № 013228/01-2001 (Германия);
- ацикловир, мазь 5%, тубы 2, 3, 5, 10 г, рег. № 99/363/3 (Россия).

Токолитики:

- гинипрал [гексопреналин], раствор для внутривенного введения 10 мкг/2 мл, рег. № 015664/01 (Австрия).

Растворы для инфузий:

- натрия хлорид, изотонический раствор 0,9% - 200, 400 мл, рег. № 001306/01-2002 (Россия);
- глюкоза [декстроза], раствор 5% - 200, 400 мл, рег. № 001862/01-2002 (Россия).

ОПИСАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Мониторинг беременных с вирусными инфекциями семейства герпеса осуществляется поэтапно по следующей схеме:

- оценка анамнестических данных у беременных группы риска;
- формирование групп риска, подлежащих обследованию на инфекции семейства герпеса;
- уточнение клинических форм заболеваний, вызванных вирусами семейства герпеса у беременных;
- диагностика и контроль за течением инфекционного процесса, интерпретация полученных результатов.
- определение показаний для прерывания беременности;
- формирование программ противовирусной и посиндромной терапии в период беременности;

МОНИТОРИНГ БЕРЕМЕННЫХ С ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ СЕМЕЙСТВА ГЕРПЕСА

- выбор способа родоразрешения и ведения послеродового периода у пациенток с вирусными инфекциями семейства герпеса;
- ведение неонатального периода.

I. Алгоритм оценки анамнестических данных у беременных группы риска

Общая клиническая оценка течения предыдущих беременностей и родов:

- характер и гестационные сроки возникновения осложнений;
- использования лекарственных препаратов (токолитики, антиагреганты, внутривенные иммуноглобулины) и их эффективность;
- исход беременности;
- течение послеродового (послеабортного) периода, осложнения, рекомендации по обследованию.
- особенности данных, полученных при лабораторном обследовании (анамнез);
- данные УЗИ, гормональных методов исследования, генетической консультации (биопсия хориона, кордоцентез) с указанием сроков гестации;
- лабораторная оценка течения инфекционного процесса: микроскопия влагалищных мазков, бактериологическое исследование материала, полученного из очагов инфекции, данные специфической диагностики герпес-вирусных инфекций (ПЦР, культуральный метод, ИФА в динамике, проводилась ли оценка avidности IgG-антител);
- анализ данных патоморфологического исследования последа, абортного материала, материала, полученного при повторных выскабливаниях, аутопсии;
- ретроспективная оценка состояния ребенка в катамнезе первого года жизни.

II. Формирование групп риска, подлежащих обследованию для выявления герпес-вирусных инфекций

1. Синдром потери плода в анамнезе.
2. Рецидивы вульвовагинальной инфекции (бактериальный вагиноз, влагалищный кандидоз, неспецифический вагинит).
3. Неуточненные инфекционно-воспалительные заболевания, сопровождающиеся увеличением лимфоузлов, лимфоцитозом в клиническом анализе крови, повторяющиеся высыпания на коже и слизистых (в первую очередь в области половых органов), эрозивный вульвовагинит.
4. Воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе.
5. Осложнения настоящей беременности: перманентная угроза прерывания беременности, клинко-лабораторные симптомы внутриутробной инфекции (ВУИ) - многоводие, фетоплацентарная недостаточность (ФПН), гипоксия плода, утолщение и диффузные изменения в плаценте, расширение межворсинчатых пространств, изменения в тканях и органах плода (гепато-спленомегалия, кальцификаты, кисты сосудистых сплетений боковых желудочков или вещества головного мозга, вентрикуломегалия, гиперэхогенный кишечник и др.).

III. Клинические формы заболевания, вызванные вирусами герпеса у беременных

Заболевания, вызванные альфа-вирусами

ВПГ-1-инфекция (вирус простого герпеса 1-го типа).

Первичная инфекция: ОРЗ, гингивостоматит, афтозный стоматит, первичный лабиальный герпес, генитальный герпес - типичные высыпания на слизистых оболочках и коже наружных половых органов, атипичные формы (редко), энцефалит (редко).

Реактивация инфекции: орофациальный герпес, рецидивирующий генитальный герпес, редкие формы (эзофагит, гепатит, энцефалит).

ВПГ-2-инфекция (вирус простого герпеса 2-го типа).

Первичная инфекция (2,3% среди беременных, инфицированных ВПГ-2): генитальный герпес (типичные высыпания на коже и слизистых оболочках наружных половых органов, атипичные проявления - преимущественно зудящая форма), первично латентная инфекция, менингоэнцефалит.

Реактивация инфекции (37%): генитальный герпес (типичная форма, бессимптомное и атипичное течение), кожно-слизистая форма, редкие формы (менингит, энцефалит).

Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 3-го типа (вирус *varicella zoster*)

Первичная инфекция: ветряная оспа (7:10 000 беременных), возможно осложненное течение с развитием пневмонии, энцефалита.

Реактивация: опоясывающий лишай (0,5-3:10 000 беременных).

Заболевания, вызванные бета-вирусами

Цитомегаловирусная инфекция - ЦМВИ (вирус герпеса человека 5-го типа)

Первичная инфекция (2,6% среди беременных, инфицированных вирусом): гетерофильнонегативный мононуклеоз, субклиническая инфекция, ОРВИ-подобный синдром с лимфоаденопатией.

Реактивация: ретинит, ОРВИ-подобное течение, субклиническое течение и редкие формы (пневмония, колит, холангит, нарушение функции костного мозга).

Заболевания, вызванные гамма-вирусом

Эпштейна-Барр вирусная инфекция - ЭПБВ (вирус герпеса человека 4-го типа).

Первичная инфекция: инфекционный мононуклеоз (редко - 1:10 000 родов), эрозивно-язвенный вульвовагинит.

Реактивация: иннапаратные формы (сочетаются с ЦМВ-, ВПГ-инфекциями).

Важной клинико-лабораторной особенностью этих инфекций у беременных является их сопряженность с формированием аутоиммунных процессов. Волчаночный антикоагулянт обнаруживается у 15,9% беременных, антитела к хорионическому гонадотропину - у 57,4%. Антитела к суммарным фосфолипидам, коллагену, а также ревматоидный фактор выявляются у 37-62%, в половине этих случаев сохраняется персистенция антител в течение беременности. На долю наблюдений с реактивацией ЦМВ- и ВПГ-инфекций приходится соответственно 42,1 и 41,1% случаев с идентифицированными аутоиммунными процессами. В общей сложности $\frac{3}{4}$ наблюдений с аутоиммунными процессами сопряжено с реактивацией той или иной вирусной инфекции. Выявление указанных аутоантител при латентном и персистентном течении вирусных инфекций в 91,3% случаев связано с репродуктивными потерями в анамнезе.

IV. Диагностика и контроль за течением инфекционного процесса, интерпретация полученных результатов

Основные направления диагностики инфекций, вызванных вирусами герпеса

1. Выявление непосредственного возбудителя заболеваний (вируса) либо его антигенов.

Лабораторные методы выявления вируса, его геномов или антигенов.

• вирусологические методы:

- а) культуральный метод; преимущество - высокая специфичность выявления реплицирующихся вирусов, недостаток - трудоемкость, длительность выполнения анализа;
- б) модифицированный, так называемый быстрый культуральный метод - длительность выполнения 2-3 сут. Недостаток - меньшая чувствительность по сравнению с культуральным; недостаток - дороговизна

МОНИТОРИНГ БЕРЕМЕННЫХ С ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ СЕМЕЙСТВА ГЕРПЕСА

применения, недостаточная специфичность из-за морфологического сходства ряда возбудителей;

- метод иммунофлуоресценции (возможны варианты определения тех антигенов, которые выявляются только в период репликации вирусов);
 - методы выявления вирусных геномов (индикация нуклеиновых кислот):
 - а) классический метод - гибридизация ДНК, возможна полуколичественная оценка;
 - б) полимеразная цепная реакция (ПЦР); преимущество - высокая чувствительность, специфичность, быстрота; недостаток - нельзя оценить факт репликации.
2. Выявление маркеров специфического иммунного ответа на внедрение вирусного агента в макроорганизм.

Для выявления маркеров специфического иммунного ответа используются следующие серологические реакции: реакция нейтрализации, реакция торможения гемагглютинации (детекция антител только против гемагглютининов вирусов), латекс-агглютинация, реакция связывания комплемента (выявление связанных с комплементом антител, определение принадлежности антител к классам иммуноглобулинов невозможно), радиоиммунологический анализ, иммунный блоттинг, реакция прямой иммунофлуоресценции (выявление специфических антител в биоптатах тканей).

Для использования в широкой клинической практике наиболее информативен метод иммуноферментного анализа (ИФА), преимуществами которого являются высокая специфичность, быстрота выполнения, возможность количественного определения и принадлежности антител к классу иммуноглобулинов, возможность определения индекса avidности антител.

Авидность - характеристика скорости и прочности связывания антигена с антителом. В начале иммунного ответа avidность иммуноглобулина G низкая. Это характеризует остроту вирусного процесса. Чем выше avidность IgG-антител, тем больше прошло времени со времени первичной инфекции.

Выполнение указанных пунктов позволяет получить ответы на вопросы:

МОНИТОРИНГ БЕРЕМЕННЫХ С ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ СЕМЕЙСТВА ГЕРПЕСА

- а) являются ли клинические проявления, осложнения беременности отражением инфекционного вирусного процесса;
- б) являются ли факторы акушерского и гинекологического анамнеза следствием перенесенного или текущего до настоящего времени вирусного процесса;
- в) какова стадия вирусной инфекции (острая - первичная, реактивация - обострение, персистенция, латенция).

Комплексное обследование беременных группы риска проводится при первом посещении пациенткой врача и через 2-4 нед после первого исследования для уточнения варианта течения инфекции. Вопрос об обследовании в 28-32 нед пациенток с клинико-лабораторными симптомами ВУИ (цель - оптимизация антенатальной терапии) и перед родоразрешением (цель - оптимизация тактики неонатолога) решается индивидуально.

Интерпретация полученных результатов

Латентное течение: вирусемия не определяется, возможно определение антигена (методом ДНК-гибридизации или ПЦР при отрицательном культуральном исследовании) в локусе предполагаемого инфекционного поражения (например, в цервикальном канале). Определяются специфические высокоавидные IgG-антитела, титры которых не нарастают при повторном исследовании через 2-4 нед.

Персистирующее течение: вирусемии нет, определяется антиген в локусе предполагаемого воздействия вируса, титр высокоавидных IgG-антител нарастает.

Реактивация инфекции: определяется вирусемия, антиген в локусе воспаления, возможно выявление IgM, титр высокоавидных IgG-антител нарастает.

Первичная инфекция: выявляется вирусемия, антиген в зоне поражения вирусом, IgM определяется, IgG низкоавидные, титр антител нарастает.

Герпес-вирусные инфекции у беременных ассоциированы с нарушением колонизационной резистентности организма, проявляющейся дисбактериозами различной локализации, рецидивами вульвовагинальной инфекции.

В связи с этим особое внимание уделяется диагностике сопутствующих бактериальных инфекций, которая включает:

- микроскопию вагинального мазка,
- культуральное исследование влагалищных выделений с определением качественной и количественных характеристик микробных колонизаций, включая аэробную, анаэробную флору и нормальные лактобактерии,
- исследование содержимого цервикального канала с целью выявления хламидий (ПЦР + культуральный метод), микоплазм (культуральный метод с количественной оценкой) и уреоплазм (культуральный метод с количественной оценкой).

Данные исследования проводятся при первом посещении пациенткой врача, через 3 нед после этиотропной терапии сопутствующих бактериальных инфекций, при клинических рецидивах вульвовагинальной инфекции, при доношенной беременности.

Интерпретация полученных данных обследования важна для определения тактики ведения беременности, решения вопроса о возможности пролонгирования беременности или целесообразности ее прерывания при высоком риске формирования эмбрио- или фетопатий, развития тяжелых форм внутриутробной инфекции, которые могут привести в будущем к инвалидизации ребенка.

При курации беременных с герпес-вирусными инфекциями важно понимать характер патологического воздействия микроорганизмов на разных этапах гестации. Различают бласто-, эмбрио- и фетопатии (ранние и поздние).

Известно, что чем в более ранние сроки беременности отмечено внедрение инфекции, тем менее выражено специфическое ее действие. Бластопатии (с 0-го по 14-й день гестации), как правило, кончаются гибелью

зародыша или формированием системной патологии, сходной с генетическим заболеванием.

Для эмбриопатии (15-75-й день гестации) характерны развитие первичной плацентарной недостаточности, формирование истинных пороков развития, значительная частота самопроизвольного прерывания беременности.

Формирование ранней фетопатии (в течение 76-180 дней) сопряжено с развитием фетоплацентарной недостаточности с превалированием генерализованного воспаления. В ответ на повреждающее действие инфекции возникает разрастание стромы органов плода (мезенхимоз), возможен исход в фиброз с формированием так называемых ложных пороков развития.

В сроке гестации более 180 дней возникают поздние фетопатии, характеризующиеся присоединением к альтеративно-продуктивному компоненту воспаления экссудативной реакции и микроциркуляторных нарушений. Только при поздних фетопатиях возможно рождение детей с клиническими проявлениями внутриутробной инфекции (гепатит, энцефалит, пневмония, кардит и т.д.).

V. Показания к прерыванию беременности

В I триместре беременность прерывают в случае выявления эмбриопатий при УЗИ. При обнаружении несомненных лабораторных признаков первичной инфекции проводится индивидуальное консультирование, целью которого является информирование пациентки о том, что риск формирования эмбриофетопатии и развития врожденных инфекций превышает 50%. Решается вопрос о прерывании беременности на данном сроке или выполнении кордоцентеза во II триместре беременности для уточнения диагноза внутриутробной инфекции.

Прерывание беременности во II триместре осуществляют при выявлении пороков развития плода при УЗИ. Методом выбора при прерывании беременности является амниоцентез с интраамниальным введением простагландинов F_{2a}.

В случае выявления специфических антител класса IgM в пуповинной крови, полученной методом кордоцентеза, обсуждается вопрос о прерывании беременности с учетом высокого риска развития врожденной инфекции или пролонгирования беременности на фоне комплексной терапии.

Во всех случаях проводится медико-генетическое консультирование.

VI. Формирование программ противовирусной и посиндромной терапии в период беременности

Нарушение функционирования системы интерферона как важнейшего фактора неспецифической резистентности организма у беременных с инфекциями, вызванными вирусами герпеса, коррелиция с активностью инфекционного процесса, акушерскими и перинатальными осложнениями обосновывают необходимость проведения интерферонкорректирующей терапии. Указанное направление лечения с использованием виферона выполняет функции базисной противовирусной и иммунокорректирующей терапии.

На основании многолетних клинических исследований разработаны детальные схемы применения препарата в зависимости от этиологии и варианта течения инфекционного процесса, эффективность и безопасность которого доказана при комплексном динамическом мониторинге (УЗИ, гормоны ФПК, клиническое наблюдение, наблюдение за новорожденными и детьми в возрасте до 10 лет).

ВПГ-инфекция

Типичная форма генитального герпеса

В 28-30 нед назначают виферон-2 по 1 свече через 12 ч (20 свечей), затем по 1 свече через 12 ч 2 раза в неделю (10 свечей)

или:

по 1 свече через 12 ч (10 свечей) 2 раза в сутки через сутки,

по 1 свече 2 раза в сутки через сутки (10 свечей),

по 1 свече 2 раза в сутки дважды в неделю (10 свечей).

Представленная схема виферонотерапии является основным противовирусным курсом. В указанном режиме виферон повторно назначается в 34-36 нед беременности при клинико-лабораторных симптомах внутриутробной инфекции или при непрерывных рецидивах герпеса.

Затем назначают виферон-1 по свече каждые 12 ч (10 свечей на курс) через каждые 2-4 нед (профилактические стабилизирующие курсы); при наличии маркеров аутоиммунных процессов используется виферон-2.

По индивидуальным показаниям (отягощенный акушерский анамнез, осложненное течение беременности) виферон назначают со II триместра при динамическом исследовании интерферонового и иммунного статуса, оценке гормональной функции ФПК, под тщательным клиническим контролем.

Из противовирусных препаратов базисным является синтетический ациклический пуриновый нуклеозид - ацикловир. Несмотря на недоказанность тератогенного и эмбриотоксического эффектов, назначение ацикловира беременным, страдающим генитальным герпесом, целесообразно ограничить следующими показаниями: первичный генитальный герпес; рецидивирующий генитальный герпес, типичная форма, сопровождающаяся нарушением общего состояния; генитальный герпес в сочетании с перманентной угрозой прерывания беременности или симптомами ВУИ. Ацикловир назначают по 200 мг 5 раз в день в течение 5 дней, валацикловир - по 500 мг 2 раза в день 5 дней в период рецидива, т.е. в режиме эпизодической терапии.

Вопрос о более длительном применении этих препаратов (в том числе в режиме супрессивной терапии с 36 нед беременности до родов) решается индивидуально. Режим супрессивной терапии включает назначение ацикловира по 400 мг 2 раза в день, валацикловира по 500 мг 2 раза в день.

Локальная терапия: виферон в виде мази наносят тонким слоем на область герпетических высыпаний 4-5 раз в сутки до окончания рецидива в любом сроке гестации.

Атипичная форма генитального герпеса

Основной противовирусный курс виферонотерапии назначают в 28-30 нед беременности при наличии лабораторного подтверждения персистенции

МОНИТОРИНГ БЕРЕМЕННЫХ С ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ СЕМЕЙСТВА ГЕРПЕСА

или активации герпесвируса (выделении антигена культуральным и/или ПЦР-методом в цервикальном канале, моче в сочетании с ростом уровня антител класса IgG или выявлении IgM-антител.

Проводят профилактические курсы с использованием виферона-1: по 1 свече 2 раза в сутки (по 10 свечей через каждые 4 нед).

Локальная терапия с применением виферона в виде мази используется при доказанной персистенции герпесвируса при наличии цервицита, кольпита.

Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения используется при любой форме генитального герпеса в случае первичной (острой) инфекции или первой манифестации непервичного генитального герпеса, симптомах ВУИ за 4-6 нед до предполагаемого срока родов.

В остальных случаях при назначении иммуноглобулина ожидаемая польза должна превышать риск возможных осложнений (аллергическая и пирогенная реакции, выработка антител - антииммуноглобулинов, обострение инфекции). Применяют 50 мл IgG внутривенно капельно через день, на курс 150 мл.

Орофациальный герпес

При орофациальном герпесе с частыми (не менее одного рецидива в 1-2 мес) рецидивами и общими инфекционными проявлениями (субфебрилитет, лимфоаденопатия, миалгия и т.д.) тактика аналогична таковой при генитальном герпесе.

При редких рецидивах (не чаще 1 раза в 4 мес) назначают виферон-2 по 1 свече 2 раза в день (10 свечей в режиме эпизодической терапии во время рецидива). Во всех случаях следует применять виферон в виде мази в качестве перманентной лекарственной терапии 4-5 раз в сутки.

Цитомегаловирусная инфекция

Тактика виферонотерапии аналогична лечению атипичной формы генитального герпеса.

При оценке фактора персистенции ЦМВ у пациенток с заболеваниями почек (хронический пиелонефрит), в том числе вторичные его формы на фоне

урологических заболеваний, аномалий развития, а также при наличии гломерулонефрита особое внимание уделяют исследованию осадка мочи (выделение антигена).

Следует указать, что эффективность применения ацикловира для лечения ЦМВ-инфекции не доказана, поэтому рекомендовать его как препарат выбора в настоящее время необоснованно.

Иммуноглобулин для внутривенного введения используют в случае первичной (острой) ЦМВ-инфекции или клинико-лабораторных симптомах ВУИ, сопровождающихся поражениями внутренних органов плода (вентрикуломегалия, патология почек, гепатоспленомегалия, кальцинаты в сосудистых сплетениях желудочков головного мозга и т.д.), если нет показаний к прерыванию беременности. Схема применения препарата аналогична таковой при герпетической инфекции.

Инфекция, вызванная вирусом *varicella/zoster*

Первичная инфекция проявляется, как правило, ветряной оспой.

Лечение вифероном проводят по схеме:

виферон-2 по 1 свече 2 раза в день (на курс 20 свечей), затем по 1 свече 2 раза в день 2 раза в неделю - при заболевании матери в последний месяц беременности. В остальных случаях требуется индивидуальный подход.

При реактивации (опоясывающем лишае) назначают виферон-2 по схеме:

- по 1 свече через 12 ч (20 свечей), затем по 1 свече через 12 ч 2 раза в неделю (10 свечей).

При выраженном общем инфекционном синдроме и значительном поражении назначают ацикловир по 200 мг 5 раз в день или валацикловир по 500 мг 2 раза в день, курс заканчивают через 3 сут после подсыхания кожных элементов. Сочетание ацикловира и виферонотерапии позволяет избежать рекомендуемой при данной инфекции дозы ацикловира 2000-4000 мг/сут и ограничиться дозой 1000 мг.

Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр

Акушеры встречаются с инаппарантными формами, преимущественно у пациенток с аутоиммунными процессами и смешанной герпес-вирусной инфекцией.

Виферонотерапия проводится теми же курсами, как при ЦМВИ с профилактическими курсами приема виферона-2.

В комплекс лечения, наряду с виферонотерапией, назначают препараты лактофлоры в виде бифидум-бактерина или лактобактерина не менее 15 доз в сутки длительностью 2 нед, ацилакт или лактобактерин вагинально. При клинических симптомах кишечного дисбактериоза, сопутствующем бактериальном вагинозе или влагалищном кандидозе с рецидивирующим течением показано микробиологическое исследование флоры желудочно-кишечного тракта с последующей индивидуальной коррекцией.

Плазмаферез при инфекциях, вызванных вирусами герпеса, применяют при клинико-лабораторных симптомах внутриутробной инфекции, сопутствующих аутоиммунных нарушениях (персистенция волчаночного антикоагулянта, суммарных антифосфолипидных антител, антител к двуспиральной ДНК, кардиолипину), признаках хронического ДВС-синдрома (повышение уровня растворимых мономеров фибрина, выявляемого при положительном этаноловом или протаминсульфатном тесте, в сочетании с хронометрической гиперкоагуляцией: укорочение времени свертывания, времени рекальцификации или активированного частичного тромбопластинового времени).

Профилактика и лечение плацентарной недостаточности у беременных с герпес-вирусными инфекциями

Ввиду многофакторности воздействия возбудителей герпес-вирусных инфекций на фетоплацентарный комплекс (повреждение плаценты в результате непосредственного влияния возбудителя, воздействия аутоиммунного процесса и развития хронического ДВС-синдрома с формированием тромбозов и инфарктов плаценты), приводящего к нарушению основных функций плаценты, корригирующая терапия также должна быть комплексной и включать, помимо лечения основного инфекционного процесса, препараты, дей-

ствие которых направлено на нормализацию кровотока в сосудистом русле фетоплацентарного комплекса путем снижения коагуляционного потенциала крови, ликвидацию сосудистого спазма, воздействие на метаболические процессы с целью улучшения гормональной, трофической функции плаценты.

Профилактику плацентарной недостаточности проводят в сроки гестации, наиболее опасные в связи с возможным срывом гормональной функции ФПК (в 12-16, 22-24, 32-34 нед).

Лечение плацентарной недостаточности продолжается 4-6 нед, при этом половина курса лечения проводится в условиях стационара. Предпочтение отдают внутривенному струйному или капельному введению комплекса препаратов. Особое внимание уделяют формированию программы медикаментозной терапии плацентарной недостаточности с учетом лабораторных проявлений ВУИ.

Медикаментозная поддержка фетоплацентарного комплекса должна быть направлена на нормализацию гемодинамики ФПК. С этой целью проводится:

1. Спазмолитическая и токолитическая терапия (сульфат магния по 20-30 мл 25% раствора внутривенно капельно в изотоническом растворе натрия хлорида, магне В6 по 2 таблетки 3 раза в день, гинипрал по 0,25-0,5 мг 3-6 раз в день не менее 2 нед). Длительность лечения определяется клиническим эффектом.
2. Лечение, направленное на нормализацию агрегатного состояния крови, включающее назначение вазоактивных препаратов, антиагрегантов, антикоагулянтов (ксантинола никотинат 0,15 г 3 раза в день в течение 3 нед или по 6-10 мл 15% раствора внутривенно капельно в 5% растворе глюкозы или в изотоническом растворе натрия хлорида; курантил 25-50 мг 3 раза в день в течение 3 нед или аспирин-кардио 50-100 мг перорально однократно в сутки в течение 2-3 нед. Контроль проводится путем оценки спонтанной и индуцированной (АДФ, коллаген) агрегации тромбоцитов; гепарин назначают по 20-25 тыс ЕД/сут (300 ЕД/кг массы тела в сутки) подкожно (4 инъекции) или по 12,5-25 тыс. ЕД ингаляционно 2 раза в сутки.

К преимуществам ингаляционного применения гепарина относятся:

- а) отсутствие коагуляционных осложнений (кровотечения, тромбозы, тромбоцитопения);
- б) отсутствие инъекционных осложнений (абсцессы, гематомы, некрозы);
- в) возможность длительного (в том числе в амбулаторных условиях) применения;
- г) отсутствие необходимости в тщательном коагулологическом мониторинге.

Контроль за эффективностью и безопасностью антикоагулянтной терапии проводится по результатам определения времени рекальцификации или активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), которое не должно превышать более чем в 2 раза показатели нормы перед введением очередной дозы препарата.

3. Терапия, корригирующая метаболизм: мембраностабилизаторы (эссенциале-форте по 2 капсуле 3 раза в день не менее 3 нед перорально, по 5-10 мл внутривенно на аутокрови в течение 5-7 дней.

При выраженных проявлениях плацентарной недостаточности начинают с внутривенного введения препарата; актовегин по 5-20 мл внутривенно в 200-500 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида или по 200 мг в день перорально (доза и длительность применения зависят от степени плацентарной недостаточности и клинического эффекта); пикамилон внутривенно капельно медленно 2-4 мл 5-10% раствора в 200 мл 5% раствора глюкозы 2 раза в день или по 1-2 таблетки 3 раза в день (доза препарата зависит от выраженности и характера проявлений плацентарной недостаточности).

4. Гормональная терапия: глюкокортикостероиды с целью иммуносупрессии при аутоиммунных процессах (метипред по 4-8 мг 1 раз в день после завтрака или преднизолон 5-10 мг). Показания и суточные дозы определяются активностью антител к фосфолипидам, в том числе волчаночному антикоагулянту, антител к ХГЧ. Сравнительный анализ абсолютного и относительного содержания Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и натуральных

киллеров у беременных, получавших и не получавших указанную терапию, не позволил выявить достоверной разницы, что свидетельствует о достаточной безопасности использования указанного компонента терапии при вирусных инфекциях. При потребности в более высоких дозах глюкокортикоидов (10 мг преднизолонa в сутки и более) проводится плазмаферез.

VII. Основные особенности родоразрешения и ведения послеродового периода у пациенток с герпес-вирусными инфекциями

1. Принимая во внимание высокий перинатальный риск, а также значительную частоту тяжелых акушерских осложнений и экстрагенитальной патологии, целесообразно проведение программированного родоразрешения, которое предполагает активное ведение родов, своевременную профилактику и коррекцию аномалий родовой деятельности, адекватное обезболивание, введение средств, улучшающих маточно-плацентарный кровоток, на фоне мониторингового контроля за характером родовой деятельности и сердцебиением плода.

При наличии симптомов внутриутробной инфекции, а также при развитии спонтанной родовой деятельности на фоне острого (обострения хронического) инфекционно-воспалительного заболевания в родах проводят антибиотикотерапию.

2. Вопрос о кесаревом сечении решается индивидуально с учетом степени нарушения функции фетоплацентарного комплекса, адаптационных возможностей плода, характера инфекционного процесса, риска тяжелого интранатального инфекционного поражения плода при родах через естественные родовые пути. Показания к абдоминальному родоразрешению расширяют у беременных с перинатальными потерями в анамнезе, при наличии плацентарной недостаточности и хронической гипоксии плода с истощением адаптационных резервов, а также при отдельных формах генитального герпеса (первичный генитальный герпес или первая манифестация непервичного генитального герпеса за 1 мес до родов и менее).

Абдоминальное родоразрешение осуществляют на фоне периоперационной антибиотикопрофилактики. Препаратом выбора для профилактики послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений является амоксициллин/клавуланат. Этот же препарат применяется в родах при появлении клинических признаков инфекции.

Послеродовой период у пациенток с инфекциями, выявляемыми вирусами герпеса, характеризуется следующими особенностями.

Репликативные формы герпетической инфекции выявляются у 52-67% родильниц с первых суток пуэрперия (антигенемия ВПГ-1 диагностируется в 58%, ВПГ-2 - в 53%, ЦМВ - в 67%). Специфические проявления активации вирусного процесса выявляются лишь в 18% случаев в виде типичных рецидивов ВПГ-инфекции на 1-3-и сутки послеродового периода.

Снижение интерферогенеза в первые сутки послеродового периода (сывороточный и спонтанный интерферон - 4 МЕ/мл, способность лейкоцитов к продукции α -интерферона снижена до 16 МЕ/мл, γ -интерферона - до 8 МЕ/мл) сменяется активацией функционирования системы интерферона (сывороточный и спонтанный интерферон - 4 МЕ/мл, способность лейкоцитов к продукции α -интерферона 32 МЕ/мл, γ -интерферона - 16 МЕ/мл) к 4-5-м суткам послеродового периода у пациенток, родивших детей без признаков ВУИ и физиологическом течении пуэрперия. Характерным признаком интерферогенеза у родильниц, дети которых родились с малыми формами ВУИ (везикулопустулез, конъюнктивит и др.), а послеродовой период осложнился субинволюцией матки, является отсутствие динамики показателей интерферонового статуса в течение первых 5 дней пуэрперия. У пациенток, родивших детей с тяжелыми формами ВУИ (пневмония, сепсис, энцефалит), отмечается дальнейшее угнетение интерферогенеза, преимущественно за счет γ -функции (способность лейкоцитов к продукции γ -интерферона 4 МЕ/мл). Аналогичные изменения наблюдаются у больных с эндометритом как при типичном, так и при стертом его течении. В последнем случае динамика интерферонового статуса может служить ранним диагностическим критерием.

Алгоритм применения виферона в послеродовом периоде:

- а) у пациенток, родивших детей с малыми формами ВУИ, а также с признаками субинволюции матки в комплексе лечения применяют виферон-1 2 раза в сутки в течение 10 дней;
- б) у пациенток, родивших детей с тяжелыми формами ВУИ или развитием послеродовых инфекционно-воспалительных заболеваний, применяют виферон-2 в течение 10 дней, далее 2 раза в сутки 2 раза в неделю (на курс 30 свечей);
- в) в случае проведения антибиотикопрофилактики по акушерским показаниям (влагалищные родоразрешающие операции, ручное обследование стенок полости матки, безводный промежуток более 12 ч, родоразрешение на фоне текущего инфекционного процесса, рождение ребенка с тяжелыми формами ВУИ) лечение дополняют назначением виферона-2 по той же схеме (30 свечей на курс).

VIII. Неонатальный период: клиническое течение, тактика ведения

При наличии у матери инфекции, вызванной вирусами герпеса, осложненное течение периода ранней адаптации отмечается более чем у половины новорожденных, внутриутробная инфекция преимущественно бактериальной этиологии диагностируется у каждого третьего ребенка, из них примерно с равной частотой в виде тяжелых форм с системной воспалительной реакцией (пневмония, менингоэнцефалит, энтероколит, сепсис) и в виде локальных инфекционных процессов (пиодермия, конъюнктивит, ринит, омфалит); с проявлениями ЗВУР или морфофункциональной незрелости рождается каждый пятый ребенок, в состоянии асфиксии - каждый четвертый, органические дисплазии (мозга, почек) выявляются у 9% новорожденных. На первом месяце жизни более чем у половины новорожденных (51%) диагностируются инфекционно-воспалительные заболевания, развившиеся постнатально.

Неонатальный герпес выявляется у 1,7% новорожденных, родившихся у матерей с герпетической инфекцией, врожденная цитомегаловирусная инфекция отмечается у 1% (в популяции врожденная цитомегаловирусная ин-

фекция составляет от 0,2 до 2,5%, неонатальный герпес - от 1: 2500 до 1: 60 000 живорожденных).

У здоровых новорожденных частота обсеменения аэробной флорой (в основном, в виде эпидермального стафилококка) не превышает 5%, вирусы герпеса выделяются в 8% (ЦМВ) - 10% (ВПГ) случаев. У детей с неинфекционной патологией несколько чаще выявляется аэробная грамположительная микрофлора и в 2 раза чаще, чем у здоровых - ЦМВ и ВПГ, что подтверждает их этиологическую значимость при формировании патологических изменений в ЦНС (паравентрикулярные кисты, изменения в паренхиме мозга и стенках мозговых сосудов). При локальных инфекционных процессах превалирует грамположительная микробная флора, представленная в основном различными видами стафилококка, а возбудителями тяжелых форм внутриутробной инфекции являются грамотрицательные энтеробактерии. Контаминация вирусами герпеса при этой патологии достигает 60%.

Реализация внутриутробной инфекции в неонатальном периоде зависит не только от степени контаминации вирусными или микробными агентами, но и от состояния факторов естественной резистентности и иммунитета новорожденного. Противовирусную защиту осуществляют различные иммунные факторы, включая цитотоксические Т-лимфоциты, естественные киллеры, гуморальный иммунитет, фагоциты и цитокины.

Состояние иммунитета новорожденных, родившихся у матерей с герпес-вирусной инфекцией, характеризуется:

- смещением иммунного процесса в сторону пролиферации и нарушения дифференцировки клеток, что выражается в виде лимфопении, повышения уровня ранних предшественников Т- и В-лимфоцитов, снижения концентрации зрелых В-лимфоцитов в периферическом кровотоке;
- активацией Т-лимфоцитов с недостаточностью Th1-иммунного ответа, о чем свидетельствует снижение числа клеток-продуцентов ИЛ-2 и продукции α -интерферона при увеличении количества клеток, экспрессирующих рецепторы к ИЛ-2;
- нарушением представления антигена Т-лимфоцитам;

МОНИТОРИНГ БЕРЕМЕННЫХ С ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ СЕМЕЙСТВА ГЕРПЕСА

- снижением фагоцитирующей способности нейтрофилов при увеличении числа их незрелых форм;
- несостоятельностью гуморального звена иммунитета в виде снижения уровня IgG и повышения уровней IgA и IgM;
- активацией “первой линии” противовирусной защиты (увеличение числа естественных киллеров и повышение способности клеток к продукции α -интерферона) при значительном снижении числа цитотоксических Т-лимфоцитов.

Наиболее типичными клиническими проявлениями врожденной ЦМВИ являются тромбоцитопеническая пурпура, желтуха, гепатоспленомегалия, микроцефалия, гипотрофия, недоношенность, гепатит, энцефалит, хориоретинит. В части случаев течение ЦМВИ может быть бессимптомным, что не исключает в дальнейшем возможности инвалидизации ребенка.

Рождение ребенка с клиническими проявлениями врожденной ЦМВИ указывает на пренатальный характер инфицирования.

При интранатальном инфицировании характер течения заболевания определяется особенностями преморбидного состояния новорожденного (зрелость, доношенность, перинатальные поражения, степень выраженности функциональных изменений в период адаптации, сопутствующие заболевания и т.д.). Наиболее часто при этом отмечается интерстициальная пневмония, возможно развитие затяжной желтухи, гепатоспленомегалии, анемии.

В клинической картине неонатального герпеса выделяют 3 формы: локализованную с поражением кожи и слизистых оболочек рта и глаз; генерализованную, симптомы которой неспецифичны и напоминают неонатальный сепсис, и герпетическое поражение ЦНС (менингоэнцефалит, энцефалит).

Методы диагностики

1. Анализ анамнеза матери.
2. Клинический осмотр новорожденного с акцентом внимания на наличие типичных симптомокомплексов врожденной ЦМВИ и неонатального герпеса.

3. Дополнительные клинико-лабораторные и клинико-инструментальные методы (клинические и биохимические анализы крови и мочи, нейросонография, рентгенография органов грудной клетки, люмбальная пункция, бактериологическое исследование материала со слизистых оболочек и кожи в момент рождения и из очагов инфекции в момент ее возникновения, экспресс-диагностика с целью выявления вирусов герпеса любым из доступных методов) позволяют оценить состояние отдельных органов и степень вовлечения их в патологический процесс, установить наличие и массивность контаминации микробными и вирусными агентами.
4. Вирусная этиология заболевания должна быть подтверждена специальными лабораторными методами:
 - вирусологическое исследование с определением цитопатического эффекта;
 - выявление генома ЦМВ и ВПГ при помощи ДНК-гибридизации и ПЦР. В качестве материала для исследования может быть использована кровь или цереброспинальная жидкость; для подтверждения герпетической этиологии поражения кожи содержимое везикул или соскоба с эрозированных участков кожи можно исследовать прямым иммунофлюоресцентным методом для обнаружения антигена ВПГ;
 - серологическое исследование методом ИФА, для проведения которого и правильной трактовки результатов должны соблюдаться следующие правила:
 - а) серологическое обследование должно проводиться до введения препаратов крови;
 - б) серологическое обследование новорожденных и детей первых месяцев жизни должно проводиться с одновременным серологическим обследованием матерей.
 - в) серологическое обследование должно проводиться методом парных сывороток с интервалом 14-21 день, одним и тем же методом в одном и том же диагностическом учреждении.

Лечение инфекционных осложнений у новорожденных, родившихся у матерей с герпес-вирусной инфекцией, складывается из этиотропной, посиндромной и иммунокорректирующей составляющих.

Учитывая особенности контаминации новорожденных в зависимости от их клинического состояния, детям с проявлениями внутриутробной инфекции, назначают антибактериальную терапию. Препаратами выбора для стартовых схем антибиотикотерапии являются полусинтетические “защищенные” пенициллины (амокциллина клавуланат-аугментин по 30-40 мг/кг каждые 12 ч) или цефалоспорины второго поколения (цефуроксим-аксетин 50 мг/кг каждые 12 ч) для лечения малых форм инфекции и сочетание их или цефалоспоринов третьей генерации (цефатаксим 50 мг/кг каждые 12 ч) с аминогликозидами (нетромицин 6 мг/кг/сут) при тяжелых формах внутриутробной инфекции. В дальнейшем коррекция антибактериальной терапии проводится с учетом результатов индивидуального бактериологического исследования и антибиотикограммы.

Препаратом выбора для этиотропного лечения врожденной ЦМВИ является цитотект (специфический гипериммунный антицитомегаловирусный иммуноглобулин для внутривенного введения).

Скорость введения не более 5-7 мл/ч.

Режимы дозирования:

- 2 мл/кг/сут с введением через день (на курс 3-5 введений) или
- 4 мл/кг/сут введение в 1-й, 5-й и 9-й день терапии, в дальнейшем суточная доза снижается до 2 мл/кг/сут и вводится еще 1-3 раза с тем же интервалом.

Из-за высокой токсичности виростатических препаратов анти-ЦМВ-направленности (ганцикловир, фоскарнет) они не применяются для лечения неонатальной ЦМВИ.

При всех формах неонатальной герпетической инфекции показана специфическая противовирусная терапия, поскольку локализованная форма может предшествовать генерализации инфекции.

Независимо от формы инфекции применяют ацикловир в дозе 60 мг/кг/сут, разделенной на 3 введения путем медленной (в течение 1 ч) внутривенной инфузии (по 20 мл/кг каждые 8 ч). Энтеральное введение ацикловира у новорожденных может быть недостаточно эффективным.

Поддержание жизненно важных функций организма ребенка с тяжелыми формами внутриутробных инфекций проводится в соответствии с общими принципами интенсивной терапии.

Учитывая особенности становления иммунитета, высокую заболеваемость в неонатальном периоде, новорожденным от матерей со смешанной герпес-вирусной инфекцией проводят иммунокорректирующую терапию. Патогенетически обоснованной является заместительная коррекция препаратами иммуноглобулинов для внутривенного введения при наличии проявлений внутриутробной инфекции в тяжелой форме, разовая доза которых составляет 400 мг/кг/сут, проводится от 3 до 5 инфузий ежедневно или с интервалом 1-2 дня в зависимости от эффективности и переносимости препарата. В связи с особенностями интерфероногенеза и фагоцитоза, нарушением созревания лимфоцитов целесообразно применение препаратов интерферона, которые кроме противовирусного эффекта, усиления цитотоксичности и активации макрофагов оказывают иммуномодулирующее действие, участвуя в межклеточных взаимодействиях и процессах созревания иммунокомпетентных клеток.

При профилактике и терапии инфекционных осложнений у новорожденных целесообразно использование виферона в комплексе с антиоксидантами, который имеет ряд преимуществ по сравнению с другими препаратами интерферона.

Рекомендуется следующий алгоритм виферонотерапии у новорожденных с учетом этиологии и тяжести инфекционной патологии, особенностей интерферонового статуса и показателей иммунитета, фармакокинетики виферона.

1. При положительном антенатальном прогнозе на внутриутробную инфекцию применяется виферон-1 (150 000 МЕ) 2 раза в день в течение 5 дней.

2. При наличии малых форм внутриутробной инфекции, а также детям со ЗВУР и внутриутробной гипотрофией назначают виферон-1 2 раза в день в течение 10 дней.
3. При тяжелых формах внутриутробной инфекции и предполагаемой (или лабораторно подтвержденной) этиологической роли вирусов в развитии инфекции назначают виферон-2 (500 000 МЕ) 2 раза в день в течение 5 дней с последующим назначением виферона-1 2 раза в день в течение 5 дней.
4. В комплексной терапии герпетической и цитомегаловирусной инфекции применяют виферон-1 2 раза в день в течение 10 дней, затем по 2 свечи в день через день в течение 1-12 мес в зависимости от активности процесса.

Осложнений и побочных эффектов во время терапии вифероном не установлено, форма в виде ректальных суппозитория является наиболее удобной, так как не вызывает затруднений при введении, а быстрое всасывание препарата позволяет получить терапевтический эффект сразу после введения.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Медицинская технология разработана на основании материала, полученного при комплексном клиническом и лабораторном обследовании 576 пациенток и 302 новорожденных в режиме ретроспективного (285 пациенток) и проспективного наблюдения (291 пациентка).

Осуществление предложенного мониторинга позволило сформировать группы риска, осуществить алгоритм обследования беременных и провести комплекс лечебно-профилактических мероприятий. При этом был получен ряд положительных клинико-лабораторных эффектов.

Мониторинг показателей материнского иммунного гомеостаза позволил выявить положительную динамику в выработке иммуноглобулинов основных классов на фоне дифференцированной противовирусной иммунокорригирующей терапии. Так, увеличились концентрации иммуноглобулина G при

исходно сниженном уровне (с 7,9 до 11,5 г/л). При повышенном уровне иммуноглобулинов G дифференцированная иммунокоррекция приводила к снижению, а в ряде случаев к нормализации (30%) указанных сдвигов. Выявлено достоверное увеличение показателей фагоцитарной активности лейкоцитов, включая индекс завершенности фагоцитоза, и выраженный интерферонкорректирующий эффект, заключающийся в нормализации альфа-функции системы интерферона и повышении способности лимфоцитов к продукции γ -интерферона. Положительная динамика показателей интерферонового статуса сопровождалась снижением частоты репликативных форм ВПГ- и ЦМВ-инфекций с 79,3 до 45% и с 62,2 до 33,3% соответственно в ретроспективной и проспективной группах. Частота рецидивов генитального герпеса, преимущественно за счет типичной его формы, тяжелого и среднетяжелого течения, сократилась в 2 раза. Уменьшилась частота рецидивов бактериального вагиноза у беременных, инфицированных микоплазмами и уреоплазмами - с 51 до 28,8%.

Назначение препаратов-пробиотиков на фоне системной иммунокоррекции позволило повысить эффективность коррекции колонизационной резистентности организма за счет снижения степени колонизации влагалища условно-патогенными микроорганизмами на 53% и увеличения частоты колонизации лактобактериями на 28%, что значительно снизило риск интранатального инфицирования плода при родоразрешении через естественные родовые пути.

В целом снизилось общее число осложнений беременности, таких как угроза прерывания беременности с 62 до 31,9%; многоводия с 30,3 до 10%; маловодия с 28,4 до 9% и гестозов с 40 до 16,7%.

Клиническим эквивалентом положительной динамики материнского иммунного гомостаза на фоне проведения виферонотерапии явилось снижение перинатальных осложнений, частота которых была обратно пропорциональна количеству курсов виферона. Наиболее выраженная зависимость снижения тяжелых перинатальных осложнений как инфекционного, так и неинфекционного характера, получена в процессе анализа клинических наблюдений при наличии вирусно-вирусного компонента смешанных УГИ (см. таблицу).

МОНИТОРИНГ БЕРЕМЕННЫХ С ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ СЕМЕЙСТВА ГЕРПЕСА

Фактический материал, представленный в таблице, демонстрирует возможность снижения числа неинфекционных осложнений перинатального периода с 28,6 до 12%, тяжелых форм ВУИ с 19,0 до 8,0% и, одновременно, более чем двукратное увеличение частоты рождения здоровых детей.

Таблица.

Перинатальные осложнения у беременных с репликативными формами вирусно-вирусных инфекций семейства герпеса (ВПГ1, ВПГ2, ЦМВ) в зависимости от длительности виферонотерапии

Кличество курсов	Клинические группы					Всего
	I	II	III	IV	V	
0	10–23,8%	12–28,6%	6–14,3%	6–14,3%	8–19,0%	42
1	28–40,0%	14–20,0%	8–11,4%	8–11,4%	12–17,1%	70
2	26–41,9%	11–17,7%	11–17,7%	4–6,5%	10–16,1%	62
3	25–41,6%	9–15,0%	12–20,0%	5–8,3%	9–15,0%	60
4	10–38,5%	3–11,5%	5–19,2%	4–15,4%	4–15,4%	26
5	14–56,0%	3–12,0%	3–12,0%	3–12,0%	2–8,0%	25

I - здоровые, II - перинатальная патология без клинико-лабораторных проявлений ВУИ, III - TORCH-комплекс, IV - малые формы ВУИ, V - тяжелые формы ВУИ.

На фоне проведенной антенатальной иммунокоррекции у новорожденных отмечалось повышение стимулированной продукции лимфоцитами \square -интерферона, уровня Т-хелперов, числа клеток-продуцентов интерлейкина-2, что характеризовало нормализацию Th1 иммунного ответа. Кроме того, антенатальная иммунокоррекция уменьшала антигенную стимуляцию иммунитета у плода, что приводило к снижению количества естественных киллеров, а также уровней IgM и IgA в сыворотке крови.

Положительный клинический эффект антенатальной иммунокоррекции характеризовался снижением общего числа случаев внутриутробной инфекции более чем в 3 раза, в том числе тяжелых ее форм (внутриутробная пнев-

мония, сепсис) - с 26,7 до 5,2% , а также общего числа случаев перинатальной патологии неинфекционного генеза (ЗВУР, хроническая гипоксия, асфиксия при рождении, нарушения мозгового кровообращения) с 25 до 11,3%.

Положительное клинико-иммунологическое воздействие антенатальной иммунокоррекции на формирование иммунитета плода и новорожденного необходимо учитывать при разработке рациональных схем иммунокорригирующей терапии в раннем неонатальном периоде. Данная терапия не показана при условии удовлетворительного состояния новорожденного и полном курсе антенатальной иммунокоррекции с хорошим клинико-иммунологическим эффектом.

Использование виферонотерапии у новорожденных способствовало дифференцировке незрелых форм лимфоцитов и фагоцитов, повышению их функциональной активности, что приводило к стиханию воспалительного процесса и нормализации иммунологических реакций. Клинический эффект характеризовался снижением числа постнатальных инфекций с 51 до 23%, длительности инфекционно-воспалительного заболевания с 10,2 до 6,8 дня, число случаев использования антибиотиков с профилактической целью и при лечении малых форм инфекции с 58 до 17%.

Медико-социальная эффективность связана с улучшением состояния здоровья новорожденных и снижением частоты осложнений беременности, родов и послеродового периода.

Сокращение длительности пребывания пациенток в стационаре и частоты госпитализации за счет предупреждения гестационных осложнений позволяет оценить экономическую эффективность в виде снижения числа койко-дней в среднем на 7 на одну пациентку.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Милованов А.П.* Патология системы мать—плацента—плод. Руководство для врачей. М: Медицина 1998; 448.
2. *Малиновская В.В.* Виферон – новый противовирусный и иммуномодулирующий препарат. Лечащий врач №1, 1998; 34.
3. *Малиновская В.В.* Новый комплексный препарат Виферон и его применение в иммунореабилитации в педиатрической и акушерской практике. International Journal on Immunorehabilitation №10, 1998; 76.
4. *Малиновская В.В.* Новый отечественный комплексный препарат виферон и его применение в перинатологии и педиатрии при инфекционной патологии. Российский вестник перинатологии и педиатрии №3, 1999; 36.
5. *Тареева Т.Г., Федорова М.В., Федотова А.В.* Прогнозирование и профилактика внутриутробной инфекции плода у беременных, страдающих урогенитальными и бронхолегочными заболеваниями. Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов №4, 1999; 13.
6. *Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф.* Перинатальная инфекция. Практическое руководство. Ст-Петербург 2002; 352.
7. *Королюк А.М., Сбойганов В.Б.* Медицинская вирусология. Учебное пособие. Ст-Петербург 2002; 163.
8. *Ванькович Э.И.* Общая и медицинская эмбриология. Ст-Петербург: Фолиант 2003; 320.
9. *Каримова И.М.* Герпесвирусная инфекция. М: МИА 2004; 120.
10. *Белозеров В.С., Буланов В.И.* Болезни герпесвирусной группы. Элиста: Джонгар 2005; 64.

ООО «ФЕРОН»

123098, Москва, ул Гамалеи, 18, корп.А

Тел./факс: 193-3060, 193-4332, 193-55-58 (коды г.Москвы - 495 и 499)

E-mail: viferon@rol.ru www.viferon.su www.interferon.su



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

№ ФС-2006/ 223 -у от 14 августа 2006 г.
Действительно до 14 августа 2016 г.

Название медицинской технологии:

**Мониторинг беременных с вирусными инфекциями
семейства герпеса**

Аннотация:

Технология ведения беременных с герпес-вирусной инфекцией заключается в дифференцированном подходе к формированию программ противовирусной посиндромной терапии, родоразрешению, ведению раннего неонатального и послеродового периодов с использованием разработанного алгоритма оценки данных анамнеза, лабораторно-инструментального обследования, определения групп риска на внутриутробную инфекцию. Использование данного мониторинга позволяет оценить особенности течения и стадию инфекционного процесса у беременных с вирусными инфекциями семейства герпеса, снизить общую частоту внутриутробной инфекции более чем в 3 раза, в том числе тяжелых ее форм (внутриутробная пневмония, сепсис) – с 26,7% до 5,2%, уменьшить частоту перинатальной патологии неинфекционного генеза (задержка внутриутробного развития, хроническая гипоксия, асфиксия при рождении, нарушение мозгового кровообращения) с 25% до 11,3 %.

Показания, противопоказания и материально-техническое обеспечение изложены в приложении*.

Разработчик:

Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии.

(101000, Москва, ул. Покровка, 22-а).

Уровень/масштаб использования:

Женские консультации, родильные дома, перинатальные центры, центры планирования семьи и репродукции.

Медицинская технология предназначена для:

Врачей-акушеров-гинекологов, неонатологов.

Руководитель

(подпись, печать)



* Регистрационное удостоверение без приложения недействительно.

ПРИЛОЖЕНИЕ
К РЕГИСТРАЦИОННОМУ УДОСТОВЕРЕНИЮ

№ ФС-2006/ 223-у

от 14 августа 2006 г.

Название медицинской технологии:

**Мониторинг беременных с вирусными инфекциями
семейства герпеса**

Показания:

- Беременные с выявленной герпес-вирусной инфекцией;
- Беременные группы риска по развитию внутриутробной герпес-вирусной инфекции (решивши вульвовагинальную инфекцию, воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе, неуточненные инфекционно-воспалительные заболевания, сопровождающиеся увеличением лимфоузлов, лимфоцитозом в клиническом анализе крови, синдром потери плода в анамнезе, осложнения настоящей беременности: перманентная угроза прерывания беременности, клиничко-лабораторные симптомы внутриутробной инфекции).

Противопоказание:

Индивидуальная непереносимость рекомендованных лекарственных препаратов.

Материально-техническое обеспечение медицинской технологии:

- Стандартное оборудование и реактивы клинико-диагностической и бактериологической лабораторий; анализаторы: биохимический, рег. №№ 2000/442 (Италия), 2000/254 (США), ионоселективный рег. № 98/967 (Финляндия), иммуноферментный автоматический, рег. № 29/07010201/2437-01 (Россия), № 2001/1222 (Финляндия);
- Система ультразвуковая диагностическая, рег. № 2000/527 (США), рег. № 2000/293 (Япония);
- Наборы реагентов: для выявления ДНК вируса простого герпеса 1 и 2 типов методом ПЦР, рег. № 29/24060799/1065-00 (Россия); для выявления ДНК цитомегаловируса человека методом ПЦР, рег. № 29/24060799/1064-00 (Россия), для экспресс-диагностики аутоиммунных заболеваний, рег. № 2001/427 (Германия), для хемилуминесцентной и иммуноферментной диагностики вирусных и бактериальных инфекций, рег. № 98/842 (Германия); наборы диагностические: Векто ВПГ-1g G-стрип, рег. № 001914/01-2002 (Россия), рег. № 000378/01-2001 (Россия), АмплиСекс Цитомегаловирус-500, рег. № 001635/01-2002 или ЦМВ Jg A/Jg m/Jg G, рег. № 97/930 (Германия);
- Антибиотики и антисептики: амоксициллин клавулатат, augmentin цефуроксим, нетроминин; иммуномодулирующие препараты: виферон 150000 ME, 500 000 ME, суппозитории ректальные, рег. № 000017/01-2000 (Россия); виферон мазь 40 000 ME, рег. № 001142/01-2002 (Россия); иммуноглобулин нормальный человеческий для внутривенного введения 10, 25, 50 мл, рег. № 94/161/259 (Россия); зуботоники: бифидумбактерии, лактобактерия, ацилакт; вазоактивные препараты, дезагреганты и антиагреганты, курантил, каптоприл, никотинат, аспирип-кардио, магния сульфат, магне В6, гепарин.
- Витамины и антиоксиданты: эссенциале-форте, актовегин, кокарбоксилаза; ноотропные средства: пикамилон, хофитол, кальция пантотенат, рибофлавин, мононуклеотид, липоевая кислота, Кортикостероидные гормоны: преднизолон, метипред;
- Противовирусные препараты: ацикловир, валтрекс, валтрекс, ацикловир, мазь 5%;
- Токсикотики: гинипрал; Растворы для инфузий: иотатический раствор 0,9%, глюкоза (Декстроза).

Руководитель

